

## ПЕПТИДИ В ДЕРМАТОКОЗМЕТИКАТА

Илко Бакърджиев<sup>1</sup>, Дона Филчева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УС „Медицински козметик“, Медицински колеж, Медицински университет – Варна

<sup>2</sup>Студентка трети курс „Медицина“, Медицински университет – Варна

## PEPTIDES IN DERMATOCOSMETICS

Ilko Bakardzhiev<sup>1</sup>, Dona Filcheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ES Medical Cosmetician, Medical College, Medical University of Varna

<sup>2</sup>Student, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

През последните две десетилетия бяха разработени много субстанции и разкрити нови знания и възможности за поддържане на кожата здраве и равновесие. Спектърът от биологично активни пептиди като неинвазивна нетоксична алтернатива на ботулиновия токсин в областта на козметиката непрекъснато нараства. Създадени специално за включване в дерматокосметични продукти, пептидите с ботулино-подобно действие се оказват една нова възможност в борбата срещу стареенето на кожата. В настоящия обзор се разглеждат видове, класификация, механизъм на действие и ефективни данни, доказани чрез клинични изпитвания, за приложението на тези субстанции.

**Ключови думи:** пептиди, ботулинов токсин, дерматокосметика

### ABSTRACT

Over the last two decades, many substances have been developed and new knowledge and opportunities have been discovered to maintain skin health and balance. The spectrum of biologically active peptides as a non-invasive and non-toxic alternative to botulinum toxin in the field of cosmetics is constantly growing. Designed specifically for inclusion in dermatocosmetic products, peptides with botulinum-like action have shown to be a new opportunity in the fight against skin aging. This review examines the types, classification, mechanism of action, and effective data, which are demonstrated through clinical trials for the use of these substances.

**Keywords:** peptides, botulinum toxin, dermatocosmetics

### ВЪВЕДЕНИЕ

Пептидите навлизат в областта на козметиката през 1973, когато Пикарт предлага синтетичния пептид GHK като сигнален пептид, засилващ производството на колаген и действащ като носител на пептид, когато е в комплекс с Cu (II). Това е причината голям брой пептиди да се използват като продукти против стареене на кожата. В тази област няколко продукта са добили широка популярност и те са търсени както сред жените, така и сред мъжете. Екзогенни фактори заедно с ендогенни пътища, като оксидативния стрес, водят до увреждания на кожните клетки и са една от многото причини за стареене на кожата. Повечето от антиейдж продуктите действат, като

поддържат един добър баланс между структурния протеинов синтез и неговата деградация, механизъм, който регулира обмяната на колаген. Друга възможност е чрез блокиране или стимулиране на някои невротрансмитери, което води до намаляване на мимическите линии и причинените от възрастта бръчки. Синтетични козмецевтици на базата на пептиди, открити през последното десетилетие, се класифицират като пептиди инхибитори на невротрансмитери (Argireline, Vialox, Leuphasyl, Syn-Ake, SNAP-8); пептиди носители (Cu-GHK, Mn-GHK) и сигнални пептиди (биопептид EL, Matrixyl, биопептид CL, Syn-Coll, Lipospondin, Hexapeptide-11/ Pentamide-6).

## ПЕПТИДИ ИНХИБИТОРИ НА НЕВРОТРАНСМИТЕРИ

Фините линии и бръчки се оформят поради мускулни съкращения. Тези движения са неволни и несъзнателни, като те са строго свързани с големия брой SNARE (разтворим N-етилмалеимид-чувствителен фактор, активиращ протеинови рецепторни комплекси). Ацетилхолинът (ACh), основният невротрансмитер, участващ в този процес, се освобождава в резултат на реакционна каскада, медирана от SNAP (синаптосоматично-асоцииран рецепторен протеин). Той контролира директно сливането на синаптични везикули за освобождаване на ACh, включващо образуване на комплекс SNARE (1). След като ACh се освободи, той се свързва със съответния рецептор и предизвиква мускулни съкращения. Някои пептиди с подобна последователност към синаптичните протеини могат потенциално да инхибират тази реакция. Следователно те се наричат пептиди инхибитори на невротрансмитерите. Ботулиновите невротоксини са широко разпространени и се прилагат като реферетни, докато невротрансмитерните инхибиторни пептиди са тествани като козметични.

### *Ацетилхексапептид-3 (Argireline)*

Ацетилхексапептид-3 инхибира освобождаването на невротрансмитери, което подпомага да не се образуват бръчки, съпътствано с овлажняващи ефекти. Това води до подобряване на твърдостта и тонауса на кожата. Ацетилхексапептид-3 е копие на SNAP-25 (синаптозом-асоцииран протеин, молекулно тегло 25 kDa) протеин, който се конкурира за позицията в SNARE комплекса и дестабилизира образуването му, без да нарушава нито една от съставните му части. Освен това инхибира секрецията на кетохоламини. Увеличаването на концентрацията на пептиди и проникването им, и намаляването на коефициентите на йонофоретична пропускливост се влияят от редица параметри, които могат да бъдат оптимизирани за ефективно трансдермално доставяне на пептиди. Кожната пропускливост зависи от различни фактори (напр. pH, молекулен заряд, тегло, концентрация и фонови електролити). Тези характеристики винаги трябва да се вземат предвид по време на оптимизиране на доставката на пептиди. Argireline е хидрофилен и с високо молекулно тегло. Това затруднява проникването му в кожата. Последни проучвания от световната литература показват, че използването на пластири с микроигли подобрява процеса на пропускливост около 40 пъти в сравнение с пасивна дифузия (2,5). Различни клинични проучвания потвърдиха неговата ефективност и неговия потенциал като био-

логично активна съставка, която да се използва в дерматокосметични продукти (3,4). Ефектът му е особено изразен в области на челото и около очите. Той е съвместим с други пептиди и косметични инграденти като хиалуронова киселина, витамини, колаген, растителни масла. Още по-добър ефект по отношение на хидратацията, кожния тургор и намаляване дълбочината на мимическите бръчки се постига и при използването на повече биологично активни пептиди и други компоненти. Прониквателната способност се засилва чрез използването на нанолипозоми в състава на дерматокосметичния продукт (6).

### *Пентапептид-3 (Vialox)*

Той е антагонист на ацетилхолиновия рецептор и блокира нервните на постсинаптичната мембрана, което води до мускулна релаксация. Клиничните проучвания показват намаляване на бръчките с 49% и по-малко кожни грапавини (47%) след лечение един месец (20).

### *Пентапептид-18 (Leuphasyl)*

Пентапептид-18 (Leuphasyl) имитира естествен механизъм на енкефелини и инхибира невронната активност и освобождаването на катехоламини. Действието му може да се опише като ефект, подобен на ботулиновия токсин; и демонстрира доказана ефективност за намаляване на фините линии и бръчки, овлажняване на кожата и подобряване на твърдостта и тонауса. Крем с пентапептид-18 (0,05%) е сравнен в проучване (43 жени) с ацетилхексапептид-3 (0,05%) и комбинацията от двата пептида. Намаляването на бръчките беше измерено за пентапептид-18, ацетилхексапептид-3 и комбинация, при 11,64%, 16,26% и 24,62% съответно. Проучването на пентапептид-18 показва синергичен ефект или повишаване на ефективността чрез връзката му с ацетилхексапептид-3. Клетъчният път на двата пептида е различен.

### *Трипептид-3 (Syn-Ake)*

Трипептид-3, наречен също дипептид-диамино-бутироил-бензиламид-диацетат или SYN-AKE, имитира ефекта на waglerin-1, пептид, който е открит в отровата на усойница *Tropidolaemus wagleri*. Трипептид-3 действа на постсинаптичната мембрана и е обратим антагонист на ацетилхолиновия рецептор. Трипептид-3 е тестван в различни препарати за локално приложение в животински модели в концентрации в диапазона от 1% до 4%. Твърди се, че резултатите изглаждат външния вид на имитиращи бръчки и мимически линии след нанасяне на препарата. Резултатите от тримесечно проучване (37 жени доброволци) показваха, че лечението с трипептид-3 осигурява както незабавни, така и дългосрочни подобрения в появата на фини и груби бръчки.

*Ацетил Октапептид-1/-3 (SNAP-8)*

Едно от най-новите открития на козметичната индустрия включва ацетил глутамил хептапептид-3 и SNAP-8 (напр. ацетил октапептид-1 или-3) (Lipotec s.a., 2020) (7). Мускулната контракция е намалена поради модулираното образуване на SNARE комплекс, в който SNAP8 имитира SNAP-25 и го кара да действа като конкурентен инхибитор. Следователно освобождаването на глутамат намалява и нивото на инхибиране, което обхваща 43% в случай на концентрация от 1,5 mM на SNAP-8. Според наличните данни в уебсайта на производителя максималното намаляване на бръчките се стреми към 62%, със средната стойност на ниво 35%. Също така си заслужава да се отбележи, че *in vitro* анализът подчертава независим механизъм, но синергичен ефект между SNAP-8 и Leuphasyl, всеки от тях е тестван независимо и в резултат има 38% и 7% инхибиране, респективно.

**ПЕПТИДИ НОСИТЕЛИ**

Пептидите носители доставят или стабилизират микроелементи като мед и манган, необходими за заздравяване на рани и ензимен прогрес. Тези пептиди участват в транспорта на мед или манган в клетките на кожата. Освен това те се получават чрез свързване на мед с трипептид.

*Меден трипептид-1 (Cu-GHK)*

Изолиран за първи път от човек от серумен албумин (HSA), беше доказано, че може да комплексира Cu (II) спонтанно, като по този начин се опростява усвояването му. Две основни модификации на Cu-GHK пептида включват: PalGHK с палмитоилова част, свързана в N-края (дискутирани в раздел сигнални пептиди) и биотин-комплекс производно, и двете предназначени да подобрят физическата стабилност и трансдермално доставяне (8,9). Най-новите проучвания, включващи Cu(II)-трипептид (напр. Cu-GHK), се отнасят до конюгиране на олигоаргинин (10) и модификации на D-аминокиселина, както в случая на Leuphasyl, (Lipotec s.a., 2005) (11). GHK-R4 (пептид с четири аргинина остатъци в C-края) е потвърдено, че проявява двойна активност: MMP инхибиторен ефект и фотопротективен ефект по отношение на UVB лъчите. Като се имат предвид свойствата му за проникване в клетките, може да се предполага, че аналозите на олигоаргинин са отлични съставки за козметични формулировки. От друга страна, C-терминал D-тирозинът в GHK последователността осигурява допълнително избелващи свойства, намаляващи производството на меланин.

*Манган трипептид-1 (Mn-GHK)*

Освен добре проучения меден трипептид, има и едно клинично проучване, фокусирано върху манганов трипептид-1 (последователност: GHK-Mn2+). Това проучване оценява ефектите на манган пептиден комплекс при лечението на различни признаци на кожно лицево фотоувреждане. В продължение на 12-седмичен период субектите бяха инструктирани да прилагат серумна формулировка за лице, съдържаща мангановия пептид комплекс два пъти на ден. Това доведе до изместване на класацията на фотоуврежданията на кожата им от умерена към лека. Най-значително подобренията са свързани с хиперпигментацията, докато не се съобщава за значително кожно възпаление (12).

**СИГНАЛНИ ПЕПТИДИ**

Името им произлиза от способността да сигнализируют или имитират сигнала, възникващ при синтеза на протеини от извънклетъчния матрикс (ECM). Тази категория пептиди стимулират производството на колаген и се освобождават от ECM, поради което след тяхната употреба кожата изглежда по-стегната и по-млада (21). Един от първите пептиди, използван с подобна активност, е гастрин-освобождаващият пептид, а бомбезин-подобен невропептид ускорява заздравяването на рани чрез стимулиране на пролиферацията на кератиноцитите.

*Палмитоил хексапептид-12 (биопептид EL)*

Палмитоил хексапептид-12 създава реакция в дермата на кожата, която стимулира колагена и еластиновите фибробласти, развиващи фибронектин и гликозаминогликани. Смята се, че действа чрез намаляване на производство на интерлевкин-6 (IL-6) от ключови кожни клетки, кератиноцити и фибробласти. IL-6 е молекула, която стимулира възпалителните процеси, което от своя страна води до по-бързо разграждане на кожната матрица и по този начин допринася за развитието на бръчки и загуба на твърдост и еластичност на кожата. Чрез намаляване на нивата на IL-6 и вероятно други медиатори на възпалението се смята, че палмитоил забавя разграждането на кожната матрица, а също така може да стимулира нейното попълване (13).

*Палмитоил пентапептид-4 (Matrixyl)*

Матриксил е новата версия на Pentapeptide-4, добре познат сигнален пептид – фрагмент от C-терминалния пропептид на колаген тип I. Той стимулира регулацията на обратната връзка на синтеза на нов колаген и от извънклетъчен матрикс (ECM) проте-

ини. Резултатът е конюгация с палмитоиловата част за по-ефективно доставяне през кожата и по-добра стабилност към кожни протеази (14).

#### **Палмитоил трипептид-1 (биопептид CL)**

Палмитоил трипептид-1 е пептид за обновяване на колагена. Сравним е с ретиноевата киселина по отношение на неговата активност, не предизвиква дразнене. Синтезът на колаген и гликозаминогликан се стимулират, епидермисът се укрепва и бръчките намаляват. Био-пептид CL оказва действие върху TGF- $\beta$  и се използва в козметичната грижа за кожата против бръчки и в продуктите за грим (15).

#### **Палмитоил трипептид-5 (Syn-Coll)**

Палмитоил трипептид-5 се състои само от остатъци на лизин и валин с палмитоилова част при N-края. Стимулира TGF- $\beta$ , растежен фактор, който индуцира биосинтеза на колаген и инхибира матриксните металопро-теази, разграждащи колагена. Видимите ефекти са подобрената твърдост и еластичност на кожата (16).

#### **Липоспондин**

Липопондинът е елаидилов конюгат на пептидната последователност KFK. Частта на мастната киселина инхибира MMPs и РНК и самият трипептид стимулира TGF- $\beta$ . Доказано е също, че пептидът регулира производство на колаген и тъканни MMP-1 инхибитори (17).

#### **Хексапептид-11/ Пентаамид-6**

Хексапептид-11 предпазва фибробластите от оксидативен стрес, медирано прежде-временен клетъчен стареене, което понижава клетъчните протеини и p53. Данните *in vivo* също показват подобряване на еластичността на кожата (8).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наши дни пептидите могат да бъдат разработвани и модифицирани по много начини за разтворимост, по-добро проникване, повишена рецепторна дейност и да притежават отлични данни за стабилност и нетоксичност. Много от изследванията и множество допълнителни наблюдения ясно показват широкия спектър от възможни актуални козметични приложения на биологично активните пептиди за подобряване на кожата и нейните свойства, които са един нов терапевтичен подход. Използването на пептиди в антиейдж дерматокосметични продукти позволява постигането на съпоставим по ефективност противобръчков ефект на по-ниска цена и без характерните за ботулиновите инжекции странични ефекти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lima, T., and Pedriali Moraes, C. A. (2018). Bioactive peptides: applications and relevance for cosmeceuticals. *Cosmetics* 5:21. doi: 10.3390/cosmetics5010021
2. Krishnan, G., Roberts, M. S., Grice, J., Anissimov, Y. G., Moghimi, H. R., and Benson, H. A. E. (2014). Iontophoretic skin permeation of peptides: an investigation into the influence of molecular properties, iontophoretic conditions and formulation parameters. *Drug Deliv. Transl. Res.* 4, 222–232. doi: 10.1007/s13346-013-0181-8
3. Tadini, K. A., Mercurio, D. G., and Campos, P. M. B. G. M. (2015). Acetyl hexapeptide-3 in a cosmetic formulation acts on skin mechanical properties - clinical study. *Braz. J. Pharm. Sci.* 51, 901–909. doi: 10.1590/S1984-82502015000400016
4. Raikou, V., Varvaresou, A., Panderi, I., and Papageorgiou, E. (2017). The efficacy study of the combination of tripeptide-10-citrulline and acetyl hexapeptide-3. A prospective, randomized controlled study. *J. Cosmet. Dermatol.* 16, 271–278. doi: 10.1111/jocd.12314
5. Lim, S. H., Tiew, W. J., Zhang, J., Ho, P. C., Kachouie, N. N., and Kang, L. (2020). Geometrical optimisation of a personalised microneedle eye patch for transdermal delivery of anti-wrinkle small peptide. *Biofabrication* 12:035003. doi: 10.1088/1758-5090/ab6d37
6. Han, F., Luo, D., Qu, W., Chen, D., Hong, Y., Sheng, J., et al. (2020). Nanoliposomes codelivering bioactive peptides produce enhanced antiaging effect in human skin. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 57:101693. doi: 10.1016/j.jddst.2020.101693
7. Lipotec s.a. (2020). SNAP-8. Available online at: <https://www.lipotec.com/en/products/snap-8-trade-peptide/> (accessed June 15, 2020).
8. Arul, V., Gopinath, D., Gomathi, K., and Jayakumar, R. (2005). Biotinylated GHK peptide incorporated collagenous matrix: a novel biomaterial for dermal wound healing in rats. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 3B, 383–391. doi: 10.1002/jbm.b.30246
9. Jeong, S., Yoon, S., Kim, S., Jung, J., Kor, M., Shin, K., et al. (2019). Anti-wrinkle benefits of peptides complex stimulating skin basement membrane proteins expression. *Int. J. Mol. Sci.* 21:73. doi: 10.3390/ijms21010073
10. Hur, G., Han, S., Ryu, A.-R., Eom, Y., Kim, J., and Lee, M. (2020). Effect of oligoarginine conjugation on the antiwrinkle activity and transdermal delivery of GHK peptide. *J. Peptide Sci.* 26:e3234. doi: 10.1002/psc.3234
11. Lipotec s.a. (2005). Leuphasyl. Available online at: <http://docplayer.net/15401907-Leuphasyl-a-new-pentapeptide-for-expression-wrinkles-codepd080-date-june-2005-revision-1-a-gmp->

- peptide-for-cosmetic-applications. html (accessed June 08, 2020).
12. Hussain, M., and Goldberg, D. J. (2007). Topical manganese peptide in the treatment of photodamaged skin. *J. Cosmet. Laser Ther.* 9, 232–236. doi: 10.1080/14764170701704668
  13. Biopeptide EL™. Available online: [http://www.webareal.com.ua/fotky27371/BIOPEPTIDE\\_EL\\_.pdf](http://www.webareal.com.ua/fotky27371/BIOPEPTIDE_EL_.pdf) (accessed on 22 April 2017).
  14. Kaczvinsky, J.R.; Griffiths, C.E.; Schnicker, M.S.; Li, J. Efficacy of anti-aging products for periorbital wrinkles as measured by 3-D imaging. *J. Cosmet. Dermatol.* 2009, 8, 228–233.
  15. Fournial, A.; Mondon, P. New Cosmetic or Dermopharmaceutical Topical Use of a Mixture of a Ghk, Tripeptide and Gqpr Tetrapeptide. Available online: [www.google.com/patents/WO2012164488A2?cl=en](http://www.google.com/patents/WO2012164488A2?cl=en), (accessed on 22 April 2017)
  16. Murphy-Ullrich, J.E.; Poczatek, M. Activation of latent TGF-beta by thrombospondin-1: Mechanisms and physiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000, 11, 59–69.
  17. Cauchard, J., Berton, A., Godeau, G., Hornebeck, W., and Bellon, G. (2004). Activation of latent transforming growth factor beta 1 and inhibition of matrix metalloprotease activity by a thrombospondin-like tripeptide linked to elaidic acid. *Biochem. Pharmacol.* 67, 2013–2022. doi: 10.1016/j.bcp.2004.01.028
  18. Sklirou, A. D., Ralli, M., Dominguez, M., Papassideri, I., Skaltsounis, A., and Trougakos, I. P. (2015). Hexapeptide-11 is a novel modulator of the proteostasis network in human diploid fibroblasts. *Redox Biol.* 5, 205–215. doi: 10.1016/j.redox.2015.04.010
  19. Zhmak, M.N.; Utkin, Y.N.; Andreeva, T.V.; Kudryavtsev, D.S.; Kryudova, E.V.; Tsetlin, V.I.; Shelukhina, I.V.E., Peptide Inhibitors of Nicotinic Acetylcholine Receptor. US Patent US 20,150,361,137 A1, 17 December 2015.
  20. Gorouhi F. , Maibach H. I Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *International Journal of Cosmetic Science*, 2009, 31, 327–345

**Адрес за кореспонденция:**  
Илко Бакърджиев  
УС „Медицински козметик“  
Медицински колеж – Варна  
бул. „Цар Освободител“ 84  
Варна, 9002  
e-mail: [varna2008@gmail.com](mailto:varna2008@gmail.com)