

TUDOMÁNYOS ALAPÚ BŐRHIDRATÁLÁS

Ha egy beteg bőrszárazságra (xerosis) panaszodik, annak több oka lehet. A xerosis hátterében általában a stratum corneum fiziológias működésével kapcsolatos probléma áll, ami a bőr hidratáltsági állapotának a hibáiban jelentkezik.



DR. BUDAI MARIANNA PHD
szakgyógyyszerész

DR. BUDAI LÍVIA PHD
szakgyógyyszerész

Felismerve azt, hogy a bőrnek mind az alul-, mind a túlhidratáltsága problémákhoz vezethet, az elmúlt évtizedekben számos kutatás foglalkozott azzal, hogy milyen mechanizmusok szabályozzák a bőrnek, elsősorban az epidermisnek, a proliferációhoz, differenciálódáshoz és fiziológias integritásának a megőrzéséhez egyaránt szükséges hidratációját. A jövőben ezeknek a – részben már felfedezett és leírt – mechanizmusoknak a (még) célzottabb befolyásolása lehet a hidratálószer fejlesztésének az alapja.

Bebizonyosodott, hogy a bőr hidratáltsága esetén multifaktoriális szabályozásról van szó, és **ahhoz, hogy a bőr víztartalma megfelelő legyen, szükség van** [1, 2]:

1. a bőr intakt – a lipidek lamelláris rendezettségével biztosított – barrier funkciójára,
2. a fiziológiásnak megfelelő aquaporin-3-csatorna (AQP3) expresszióra,
3. megfelelő természetes hidratálófaktor- (NMF), glicerin- és hialuronsavszintre,
4. kiegyensúlyozott faggyútermelésre.

AD 1.

A bőr fizikokémiai barrier funkciójának mintegy 90%-áért az epidermis, és annak is leginkább a külső elszarusodó rétege, a stratum corneum (SC) felel. Az SC-t alkotó korneociták, az őket körülvevő lipidek, a korneociták közötti sejtkapcsolatok, illetve az ún. „elszarusodó boríték”, amibe a korneociták belemerülnek, együttesen teremtik meg a bőrre jellemző fizikai-kémiai barrier-t. A bőrt alkotó lipidek mintegy fele ceramid, emellett koleszterin, koleszterin-észterek és szabad zsírsavak is találhatóak az SC-ben [3]. A stratum corneum víztartalma a bőr felszínétől a mélyebb rétegek irányába haladva fokozatosan nő. Míg a bőrfelszín közeli rétegekben mindössze 15–20% a nedvességtartalom, addig az SC és a stratum granulosum határán ez már 40%-ot ér el, és az epidermis mélyebb rétegeiben mintegy 70%-os víztartalom jellemző [3].

AD 2.

Az aquaporinok (AQP) olyan membránkapcsolt pórusok, amelyek a vízmolekulák és egyéb kismolekulák (pl. glicerin és urea) membránon keresztüli, mindkét irányban zajló, az ozmotikus nyomás által irányított átbecsátásában, transzportjában kiemelkedő szerepet töltenek be.

Kiderült, hogy ezek a csatornák az evolúció során erősen konzerváltak a szerkezetüket, és az emlősök-nél 13 különféle típusuk ismeretes, a szerkezetbeni lokalizációjuktól és betöltött szerepüktől függően. A bőrben, elsősorban az epidermális keratinociták plazmamembránjában jelenlévő domináns aquaporinok a 3-as

Ezeknek a vízáteresztő pórusoknak az 1992-ben történt felfedezéséért Peter Agre 2003-ban elnyerte a kémiai Nobel-díjat.

csoporthoz, az AQP3-ba tartoznak. Az egészséges epidermisben az AQP3 koncentrációja a stratum basale rétegben a legmagasabb, míg a stratum granulosum felé haladva az expressziójuk mértéke csökken.

Állatkísérletek igazolják azt, hogy az AQP3-knock-out egerekben jellemző alacsony AQP3-expresszió az SC-nek a normálnál alacsonyabb szintű hidratáltságával hozható összefüggésbe, ami nem korrigálható sem okkluzív hatású aktív anyagokkal, sem pedig magas páratartalmú környezet biztosításával [2].

Számos kutatás van jelenleg is folyamatban, amelyek – az AQP3 működésének

befolyásolása révén – az ideális bőrhidratáltság eléréséhez alkalmas hatóanyagok/aktív anyagok felderítését tűzték ki célul. Jelenleg a **Közép-Ázsiában honos Ajuga turkestanica kivonatai** ismertek, mint az AQP3 működését befolyásoló komponensek, amelyek hatására az AQP3 expressziójának a mértéke – in vitro vizsgálatok alapján néhány nap kezelést követően – nő [4]. A jövőben az AQP3-csatorna modulátorai fontos szerepet kaphatnak a dermatológiai és kozmetikai készítményekben.

Az AQP3-csatornák fontos szerepét támasztja alá az, hogy psoriasisos betegek laesióiban a fiziológiasnál alacsonyabb AQP3-szinteket mértek.

Állatkísérletek igazolják azt, hogy az AQP3-knock-out egerekben jellemző alacsony AQP3-expresszió az SC-nek a normálnál alacsonyabb szintű hidratáltságával hozható összefüggésbe, ami nem korrigálható sem okkluzív hatású aktív anyagokkal, sem pedig magas páratartalmú környezet biztosításával [2].

Számos kutatás van jelenleg is folyamatban, amelyek – az AQP3 működésének befolyásolása révén – az ideális bőrhidratáltság eléréséhez alkalmas hatóanyagok/aktív anyagok felderítését tűzték ki célul. Jelenleg a **Közép-Ázsiában honos Ajuga turkestanica kivonatai** ismertek, mint az AQP3 működését befolyásoló komponensek, amelyek hatására az AQP3 expressziójának a mértéke – in vitro vizsgálatok alapján néhány nap kezelést követően – nő [4]. A jövőben az AQP3-csatorna modulátorai fontos szerepet kaphatnak a dermatológiai és kozmetikai készítményekben.

AD 3.

AZ NMF SZEREPÉRŐL

A természetes hidratálófaktor (natural moisturizing factor; NMF) nem egyetlen fajta molekula megnevezése, hanem többféle, higroszkopikus jellegű vegyület (pirrolidon-karboxilsav, urokánsav, alanin, tejsav, urea) együttesét jelenti. Az SC alsóbb rétegeiben szerkezeti stabilizáló szerepet betöltő fillagrin nevű fehérje az SC felsőbb rétegeiben enzimatis bontást követően alakul át természetes hidratáló faktorrá, ami képes a vizet a sejten belül tartani, így biztosítva az SC megfelelő hidratáltságát. A fillagrinból keletkező, ozmotikusan aktív aminosavak és egyéb vegyületek (pirrolidon-karboxilsav, urokánsav, alanin, tejsav, urea) a keratinocitákon belül maradva játszanak szerepet a víz megkötésében. A fillagrin bomlásának sebességét egy aszpartát-proteáz, az ún. katepszin szabályozza. A környezeti viszonyokhoz való alkalmazkodást elősegítendő, a környezet nedvességtartalma hatással van a katepszin aktivitására. A szabályozás lényege abban áll, hogy alacsony nedvességtartalmú környezetben fokozódik a bőrben az NMF termelődése. Ez a fajta akklimatizáció azonban több napot igénybe vevő, időigényes folyamat [1].

A fillagrin és az NMF bőrhidratáltságban betöltött szerepét támasztja alá az a felismerés is, hogy az atópiás dermatitises betegek mintegy kétharmadánál a fillagrin géneinek a mutációja igazolható [5].

A GLICERIN SZEREPÉRŐL

A glicerín több mint egy szimpla emolliens. A három hidroxil csoportot tartalmazó vegyület szerepet játszik a bőr elasticitásának a biztosításában, illetve az epidermális barrier javításában [2]. Az endogén glicerinnel két forrása van a szervezetben:

1. a szérumból származhat, ahol a trigliceridek hidrolízise során zsírsavak és glicerín keletkeznek; illetve
2. a kiemelkedően magas triglicerid-turnovert felmutató faggyúmirigyekből is felszabadulhat [2].

A glicerín transzportjában is fontos szerepet játszó AQP3 hibás vagy hiányos működése – a glicerín szempontjából, állatkísérletek alapján – a glicerín topikális vagy szisztémás alkalmazásával korrigálható [2].

A HIALURONSAV SZEREPÉRŐL

A hialuronsav egy lineáris láncú, szinte minden élőlényben megtalálható természetes poliszacharid, ami N-acetil-D-glükózaminból és D-glükuronsavból áll, β -1,4, valamint β -1,3 glikozidos kötésekkel összekapcsolva.

Az emberi szervezet összesen mintegy 15 gramm hialuronsavat tartalmaz, aminek mintegy egyharmada az emberi bőrben található. A hialuronsavnak a bőr hidratáltsága mellett annak a viszkoelaszticitásában betöltött szerepe is lényeges. A molekula nemimmunogén, biokompatibilis és biodegradábilis jellege megmagyarázza a vegyület terápiás és kozmetikai alkalmazását [7].

Az erősen hidrofil jellegű hialuronsav a saját tömegének mintegy 1000-szeresét képes megkötni vízből, ami azt jelenti, hogy 1 g poliszacharid mintegy 6 liternyi víz megkötésére képes [1, 2, 6–8].

A hialuronsav elsősorban a dermisben (0,5 mg/g dermis), illetve az epidermis stratum spinosum rétegében található, miközben nincs jelen az SC-ben és a stratum granulosumban (0,1 mg/g epidermis). Az elsősorban a fibroblasztok és keratinociták által termelt hialuronsav 2,0–4,5 napos turnover-vel rendelkezik a humán sejtekben. Tény, hogy a kor előrehaladtával a bőr hialuronsav-tartalma jelentősen csökken, és a fiatalkori bőrre jellemző hialuronsav-koncentráció csupán huszoda marad meg felnőttkorra, ami a bőr szárazabbá válásában, ráncosodásában, öregedésében nyilvánul meg. Ezt korrigálandó számos kozmetikai készítményben található hialuronsav [1, 2, 6–8].

Míg régebben úgy tudták, hogy a hialuronsav nem képes a bőrön keresztül felszívódni, addigra mára már ismert, hogy a fizikai-kémiai paraméterek (elsősorban a méret és a móltömeg) megfelelő megválasztásával a hialuronsav molekulái topikális alkalmazás esetén is képesek a bőr mélyebb rétegeinek az elérésére [1, 2].

In vivo vizsgálatok mutatják, hogy a bőrön alkalmazott nagy molekulatömegű hialuronsav – egy, a bőrt bevonó védőréteg képzése révén – hozzájárul a bőrön keresztüli vízvesztés csökkentéséhez, addig a kis molekulatömegű hialuronsav (maximum kb. 5–50 kDa) képes a bőrbe penetrálni, és annak hidratáltságát fokozni [7]. Egyre több közlemény számol be arról, hogy a kis molekulatömegű hialuronsav számos gén expresszióját befolyásolja, köztük azokat, amelyek a keratinociták differenciálódásában és a sejtközötti szoros kapcsolatokat (tight junction) kialakításában fontos szerepet játszanak, illet-

ve amelyeknek az expressziója a kor előrehaladtával vagy a fény okozta sérülésekkel csökken [7].

Napjainkban, ha a hialuronsav bőrbe való bejuttatásáról van szó, már nem szükséges invazív módszerekhez, így például mezoterápiához, azaz mikro-injekciózással a bőrbe való bejuttatáshoz folyamodni. Bebizonyosodott, hogy a kis molekulatömegű, azaz nano-hialuronsav (kb. 5 nm) alkalmazása is célravezető, mivel az is képes eljutni a bőr mélyebb rétegeibe, így a dermisbe is, és alkalmazásának eredményeként a bőr hidratáltsága szignifikánsan nő, a ráncok mélysége és kiterjedése pedig jelentősen csökken [8]. A nagy molekulatömegű hialuronsav topikális alkalmazása azonban továbbra sem célravezető.

A hialuronsav móltömegét és méretét (maximum 5000 kDa), illetve ezzel összefüggésben azt a tulajdonságát, hogy be tud-e jutni a bőr mélyebb rétegeibe, egyrészt a vegyület forrása (szinoviális folyadék, bőr, köldökzsinór, kakastaréj, baktériumokból izolált vagy fermentációval nyert hialuronsav stb.), másrészt annak további kémiai úton való feldolgozása szabja meg.

Hiába a termékek hialuronsav-tartalma, ha a molekulák nagy mérete miatt az aktív anyag nem alkalmas dermális abszorpcióra.

AD 4.

A faggyúmirigyek viasz-észtereket, szterol-észtereket, koleszterint, di- és triglicerideket és szkvalént tartalmazó, olajos jellegű szekréta védi a bőrt a környezeti hatásokkal szemben, és termelődésének csökkenése kapcsolatba hozható a bőrszárazsággal. A faggyúmirigyek funkciója életkortól, hormontermelődéstől, diétától, stressztől és bizonyos fokig – mint az ikervizsgálatokból is bebizonyosodott – a genetikától is függ [1].

A BŐR HIDRATÁLTSÁGÁNAK JAVÍTÁSA KÜLSŐLEGES KÉSZÍTMÉNYEKEL

A bőr optimális hidratáltságának a biztosítása, ami a bőr egészséges és esztétikus megjelenése mellett – a magasabb víztartalomra visszavezethetően – a ráncok eltüntetését is célozza, különféle hatásmechanizmusú aktív anyagokkal/hatóanyagokkal valósítható meg. A bőr fiziológiás barrier funkciójának a helyreállítása mellett, az SC-n keresztüli vízvesztés redukálása, illetve a vizet a bőr mélyebb rétegeiben megkötő molekulák alkalmazása egyaránt szükséges az optimális víztartalom biztosításához. Ennek megfelelően barrier-helyreállító összetevőkre, okkluzív, valamint humektáns komponensekre egyaránt szükség van a korszerű hidratáló készítményekben (*l. táblázat*).

BARRIER-HELYREÁLLÍTÓ KOMPONENSEK

A bőrben fiziológiásan is előforduló lipideket, köztük ceramidokat alkalmazva, illetve topikálisan koleszterint és szabad zsírsavakat tartalmazó készítményeket használva a bőr integritása és funkciója igazoltan javítható [9]. A bőrazonos lipidek alkalmazása a bőrszárazság kóros eseteiben is célravezető lehet. Egy vizsgálat alapján a ceramidú, fiziológiás lipidalapú készítmények hatása közepes és súlyos atópiás dermatitises betegeknek a flutikazont tartalmazó külsőleges gyógyszerkészítmények hatásával mérhető össze.

OKKLUZÍV KOMPONENSEK

A vízszegény bőr kezelésére alkalmazott okkluzív hatású komponensek a transepidermális vízvesztés (transepidermal water loss; TEWL) csökkentik azáltal, hogy egy hidrofób bevonatot képeznek a bőrfelületen. A topikális készítmények-

ben gyakran alkalmazott vazelin képes a legnagyobb mértékben, akár 99%-kal is csökkenteni a TEWL-t, de sokan zsíros tapintása miatt nem kedvelik. A növényi olajok, például az olívaolaj, csak a vízvesztés töredékét képes megakadályozni, és körülbelül 170-szer kisebb mértékben mérsékli a TEWL-t, mint a vazelin [1, 9]. Az ásványi eredetű olajok (pl. paraffinolaj) ugyan kedvezőbb kozmetológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ugyanakkor csak mintegy 30%-kal képesek redukálni a bőrön keresztüli vízvesztéséget. A lanolint, jellegzetes szaga és allergén jellege miatt ritkán alkalmazzák. Napjainkban előtérbe került a szilikonszármaszerek alkalmazása, számos készítményben található dimetikon vagy ciklometikon, amelyek hipoallergének és kevésbé zsíros érzetet adnak, mint a vazelin vagy az ásványi olajok, így az „olajmentes” (oil-free) hidratáló készítmények potenciális összetevői [1, 9].

Az ideális hidratáló hatás érdekében szem előtt kell tartani, hogy a TEWL túlzott, több mint 40%-kal való visszaszorítása nemkívánatos következményekkel, fokozott bakteriális kolonizációval járhat [1]. Az esetleges bakteriális fertőzések elkerülése, ugyanakkor az ideális hidratáltsági állapot elérése érdekében – optimális megoldásként – a TEWL-t kisebb mértékben redukáló okkluzív szer vagy szerek használata mellett a nedvességet a bőrben megkötő vegyületek, úgynevezett humektánsok alkalmazására kerül sor.

HUMEKTÁNSOK

A humektánsok magas vízmegkötő képességgel rendelkező, vízdékony anyagok, ez általában a kémiai szerkezetüket jellemző sok hidroxil-csoportra vezethető vissza. Az SC felületére külsőlegesen felvitt vagy az epidermisben található humektánsok képesek egyrészt a magas nedvességtartalmú (magasabb, mint 70–80% relatív páratartalom esetén) környezet-

révén az epidermis hidratáltságát növelik, egyes, mélyebb bőrrégiókban növekvő bőrszárazságot okoznak [1]. Emellett, alacsony relatív páratartalmú környezet esetén a humektánsok a magukhoz szívott víz egy részét a környezetbe leadják, ilyen módon nő a TEWL. Ennek a kiküszöbölése érdekében (is) indokolt a humektánsok okkluzív szerekkel való kombinációban történő alkalmazása [1, 9], mivel ez utóbbiak a viszonylag alacsony relatív páratartalmú környezet esetén is megakadályozzák a jelentős vízvesztést.

Lényeges kiemelni, hogy az okkluzív szerek „csak” addig fejtik ki hatásukat, amíg a bőrön vannak, lemosást követően a hatásuk megszűnik.

HIVATKOZÁSOK

1. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (DIGM), Chapter 251. Cosmetics and skin care in dermatology: Introduction. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2012.
2. Draeos Z., Aquaporins. An introduction to a key factor in the mechanism of skin hydration. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 2012. 71; 53–56.
3. Darlenski R., Kazandjieva J., Tsankov N.: Skin barrier function: morphological basis and regulatory mechanisms. *J. Clin. Med.*, 2011. 4; 36–45.
4. Dumas M., Sardick N. S., Noblesse E.: Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins. *J. Drugs Dermatol.*, 2007. 6:s20–24.
5. Irvine A. D.: Fleshing out fillagrin phenotypes. *J. Invest. Dermatol.*, 2007. 127; 504–507.
6. Brown M. B., Jones S. A.: Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV*, 2005. 19; 308–318.
7. Essendoubi M., Gobinet C., Reynaud R. et al.: Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weight as probed by Raman spectroscopy. *Skin Res. Technol.*, 2016. 22; 55–62.
8. Manjula S., Zabolotniaia V., Bielfeldt S.: Efficacy of a new topical nano-hyaluronic acid in humans. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014. 7; 27–29.
9. Sirikudta W., Kulthanan K., Varothai S. et al.: Moisturizers for patients with atopic dermatitis: an overview. *J. Allergy Ther.*, 2013. 4:4.

A BŐR HIDRATÁLÁSA

Funkció	Hatóanyag
Barrier-helyreállító	<ul style="list-style-type: none"> • ceramidok • koleszterin • zsírsavak
Okkluzív	<ul style="list-style-type: none"> • vazelinek • ásványi olaj • paraffin • szkvalén • dimetikon • méhviasz • ciklometikon • szójaolaj • grépfrútmagolaj • propilén-glikol • lanolin
Humektáns	<ul style="list-style-type: none"> • alfa-hidroxi-savak (pl. tejsav) • glicerin • hialuronsav • propilén-glikol, butilén-glikol • cukrok, pl. szorbit • urea • pantenol

ből, másrészt az epidermis mélyebb rétegeiből és a dermisből vizet szívni magukhoz.

Ha azonban a környezet páratartalma alacsony, akkor a humektánsok, bár a dermális rétegekből magukhoz szívott víz