

Интрадермальные инъекции гиалуроновой кислоты: возможные механизмы формирования клинических эффектов (обзор литературы)

Елена Губанова

кандидат медицинских наук,
дерматолог, косметолог,
главный врач «Клиники
превентивной медицины
«Валлекс М»

Екатерина Чайковская

кандидат фармацевтических
наук, зам. главного редактора
ИД «Косметика и медицина»

Введение

При оценке результатов интрадермальных инъекций препаратов на основе стабилизированной и нестабилизированной гиалуроновой кислоты обычно говорят о выравнивании рельефа, уменьшении глубины и протяженности морщин и складок, повышении тонуса кожи, нормализации ее тургора. При введении подобных препаратов в области щек и по линии нижней челюсти за счет улучшения тонуса тканей отмечают некоторый лифтинговый эффект, а за счет объемного наполнения тканей подбородка — «псевдолифтинговый» из-за выравнивания линии овала лица. То есть результат инъекционной пластики оценивается именно визуально при осмотре пациента или путем анализа фотографий, сделанных до и после процедуры. Даже при условии «слепого» характера исследований, когда врач, описывающий результат, не осведомлен о том, введен ли уже препарат и какой именно препарат введен, полностью элементы субъективизма исключить невозможно. Впрочем, и сами характеристики — тонус, тургор, блеск, сияние кожи имеют субъективную, эмоциональную составляющую.

Однако сегодня мы уже можем познакомиться с результатами ряда клинико-инструментальных исследований, позволяющих более объективно оценить те изменения, которые происходят с кожей после введения гиалуроновой кислоты, и разобраться в механизмах, эти эффекты обуславливающие.

Влияние препаратов на основе гиалуроновой кислоты на биофизические свойства кожи

Специалисты медицинского центра Гамбургского университета (Германия) Мартина Кершер (M. Kerscher), Тилман Рейтер (T. Reuther) и Юлия Байерхаммер (J. Bayrhammer) изучили изменение биомеханических параметров кожи под влиянием инъекций вязкоэластичного геля на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения в концентрации 20 мг/мл (NASHA) [6].

Для исследования были отобраны 20 пациентов (женщины), 19 из них закончили исследование, 1 пациентка отказалась продолжать участие по причине, не связанной с лечением. Средний возраст пациенток — 54 года (± 10 лет). Интрадермальные инъекции в нижнюю часть обеих щек проводились с использованием микропунктурной техники. Точки введения находились на расстоянии 1 см друг от друга; общее количество точек — около 50; в каждую из них вводилось приблизительно 0,02 мл препарата, всего 1 мл геля ГК. Каждой пациентке было проведено 3 процедуры с интервалом в 4 недели.

Обследование (визуальный осмотр, фотографирование и аппаратная диагностика) проводилось до инъекций, через 4 недели (до второй инъекции), на 8-й неделе (до третьей инъекции), на 12-й и 24-й неделе.

Эластичность кожи определяли при помощи кутометра Cutometer® MPA 580 (Courage & Khazaka, Германия). Видеокамеру Visioscan® VC98 (Courage & Khazaka, Германия) использовали для оценки микрорельефа кожи: полученные черно-белые изображения анализировали с помощью компьютерной методики. Измерения толщины и плотности кожи проводили с использованием ультразвукового сканера DUB 20 (Taberna pro medicum, Германия).

Во время последнего посещения пациенткам был задан вопрос, насколько оправдались их ожидания и намерены ли они повторять процедуру. Их также просили оценить полученный эстетический результат по 5-балльной шкале: «очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо», «очень плохо».

Все пациентки подтвердили, что их ожидания оправдались в полной мере, и они хотели бы повторить курс инъекций. Причем 85% из них оценили результат лечения как «очень хороший»; оставшиеся 15% — как «удовлетворительный». Оценок «плохо» и «очень плохо» не было.

Фотографии пациенток до лечения и спустя 24 недели представлены на **рисунке 1**.

В ходе лечения не было зафиксировано серьезных неблагоприятных эффектов. Ни одна из пациенток не отказалась от участия в исследовании по причине осложнений.

По данным проведенных инструментальных исследований:

- эластичность кожи после лечения несколько повысилась (**рис. 2**). Статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение было отмечено в области обеих щек на 24-й неделе по сравнению с 12-й;
- отмечено постепенное уменьшение неоднородности рельефа — разглаживание поверхности кожи. Статистически значимый эффект в области обеих щек был отмечен на 24-й неделе по сравнению с 12-й и с исходным уровнем (**рис. 3**);
- толщина и плотность кожи существенно не изменились.

Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что интрадермальные инъекции стабилизированной гиалуроновой кислоты (NASHA) с использованием микропунктурной техники способствуют повышению эластичности кожи и позволяют разгладить ее микрорельеф. Изменение биофизических показателей клинически проявляется заметным улучшением состояния кожи, которое отмечается всеми пациентами и обычно расценивается ими как лифтинговый эффект.

В 2009 г. опубликованы результаты мониторинга уже 12 биомеханических параметров состояния стареющей кожи в курсе терапии с помощью микроинъекций стабилизированной ГК (препарат Рестилайн Витал, Q-med, Швеция). Все показатели, характеризующие состояние кожи, измерялись до курса, сразу после третьей процедуры и через 16 недель после нее. Наиболее выраженные изменения кожи наблюдались в отдаленные сроки (16 недель после завершения курса) и касались значительного повышения плотности кожи и улучшения ее упруго-эластичных свойств [12].

Эти же специалисты изучили влияние интрадермальных инъекций нативной ГК (Hyalsystem, Merz Pharmaceutical, Германия) на свойства стареющей кожи [13]. В исследовании приняли участие 10 женщин в возрасте 44–69 лет. Каждая пациентка получила 3 процедуры множественных микроинъекций в области лица (0–2–4 недели). До начала лечения, а также через 4, 12 и 24 недели после его начала проводились измерения эластичности кожи (Cutomer® MPA 580, Courage & Khazaka, Германия), ее толщины и плотности (ультразвуковой сканер DUB 20, Taberna pro medicum, Германия), а также анализ микрорельефа (Visioscan® VC98, Courage & Khazaka, Германия).

После курса проведенной терапии достоверно повысилась эластичность кожи, а ее поверхность стала более гладкой. По данным УЗ-сканирования толщина кожи несколько увеличилась. Плотность кожи в процессе лечения даже уменьшилась, однако спустя 24 недели от начала терапии (или 20 недель после ее завершения) отмечалось незначительное повышение плотности по сравнению с исходным уровнем.

Обобщая результаты исследований надо отметить следующее:

- наблюдаемые после интрадермальных инъекций ГК визуальные эффекты разглаживания кожи и лифтинга обусловлены не только чисто физическим увеличением внутреннего объема мягких тканей, но и улучшением биомеханических свойств кожи;
- эффекты от введения различных препаратов ГК могут отличаться.

По мнению итальянских специалистов Дерматологической клиники университета Катании (Италия), уменьшение экзогенности дермального слоя кожи является результатом хронического воздействия УФ-излучения [8]. В проведенном ими исследовании возможностей терапии фотоповрежденной кожи тыльной поверхности кисти с помощью множественных микроинъекций нативной ГК (молекулярная масса 1 млн. Да) приняли участие 19 женщин в возрасте 40–60 лет. Каждой участнице было назначено 4 сеанса

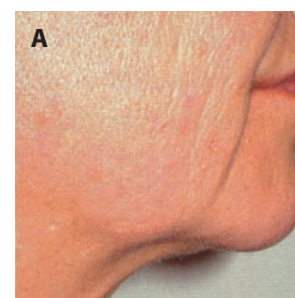
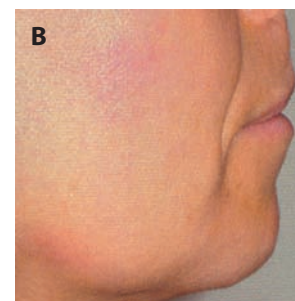
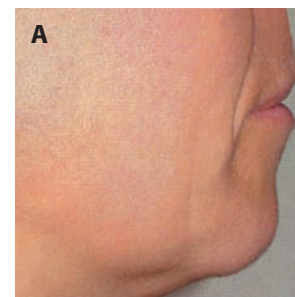


Рис. 1. Фотографии пациенток до лечения (А) и через 24 недели (В) (Kerscher M., 2008) [16]

Научные исследования

По поводу биохимической подоплеку эстетических результатов инъекционной контурной пластики, процедур биоревитализации и создания гидрорезерва высказываются самые разные предположения. Чаще всего речь идет об уплотнении кожи (фиброзировании) в области имплантации, а также о стимуляции синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты под действием экзогенной.

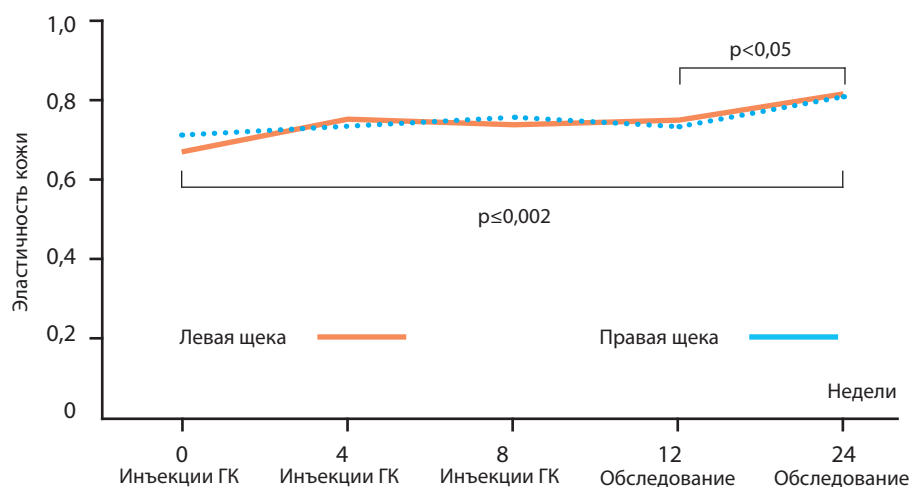


Рис. 2. Изменение эластичности кожи на протяжении 24 недель после интрадермальных инъекций стабилизированной ГК (Kerscher M., 2008) [15]

мезотерапии с периодичностью один раз в неделю. УЗ-сканирование кожи проводили до лечения, после каждого сеанса и через неделю после завершения терапии. У 15 пациенток кроме выраженного клинического эффекта установлено повышение экзогенности дермы на 31,3% ($p < 0,001$). Полученные предварительные данные подтверждают эффективность мезотерапии фотоповрежденной кожи с использованием препаратов ГК, однако необходимо проведение дальнейших исследований.

По поводу биохимической подоплеку эстетических результатов инъекционной контурной пластики, процедур биоревитализации и создания гидрорезерва высказываются самые разные предположения. Чаще всего речь идет об уплотнении кожи (фиброзировании) в области микроимплантации, а также о стимуляции синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты под действием экзогенной. Эти предположения основаны в основном на личных клинических наблюдениях и данных единичных гистологических исследований. Первая серьезная работа в этом направлении была проведена специалистами отделений дерматологии и патологии Медицинской школы Мичиганского университета (США) — Франком Вангом (F. Wang) и коллегами [18].

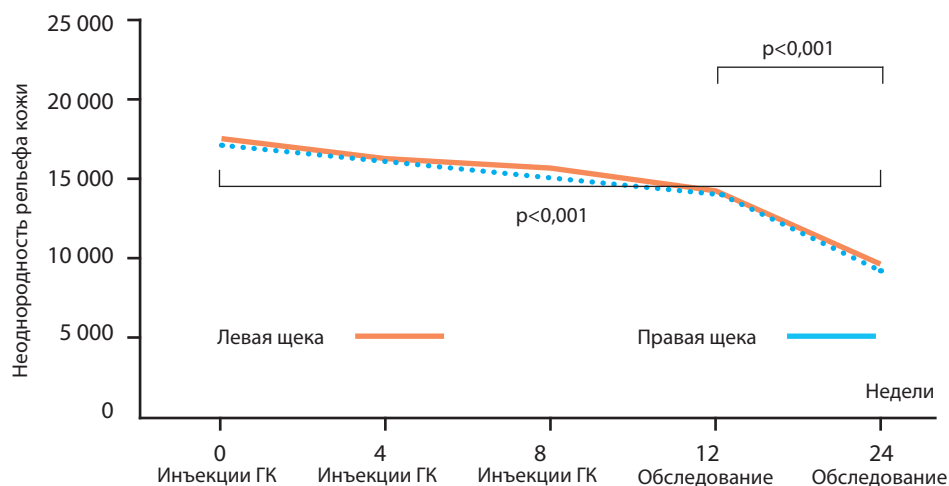


Рис. 3. Исследование рельефа кожи на протяжении 24 недель после интрадермальных инъекций стабилизированной ГК (Kerscher M., 2008) [16]

Стабилизированная гиалуроновая кислота стимулирует синтез коллагена *de novo*

В исследовании Ванга приняли участие 11 здоровых добровольцев (64–84 года, средний возраст — 74 года), кожа предплечий которых имела явные признаки фотостарения. Оценивая фотоповреждение по 4-х ступенчатой шкале клинической тяжести (нулевая, легкая, средняя, тяжелая степень), пациентов разделили на 2 группы: 8 из них имели среднюю степень повреждения (дисхромия, выраженные пигментные пятна, дряблость кожи, морщины), в то время как у троих наблюдалась легкая степень повреждения кожи.

Испытуемым были сделаны инъекции препарата на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения (NASHA) Рестилайн Витал (Q-med, Швеция). Препарат вводили в три точки с интервалом 2–5 см (всего 0,7 мл геля) в участок фотоповрежденной кожи наружной стороны произвольно выбранного предплечья (опыт). Три инъекции аналогичного объема физиологического раствора хлорида натрия выполнялись в симметричную область другой руки (контроль).

Через 4 и 13 недель после процедуры с каждого места инъекции после местной анестезии были взяты образцы кожи диаметром 4 мм, которые фиксировали в растворе глутарового альдегида и замораживали.

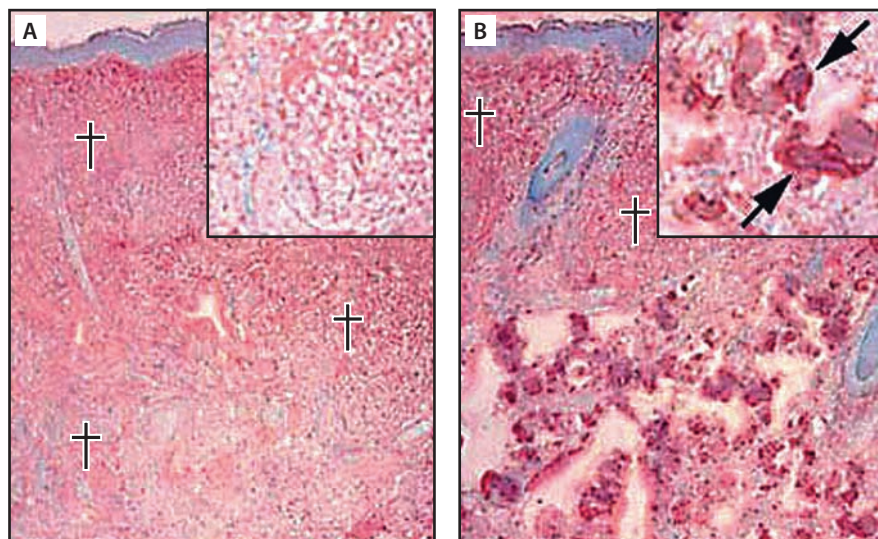


Рис. 4. Визуализация введенной в дерму стабилизированной гиалуроновой кислоты (через 4 недели после инъекции) (Wang F., 2007) [19]

A — участок кожи с введенным физраствором (контроль);
B — участок кожи с введенным микроимплантом на основе ГК (опыт).
Эндогенная ГК отмечена крестиками, экзогенная — стрелками.

Затем были проведены следующие лабораторные исследования:

- гистохимический анализ и оптическая микроскопия с целью качественной и количественной характеристики гиалуроновой кислоты и коллагена в коже. Для полуколичественного анализа ГК и коллагена использовали специальную компьютерную программу Image Pro Plus (версия 4.1);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) для изучения экспрессии генов коллагена I и III типа, а также генов, кодирующих фактор роста соединительной ткани и трансформирующий фактор роста, матриксные металлопротеиназы (MMP) и их ингибиторы (TIMP);
- сканирующая электронная микроскопия окрашенных уранил ацетатом ультратонких срезов (Philips 400, Eindhoven, Нидерланды).

В ходе эксперимента все его участники отметили легкую болезненность в зонах введения ГК и физиологического раствора, наблюдавшуюся в течение 24–48 часов. Места инъекций визуализировались в виде небольших бугорков диаметром 1–1,5 см. Спустя

Все участники эксперимента отметили легкую болезненность при введении и ГК, и физиологического раствора.

Научные исследования

4 и 13 недель визуально и пальпаторно можно было обнаружить только места введения гиалуроновой кислоты (<1 см), области введения физиологического раствора сравнялись с окружающей кожей.

При микроскопии в образцах кожи с введенной ГК через 4 и 13 недель наблюдались четко ограниченные области с компактным расположением ГК в средней и нижней части дермы (**рис. 4В**).

Гистохимические исследования позволили выявить значительное повышение уровня как внутри-, так и внеклеточного проколлагена I типа (предшественник зрелого коллагена дермы) через 4 и 13 недель в области, окружающей филлер и в близлежащих клетках, но не внутри микроимпланта. Одновременно в исследуемых опытных образцах отмечалось повышение уровня пролил-4-гидроксилазы — фермента, участвующего в созревании коллагена I типа. В контрольных образцах подобной картины не наблюдалось (**рис. 5**).

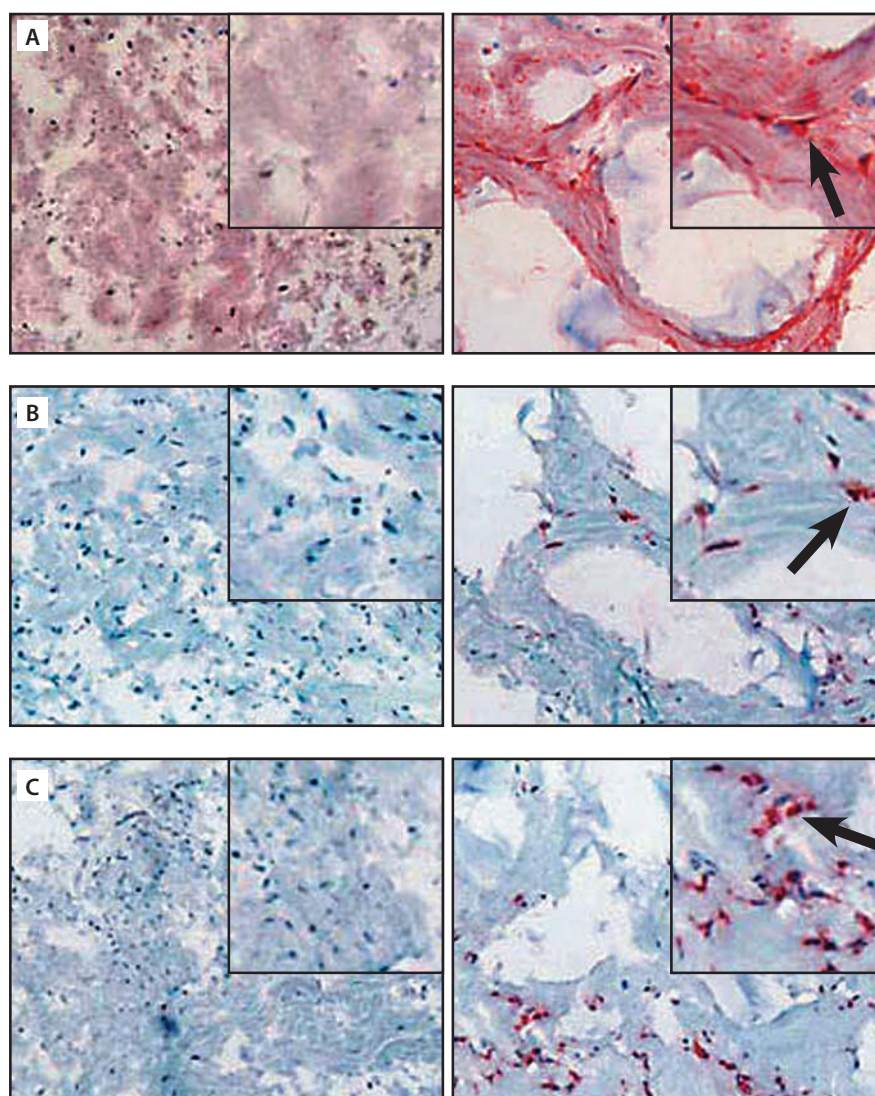
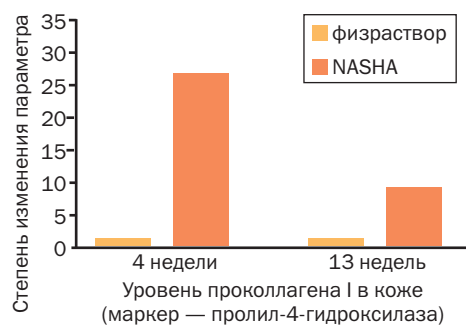
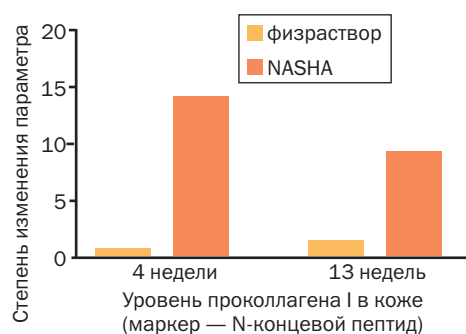
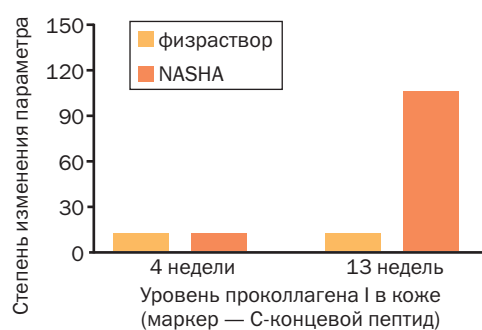


Рис. 5. Инъекции стабилизированной гиалуроновой кислоты индуцируют синтез коллагена (картина через 4 недели) (Wang F, 2007) [19]

A — маркер синтеза проколлагена I типа — С-концевой пептид (слева — контроль, справа — опыт);
B — маркер синтеза проколлагена I типа — N-концевой пептид (слева — контроль, справа — опыт);
C — маркер синтеза проколлагена I типа — пролил-4-гидроксилаза (слева — контроль, справа — опыт).

Все маркеры окрашены в розовый цвет. Стрелками отмечены фибробласты с большим количеством внутриклеточного проколлагена.

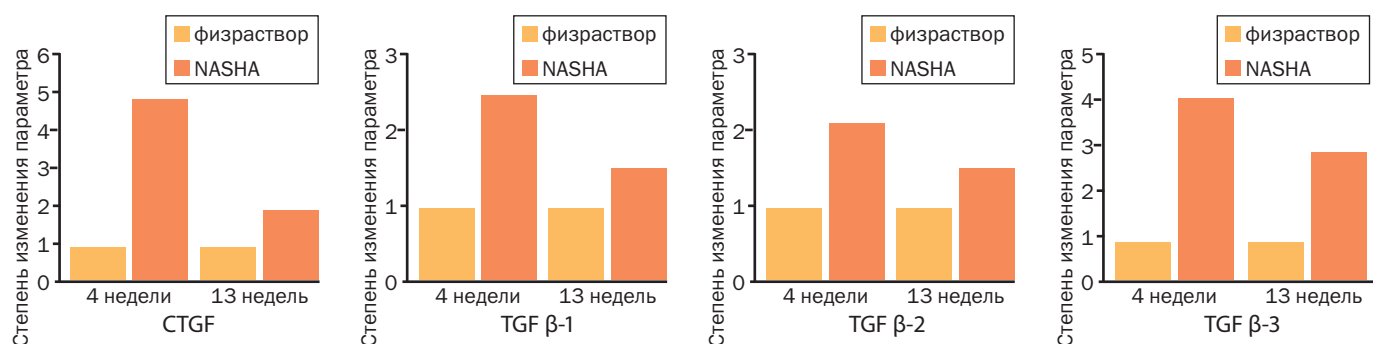
Механизмы акселерации синтеза коллагена

Для объяснения выявленных закономерностей была проведена оценка степени экспрессии (активности) генов проколлагена I и III типа методом ПЦР. Через 4 и 13 недель соответственно экспрессия этих генов повысилась в среднем в $10,5 \pm 2,4$ ($p=0,003$) и в $17,6 \pm 6,9$ ($p=0,04$) раз для проколлагена I типа; в $7,9 \pm 1,8$ ($p=0,004$), $11,6 \pm 4,6$ раз ($p=0,045$) для проколлагена III типа.

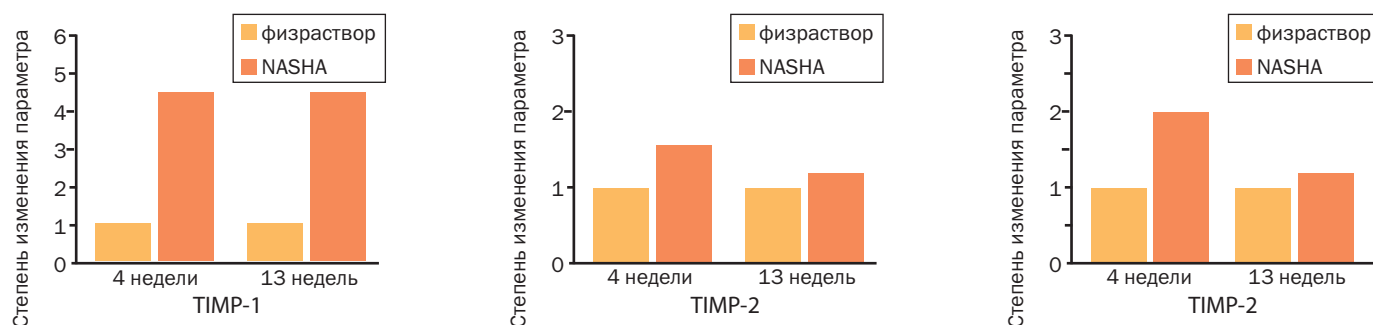
С целью изучения потенциальных механизмов стимуляции синтеза коллагена под действием инъекций NASHA, измерили экспрессию генов факторов роста, стимулирующих накопление коллагена в коже. Обнаружили, что в сравнении с контролем через 4 недели экспрессия фактора роста соединительной ткани (CTGF) и трех изоформ трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в опытных образцах была существенно увеличена ($p < 0,05$) (рис. 6А). Спустя 13 недель экспрессия изоформ β -2 и β -3 TGF оставалась еще достаточно высокой, что свидетельствовало о неослабевающей интенсивности синтетических процессов.

Матричные металлопротеиназы играют важную роль, обеспечивая баланс синтеза и деградации коллагена. Например, коллагеназа-I и коллагеназа-III расщепляют зрелый коллаген, в то время как стромелизин-1 и желатиназа-B расщепляют фрагменты коллагена. С высоким уровнем этих ферментов связывают фотостарение кожи, когда процессы разрушения преобладают над синтезом, и наблюдается постепенное истощение волокнистого ресурса дермы.

При исследовании опытных и контрольных образцов кожи на различных сроках статистически значимых изменений в экспрессии генов коллагеназы-I, коллагеназы-III и стромелизина-1 обнаружено не было ($p > 0,05$). Экспрессия гена желатиназы B существенно не изменилась спустя 4 недели ($p=0,07$), однако значительно (в $8,9 \pm 3,3$ раз) повысилась через 13 недель ($p=0,04$). Специальное иммунохимическое окрашивание не выявило достоверного изменения уровня этого фермента ($p=0,09$).



А — экспрессия фактора роста соединительной ткани (CTGF) и 3-х изоформ трансформирующего фактора роста β



В — экспрессия тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ

Рис. 6. Инъекции стабилизированной гиалуроновой кислоты индуцируют экспрессию факторов роста и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (Wang F., 2007) [19]

Полученные данные согласуются с результатами экспериментального исследования, проведенного Суражински с коллегами (Surazynski A., Milytk W., Czarnomysy R., Grabowska J., Palka J.) на хондроцитах [15]. Ими было показано, что в интактных тканях ГК не оказывает сколько-нибудь значимого влияния на активность MMP, однако при добавлении к среде интерлейкина-1 или DETA/NO (донор оксида азота), т.е. медиаторов воспаления, ГК способствует снижению активности гиперэкспрессированных матриксных металлопротеиназ до нормального уровня. И в хрящевой ткани, и в дерме этот механизм связывают с ингибированием ядерного фактора транскрипции NF-каппа В [4].

Что касается тканевых ингибиторов матриксных протеиназ (TIMP), предотвращающих чрезмерное разрушение компонентов внеклеточного матрикса, то в опытных образцах наблюдалось увеличение экспрессии TIMP-1, TIMP-2 и TIMP-3 через 4 недели ($p < 0,05$) (рис. 6B) [18].

Все наблюдаемые феномены связаны с повышением активности фибробластов. С помощью световой и сканирующей электронной микроскопии в опытных образцах кожи (4 и 13 неделя) в зоне вокруг микроимпланта было обнаружено множество фибробластов вытянутой формы, связанных с волокнами соединительной ткани (рис. 7A). Некоторые клетки располагались в непосредственной близости от введенного геля, но ни одна из них не находилась внутри него. Во многих растянутых фибробластах отмечалась развитая шероховатая эндоплазматическая сеть, которая является маркером интенсивного синтеза белка (рис. 7B). По сравнению с округлыми клетками в контрольных образцах вытянутые фибробласты имеют более обширную поверхность, соприкасающуюся с окружающими их коллагеновыми волокнами. В фибробластах контрольных образцов характер эндоплазматической сети не изменялся.

Дополнительно проведенные эксперименты *in vitro* с культурой человеческих фибробластов, выращенных на коллагеновых подложках с добавлением стабилизированной гиалуроновой кислоты или без нее, показали, что клетки не проникают в гель ГК, а лишь окружают его. Это полностью соответствовало картине, полученной в исследованиях *in vivo*.

Итак, каковы же возможные механизмы стимулирующей активности микроимплантов на основе стабилизированной ГК?

Фенотипические изменения фибробластов как следствие введения филлера

Фибробласты могут связывать эндогенную гиалуроновую кислоту посредством различных рецепторов, включая CD44. За счет этого взаимодействия клетки приобретают дополнительную подвижность. Клеточная миграция, воспаление и другие процессы протекают при связывании ГК с рецепторами фибробластов. Однако в экспериментах, проведенных *in vivo* и *in vitro*, наблюдалось активное взаимодействие фибробластов с волокнами коллагена, но не с экзогенной ГК. Эти наблюдения не исключают полностью прямую стимулирующую роль гиалуроновой кислоты, однако они дают основание предполагать, что этот фактор не является определяющим моментом в регуляции синтеза коллагена.

Результаты исследования Франка Ванга позволили предположить, что механическая деформация — растяжение фибробластов под действием микроимпланта — может играть существенную роль в стимуляции синтеза дермальных белков. Вытягиваясь, фибробласты приобретают фенотип, характерный для клеток с интенсивно протекающими синтетическими процессами [7, 9]. Именно такие клетки обнаружены в областях вокруг введенного филлера, причем не всегда в непосредственном контакте с ним (рис. 7). Это наблюдение вместе с данными, полученными в исследованиях *in vitro*, позволяют предположить, что инъекции стабилизированной гиалуроновой кислоты влияют на процесс производства коллагена за счет механического натяжения уже существующих коллагеновых волокон. Это натяжение, в свою очередь, вызывает механическое напряжение близлежащих фибробластов, которые взаимодействуют с волокнами коллагена посредством своих мембранных рецепторов — интегринов. При этом в клетках происходит реорганизация актинового цитоскелета, что помогает им выстроиться вдоль линии натяжения. В ответ на идущее извне напряжение растянутые фибробласты увеличивают производство компонентов соединительной ткани, таких как коллагены I и III типа [9]. Возможно, это является ответной приспособительной реакцией.

Кожа с признаками фотостарения содержит большое количество фрагментированного коллагена. Такая дестабилизация волокнистой структуры обуславливает снижение механической напряженности фибробластов, которые, теряя связь с коллагеновыми волокнами, приобретают округлую форму. Этот феномен описывают как «коллапс» клеток.

Схожие процессы наблюдаются в молодой коже, поскольку прочные коллагеновые волокна поддерживают стабильную структуру, с которой связаны фибробласты. Кожа с признаками фотостарения содержит большое количество фрагментированного коллагена и такая дестабилизация волокнистой структуры обуславливает снижение механической напряженности фибробластов, которые теряют связь с коллагеновыми волокнами и приобретают округлую форму [16, 17]. Отсутствие механических «раздражителей» является сигналом к прекращению синтеза коллагена, наступает «коллапс» клеток [2]. Таким образом, физиологические механизмы, обеспечивающие натяжение клеток, играют важную роль в регуляции баланса синтеза коллагена и его деградации. В некоторых исследованиях показано, что регулярное применение косметических средств с ретиноевой кислотой или лазерное воздействие запускают процессы синтеза коллагена в коже, что в свою очередь сопровождается растяжением фибробластов и восстановлением равновесия анаболизма и катаболизма [3, 11].

Механическая деформация — растяжение фибробластов под действием микроимпланта — может играть существенную роль в стимуляции синтеза дермальных белков.

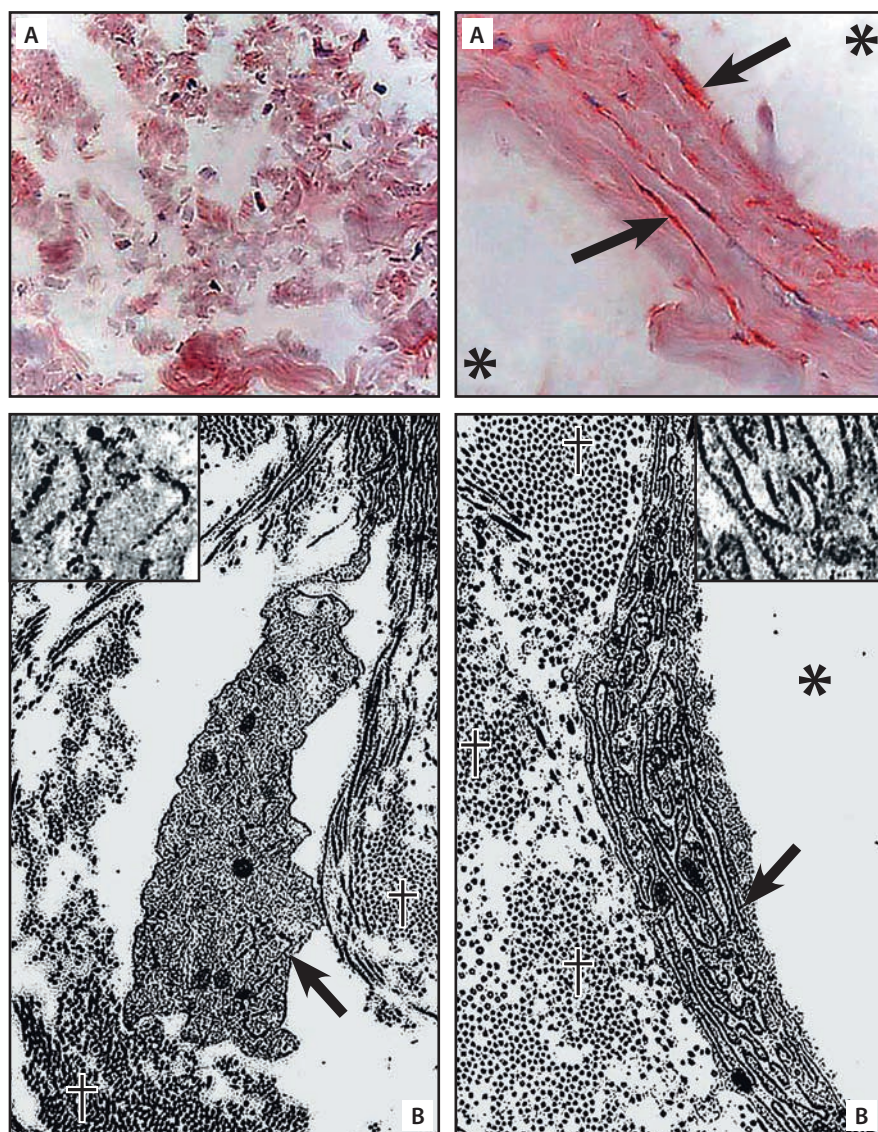


Рис. 7. После инъекций стабилизированной ГК фибробласты приобретают вытянутую форму — активный фенотип (сканирующая микроскопия через 4 недели после процедуры) (Wang F., 2007) [19]

Слева — кожа после инъекций физраствора.
Справа — кожа после инъекций NASHA.

Звездочкой отмечена введенная ГК.

Крестиком помечены волокнистые структуры дермального матрикса. Стрелками на картинке А отмечены фибробласты с большим количеством внутриклеточного проколлагена.

Стрелками на картинках В отмечена шероховатая эндоплазматическая сеть. На картинке справа видны вытянутые фибробласты с развитой шероховатой ЭС.

Есть предположение, что введенная в дерму гиалуроновая кислота заполняет преимущественно области с поврежденными волокнами, поскольку они имеют более рыхлую структуру [18]. При введении биополимера существующие волокна «напрягаются», запуская каскад морфологических изменений фибробластов и синтетических процессов, обеспечивающих производство нового, неповрежденного коллагена (**рис. 8**). Таким образом происходит реорганизация кожи, которая приобретает структуру, характерную для более молодого возраста.

Попробуем задать себе вопрос: не будут ли наблюдаться сходные процессы при введении физиологического раствора или препаратов нестабилизированной гиалуроновой кислоты? В первом случае положительный ответ совсем маловероятен, поскольку для фенотипической перестройки фибробластов нужно время. Полная биодеградация введенной в дерму нативной ГК происходит в течение 1–3 дней, а по некоторым данным — 6–14 дней (в зависимости от ее молекулярной массы) [1]. Для поддержания внутреннего «напряжения» потребуются частые повторные инъекции, каждая из которых является микротравмой и инициирует воспалительную реакцию. В условиях воспаления деградация коллагена преобладает над синтезом, в том числе и по причине повышения активности матриксных металлопротеиназ.

Еще такой момент: инъекции гиалуроновой кислоты могут способствовать синтезу коллагена за счет экспрессии генов фактора роста соединительной ткани и трансформирующего фактора роста β . Эти сигнальные молекулы играют ключевую роль в процессе заживления ран, обеспечивая восстановление соединительной ткани. Даже незначительная экспрессия этих чрезвычайно активных соединений оказывает биологически значимый эффект, что и было обнаружено в исследовании Франка Ванга с коллегами.

Наконец, можно предположить и еще один механизм. Некоторые косметические процедуры (шлифовка кожи CO_2 -лазером, дермабразия) стимулируют производство коллагена через повреждение кожи и ее заживление. Ранние стадии процесса заживления характеризуются воспалением и разрушением имеющегося («старого») коллагена матриксными металлопротеиназами. Затем активизируются процессы синтеза нового коллагена, и эта реконструкция ассоциируется с улучшением внешнего вида стареющей кожи [5].

В исследовании Ванга первые образцы тканей были взяты спустя 4 недели после инъекции, которую также можно рассматривать как микротравму. Этот срок соответствует поздним стадиям заживления раны, но, возможно, не стоит полностью исключать возможность того, что запущенные ранее процессы регенерации также способствуют усилению производства коллагена. Отсутствие выраженной экспрессии генов матриксных

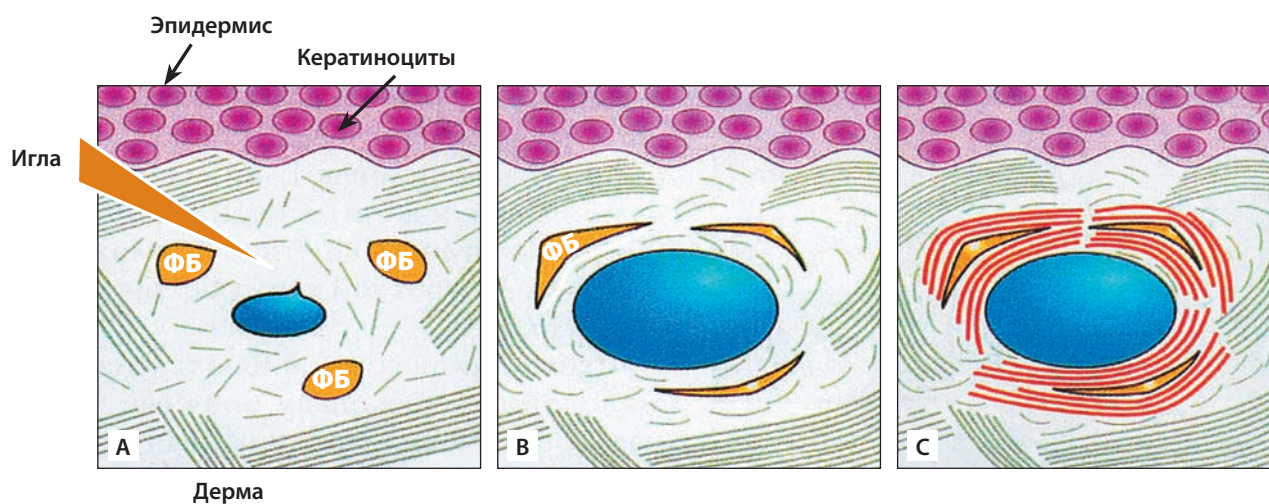


Рис. 8. Рабочая модель стимуляции биосинтеза коллагена под действием микроимплантов на основе NASHA (Wang F., 2007) [19]

А — NASHA заполняет области с поврежденным, фрагментированным коллагеном;
 В — волокна коллагена (короткие изогнутые линии) растягиваются, что вызывает экспрессию рецепторов на поверхности фибробластов (интегринов);
 С — фибробласты (ФБ) приобретают более вытянутую форму. Одновременно в них активизируется синтез компонентов дермального матрикса, в том числе полноценных волокон коллагена (красные линии).

металлопротеиназ и значительная экспрессия их регуляторов (TIMP) объясняет факт накопления коллагена в коже после инъекцией NASHA ослаблением процессов разрушения коллагена, характерных для воспаления.

Корреляция метаболических процессов с клинической картиной

Проведенные ранее гистологические исследования подтверждают, что введенный гель сохраняется в коже на протяжении 6–9 месяцев. Это в полной мере соотносится с клинической длительностью эффекта препаратов группы Рестилайна, поддерживающих внутренний объем на протяжении всего этого периода. Однако чем больше инъекций делается в определенную область (но с достаточным интервалом), тем больше вероятность того, что в ней будет с течением времени накапливаться вновь синтезированный коллаген, период полураспада которого по некоторым оценкам составляет год и более. Пока еще до конца не ясно, в состоянии ли одна инъекция привести к существенной структурной перестройке дермы, однако уже можно предположить, что аккумуляция коллагена в результате множественных инъекций может со временем обеспечить выраженный косметический эффект.

Таким образом, препараты на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (NASHA) являются первыми филлерами, в отношении которых выявлен эффект существенной и длительной стимуляции синтеза коллагена в дерме (рис. 9). Еще предстоит выяснить, могут ли другие препараты стимулировать накопление в коже коллагена, с пониженным уровнем которого связывают формирование морщин и, частично, гравитационный птоз мягких тканей.

Полученные результаты позволяют рекомендовать стабилизированную гиалуроновую кислоту в качестве стимулятора синтеза коллагена при коррекции состояний,

Пока еще до конца не ясно, в состоянии ли одна инъекция ГК привести к существенной структурной перестройке дермы.

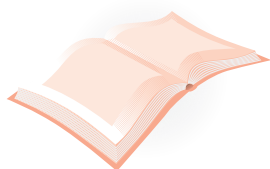


Рис. 9. Биологические механизмы, реализующиеся при интрадермальном введении стабилизированной ГК

связанных с его дефицитом, например, липодистрофии ВИЧ-инфицированных на фоне применения антиретровирусных препаратов, или кожной атрофии после введения стероидных препаратов. Возможно, что и в случае патологического фибрирования (склеродермия, келоидные рубцы) механическое растяжение фибробластов можно рассматривать как физиологический механизм, заслуживающий подробного изучения [18].

Филлеры будущего

Несмотря на практически «безупречную репутацию» препаратов на основе ГК поиск идеальных филлеров продолжается. Согласно последним исследованиям, некоторые ученые связывают будущее эстетической и регенеративной медицины с применением комбинированных препаратов на основе гиалуроновой кислоты [10]. Так, в экспериментальных исследованиях на крысах установлено, что введение в состав гидрогеля на основе ГК факторов роста клеток, фибробластов, мезехимальных (стромальных) клеток способствует более эффективному поддержанию внутреннего объема дермы после имплантации материала (плюс 46,25%, 78,39% и 88,81% соответственно). При использовании мезехимальных (стромальных) клеток наблюдается наиболее активный синтез коллагена. Внутридермальные инъекции аутофибробластов в сочетании с высокомолекулярной гиалуроновой кислотой также обеспечивают продолжительный эффект увеличения объема ткани и эта технология в настоящее время рассматривается как весьма перспективная [14, 19].



Литература

1. Di Pietro A., Di Sante G. Il recupero dell'elasticita e del turgore cutaneo mediante iniezione intradermica di acido ialuronico (Ial-System). *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 2001; 6: 187–191.
2. Fisher G.J., Varani J., Voorhees J.J. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008; 144, 5: 666–672.
3. Griffiths C.E., Russman A.N., Majumdar G., Singer R.S. et al. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med*. 1993; 329: 530–535.
4. Kang S., Cho S., Chung J.H., Hammerberg C. et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor- κ B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol*. 2005; 166: 1691–1699.
5. Karimipour D.J., Kang S., Johnson T.M. et al. Microdermabrasion: a molecular analysis following a single treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 215–223.
6. Kerscher M., Bayrhammer J., Reuther T. Rejuvenating influence of a stabilized hyaluronic acid-based gel of nonanimal origin on facial skin aging. *Dermatol Surg*. 2008; 34, 5: 720–726.
7. Kessler D., Dethlefsen S., Haase I. et al. Fibroblasts in mechanically stressed collagen lattices assume a «synthetic» phenotype. *J Biol Chem*. 2001; 276: 36575–36585.
8. Lacarrubba F., Tedeschi A., Nardone B., Micali G. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. *Dermatol Ther*. 2008; 21, Suppl. 3: S1–5.
9. Lambert C.A., Colige A.C., Lapiere C.M., Nusgens B.V. Coordinated regulation of procollagens I and III and their post-translational enzymes by dissipation of mechanical tension in human dermal fibroblasts. *Eur J Cell Biol*. 2001; 80: 479–485.
10. Okabe K., Yamada Y., Ito K., Kohgo T. et al. Injectable soft-tissue augmentation by tissue engineering and regenerative medicine with human mesenchymal stromal cells, platelet-rich plasma and hyaluronic acid scaffolds. *Cytotherapy*. 2009; 11, 3: 307–316.
11. Orringer J.S., Voorhees J.J., Hamilton T. et al. Dermal matrix remodeling after nonablative laser therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 775–782.
12. Reuther T., Bayrhammer J., Kerscher M. Effects of a three-session skin rejuvenation treatment using stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin on skin elasticity: a pilot study. *Arch Dermatol Res*. 2009; Sep. 4 PubMed.
13. Reuther T., Bayrhammer J., Kerscher M. Use of biophysical techniques to evaluate the physiologic effects of injected hyaluronic acid. *Hautarzt*. 2007; 58, 12: 1046–1045.
14. Solakoglu S., Tiryaki T., Ciloglu S.E. The effect of cultured autologous fibroblasts on longevity of cross-linked hyaluronic acid used as a filler. *Aesthet Surg. J*. 2008; 28, 4: 412–416.
15. Surazynski A., Mityk W., Czarnomysy R., Grabowska J. et al. Hyaluronic acid abrogates nitric oxide-dependent stimulation of collagen degradation in cultured human chondrocytes. *Pharmacol Res*. 2009; 60, 1: 46–49.
16. Talwar H.S., Griffiths C.E., Fisher G.J., Hamilton T.A. et al. Reduced type I and type III procollagens in photodamaged adult human skin. *J Invest Dermatol*. 1995; 105: 285–290.
17. Varani J., Schuger L., Dame M.K. et al. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. *J Invest Dermatol*. 2004; 122: 1471–1479.
18. Wang F., Garza L.A., Kang S., Varani J. et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007; 143, 2: 155–163.
19. Yoon E.S., Han S.K., Kim W.K. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within Restylane for soft tissue augmentation. *Ann Plast Surg*. 2003; 51: 587–592.