

# Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи

Профессор Н.Н. Потехаев<sup>1,2</sup>, к.м.н. О.Б. Борзых<sup>3</sup>, д.м.н. Е.И. Карпова<sup>1</sup>, профессор М.М. Петрова<sup>3</sup>, профессор Н.А. Шнайдер<sup>3,4</sup>, к.м.н. О.М. Демина<sup>1</sup>, д.м.н. М.А. Затолокина<sup>5</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Курский государственный медицинский университет, Курск

## РЕЗЮМЕ

С увеличением общей продолжительности жизни повышается необходимость длительного поддержания физиологических функций органов, в том числе и кожи. Кожа является не только защитным барьером для внутренних органов, но и источником информации о здоровье и возрасте человека для окружающих, таким образом проявляется ее социальная функция. В связи с этим неудивительно, что число эстетических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений кожи, неуклонно растет во всем мире. Появляются все новые и новые методики, обещающие грандиозные результаты. Разные методики эстетической медицины реализуют свои омолаживающие эффекты через различные механизмы. Для реальной оценки результативности процедур недостаточно лишь «шкалы удовлетворенности пациента» (GAIS). Необходимо понимать изменения, которые происходят на тканевом, клеточном и даже молекулярном уровне. Для назначения комплексного лечения инволюционных изменений кожи косметологу и дерматологу необходимо понимать патогенетические аспекты старения кожи в сочетании с теми патогенетическими изменениями, которые происходят при применении тех или иных методов эстетической коррекции. Целью настоящего обзора стало объединение доступной информации относительно патогенетических изменений, происходящих при старении кожи с имеющейся информацией об эффектах основных методик, применяющихся в косметологии. Особое внимание уделено гистологическим, клеточным и молекулярным изменениям при применении биоревитализации и коллагеностимуляторов.

**Ключевые слова:** старение кожи, эстетическая медицина, омоложение, косметология, биоревитализация, коллагеностимуляторы, гиалуроновая кислота, коллаген.

**Для цитирования:** Потехаев Н.Н., Борзых О.Б., Карпова Е.И. и др. Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи. РМЖ. 2022;8:48–54.

## ABSTRACT

Pathogenetic aspects concerning the usage of the main methods in aesthetic medicine for involutinal skin changes  
N.N. Potekaev<sup>1,2</sup>, O.B. Borzykh<sup>3</sup>, E.I. Karpova<sup>1</sup>, M.M. Petrova<sup>3</sup>, N.A. Schneider<sup>3,4</sup>, O.M. Demina<sup>1</sup>, M.A. Zatolokina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Moscow Research and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow

<sup>3</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

<sup>4</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg

<sup>5</sup>Kursk State Medical University, Kursk

With an increase in the total life expectancy, the need for long-term maintenance of the organ physiological functions, including the skin, increases too. The skin is not only a protective barrier for internal organs but also a source of information about a person's health and age for others. Thus, its social function is manifested. In this regard, it is not surprising that the number of aesthetic procedures aimed at correcting age-related skin changes is steadily growing worldwide. There are more and more new methods that promise grandiose results. Different methods of aesthetic medicine realize their rejuvenating effects through various mechanisms. Only the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) is not enough for a real evaluation of the procedure efficacy. It is necessary to understand the changes occurring at the tissue, cellular and even molecular level. In order to prescribe a comprehensive treatment of involutinal skin changes, a cosmetologist and a dermatologist need to understand the pathogenetic aspects of skin aging in combination with those pathogenetic changes that occur during using certain methods of aesthetic correction. The aim of this review was to combine the available information on pathogenetic changes during skin aging with the available information on the effects of the main techniques used in cosmetology. Special attention is paid to histological, cellular and molecular changes in the use of biorevitalization and collagen stimulators.

**Keywords:** skin aging, aesthetic medicine, rejuvenation, cosmetology, biorevitalization, collagen stimulators, hyaluronic acid, collagen.

**For citation:** Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I. et al. Pathogenetic aspects concerning the usage of the main methods in aesthetic medicine for involutinal skin changes. RMJ. 2022;8:48–54.

## ВВЕДЕНИЕ

Здоровье кожи и ее красота считаются одними из основных факторов, отражающих общее благополучие и восприятие здоровья у людей [1]. Качество кожи при этом

влияет на эмоциональное здоровье, качество жизни, самовосприятие и взаимодействие с другими людьми [2]. Именно поэтому вопросы старения кожи и стратегии по борьбе со старением всегда остаются актуальными. Старение

кожи — это многофакторный процесс, характеризующийся нарушением тканевого и клеточного гомеостаза, потерей протеостаза, повышенным окислением белка, снижением иммунных возможностей для устранения старения, нарушением репарации ДНК и др. [3]. Механизмы старения кожи запускаются с момента рождения, при этом одновременно реализуются два процесса старения: внутреннее и внешнее. В результате внутреннего старения кожа становится тонкой, сухой, с мелкими морщинами, отмечается ее постепенная атрофия. Результат внешнего старения — грубые морщины, пигментация, телеангиоэктазии, потеря эластичности кожи, дряблость и грубость, что придает коже текстурированный внешний вид [4].

В эстетической косметологии существует множество методов коррекции инволюционных изменений кожи лица, но все ли методы основаны на патогенетических принципах противостояния старению кожи? Цель обзора: осветить основные методы коррекции возрастных изменений кожи с точки зрения патогенетических механизмов, с акцентом на наиболее популярные инъекционные методики, направленные на омоложение кожи.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

При старении происходят фенотипические изменения в клетках кожи, а также структурные и функциональные изменения в компонентах внеклеточного матрикса, таких как коллагены, фибриллины, эластин и протеогликаны, необходимые для обеспечения прочности на растяжение, эластичности и увлажнения кожи. В дерме снижается количество фибробластов, тучных клеток, происходит разрежение коллагеновых и эластических волокон. При биологическом старении уменьшается выработка проколлагена I типа, в результате происходит относительное повышение количества волокон коллагена III типа. При этом в молодой коже волокна коллагена плотно упакованы и упорядочены, а в состарившейся коже — фрагментированы и неравномерно распределены [5]. Также нарушается функционирование микроциркуляторного русла (эндотелиальная дисфункция как следствие снижения способности к ангиогенезу, аномальной экспрессии молекул адгезии и нарушения сосудорасширяющей функции).

При фотостарении уменьшение содержания коллагена I типа связано в первую очередь с повышением его деградации различными протеазами, которое так же, как и при биологическом старении, сопровождается увеличением относительного количества коллагена III типа [3]. Появление первых морщин связано с ослаблением связи между дермой и эпидермисом вследствие уменьшения выработки коллагена VII типа в дермо-эпидермальном соединении под действием УФ. Также характерным явлением является солнечный эластоз — накопление аномальной эластической ткани в дерме. УФ-облучение повышает экспрессию эластина и увеличение эластолиза, в результате происходит усиленное отложение укороченных эластических волокон [6].

Повышение ригидности (плотности) кожи отчасти может быть связано с тем, что сначала разрушаются самые тонкие коллагеновые волокна с сохранением толстых коллагеновых волокон в глубокой дерме, что обуславливает снижение сопротивления кожи на поверхности [3]. Возрастное изменение коллагеновой сети приводит к тому, что для фибробластов уменьшается количество участков адгезии,

в результате снижаются механотрансдукция и преднатяженность фибробластов, все это ведет к снижению синтетической активности фибробластов и повышению выработки матриксных металлопротеаз (ММП-1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 17, 26, 27) [7]. Также не стоит забывать, что с возрастом происходит качественное изменение гликозаминогликанов (ГАГ) в коже, в результате чего нарушается связка коллагеновые волокна — ГАГ, волокнистый и клеточный компоненты кожи теряют свою опору, нарушается скольжение коллагеновых волокон относительно друг друга и снижается способность удерживать связанную влагу [5].

Возрастное уменьшение толщины подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) еще больше способствует образованию морщин и провисанию стареющей кожи. Связано это с нарушением механических взаимоотношений эпидермис — дерма — ПЖК [8]. Механическое натяжение слоя эпидермиса и слоя ПЖК ослабевает с возрастом, а ригидность (жесткость) сетчатого слоя дермы повышается при неизменной жесткости или ослабевании сосочкового слоя кожи, также происходит нарушение контактов эпидермис — дерма и дерма — ПЖК, в результате этих процессов происходит провисание кожи и формирование морщин. Уменьшение толщины ПЖК наблюдается и при биологическом старении, и при фотостарении [9].

Резюмируя, можно отметить основные патогенетические моменты старения кожи:

- ♦ качественное и количественное изменение коллагеновых волокон (снижение общего количества, относительное увеличение коллагена III типа, относительное увеличение толстых и ригидных волокон коллагена I типа, нарушение пространственной ориентации волокон);
- ♦ изменение качества и количества эластических волокон (уменьшение при биологическом старении, накопление измененных волокон при фотостарении);
- ♦ качественное изменение ГАГ (с нарушением свойств внеклеточного матрикса (ВКМ) кожи и движения коллагеновых волокон);
- ♦ изменение формы фибробластов — нарушение преднатяженности и уменьшение участков адгезии (что ведет к снижению синтетической активности фибробластов);
- ♦ повышение общей ригидности (жесткости) сетчатой дермы (с нарушением механического взаимоотношения эпидермис — дерма — ПЖК);
- ♦ уменьшение толщины ПЖК (в результате происходит нарушение механического взаимоотношения слоев эпидермис — дерма — ПЖК, а также истощение запасов мезенхимальных стволовых клеток).

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

Основной механизм действия всех методов коррекции инволюционных изменений кожи — стимуляция регенерационной способности кожи. Это проводится не только с целью непосредственно омоложения кожи, но и с целью подготовки кожи перед хирургическими и агрессивными манипуляциями [10]. В настоящее время существует огромное количество методов, препаратов, подходов, которые используются при коррекции возрастных изменений кожи, некоторые из методов и препаратов представлены в таблице.

Все методики, существующие в настоящее время на рынке, направлены на прямую или косвенную стимуляцию синтетической способности фибробластов, а зна-

**Таблица.** Основные методы и препараты, используемые в косметологии для коррекции возрастных изменений кожи [11–23]

Методы	Механизм действия	Клинические результаты
<b>Нутрицевтические</b>		
<b>Витамины, минералы</b>	Являются биологическими катализаторами, строительным материалом для большинства ферментов	Улучшение качества кожи
<b>Белки, коллаген</b>	Обеспечивают «строительные блоки» для образования коллагена, эластина	Повышение тонуса, тургора и эластичности кожи
<b>Антиоксиданты</b>	Нейтрализация активных форм кислорода (АФК)	Улучшение качества кожи
<b>Местные препараты</b>		
<b>Ретиноевая кислота</b>	Повышает уровень коллагенов I и III типов, снижает экспрессию ММП, нормализует депонирование ГАГ	Улучшение эластичности и упругости кожи
<b>Аскорбиновая кислота (витамин С)</b>	Антиоксидантное действие, повышает синтез коллагена фибробластами	Улучшение качества кожи
<b>Гликолевая кислота</b>	Стимулирует продукцию ГАГ и коллагена в коже	Увеличение толщины кожи
<b>Пептиды</b>	Регулируют активность фибробластов и контролируют синтез ВКМ кожи	Улучшение качества кожи
<b>Жирные кислоты</b>	Участвуют в формировании водно-липидного барьера кожи	Гидратация кожи, защита от внешних факторов
<b>Полифенолы</b>	Ингибируют активность коллагеназ, эластазы и гиалуронидазы	Улучшение качества кожи, микроциркуляции
<b>Аппаратные методики</b>		
<b>Фракционные лазеры</b>	Прогревают дерму и стимулируют ремоделирование ВКМ	Улучшение качества и текстуры кожи
<b>Радиоволновой лифтинг</b>	Создает сжатие волокон коллагена и укрепление кожи сразу после процедуры	Улучшение текстуры и эластичности кожи
<b>Высокоинтенсивный, сфокусированный УЗ</b>	Создает микрораны, индуцирует неокollaгеноз в глубокой дерме	Улучшение эластичности кожи
<b>Инъекционные препараты (внутридермальные)</b>		
<b>Гиалуроновая кислота</b>	Активирует фибробласты для продукции коллагена I типа	Повышение гидратации, улучшение текстуры кожи
<b>Ретикулированная гиалуроновая кислота</b>	Стимуляция синтеза коллагена I и III типов за счет изменения формы фибробластов	Улучшение качества кожи, уменьшение мелких морщин
<b>Коллаген</b>		
<b>Плазма; плазма, обогащенная тромбоцитами</b>	Факторы роста из тромбоцитов повышают пролиферацию и активность фибробластов	Восстановление регенераторной способности кожи
<b>Коллагеностимуляторы: PLLA, гидроксиапатит кальция, капролактон</b>	Увеличивают активность фибробластов, запускают воспалительную реакцию, которая стимулирует синтез коллагена	Повышение прочности кожи

чит, и на улучшение качества кожи, ее омоложение. Так, витамины, минералы, гидролизаты белков (в том числе коллагена) повышают доступность субстратов для синтеза новых волокон, антиоксиданты предотвращают разрушение тканей свободными радикалами [11, 12]. Применение антиоксидантов при старении уменьшает его признаки за счет нейтрализации АФК (активизирующих путь MAPK и увеличивающих выработку ММП) [13, 14]. Однако важно редуцировать исключительно избыток оксидантной активности, так как окислители в организме выполняют физиологическую функцию. Поэтому антиоксидантная терапия, в том числе при старении, должна снижать уровень АФК только до уровня здоровых клеток [15]. Другие компоненты влияют на сигнальные пути, стимулируя синтез коллагена и других компонентов ВКМ кожи или подавляя

экспрессию ММП. Так, местное применение ретиноидов (третионина) ингибирует AP-1, подавляя экспрессию ММП, предотвращая деградацию коллагена. В дерме при применении третионина происходит увеличение экспрессии проколлагена I и III типов, ретикулярных волокон, тропоэластина, фибриллина 1 и ГАГ [16].

После воздействия УФ-облучения возможно применение противовоспалительных компонентов, в некоторых исследованиях оно приводило к восстановлению уровня проколлагена. В качестве противовоспалительных компонентов могут быть использованы витамины А, С, D и E, зеленый чай и др. [17, 18]. Пептиды, матрикины, являясь фрагментами матриксных белков, имеют широкий спектр биологической активности, связанной с модуляцией внеклеточного матрикса [10]. Аппаратные методики оказы-

вают физическое воздействие на дерму с целью стимуляции коллагенообразования. Ботулинический токсин типа А, препараты для контурной пластики, нити чаще используются с целью коррекции отдельных эстетических дефектов (морщины, потеря объема), но в некоторых случаях имеют и косвенное влияние на омоложение кожи [19].

В последние годы набирает популярность метод внутривенных инъекций плазмы или плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) [20]. Метод основан на том, что при дегрануляции тромбоцитов высвобождаются факторы роста и цитокины (тромбоцитарный фактор роста, TGF- $\beta$ , фактор роста фибробластов и др.), вследствие этого активируются фибробласты, повышается уровень проколлагена [21]. В результате применения плазмы происходит уменьшение выраженности признаков старения: выравнивание цвета кожи, ее увлажнение, смягчение текстуры, уменьшение выраженности мелких морщин [22]. После применения плазмы повышается регенераторный потенциал кожи, что может быть использовано при некоторых дерматологических заболеваниях, а также для восстановления после агрессивных процедур.

Кроме использования стандартных методов с целью омоложения кожи и улучшения ее качества могут также применяться диетотерапия (с целью ограничения поступления излишних углеводов) и гормонозаместительная терапия в пред- и менопаузе. В настоящее время, кроме классических методов, появляются новые методы омоложения, включающие механическое репрограммирование и редиференцировку фибробластов, эпигенетическое регулирование омоложения кожи, модификация теломер [23, 24].

Резюмируя, можно выделить основные патогенетические аспекты применения современных методик омоложения кожи:

- ♦ стимуляция синтетической активности фибробластов (через рецепторы и сигнальные пути или физическим воздействием);
- ♦ ингибирование действия или экспрессии MMP;
- ♦ нейтрализация АФК (с целью уменьшения разрушения внеклеточного матрикса кожи);
- ♦ доставка субстратов, необходимых для синтеза компонентов ВКМ кожи (аминокислоты, витамины, минералы).

Среди разнообразных подходов и методик, направленных на омоложение и улучшение качества кожи, важное место занимают процедуры инъекционного введения гиалуроновой кислоты и коллагена, а также применение коллагеностимуляторов на основе полуперманентных наполнителей. На этих двух методах мы остановимся чуть подробнее.

### Гиалуроновая кислота и коллаген

Целью биоревитализации является увеличение биосинтетической способности фибробластов путем восстановления оптимальной физиологической среды, повышение активности клеток, увлажнение и синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты (ГК). Изначально в препаратах для биоревитализации использовалась только нативная (неретикулированная) ГК, но современные препараты наряду с нативной ГК могут дополнительно содержать различные биосовместимые биологически активные компоненты (витамины, минералы, питательные вещества, гормоны, факторы роста, аминокислоты, аутологичные культивируемые фибробласты, гомеопатические препараты и др.). Чуть позже препаратов с нативной ГК

появились биоревитализанты на основе сшитой или частично сшитой ГК и на основе коллагена.

Гиалуроновая кислота за счет рецепторного воздействия участвует в качестве регулятора клеточной пролиферации и передвижения, обеспечивает гидратацию кожи и активацию фибробластов, а высокомолекулярная ГК имеет также антиоксидантные и противовоспалительные свойства [25]. Внутривенное применение ГК может стимулировать фибробласты к экспрессии коллагена I типа, ингибитора MMP, снижение MMP-1, участвовать в заживлении ран, модуляции воспалительных клеток, во взаимодействии с протеогликанами ВКМ и удалении свободных радикалов. Именно поэтому ГК является «золотым стандартом» омоложения [1]. При исследовании *in vitro* на культуре фибробластов инкубация с препаратом ГК вызывала повышение жизнеспособности фибробластов, увеличение экспрессии генов коллагена I типа и эластина [26]. В результате применения ГК повышается упругость и эластичность кожи, улучшается ее цвет [27]. Добавление биологически активных компонентов в состав биоревитализантов повышает эффективность препаратов за счет описанных ранее свойств: повышения доступности субстратов для синтеза компонентов ВКМ, активации сигнальных путей и других действий.

При использовании препаратов с ретикулированной ГК фибробласты приобретали более вытянутую форму и более активный фенотип. При этом стимулируется выработка коллагенов I и III типов, увеличивается уровень проколлагенов, ингибиторов MMP. Уровни проколлагенов оставались повышенными через 3 и 6 мес. после инъекций [28]. Кроме повышения уровня коллагена I и III типов в одном из исследований было показано увеличение экспрессии коллагена IV типа, эластина и интегринов в ответ на инкубацию фибробластов с ГК (ретикулированной и неретикулированной) [29]. Кроме того, в исследовании *in vivo* отмечено повышение гидратации кожи, уровня ГК, а также экспрессии генов, отвечающих за синтез ГК [30].

Отдельной категорией препаратов для омоложения являются препараты на основе коллагена. У коллагена есть уникальное свойство — способность к самоорганизации в волокна, что создает естественную опору клеткам и остальному ВКМ [25]. В такой среде повышается количество возможных мест для прикрепления фибробластов. В результате фибробласты приобретают более вытянутую форму (более молодой фенотип). Так, в работе [31] было показано, что суспензия микронизированного коллагена I типа оказывает стимулирующее влияние на нормальную клеточную линию фибробластов, в частности индуцировалось повышение уровней коллагена I и III типов, параллельно со сверхэкспрессией важнейших белков, участвующих в биосинтезе, созревании, секреции коллагена: пролил-4-гидроксилазы и белка теплового шока. Последний способствует стабильности трехмерной спирали проколлагена, ускоряя образование его тройной спирали и способствуя секреции коллагена [31]. Также происходит увеличение экспрессии  $\alpha$ -гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA), дополнительно было отмечено растяжение плазматической мембраны фибробластов и образование внеклеточных пузырьков — свидетельство способности индуцировать миофибробластическую дифференцировку фибробластов [32]. При взаимодействии миофибробластов с коллагеновым матриксом развивается изометрическое напряжение, достигающее высокого уровня, и в миофибробластах стимулируются отдельные актиновые стресс-волокна, чему способствует межклеточный контакт [33].



Коллаген, введенный в культуру фибробластов, способен образовывать волокна, к которым могут прилипать фибробласты, создавая натяжение [34]. Взаимодействие между фибробластами и коллагеном может быть опосредовано рецепторами интегринового и/или дискоидного домена, которые служат механолинками, что приводит к активации сигнальных путей, участвующих в активации клеток, пролиферации, индукции MMP-1, -2, -3, -13, -14 и неосинтезу коллагена [35]. Таким образом, коллагеновые комплексы стимулируют пролиферацию и синтетическую активность фибробластов и ингибируют гибель клеток [36].

Ярким примером коллагеновых препаратов является линия препаратов COLLOST®. Препарат произведен на основе бычьего коллагена и имеет несколько вариантов исполнения. Классический препарат — гель КОЛЛОСТ® 7% и 15% представляет собой гидрогель на основе фибрилл коллагена. Дисперсия волокнистых биомиметических частиц коллагена, полученных по технологии MICRONONIC®, в препаратах COLLOST® micro и COLLOST® intense воспроизводит структуру внеклеточного матрикса, механически и биофизически активирует фибробласты. Микронизированный препарат COLLOST® micro (представляющий собой микронизированный порошок) приобретает свою структуру коллагеновой сети после восстановления физиологическим раствором. COLLOST® filler представляет собой плотную дисперсию переплетающихся волокнистых частиц коллагена, стабилизированных по технологии CarboSafeCross®. При гиподермальном введении COLLOST® filler наряду с укреплением кожи дает эффект наполнения, а по мере медленного рассасывания частицы филлера замещаются аутологичным коллагеном. Так, при гистологическом исследовании после имплантации COLLOST® filler на сроке 1 мес. была отмечена новообразованная соединительная ткань, проникающая в периферические участки введенного препарата и оплетающая его волокна. Процесс образования соединительной ткани также наблюдался в динамике исследования (3, 6 и 12 мес.), он сопровождался сокращением количества микрочастиц материала [37]. Это свидетельствует о биодеградации материала с замещением микрочастиц новообразованной соединительной тканью.

Резюмируя, можно отметить следующие патогенетические эффекты применения препаратов на основе ГК и коллагена:

- ♦ создание оптимальной физиологической среды и достаточное количество необходимых для синтеза ВКМ кожи компонентов;
- ♦ ингибирование действия или экспрессии MMP-1, -2, -3, -13, -14;
- ♦ повышение синтеза разных компонентов ВКМ кожи, включая коллаген I, III, IV типов, эластин, интегрин, пролил-4-гидроксилазу и белок теплового шока;
- ♦ снижение воспалительной реакции, оксидантной активности;
- ♦ возврат фибробластов к синтетически и пролиферативно активной форме (ретикулированная ГК и коллаген).

### ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ, ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

В качестве коллагеностимуляторов используются полуперманентные наполнители, которые инъецируются субдермально. Наиболее популярными коллагеностимуляторами в настоящее время являются гидроксиапатит кальция, поликапролактон, полимолочная кислота (PLLA). Поликапролактон и гидроксиапатит кальция имеют схожий меха-

низм действия: эффект наполнения тканей и формирования неоколлагенеза вокруг частиц. При гистологическом исследовании вокруг частиц обнаруживаются множественные фагоциты, макрофаги, моноциты и эозинофилы, новообразованные капилляры, новообразованные коллагеновые и эластические волокна. В результате происходит утолщение дермы, улучшение текстуры кожи [38–40]. Гистологические данные показывают, что после инъецирования разведенного физиологическим раствором гидроксиапатита кальция через 1 мес. определяется большое количество коллагеновых волокон III типа [41]. Частицы кальция являются каркасом для формирования коллагеновых волокон, в результате чего происходит утолщение дермы.

Применение PLLA также увеличивает коллагенообразование (за счет коллагена I и III типов), что клинически проявляется в виде снижения дряблости (уплотнения) кожи [42]. В работе [43] было показано прямое стимулирующее влияние на выработку коллагена, повышение экспрессии коллагена I типа было опосредовано активацией сигнальных белков p38, Akt и JNK [43]. В тканях после имплантации препаратов на основе PLLA наблюдалась слабая воспалительная реакция, инфильтрация гигантских клеток инородного тела и удлинённых фибробластов. Другими исследователями было показано, что захват макрофагами частичек PLLA вызывал повышенную секрецию ими мощного цитокина TGF- $\beta$ , который в свою очередь отвечает за стимуляцию синтеза коллагена фибробластами [44].

Резюмируя, можно отметить следующие патогенетические эффекты применения коллагеностимуляторов:

- ♦ стимуляция синтетической активности фибробластов;
- ♦ повышение синтеза коллагена I и III типов;
- ♦ запуск слабой хронической воспалительной реакции;
- ♦ увеличение толщины дермы.

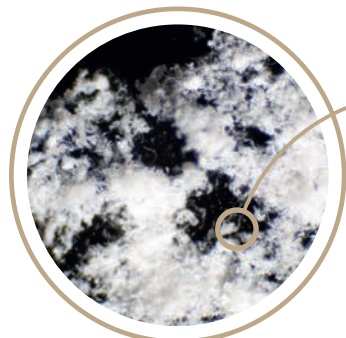
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение кожи затрагивает разные структурные и функциональные компоненты кожи: изменяется эпидермис, дерма, ПЖК, меняются морфофункциональные характеристики клеток и компонентов ВКМ кожи. При разработке комплексных программ по омоложению кожи важно проводить лечебные мероприятия в отношении максимального количества элементов, участвующих в старении. В настоящее время доказанных методов «омоложения» эластических волокон не существует, поэтому основной концепцией остается максимальная защита эластических волокон от повреждения [45]. Основные методики направлены на изменение морфотипа фибробластов, увеличение выработки коллагеновых волокон и ГАГ. Эффект омоложения кожи достигается посредством использования методик, основанных на двух принципах: восстановление механической активности фибробластов (их возврат в удлинённую форму) и биохимические сигналы к синтетической активности фибробластов [46].

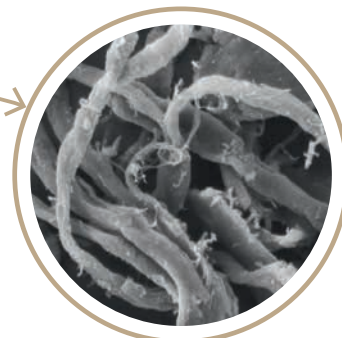
В настоящее время наиболее часто применяемым инъекционным методом омоложения кожи является внутридермальное введение ГК (нативной или ретикулированной), а также в сочетании с аминокислотами, витаминами и другими активными ингредиентами) и коллагена. Также все большую популярность набирают методы, включающие субдермальное введение таких наполнителей, как PLLA, гидроксиапатит кальция, капролактон и др.

# COLLOST® micro первый инъекционный имплантат на основе волокнистых микрочастиц дезамидированного коллагена

# collost

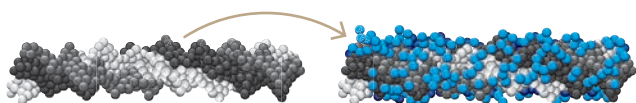


Стереомикроскопическое изображение  
волокнистого материала COLLOST® micro



Сканирующая электронная микрофотография  
микрочастиц коллагена в материале COLLOST® micro

Благодаря инновационному технологическому процессу PoliONICol® увеличивается число отрицательно заряженных функциональных групп в молекулах коллагена



Связывание молекул воды (окрашены голубым) дезамидированным коллагеном



Связывание молекул воды (окрашены голубым) нативным коллагеном

## Технология PoliONICol®:

- Дезамидирование боковых групп аминокислотных остатков глутамина и аспарагина
- Создание дополнительных отрицательных зарядов на поверхности молекулы белка
- Повышение способности волокон, образованных коллагеном, удерживать воду

## Показания к применению:

- Возрастные и эстетические инволюционные изменения кожи лица, тела, рук, ног различной этиологии
- Снижение эластичности, истончение и дряблость кожи
- Гипотрофические и атрофические рубцовые деформации, стрии

## Почему COLLOST® micro?

- Волокнистая структура материала выступает естественным индуктором биосигналинга – запуска организмом процессов биорепарации и ремоделирования
- Микроволокна COLLOST® micro создают благоприятное окружение для фибробластов
- Увеличенное число отрицательных зарядов на поверхности молекулы белка способствует гидратации тканей, но не вызывает отечности, даже в периорбитальной области
- COLLOST® micro активизирует микроциркуляцию лимфы, усиливает трофику тканей и тургор кожи, улучшает тактильные свойства кожного покрова и микрорельеф



[www.collost.ru](http://www.collost.ru)

[sale@collost.ru](mailto:sale@collost.ru)

[collost\\_ru](https://vk.com/collost_ru)

Регистрационное удостоверение: РЗН 2021/15044 от 10.08.2021



Эффект внутридермального введения ГК, аминокислот и коллагена реализуется за счет восстановления пролиферативной и синтетической активности фибробластов, а при использовании PLLA, капролактона, гидроксиапатита кальция и других полуперманентных наполнителей — за счет возникновения воспалительного процесса вследствие «реакции хозяина» на это введение [47]. В литературе встречается множество публикаций об эффективности коллагеностимуляторов в укреплении дермы: увеличение количества коллагеновых волокон I и III типов, увеличение толщины дермы, ее уплотнение. При этом существует гораздо меньшее количество публикаций, показывающих «обратную сторону», — так, в частности, в одном исследовании авторы оценивали не только гистологическое действие ГК и PLLA на ткани, но и воздействие данных препаратов на культуру фибробластов [47]. Авторы показали, что культивирование фибробластов с ГК способствует пролиферации и обеспечивает жизнеспособность фибробластов, а также увеличивает количество коллагена I типа и других компонентов ВКМ кожи, не вызывая остро воспаления. В то время как PLLA, добавленная при культивации фибробластов, вызывала снижение пролиферации и жизнеспособности клеток, местную тканевую реакцию с интенсивным воспалительным процессом и формированием фиброзной капсулы вокруг наполнителя («неоколлагенез»). В проведенном нами поиске доступных источников данных об исследованиях *in vitro* инкубирования фибробластов с препаратами гидроксиапатита кальция не обнаружено. Подобные исследования проводились лишь для костной ткани, и показана роль данного препарата в ее регенерации [48]. Однако в другом исследовании оценивалась инфильтрация тканей гигантскими клетками инородных тел (как показатель интенсивности хронического воспалительного ответа) после субдермального введения гидроксиапатита кальция и стабилизированного коллагена. По результатам исследования, на сроке 1 мес. средняя инфильтрация гигантскими клетками инородных тел после введения стабилизированного коллагена COLLOST® filler была в 4 раза ниже, чем после введения гидроксиапатита кальция [37].

В настоящее время данных долгосрочных исследований по изучению влияния разных методов омоложения в аспекте старения кожи недостаточно, и это требует дальнейших исследований. Поэтому при выборе методик по омоложению кожи врачам-косметологам необходимо не только крайне внимательно относиться к стандартным характеристикам, предполагающим увеличение волокнистого компонента межклеточного вещества, но и обращать внимание на сопутствующие тканевые и клеточные процессы (интенсивность хронического воспалительного ответа, пролиферативная и жизненная способность фибробластов и пр.). ▲

### Литература

1. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A. et al. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):308–319. DOI: 10.4161/derm.22804.
2. Humphrey S., Manson Brown S., Cross S.J. et al. Defining Skin Quality: Clinical Relevance, Terminology, and Assessment. *Dermatol Surg.* 2021;47(7):974–981. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003079.
3. Low E., Alimohammadiha G., Smith L.A. et al. How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? *Ageing Res Rev.* 2021;71:101456. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101456.
4. Zhang S., Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018;27(5):729–738. DOI: 10.1177/0963689717725755.
5. Shin J.W., Kwon S.H., Choi J.Y. et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126. DOI: 10.3390/ijms20092126.

6. Aldag C., Nogueira Teixeira D., Leventhal P.S. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: a review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:411–419. DOI: 10.2147/CCID.S116158.
7. Blair M.J., Jones J.D., Woessner A.E. et al. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(3):127–143. DOI: 10.1089/wound.2019.1021.
8. Kruglikov I.L., Scherer P.E. Skin aging as a mechanical phenomenon: The main weak links. *Nutr Healthy Aging.* 2018;4(4):291–307. DOI: 10.3233/NHA-170037.
9. Kruglikov I.L., Scherer P.E. Skin aging: are adipocytes the next target? *Aging (Albany NY).* 2016;8(7):1457–1469. DOI: 10.18632/aging.100999.
10. Widgerow A.D., Cohen S.R., Fagien S. Preoperative Skin Conditioning: Extracellular Matrix Clearance and Skin Bed Preparation, A New Paradigm. *Aesthet Surg J.* 2019;9(Suppl\_3):S103–S111. DOI: 10.1093/asj/sjz022.
11. Aguirre-Cruz G., León-López A., Cruz-Gómez V. et al. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):181. DOI: 10.3390/antiox9020181.
12. Mehta-Ambalal S.R. Neocollagenesis and Neoelectinogenesis: From the Laboratory to the Clinic. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(3):145–151. DOI: 10.4103/0974-2077.191645.
13. Chen J., Li Y., Zhu Q. et al. Anti-skin-aging effect of epigallocatechin gallate by regulating epidermal growth factor receptor pathway on aging mouse model induced by d-Galactose. *Mech Ageing Dev.* 2017;164:1–7. DOI: 10.1016/j.mad.2017.03.007.
14. Geissler S., Textor M., Schmidt-Bleek K. et al. In serum veritas-in serum sanitas? Cell non-autonomous aging compromises differentiation and survival of mesenchymal stromal cells via the oxidative stress pathway. *Cell Death Dis.* 2013;4(12):e970. DOI: 10.1038/cddis.2013.501.
15. Marosz A., Chlubek D. The risk of abuse of vitamin supplements. *Ann Acad Med Stetin.* 2014;60(1):60–64. PMID: 25518094.
16. Khunger N. Optimising Wound Healing in Aesthetic Surgery: From the Laboratory to the Clinic. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(3):137–138. DOI: 10.4103/0974-2077.191643.
17. Suggs A., Oyetaquin-White P., Baron E.D. Effect of botanicals on inflammation and skin aging: analyzing the evidence. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):168–176. DOI: 10.2174/1871528113666140526163052.
18. Gonçalves de Carvalho C.M., Ribeiro S.M. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(4):434–440. DOI: 10.1038/ejcn.2016.177.
19. Le Louarn C. Vieillesse musculaire et son implication dans le vieillissement facial: le concept du Face Recurve. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136(4):67–72. [Muscular aging and its involvement in facial aging: the Face Recurve concept. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136(4):67–72 (in French)]. DOI: 10.1016/S0151-9638(09)74530-2.
20. Abuaf O.K., Yildiz H., Baloglu H. et al. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study. *Ann Dermatol.* 2016;28(6):718–724. DOI: 10.5021/ad.2016.28.6.718.
21. Chaudhary M., Khan A., Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):22–30. DOI: 10.2174/1567205016666190809161115.
22. Alam M., Hughart R., Champlain A. et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1447–1452. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.3977.
23. Roy B., Yuan L., Lee Y. et al. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(19):10131–10141. DOI: 10.1073/pnas.1911497117.
24. Chiavellini P., Canatelli-Mallat M., Lehmann M. et al. Aging and rejuvenation — a modular epigenome model. *Aging (Albany NY).* 2021;13(4):4734–4746. DOI: 10.18632/aging.202712.
25. Bonferoni M.C., Caramella C., Catenacci L. et al. Biomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration: A Focus on Italian Research in the Field. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1341. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091341.
26. Deglesne P.A., Arroyo R., Ranneva E. et al. In vitro study of RRS HA injectable mesotherapy/biorevitalization product on human skin fibroblasts and its clinical utilization. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:41–53. DOI: 10.2147/CCID.S95108.
27. Baspeyras M., Rouvrais C., Liégard L. et al. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(8):673–682. DOI: 10.1007/s00403-013-1360-7.
28. Turlier V., Delalleau A., Casas C. et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci.* 2013;69(3):187–194. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.12.006.
29. La Gatta A., Aschettino M., Stellavato A. et al. Hyaluronan Hydrogels for Injection in Superficial Dermal Layers: An In Vitro Characterization to Compare Performance and Unravel the Scientific Basis of Their Indication. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6005. DOI: 10.3390/ijms22116005.
30. Wang S.T., Neo B.H., Betts R.J. Glycosaminoglycans: Sweet as Sugar Targets for Topical Skin Anti-Aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:1227–1246. DOI: 10.2147/CCID.S328671.
31. Ito S., Nagata K. Biology of Hsp47 (Serpine H1), a collagen-specific molecular chaperone. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;62:142–151. DOI: 10.1016/j.semdb.2016.11.005.
32. Lombardi F., Palumbo P., Augello F.R. et al. Type I Collagen Suspension Induces Neocollagenesis and Myodifferentiation in Fibroblasts In Vitro. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6093974. DOI: 10.1155/2020/6093974.
33. Bagalad B.S., Mohan Kumar K.P., Puneeth H.K. Myofibroblasts: Master of disguise. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(3):462–463. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP\_146\_15.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>