

STYLAGE® - МАННИТОЛ, НАИЛУЧШИЙ АНТИОКСИДАНТ

Появление свободных радикалов* связано с ультрафиолетовым излучением и с многими внешними причинами (такими как табакокурение, загрязнение атмосферы, ионизирующее излучение, солнечное излучение...). Все эти факторы являются основными агрессорами для кожи, свободные радикалы являются одной из основных причин разрушения клеток и старения кожи. Существует несколько естественных систем защиты организма, которые можно разделить на 2 ключевые группы: ферментативная защита (ферменты: супероксиддисмутаза СОД, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментативная (витамины, такие как аскорбиновая кислота, витамин Е или Q, каротиноиды (бетакаротин), полифенолы (кофеиновая кислота и кверцетин...) [1, 2].

* Свободные радикалы: химические частицы с одним или несколькими непарными, одиночными электронами на внешней орбите. Эти химические вещества обладают высокой реакционной способностью и поэтому способны очень быстро реагировать с большим количеством молекулярных частиц, разрушая их химическую структуру и, следовательно, их биологические свойства.

Если выработка эндогенных и экзогенных свободных радикалов становится чрезмерной, организм при максимальной нагрузке естественных защитных механизмов подвергается окислительному стрессу, который поддерживает воспалительное состояние. Окисление, вызванное этим воспалением, создает цепную реакцию, производящую свободные радикалы и связанные с ними химические вещества, повреждающие клетки и полисахаридные компоненты дермы, такие как супероксидные анионы (O_2^-) и гидроксильные радикалы (OH^\bullet).

Во время внутрикожной инъекции при инвазивном движении иглы через эпидермис и дермальные слои происходит воспаление. Кислородсодержащие радикалы затем высвобождаются активными фагоцитами, это явление, называемое «окислительным взрывом» приводит к тем же последствиям, что и окислительный стресс: на уровне клеточной мембраны образуется много супероксидных анионов. [2,3]

Хотя супероксидные анионы (O_2^-) менее вредны, они генерируют вследствие цепных реакций, гидроксильные радикалы, которые в свою очередь являются самыми опасными для жизни! [3]

При проведении инъекций, гиалуроновая кислота в первую очередь подвергнется воздействию гидроксильных радикалов.

Действительно, дисахаридные звенья макромолекулы, содержащие многочисленные ОН-группы, связанные бета (β) 1-4 связями, будут реагировать с радикалами OH^\bullet , что приведет к разрыву макромолекулярной цепи, а также ускоренной деградациии макромолекулярной сетки, что снизит эффективность филлера.

Чтобы не допустить появления свободных радикалов, которые способствуют преждевременной деполимеризации гиалуроновой кислоты, продукты Stylage® имеют в своем составе хорошо известное соединение маннитол (С6Н14О6) с превосходной переносимостью, за свои свойства его прозвали «поглотителем свободных радикалов».

Добавление этого антирадикала в состав геля для инъекций позволяет:

- Уменьшить скорость деградации вводимого геля.
- Устранить OH° радикалы и таким образом воздействовать на цепные реакции при воспалении.
- Вовремя обеспечить слой дермы полезными антиоксидантами.

Этот многоатомный спирт был выбран по нескольким причинам:

Потому что он обладает антирадикальным свойством...

Было проведено и опубликовано несколько исследований его антирадикальных свойств, а также гидроксильных реагентов. [4-7]. Особенно была отмечена его способность защищать организм от негативного влияния ионизирующего и радиоактивного излучения, а также прерывать цепные реакции окисления. Эти данные использовались в ряде исследований по оценке антиоксидантной активности на OH° радикалы различных молекул. Кроме того, его антирадикальное свойство часто изучалось в сочетании с гиалуроновой кислотой, особенно при синовиальном воспалении [7-9]. Таким образом, разложение гиалуроновой кислоты радикалами OH° сдерживается маннитолом и зависит от его концентрации.

Потому что он является термостабилизатором белков и гликозаминогликанов... Благодаря этому, продукция Stylage® может гарантировать стабильность реологических свойств, которые не изменяются при хранении при комнатной температуре ...

Интересны также и его химические свойства для соединения с гиалуроновой кислотой, особенно его водорастворимость и возможность выдерживать высокие температуры стерилизации, чего нельзя сказать о других известных антиоксидантах. Витамин Е жирорастворим, полифенолы особенно чувствительны к температуре, pH и изменению света, бета-каротин практически нерастворим в воде. Что касается витамина С, растворимого в воде, он, к сожалению, чрезвычайно чувствителен к свету и температуре и, как следствие, не может быть обработан в автоклаве. Маннитол, напротив, как и любой многоатомный спирт, является термостабилизатором белка и гликозаминогликана. Благодаря усилению гидрофобных связей в белковой трехмерной сети, увеличивается температура денатурации, что делает связи более устойчивыми к нагреванию [10].

Потому что он участвует в изоосмолярности продуктов Stylage®...

... Это позволяет снизить необходимую концентрацию NaCl и тем самым оптимизировать конформацию гиалуроната натрия внутри геля. Маннитол – нейтральная молекула и не увеличивает ионную силу * среды (* ЕСЛИ концентрации заряженных молекул), в то время как NaCl увеличивает (ионы Na^+ и Cl^- в растворе). Необходимо иметь в виду, что, чем сильнее ионная сила, тем больше электростатических отталкиваний между цепями «замаскировано» [11], гидродинамический объем гиалуроната натрия уменьшается: тем самым он не задействуется в свою полную силу.

Потому что, маннитол способствует оптимальному распределению цепей NaHa в пространстве, и усиливает сеть Stylage® против проникновения в нее гиалуронидаз....

Потому что он известен своей биосовместимостью и отличной переносимостью даже при высокой концентрации ...

В течение 60 лет было проведено множество исследований на животной модели, которые доказали, что, как и гиалуроновая кислота, маннитол совершенно безопасен, является нецитотоксичным, неканцерогенным, негемотоксичным, немутагенным, нетоксичным даже при высоких дозах. [12] Крайне редкие реакции гиперчувствительности к маннитолу были зарегистрированы после внутривенных инъекций с очень высокими концентрациями растворов (Растворы 10- 20%, где гиперосмолярность больше в 2-4 раза). [13] Он быстро выводится из организма, не метаболизируясь, благодаря естественному происхождению и химической инертности [12]. Он широко используется и вводится парентерально в очень высоких гиперосмолярных концентрациях [14, 16]:

- внутривенно:

Он вводится в качестве «осмотического диуретика». 10–20% гиперосмолярный раствор вводится внутривенно (изоосмолярность ~ 5%) в дозе 100 г в течение 4–8 часов. Это увеличивает образование мочи с целью профилактики и лечения почечной недостаточности. Внутривенно вводят 20% раствор, это хорошо известная процедура при отеке мозга (увеличение концентрации воды в мозгу) или при повышенном внутриглазном давлении, не превышая суточной нормы потребления от 1,5 до 2 г / кг, вводится в течение 30-60 минут. Отек спадает через 2-15 минут. [14-16]

- Орально:

Он также используется в качестве слабительного, как и его изомер сорбитол, по 2-10 г в день. Также рекомендуется диабетикам в качестве натурального подсластителя, замены глюкозе. Его свойства почти эквиваленты свойствам глюкозы, но он не метаболизируется.

- внутриглазное введение:

Маннитол используется в сочетании с гиалуронатом натрия в вязкоэластичном продукте Visiol® для внутриглазного применения для защиты эндотелия роговицы от окислительного стресса. Опубликованные исследования подтвердили, что Visiol® имеет наилучшие защитные свойства от воздействия свободных радикалов. [17-18]

Подведем итог... безопасность и качество продукции являются нашим приоритетом...

Опыт применения маннитола в течении многих лет, орально и внутривенно, по нескольким показаниям с очень высокими дозами доказывает совершенную безвредность этого соединения в составе Stylage®. В продуктах Stylage® осмолярность не превышает 320 мОсм, а концентрация маннитола намного ниже, чем та, которая используется в медицинской практике. Продукт естественного происхождения, отлично переносится, безопасность его использования на человеке неоспорима. Безвредность этой молекулы связана с ее антиоксидантными и термостабилизирующими свойствами, что делает ее наилучшим вспомогательным веществом для внутрикожного введения.

1. Joachim. J et al. « Les antiradicalaires, traitement prometteur du vieillissement cutané... » - *Dermatologie Pratique* N°287 – Fév 2005.
2. Favier A. « Le stress oxydant » - *L'actualité chimique* – nov/déc 2003 – pp 108-115.
3. Gardès-Albert M. et al. « Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? » - *L'actualité chimique* – nov/déc 2003 – pp 91-96.
4. Magovern J.G et al. «The mechanism of mannitol in reducing ischemic injury: hyperosmolarity or hydroxyl scavenger?»- *Circulation* - Sept 1984; Vol.70 (suppl1), pp 91-95.
5. Fu W. et al. “ The effect of mannitol and anisodim on the prevention of free radical injury to post-ischemia flaps: an experimental study” – *British J. of Plast. Surg.*- 1995, 48, pp 218-221.
6. Suzuki J et al. “Chemiluminescence in Hypoxic Brain- The second Report: Cerebral protectiveEffect of Mannitol, Vitamin E and Glucocorticoid” - *Stroke*, vol 16, N°4, July august 1985 ; pp 695-700.
7. Frati E. et al. “Degradation of HA by photosensitized riboflavin in vitro. Modulation of the effect by transition metals, radical quenchers, and metal chelators” - *Free Radical Biology & Medicine*, 1997, Vol 22, N°7, pp 1139-1144.
8. Mendoza G. et al. “Inhibitory effects of different antioxydants on hyaluronan depolymerisation” - *Carb. Research*, 342, 2007, pp 96-102.
9. Saari H. et al. “Differential effects of reactive oxygen species on native fluid and purified human umbilical cord hyaluronate” – *Inflammation*, 1993, Vol. 17, N°4, pp 403-415.
10. Back JF. Et al. « Increased thermal stability of proteins in the presence of sugars and polyols » - *Biochemistry* – 1979, Vol 18, N°23, pp 5191-5196.
11. Hyaluronan – Internet : *Current Macromolecular and Micromolecular views* – A.Almond, T.E.Hardingham.
12. Inchem: Mannitol.Who Food Additives 21: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm>, consulté le 09 décembre 2009.
13. McNeill IY., *Hypersensitivity reaction to Mannitol. Drug intelligence & Clinical Pharmacy.* (1995) Vol. 19, No.7 : pp 552-553.
14. Lacroix J., Gauthier M., Gaudreault P. *Urgence et soins intensifs pédiatriques 2^{ème} éd.* CHU Sainte Justine: Masson; 590.
15. Shapiro HM. *Neurosurgical anesthesia and intracranial hypertension.* Miller RD.,ed *Anesthesia* New York Churchill livingstone,(1986).1563-620.
16. Vidal.Mannitol. <http://demo.evidal.net>, consulté le 10 décembre 2009.
17. Belda JJ. Et al.HA combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage : experimental method. *J. Cataract. Ref. Surg.* Vol 31, june 2005 ; pp 1213-1218.
18. Alio J.L., Garcia Manzanares M., Belda J.I., Artola A., Ferrer C., Baeyens V., Derrant M., Hassanein A., and Mulet M.E. *Enhanced Protective Properties of Visiol against experimental Free Radical damage to the Corneal Endothelium; Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: E-Abstract pp 4736]