ИННОВАЦИИ: «ФИЗИЧЕСКИЙ» ГЕЛЬ ДЛЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ОМОЛОЖЕНИЯ КОЖИ

Одним из ведущих и наиболее активных направлений развития косметологии считают создание препаратов с усовершенствованными физико-химическими свойствами и биологическим профилем, даже если речь идет о таких широко известных лидерах, как гиалуроновая кислота. В последнем случае акцент сделан на использовании свойств гибридных комплексов ГК разной молекулярной массы. В чем особенности такого препарата последнего поколения? Какие задачи коррекции инволюционных изменений кожи он позволяет решать? Какие преимущества он дает косметологу?

АЙЯ КОРЕНЕВСКАЯ,
врач-дерматолог, косметолог, научный консультант НОЦ «Эксперт»
Москва

КЬЯРА ШИРАЛЬДИ,
врач-дерматолог, профессор Университета Кампаньи «Луиджи Ванвителли», департамента экспериментальной медицины, секции биотехнологии, медицинской гистологии, молекулярной биологии
Неаполь, Италия

В современной косметологической практике препараты, содержащие гиалуроновую кислоту (ГК), наиболее востребованы благодаря их эффективности, биосовместимости, резорбции, наличию специфичного антидота. Их ассортимент достаточно широк, и тем не менее он не удовлетворяет в полной мере врачей-практиков, так как многие вопросы требуют более совершенного решения. Это касается в первую очередь таких характеристик, как способ стабилизации, диффузия препарата, его когезивные, вязко-эластичные свойства, концентрация ГК, длительность ее сохранения в тканях и др.

Активное развитие косметологии приводит к появлению препаратов ГК, стимулирующих синтез компонентов внеклеточного матрикса и обеспечивающих восполнение утраченного объема мягких тканей, с усовершенствованными физико-химическими свойствами и биологическим профилем. Акцент сделан на использовании свойств гибридных комплексов ГК разной молекулярной массы. Прежде чем подробно рассказать о таком препарате нового поколения, напомним об основных функциях ГК в коже, важных с точки зрения anti-age косметологии.

Гиалуроновая кислота и ее роль в физиологии кожи

ГК — полимер, относится к гликозаминогликанам (ГАГ), единственный из представителей данного класса не имеет сульфатированных связей. Молекула ГК состоит из повторяющихся субъединиц — ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, и таких единиц может быть от нескольких десятков до нескольких тысяч. ГК имеет выраженный отрицательный заряд, благодаря чему притягивает катионы ($Na+$, $K+$, Ca_2+, Mg_2+) и воду. Еще одной ключевой функцией ГК является участие в регуляции сигнальных путей поддержания биохимического и физического гомеостаза кожи (регуляция выработки хемокинов, цитокинов и т.д.). Она играет важную роль в процессах синтеза фибробластами коллагена и эластина кожи, а именно в механизмах связывания, адсорбции и коммуникации молекул этих белков. ГК обеспечивает сборку волокон коллагена и эластина в отдельные 3-D структуры, которые могут быть идеальными с точки зрения физиологии или же поврежденными из-за нарушений гомеостаза кожи, в том числе из-за дисбаланса в содержании ГК.

▲ *Рис. 1. Различные функции гиалуроновой кислоты в зависимости от ее молекулярной массы.*

Эндогенная ГК оказывает влияние на многие инволюционные процессы в коже, ассоциированные с разными клеточными популяциями, не только с фибробластами, но также с кератиноцитами и адипоцитами: их количеством, морфологией, пролиферативным потенциалом, функциональной активностью.

С точки зрения клинической практики важна ингибирующая активность высокомолекулярной ГК в отношении воспалительных процессов.

Таким образом, молекула ГК играет критическую роль в метаболизме и нормальном функционировании кожи как органа. Это универсальное и многопрофильное вещество, которое не только выполняет структурообразующую функцию, но и принимает активное участие в регуляции таких биологических процессов, как ранозаживление, пролиферация, миграция клеток, антиоксидантная защита, ангиогенез.

Известно, что одновременно в коже человека присутствуют молекулы ГК с разным молекулярным весом и, соответственно, с разными функциями: высокомолекулярная ГК в первую очередь обеспечивает вязко-эластические свойства, низкомолекулярная — биологический синтез, то есть восстановление и ремоделирование тканей. Более подробно они представлены на рис. 1.

В зависимости от молекулярной массы ГК взаимодействует с различными рецепторами на поверхности клеток, и таким образом участвует в основных процессах деятельности клеток и их взаимодействия.

Препарат с гибридным термически стабилизированным комплексом ГК

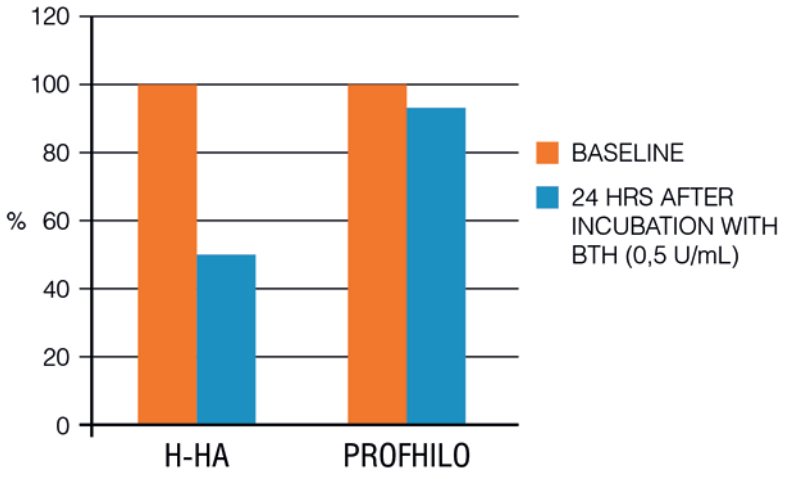
Исходя из многофункциональности ГК, компанией IBSA (Италия) с помощью инновационной технологии NAHYCO был разработан препарат нового поколения Profhilo («Профайло») с новой усовершенствованной формулой ГК, который выполняет функции биомодулятора (Регистра-

ционное удостоверение на изделие медицинского назначения РУ РЗН 2018/6891 от 9 апреля 2018 года). Рассмотрим подробнее его состав и способ стабилизации.

В состав препарата входит ГК с высокой молекулярной массой, или H–HA (High molecular weight Hyaluronic Acid) — 1100–1400 кДа, в концентрации 32 мг/мл и ГК с низкой молекулярной массой, или L-HA (Low molecular weight Hyaluronic Acid) — 80–100 кДа, в концентрации также 32 мг/мл[1].

В процессе производства (метод запатентован) сначала смешивают ГК разной молекулярной массы. Участки цепи высокомолекулярной ГК, в отличие от низкомолекулярной, соединены между собой слабыми водородными связями. Сила этого связывания является кумулятивной и прямо пропорциональна весу (длине цепи) ГК. Далее происходит нагревание этого первичного микса, во время которого водородные связи внутри цепи высокомолекулярной ГК разрываются, а низкомолекулярная ГК интегрируется в участки ее цепи. После этого полученный промежуточный продукт охлаждают, по мере охлаждения образуются сильные водородные связи между интегрированными участками высоко- и низкомолекулярной ГК. В итоге получается термически стабилизированный гибридный комплекс, который обладает совершенно новыми физико-химическими свойствами и реологическими показателями, расширенным биологическим профилем. Именно термический способ стабилизации ГК разной молекулярной массы делает препарат гибридным, изменяет ее структуру и наделяет новыми свойствами, сохраняя при этом и даже усиливая возможности каждой в отдельности молекулы (1100–1400 и 80–100 кДа). Аналогов на современном рынке эстетической медицины пока нет.

Путем термической обработки по технологии NAHYCO был создан биологический полимер, подобный эндогенно синтезируемой полидисперсной ГК, в отличие от одноразмерной молекулы этого вещества, получаемой при химическом синтезе. В результате появилась возможность таргетным образом воздействовать на разные рецепторы, к которым ГК имеет тропность, с помощью всего одного продукта нового поколения.



▲ *Рис. 2. Большая стабильность Profhilo по сравнению с высокомолекулярной ГК [1].*

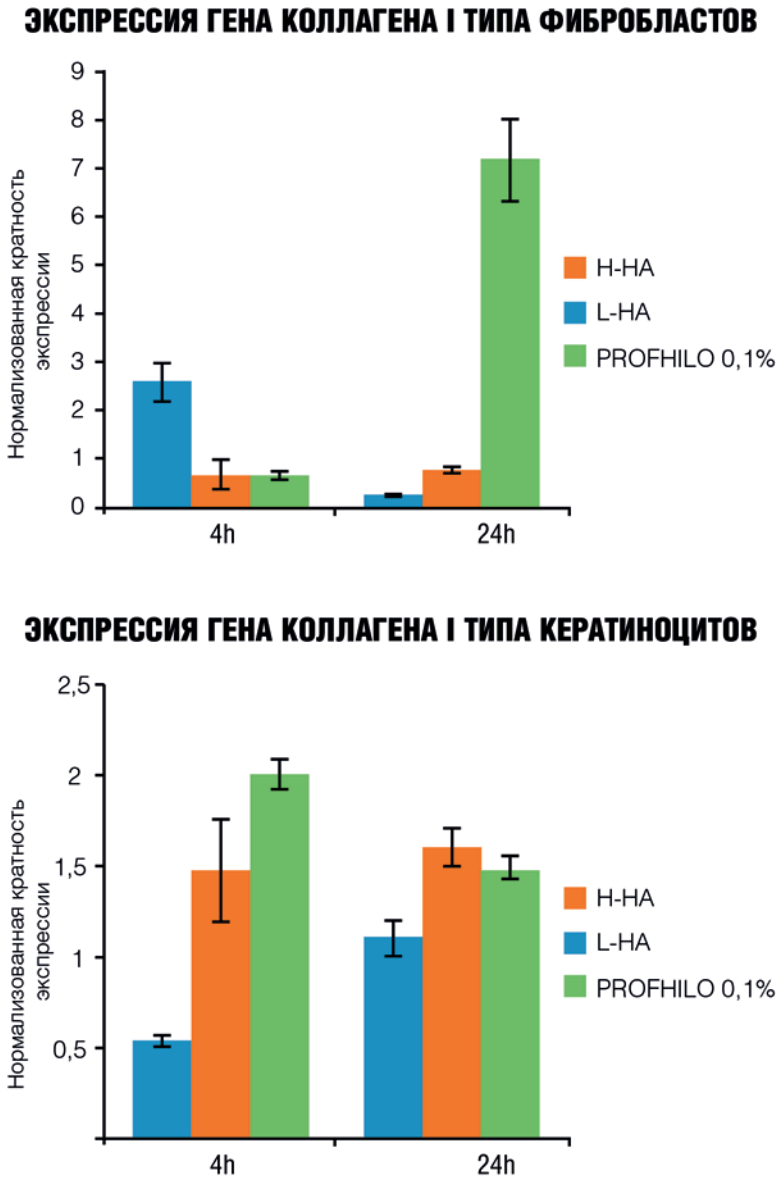
Такой способ стабилизации имеет ряд преимуществ перед применением для этой цели BDDE или DVS:

1) низкий показатель вязкости, что обеспечивает свободную экструзию препарата из шприца и комфортность его введения для пациента;
2) отсутствие каких-либо реакций сенсибилизации и воспаления ввиду полной биологической совместимости продукта с тканями;
3) исключение гиперкоррекции зоны инъекции, благодаря благоприятному профилю текучести и диффузии в тканях, что особенно важно при проведении коррекции изменений тонкой кожи.

Остановимся подробнее на некоторых, важных для практического применения препарата, свойствах гибридного комплекса ГК, получаемого по технологии NAHYCO.

Начнем с очень высокой концентрации ГК — 32 мг/мл, или 3,2%. При таком высоком значении этого показателя вязкость препарата должна быть значительной, следовательно, его экструзия из шприца может быть затруднена, а пациент может испытывать чувство

[1] *Название препарата, видимо, и сложилось из сокращений: prof*essional+*h*yaluronic+ *hi*gh+*lo*w=Profhilo).



▲ *Рис. 3. Воздействие Profhilo на синтетическую активность коллагена, кератиноцитов и фибробластов: синим цветом обозначена высокомолекулярная ГК (1400 кДа), красным — низкомолекулярная ГК (100 кДа), зеленым - гибридный комплекс Profhilo [4].*

распирания и сдавливания при введении. И, действительно, на первом этапе изготовления, сразу после смешивания двух фракций ГК (H-HA и L-HA) раствор имеет плотную текстуру. Однако после дальнейшей термической обработки и получения гибридного комплекса вязкость продукта уменьшается в 29,5 раз, что подтверждено лабораторными данными. В результате конечный продукт легко проходит через иглу диаметром 29G, которая прилагается в комплекте Profhilo.

При введении Profhilo в поверхностный слой ПЖК он свободно (в отличие от химически стабилизированных филлеров с ГК) проходит через глубокие слои кожи и ПЖК, равномерно распределяется в тканях, демонстрируя хорошую текучесть и диффузию.

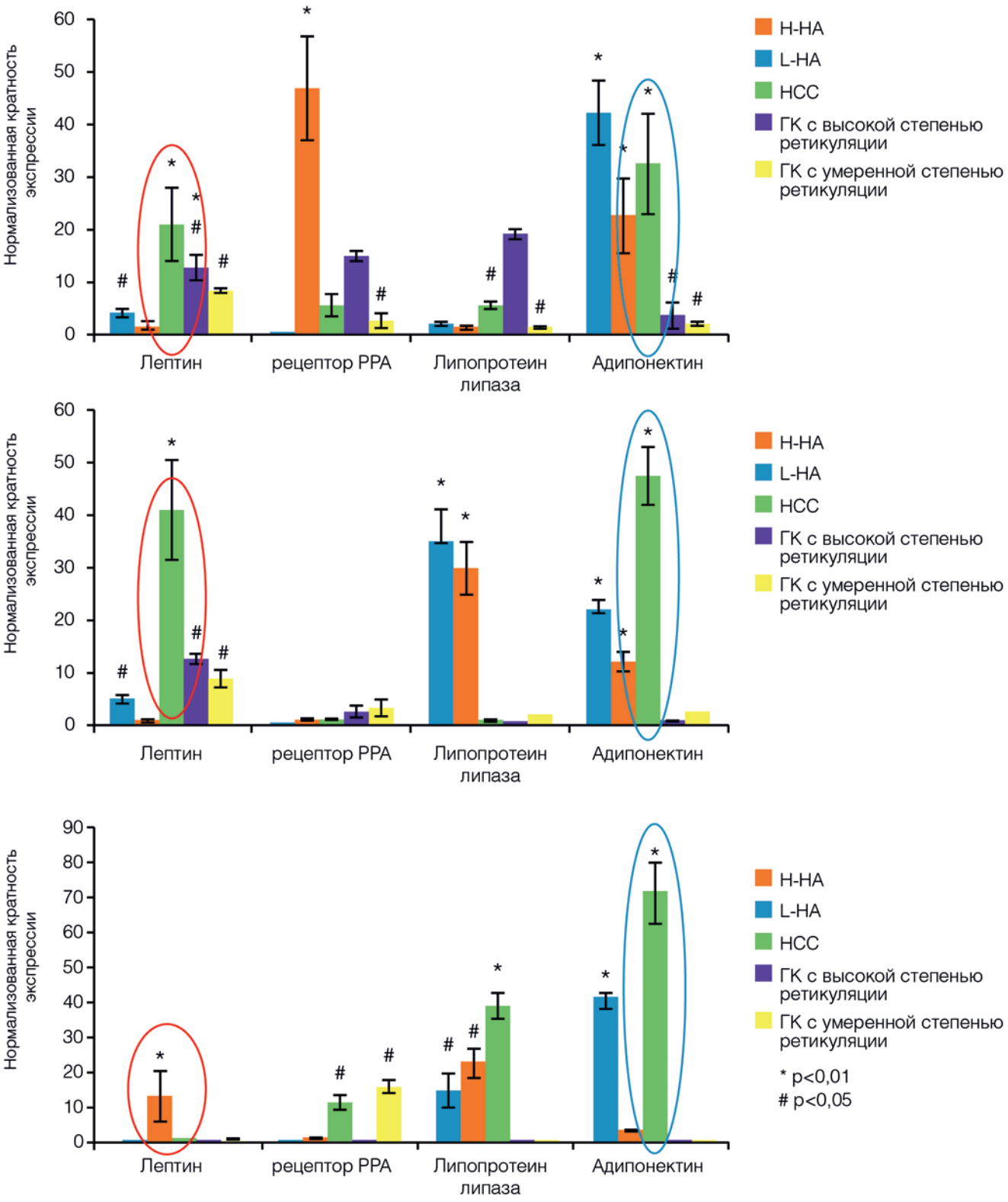
Интересен также тот факт, что Profhilo отличается большей резистентностью к ферментативной биодеградации при инкубации с гиалуронидазой, по сравнению с нативной высокомолекулярной ГК (рис. 2). Поэтому Profhilo оказывает более пролонгированное биоремоделирующеее воздействие, требуется более короткий курс процедур с удлиненным интервалом.

Действие Profhilo на кожу (по результатам исследований)

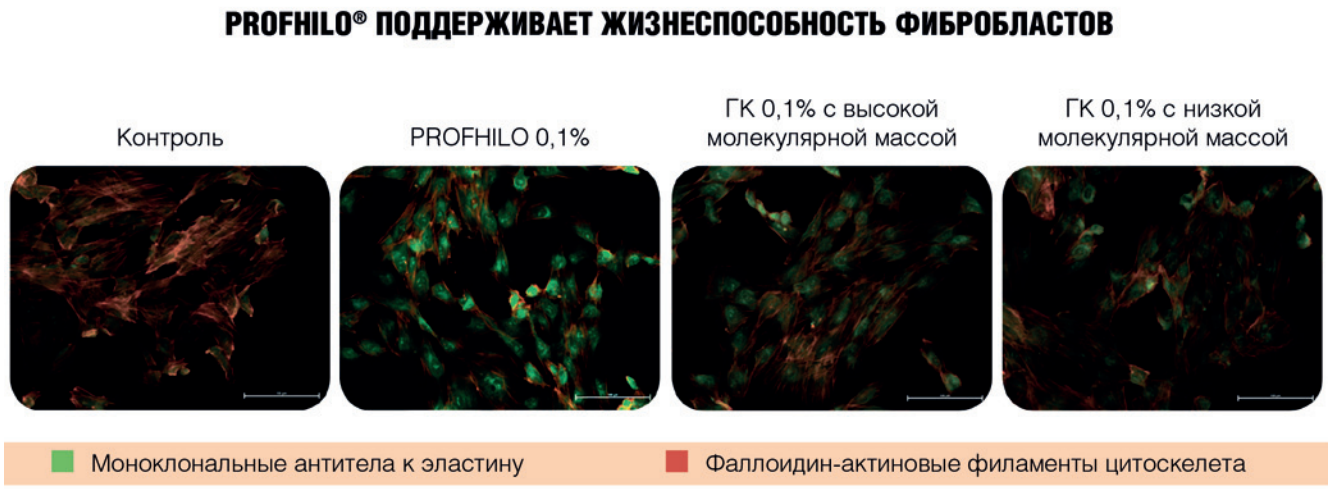
Главное назначение Profhilo — устранение (значимое снижение выраженности) инволюционных изменений кожи, проявляющихся в виде дефицита объема мягких тканей (редукции ПЖК), дряблости и атоничности кожных покровов, то есть решение задачи биоремоделирования. Многоцелевое назначение этого препарата и перспективность его применения обусловлена доказанным действием на всех уровнях клеточных популяций: эпидермальном, дермальном, субдермальном [2, 3].

Результаты действия Profhilo на клеточном уровне

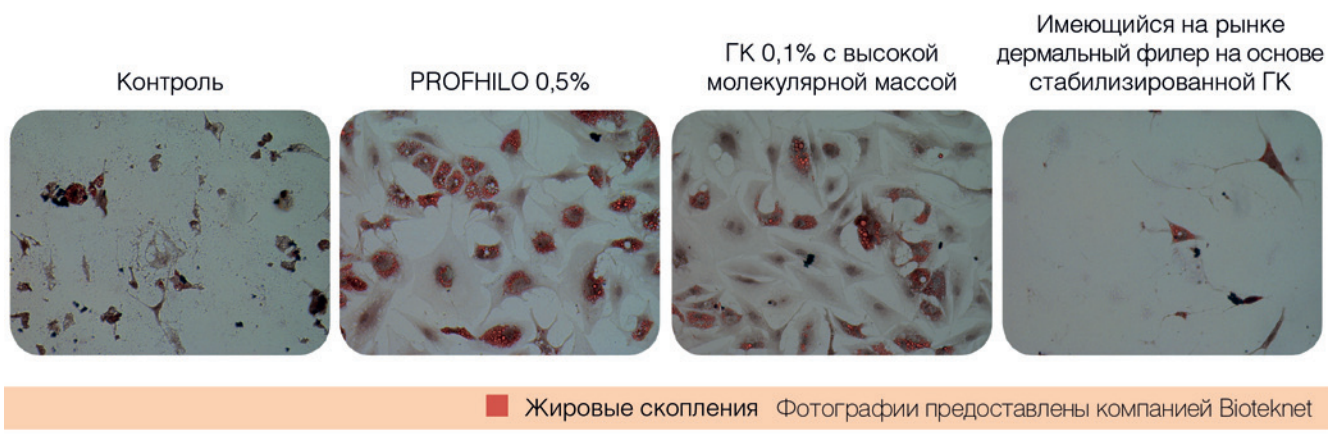
В лабораторных и клинических исследованиях, проведенных специалистами IBSA, дана доказательная оценка действия гибридного комплекса ГК на фибробласты и кератиноциты (рис. 3, 5) при ранозаживлении, пролиферацию, дифференцировку и поддержание жизнеспособности стволовых клеток жировой ткани (рис. 4, 5). На последнее стоит обратить особое внимание, так как возможность влиять на пролиферативные и метаболические процессы жировой клетчатки стратегически значима не только в рамках эстетической, но и регенеративной медицины. Для косметологов одним из главных маркеров старения лица при глобальной оценке инволюции тканей служит состояние жировых компартментом. Традиционный подход к восстановлению утрачен-



▲ *Рис. 4. Воздействие Profhilo, высоко- и низкомолекулярной ГК, филлера с высокой и низкой степенью ретикуляции на экспрессию маркеров адипогенной дифференцировки лептина, адипонектина, липопротеинлипазы, рецептора PPAR через 7, 14 и 21 день [5].*



Иммунофлуоресцентное окрашивание эластина дермальных фибробластов человека *in vitro*[1]



Окрашивание стволовых клеток жировой ткани красителем Red Oil *in vitro* в адипогенной среде через 14 дней после инкубации[2]

▲ *Рис. 5. Действие препарата Profhilo на жизнеспособность фибробластов и адипоцитов.*

ных в процессе липоатрофии объемов, особенно глубоких жировых пакетов, заключается во введении в ПЖК филлеров. Сейчас с появлением Profhilo есть возможность профилактически воздействовать на этот процесс. Дополнительно следует отметить потенциал этого препарата в плане терапии не только ткани в очагах липоатрофии, но и атрофических рубцовых деформаций кожи.

Убедительные положительные результаты позволяют сделать вывод о том, что действие препарата с термически стабилизированным гибридным комплексом ГК Profhilo не только приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса, но также активизирует восстановление различных клеточных популяций и поддерживает жизнеспособность клеток.

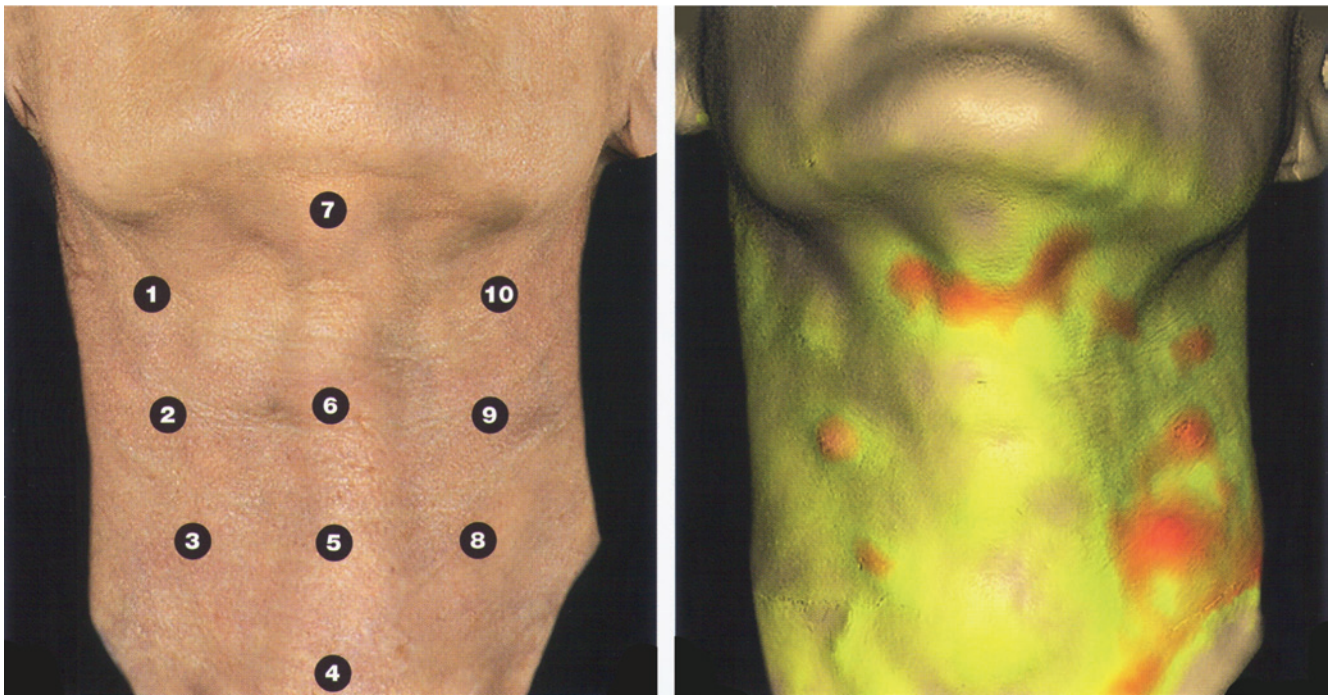
Исследование с определением экспрессии гена медиатора воспаления ФНО показало способность Profhilo к значимому уменьшению воспалительного процесса в тканях.

Таким образом, в гибридном комплексе ГК:

• низкомолекулярная фракция ГК активизирует определенные рецепторы, например CD44, что приводит к увеличению синтеза эндогенной ГК и увлажнению глубоких слоев кожи;

ТЕКУЧЕСТЬ ПРЕПАРАТА PROFHILO® — НАУЧНО ОБОСНОВАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

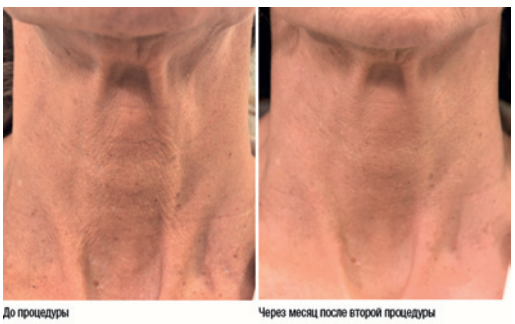
3D-ИЗОБРАЖЕНИЯ, ПОЛУЧЕННЫЕ ЧЕРЕЗ 15 МИНУТ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ PROFHILO® В 10 БЭТ НА ШЕЕ. ИЗОБРАЖЕНИЯ ПОЛУЧЕНЫ С ПОМОЩЬЮ МИНИКАМЕРЫ LIFEVIZ® СИСТЕМЫ QUANTIFICARE



• высокомолекулярная фракция ГК при встраивании во внеклеточный матрикс действует подобно поддерживающему каркасу, повышая вязко-эластические свойства кожи.

Клинические результаты

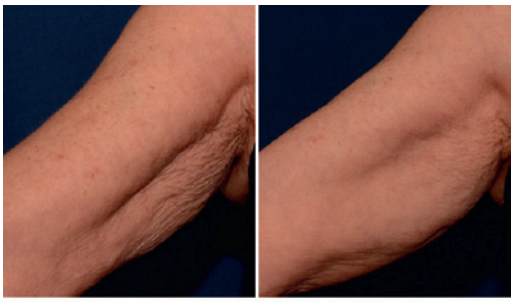
Выводы научных исследований были подтверждены клинически. Доказано, что субдермальное введение Profhilo дает выраженный терапевтический и эстетический результат при лечении фото- и хроностарения кожи различных зон лица и тела: приводит к восстановлению нормальной увлажненности, упругости и эластичности кожи, устранению морщин, улучшению цвета и светоотражающих свойств кожи, восстановлению ПЖК, уменьшению воспалительного процесса, устранению атонии кожи и лифтинг-эффекту (фото). Мультифункциональность препарата обосновывает не только его применение в целях биоремоделирования кожи, но и встраивание в комплексные протоколы



◄▲ *Рис. 6. Цифрами показана последовательность введения препарата в БЭТ.*

▲ *Рис. 7. Визуализация изменений объема с помощью цветового кода программного обеспечения системы QuantifiCare. Желтый цвет на 3D-изображении соответствует распределению препарата Profhilo® и показывает положительные изменения объема по сравнению с изображением, полученным до процедуры. Красный цвет соответствует большему изменению объема в точках, обработанных в конце процедуры.*

До процедуры | Через месяц после второй процедуры



До процедуры | Через месяц после второй процедуры

косметологической anti-age коррекции, линии терапии дерматологических состояний (акне, розацеа, дисхромии), атрофических рубцовых деформаций и липоатрофии различного генеза.

В заключение отметим, что препарат Profhilo показан к применению для коррекции нарушений кожи (возрастного, эстетического, дерматологического характера) у пациентов любой гендерной и возрастной категории, с любым морфотипом старения кожи и уровнем социальной активности.

Подробнее об особенностях использования этого препарата при различных показаниях, а также о схемах и техниках его введения, ажных акцентах при выполнении процедур мы расскажем в следующих номерах Ki.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stellavato A., et al. Hyaluronan hybrid cooperative complexes as a novel frontier for cellular bioprocesses re-activation // PLoS One 2016; 10:117.
2. Laurino C., et al. Efficacy, safety, and tolerance of a new injection technique for high- and low-molecular-weight hyaluronic acid hybrid complexes // Eplasty. 2015; 8:15.
3. Sparavigna A., et al. Efficacy and tolerance of an injectable medical device containing stable hybrid cooperative complexes of high- and low-molecular-weight hyaluronic acid: a monocentric 16 weeks open-label evaluation // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016;9:297-305.
4. Stellavato A., et al. Hyaluronan hybrid cooperative complexes as a novel frontier for cellular bioprocesses re-activation // PLoS One. 2016; 10:11.
5. Stellavato A., et al. Hybrid complexes of high and low molecular weight hyaluronans highly enhance HASCs differentiation: implication for facial bioremodelling // Cell Physiol Biochem. 2017; 44:1078-1092.