**ТАМРАЗОВА Анаит Варданович**
к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УДП РФ. Врач-дерматовенеролог Красногорского филиала ГБУЗ МО «МОККВД»

# Гель-крем EFFACLAR A.Z. Азелаиновая кислота для ухода за жирной кожей: механизмы действия, уникальная комбинация с веществами-синергистами и клинические эффекты

**АБСТРАКТ.** В данной статье рассматривается использование азелаиновой кислоты (АЗК) в гель-креме EFFACLAR A.Z. для ухода за жирной проблемной кожей. Подробно описаны механизмы действия АЗК, включая ее противовоспалительные, антибактериальные, антикератозные и антимеланогенные свойства. Особое внимание уделяется уникальной комбинации АЗК с синергичными ингредиентами, такими как эндофитол, глюконат цинка, салициловая кислота и гиалуроновая кислота, подчеркивается их совместное воздействие на выработку кожного сала, воспаление и текстуру кожи. Представлены результаты клинических исследований, демонстрирующие эффективность EFFACLAR A.Z. в улучшении гидратации, барьерной функции, обновления кожи и общего внешнего вида. В заключение отмечается, что EFFACLAR A.Z. является инновационным средством борьбы с акне и постакне, способствующим оздоровлению и омоложению кожи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** азелаиновая кислота, жирная кожа, акне, постакне, EFFACLAR A.Z., противовоспалительное действие, антибактериальное действие, антикератозное действие, антимеланогенное действие, клинические исследования, гидратация кожи, барьерная функция, обновление кожи, омоложение

## ВСТУПЛЕНИЕ

Повышенная секреция кожного сала инициирует целый ряд патологических процессов, нарушающих структуру и функции кожи и приводящих к появлению стойких эстетических дефектов. В какой-то момент эти процессы начинают поддерживать друг друга, и патологический круг замыкается (**рис. 1**). Чтобы вывести кожу из этого состояния и восстановить гомеостаз, необходимо воздействовать одновременно на несколько патологических мишеней. Именно этим руководствуются разработчики косметических средств для жирной проблемной кожи, включая в свои рецептуры комплексы активных веществ-синергистов.

К настоящему времени известно множество активных веществ, которые могут быть полезны в уходе за жирной кожей, так что косметическому химику есть из чего выбирать. При выборе руководствуются следующими критериями:

1) вещества должны иметь надежную доказательную базу по эффективности и безопасности;
2) вещества должны сочетаться между собой *химически* (не вступать в какие-либо реакции друг с другом), *биологически* (отличаться механизмом действия и не перебивать действие друг друга) и *клинически* (поддерживать клинические эффекты друг друга, покрывая весь спектр проблем жирной кожи);
3) важна не только общая концентрация активного вещества в продукте, но и его доля (относительная концентрация) в активной композиции;
4) большое значение имеет основа продукта, в нее входят вещества, которые определяют форму косметического продукта и его потребительские качества, отвечают за сохранность активной композиции и срок годности продукта и влияют на прохождение активов через кожный барьер.

На правах рекламы

**РИС. 1.** «Порочный круг» жирной кожи

Другими словами, в рецептуре не должно быть случайных ингредиентов — каждый выполняет свою функцию, а все вместе решают поставленные задачи. Рассмотрим это на примере нового продукта бренда La Roche-Posay — гель-крема **EFFACLAR A.Z.** с азелаиновой кислотой 10%, предназначенного для ухода за жирной проблемной кожей.

## АЗЕЛАИНОВАЯ КИСЛОТА: КЛЮЧЕВОЙ КОМПОНЕНТ EFFACLAR A.Z.

Азелаиновая кислота (АЗК) выбрана в качестве ключевого ингредиента гель-крема **EFFACLAR A.Z.** благодаря уникальной способности влиять сразу на несколько патологических процессов, определяющих течение активного акне и формирование синдрома постакне.

Открытие АЗК в дерматологии датируется 1970-ми годами, когда впервые была описана значительная депигментация в очагах отрубевидного лишая. Дальнейшие исследования показали, что кожные комменсалы дрожжеподобные грибы *Malassezia furfur* могут разлагать ненасыщенные жирные кислоты до дикарбоновых кислот С8–С12 (в том числе АЗК), способных подавлять активность меланоцитов. Впоследствии обширные исследования выявили и другие дерматологические эффекты АЗК, связанные с ее антибактериальным, антикератозным, антиоксидантным и противовоспалительным действием.

Сегодня АЗК широко используется в топических лекарственных и косметических формах для лечения и ухода за кожей, пораженной акне (легкой и средней степени тяжести, комедональная и воспалительная формы), розацеа или мелазмой [1]. В фармацевтических препаратах для местного применения и в научных исследованиях АЗК обычно используется в концентрации 15–20%, в косметических — до 10%. Однако в определенных лекарственных формах 10% АЗК может оказывать такое же фармацевтическое воздействие, как и некоторые 20% составы.

### Химическая природа и фармакокинетика АЗК

АЗК — это насыщенная дикарбоновая кислота природного происхождения. В ее молекуле две карбоксильные группы (–COOH), соединенные цепью из девяти атомов углерода (**рис. 2**). Химическая формула АЗК: $HOOC–(CH_2)_7–COOH$.

АЗК малорастворима в воде и хорошо — в жирах и органических растворителях, таких как спирт, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль, что объясняется неполярной природой ее углеводородной цепи.

При местном нанесении АЗК проникает через роговой слой и обнаруживается во всех слоях кожи. Абсорбция топической АЗК варьирует в зависимости от формы препарата — от 3% (мазь, эмульсия) до 8% (гель) от введенной дозы. Системная абсорбция АЗК минимальна, и она выводится из организма в неизмененном виде с мочой. Бóльшая часть топической АЗК попадает в клетки кожи, где влияет на ряд биохимических процессов, определяя специфические для разных типов клеток эффекты, и в конечном итоге подвергается митохондриальному метаболизму до малонил-кофермента А и ацетил-кофермента А.

АЗК имеет высокий уровень безопасности: она нетоксична, неаллергенна, нетератогенна [2].

### Механизмы действия и клинические эффекты АЗК

Для топической АЗК характерны четыре основных клинических эффекта, определяющих ее терапевтическое применение [2]:

1) противовоспалительный (**рис. 3**);
2) антибактериальный (**рис. 4**);
3) антикератозный (**рис. 5**).
4) антимеланогенный.

За каждым клиническим эффектом стоит несколько молекулярно-клеточных механизмов [3]. Первые три представлены и описаны в соответствующих рисунках (см. **рис. 3–5**).

Что касается антимеланогенного эффекта, то за ним стоит как прямое, так и опосредованное воздействие АЗК на меланоциты:

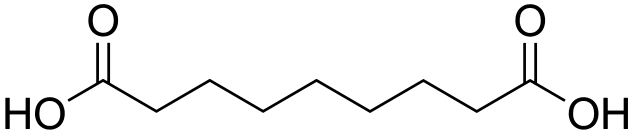



**РИС. 2.** Азелаиновая кислота

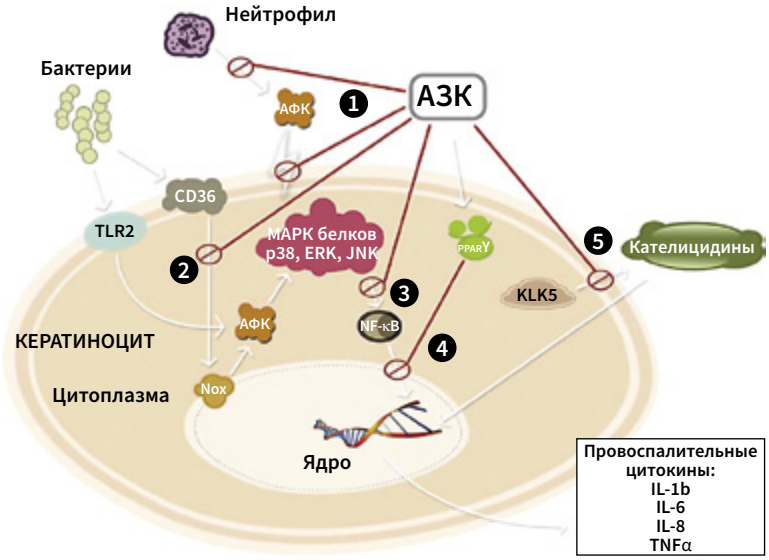



**РИС. 3.** Противовоспалительное действие АЗК [2]

**МЕХАНИЗМЫ**

1. АЗК ингибирует высвобождение активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами и улавливает свободные АФК, такие как гидроксильный и супероксидный радикалы.
2. АЗК ингибирует путь CD36/NADPH оксидазы (Nox), тем самым уменьшая образование АФК и последующую стимуляцию MAPK/NF-κB.
3. АЗК ингибирует фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) белка p38 и последующую транслокацию NF-κB в ядро.
4. АЗК индуцирует экспрессию гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR-γ), который ингибирует транслокацию NF-kB в ядро.
5. АЗК ингибирует KLK5/кателицидиновый путь, тем самым ингибируя индукцию провоспалительных цитокинов.

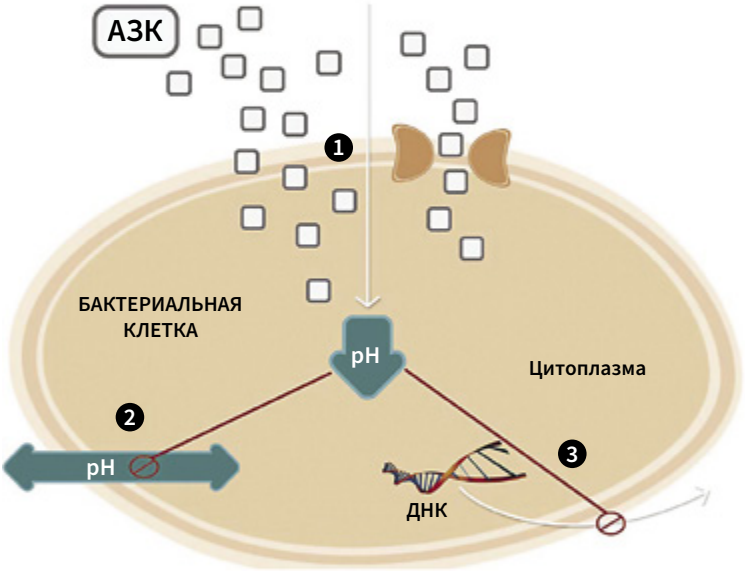



**РИС. 4.** Антибактериальное действие [2]

**МЕХАНИЗМЫ**

1. АЗК активно и неселективно транспортируется в цитоплазму бактерий и снижает внутриклеточный pH.
2. В результате нарушается градиент pH через клеточную мембрану.
3. Это приводит к общей потере энергии и ослаблению синтез ДНК и белков.

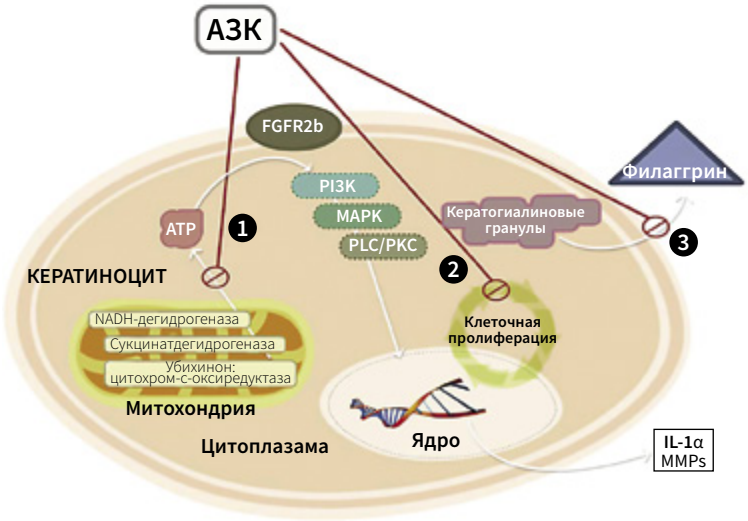



**РИС. 5.** Антикератозное действие [2]

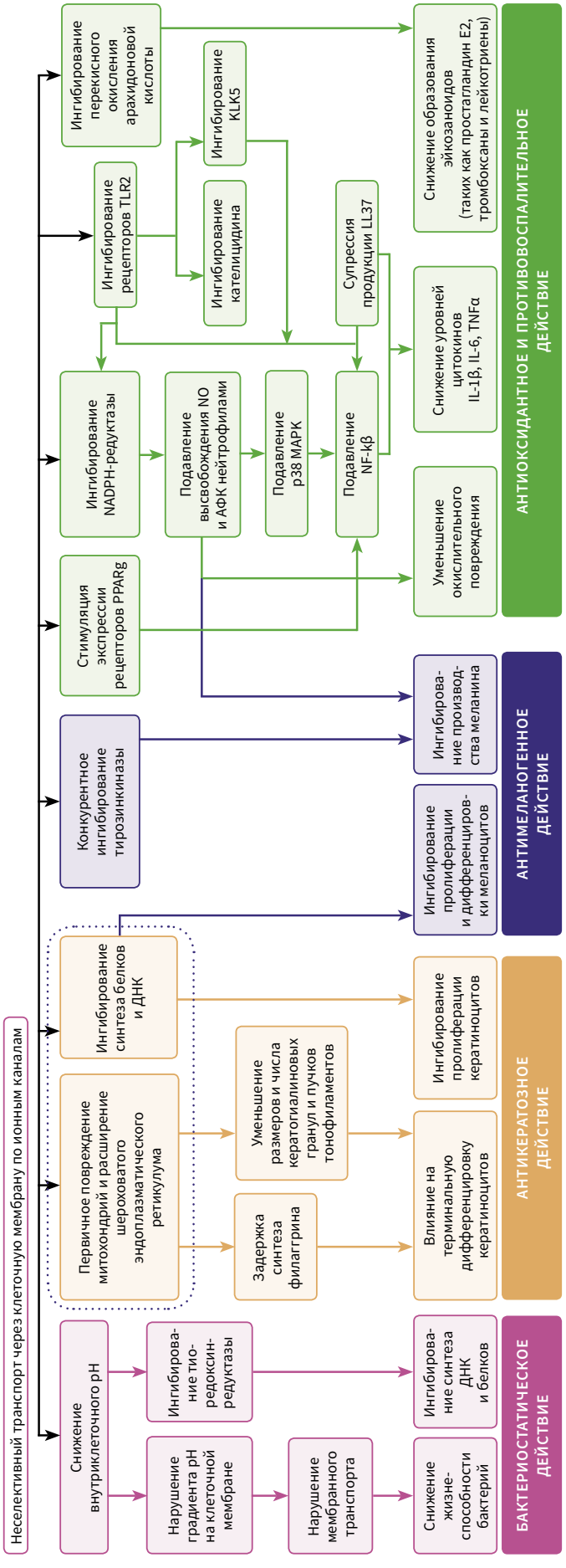
**МЕХАНИЗМЫ**

1. АЗК снижает синтез АТФ путем конкурентного ингибирования нескольких молекул дыхательной цепи в митохондриях, тем самым ослабляя АТФ-зависимые киназы, такие как сигнальный каскад FGFR2b.
2. АЗК обратимо ингибирует синтез ДНК и пролиферацию клеток в кератиноцитах.
3. АЗК снижает экспрессию филаггрина в кератиноцитах.

1. **Ингибирование тирозиназы.** АЗК действует как конкурентный ингибитор фермента тирозиназы — ключевого фермента в синтезе меланина.
2. **Регуляция процессов дифференцировки и функций меланоцитов.** Некоторые исследования указывают, что АЗК может влиять на сигнальные пути, связанные с дифференцировкой и функционированием меланоцитов, что ведет к уменьшению выработки меланина.
3. **Влияние на трансфер меланосом**. Есть предположения, что АЗК может тормозить передачу меланосом от меланоцитов кератиноцитам.
4. **Антиоксидантное и противовоспалительное действие.** В зоне воспаления уровень активных форм кислорода (АФК) повышается, и развивается окислительный стресс. АФК стимулируют меланоциты к выработке дополнительного количества меланина, что приводит к формированию стойкой поствоспалительной гиперпигментации. АЗК снижает воспаление за счет подавления выброса провоспалительных цитокинов, тем самым препятствуя развитию локального окислительного стресса и, соответственно, предотвращая стимуляцию меланоцитов АФК.

В ряде исследований отмечается себостатический эффект АЗК как следствие уменьшения популяции *C. acnes* и интенсивности воспалительного процесса (напомним, что провоспалительные цитокины напрямую стимулируют себоциты к выработке кожного сала) [4]. **Прямого ингибирующего действия на себоциты АЗК не проявляет, что позволяет использовать ее без оглядки на уровень активности сальных желез и применять даже при дефиците себума**. Этим АЗК отличается от других популярных активных ингредиентов для ухода за жирной кожей — салициловой кислоты и ретинола, которые напрямую подавляют активность себоцитов и для которых себодефицитная кожа является противопоказанием к применению.

Общая схема клинических эффектов топических АЗК и лежащих в их основе основных механизмов представлена на **рис. 6** [5].




**Примечание.** Цвета для обозначения механизмов: розовый — антибактериальный; желтый — антикератозный; синий — антимеланогенный; зеленый — антиоксидантный и противовоспалительный.

**РИС. 6.** Основные молекулярно-клеточные механизмы действия и клинические эффекты АЗК [5]

## АКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГЕЛЬ-КРЕМА EFFACLAR A.Z.

Помимо азелаиновой кислоты, в активную композицию включены и другие компоненты, информация о которых представлена в **таблице**. Все они хорошо изучены и подтвердили свои свойства в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕЛЬ-КРЕМА EFFACLAR A.Z.: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Создание готового продукта должно завершаться клиническими исследованиями, в ходе которых идет тестирование экспериментальных рецептур, отличающихся концентрациями и пропорциями активных веществ и компонентов основы. С помощью различных тестов *in vivo* оцениваются и сравниваются клинические эффекты рецептур-кандидатов с целью определения оптимального состава. Кроме того, результаты тестирования ложатся в основу рекомендаций по применению продукта. Выбранная рецептура попадает в серийное производство и выводится на рынок в виде готового продукта.

Этап клинических исследований необходим для выхода на рынок лекарственных средств, а для косметической продукции он необязателен. Поэтому его нередко пропускают, представляя в качестве подкрепления заявленных свойств данные по эффективности и безопасности для отдельных ингредиентов, полученные от поставщиков сырья и/или из медико-биологических публикаций. Эта информация, безусловно, важна и служит ориентиром при выборе ингредиентов, но она не учитывает фактор многокомпонентности рецептуры и не может заменить сведений о свойствах готового продукта. К сожалению, не все производители косметической продукции проводят подобные исследования — по финансовым и организационным причинам. Однако только так можно подтвердить заявленные свойства поставляемого на рынок средства, тем более если оно предназначено для ухода за кожей с дерматологическими проблемами.

Бренд La Roche-Posay проводит через клинические испытания все свои продукты, тщательно формируя доказательное досье их терапевтических свойств. Гель-крем **EFFACLAR A.Z.** — отличная иллюстрация фармацевтического подхода к созданию специальных косметических средств. Далее будут представлены ключевые результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности средства EFFACLAR A.Z., проведенных лабораторией La Roche-Posay.

### Увлажняющее действие, укрепление барьерной функции

В исследовании участвовали 24 женщины в возрасте от 29 до 70 лет. **EFFACLAR A.Z.** наносили однократно на внутреннюю сторону предплечья в количестве 2 мг/см$^2$.

- Оценку уровня гидратации проводили с помощью корнеометра CM 825® до и через 4 и 8 ч после нанесения.
- Измерение индекса ТЭПВ, характеризующего барьерную функцию на основе способности рогового слоя регулировать трансэпидермальную потерю воды, проводили с помощью теваметра TM300® до и через 1, 2, 4 и 6 ч после нанесения.

Было подтверждено стойкое повышение уровня гидратации рогового слоя, длящееся по меньшей мере до 8 ч (**рис. 7**), а также существенное улучшение барьерной функции уже через 1 ч после нанесения, наблюдаемое в течение как минимум 6 ч (**рис. 8**).

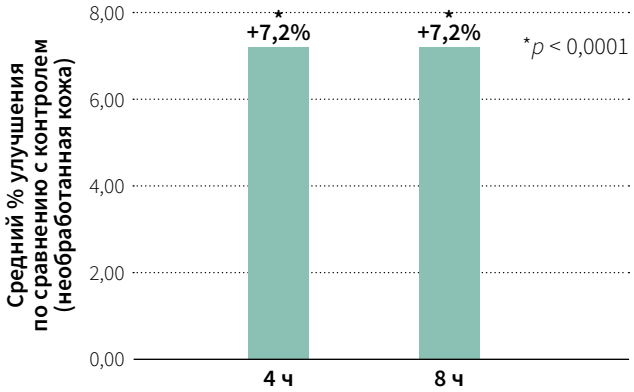



**РИС. 7.** Увлажненность кожи после однократного нанесения EFFACLAR A.Z.

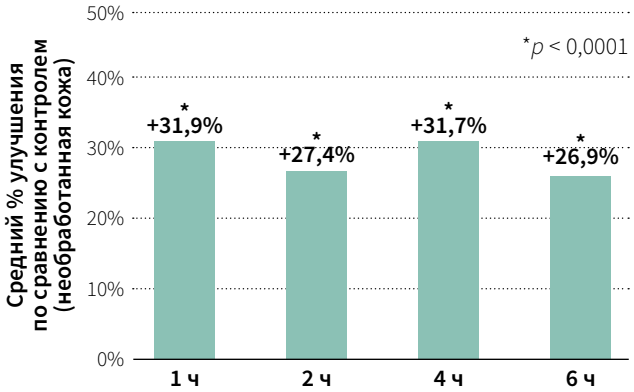



**РИС. 8.** Улучшение барьерной функции после однократного нанесения EFFACLAR A.Z.

**ТАБЛИЦА.** Активная композиция гель-крема **EFFACLAR A.Z.**

| АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ | ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ |
|---|---|
| Азелаиновая кислота (10%) | • Противовоспалительный<br>• Антибактериальный<br>• Антикератозный<br>• Антимеланогенный<br>• Себостатический<br>(*описание механизмов действия см. выше*) |
| Эндофитол (экстракт корня одуванчика *Taraxacum officinale*) [6] | • Противовоспалительный (эндофитол снижает выделение IL-1α на 18% и ограничивает накопление окисленных белков в коже)<br>• Антимеланогенный (эндофитол снижает продукцию меланина *in vitro*)<br>• Антиполлютантный (эндофитол снижает активацию рецепторов AhR* на 61% и ограничивает экспрессию *CYP1A1* на 41%) |
| Глицерин/ диглицерин [7] | Увлажняющий (действует по принципу компонентов натурального увлажняющего фактора — проникает в роговой слой и удерживает в нем молекулы воды)<br>Смягчающий (увлажненная кожа более мягкая)<br>Укрепляющий барьерные свойства кожи (снижает трансэпидермальную потерю воды) |
| Салициловая кислота (1,2%) [8, 9] | • Кератолитический (разрывает дисульфидные связи корнеодесмосом и разрыхляет роговой слой, облегчая десквамацию)<br>• Себостатический (снижает продукцию себума за счет угнетения себоцитов)<br>• Бактерицидный (необратимо повреждает микроорганизмы путем нарушения структуры белков клеточной оболочки, останавливая их рост)<br>• Противовоспалительный (снижает выработку провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β и TNF-α) |
| D-пантенол (биологически активная форма витамина B5) [10, 11] | • Улучшение клеточного метаболизма (внутри клетки D-пантенол преобразуется в пантотеновую кислоту, которая входит в состав коэнзима А — важного компонента метаболических процессов)<br>• Участие в синтезе липидов (способствует синтезу жирных кислот, холестерина и др.)<br>• Улучшение регенерации (увеличивает скорость деления и дифференцировки эпителиальных клеток, что способствует восстановлению поврежденных тканей)<br>• Улучшение гидратации и барьерных свойств (стимулирует синтез липидов в роговом слое, что укрепляет кожный барьер и удерживает влагу)<br>• Противовоспалительный (ингибирует выделение IL-6 и IL-8 кератиноцитами в модели нейрогенного воспаления — после 1 ч активации капсаицином |
| Цинка глюконат [12–14] | • Себостатический (подавляет активность себоцитов)<br>• Противовоспалительный (подавляет выработку цитокинов и медиаторов воспаления, стабилизирует лизосомальные мембраны и снижает активность воспалительных клеток)<br>• Антибактериальный (ингибирует рост и размножение бактерий, в том числе *C. acnes*, нарушая их адгезию с кожей и подавляя их метаболизм)<br>• Ранозаживляющий (цинк участвует в синтезе коллагена и других структурных белков кожи, стимулирует пролиферацию фибробластов и ускоряет регенерацию тканей, что способствует заживлению ран, уменьшению воспаления и профилактике появления рубцов) |
| Гиалуроновая кислота высокомолекулярная [15] | Увлажняющий (образует на поверхности кожи влажное покрытие)<br>Ранозаживляющий (улучшает миграцию кератиноцитов при эпителизации)<br>Пребиотический (способствует восстановлению кожного микробиома) |
| Вода из термальных источников La Roche-Posay (уникальный минеральный состав: бикарбонат кальция, силикаты, селен, медь, цинк и др.) [16, 17] | 20 исследований (12 *in vivo* + 8 *in vitro*) подтверждают следующие эффекты термальной воды La Roche-Posay:<br>• Антиоксидантный<br>• Успокаивающий и смягчающий<br>• Противовоспалительный<br>• Пребиотический<br>• Заживляющий<br>• Противозудный и противовоспалительный |

* Арилгидрокарбоновый рецептор (AhR) действует как сенсор многих поллютантов окружающей среды, в том числе твердых частиц и дыма. При взаимодействии с поллютантами AhR активируется и инициирует транскрипцию ряда генов, включая *CYP1A1*. Ген *CYP1A1* кодирует фермент из семейства цитохромов P450, который участвует в метаболизме и детоксикации опасных веществ. Активация AhR повышает экспрессию *CYP1A1*, что ведет к метаболической «переработке» поллютантов. Этот процесс может способствовать как их нейтрализации, так и образованию активных метаболитов, которые способны повреждать клетки кожи, вызывая окислительный стресс и связанные с ними клинические эффекты, такие как воспаление, нарушение пигментации, преждевременное старение кожи.