

# БИОРЕВИТАЛИЗАЦИЯ ИЛИ БИОСТИМУЛЯЦИЯ? В ЧЕМ РАЗНИЦА

**Исмаилова  
Наталья  
Супьяновна**

к.м.н., врач-косметолог, член Американской академии эстетической медицины, сертифицированный тренер компании Ipsen, научный руководитель ГК «МЕЛИС», главный врач клиники «МЕЛИС», Москва



**К**ак известно, гиалуроновая кислота (ГК) является важным компонентом нашей кожи, обеспечивающим необходимую для нормального функционирования гидратацию и структуру дермального матрикса. Инъекции гиалуроновой кислоты являются одними из самых популярных процедур в эстетической медицине, давно подтвердившими свою безопасность и эффективность. Можно ожидать, что экзогенная ГК не только компенсирует недостаточность влаги и обеспечит эстетическую коррекцию, но и окажет стимулирующий эффект для активации синтеза нативной ГК. При этом хорошо известно, что в зависимости от своего молекулярного веса гиалуроновая кислота может оказывать различные эффекты на клетки и ткани.

## Размер имеет значение

Долгие годы мы старались отдавать предпочтение высокомолекулярной гиалуроновой кислоте, которая лежит в основе классических схем биоревитализации. При этом важно признать, что вопреки распространенному мнению ревитализирующим свойством обладает не только высокомолекулярная гиалуроновая кислота. В последнее время все чаще появляются гибридные препараты, в которых помимо высокомолекулярной ГК присутствует и низкомолекулярная ГК.

Результаты исследований подтверждают, что при применении низко- и среднемолекулярной ГК (в отличие от высокомолекулярной) у пациентов с признаками возрастной атрофии наб-

людилось увеличение содержания коллагена и эластических волокон в поверхностных слоях дермы, усиление васкуляризации, а также увеличение толщины кожи на участках атрофии [1].

Возможно, пора задуматься о том, что высокомолекулярная гиалуроновая кислота не оказывает прямого стимулирующего влияния. В процессе деградации этой молекулы под действием металлопротеиназ происходит укорочение ее цепей с образованием более коротких фрагментов, которые обладают способностью стимулировать фибробласты.

Синтез гиалуроновой кислоты регулируется механизмом ауторегуляции по принципу обратной связи. Высокая концентрация ГК во внеклеточном пространстве, например, в период пролиферации и на первых фазах регенерации тканей частично ограничивает формирование элементов внеклеточного матрикса, в частности коллагена.

Более того, в концентрации 1 мг/мл гиалуроновая кислота активизирует некоторые виды металлопротеиназ, присутствующих в матриксе [2, 3]. Для возникновения стимулирующего эффекта гиалуроновой кислоты необходима ее частичная деградация до средне- и низкомолекулярных фрагментов. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота, наоборот, ингибирует экспрессию матричных металлопротеиназ, уменьшая их коллагендеградирующее действие, а также стимулирует ангиогенез, деление и миграцию клеток [4, 5].

В ряде исследований было доказано, что небольшие концентрации экзогенной гиалуронидазы способны увеличивать количество гиалуроновой кислоты за счет расщепления вновь

синтезированных цепей по мере их выталкивания через пороподобные структуры из клетки во внеклеточное пространство. Образовавшиеся короткие фрагменты служат для фибробластов сигналом о недостатке ГК в тканях, что, в свою очередь, индуцирует дополнительный синтез нативной ГК [6, 7].

Присутствие низкомолекулярной ГК всегда будет способствовать обновлению дермального матрикса и его омоложению. В частности, было выявлено, что в коже возрастных крыс содержится высокий процент высокомолекулярной ГК, что отражает неспособность стареющих тканей генерировать фрагменты с более низким молекулярным весом и приводит к снижению их регенеративного потенциала [8].

Учеными установлено, что низкомолекулярные фрагменты ГК, состоящие из 20–38 дисахаридов, имеют максимальное сродство к рецепторам CD44 на поверхности фибробластов. Они прикрепляются к рецепторам бивалентным путем и создают оптимальное периклеточное гидрофильное окружение [9].

Таким образом, препараты, содержащие олигосахариды ГК (20–38 дисахаридов), способны не только моментально гидратировать глубокие слои кожи, но и, что наиболее значимо, обеспечивать стимуляцию фибробластов, воздействуя на специфические рецепторы. Инъекционное введение в дерму гиалуроновой кислоты в виде коротких фрагментов оказывает выраженное стимулирующее действие, поскольку позволяет сократить этап дефрагментации длинных цепочек ГК под действием гиалуронидазы.

## Роль предшественников аминокислот в активации синтеза структурных элементов внеклеточного матрикса

Мы имеем возможность многократно усилить синтез структурных элементов внеклеточного матрикса (коллагена, эластина, гликозаминогликанов) с помощью увеличения концентрации аминокислот в дерме. Обосновать не-

обходимость применения аминокислот нам поможет понимание принципов эндомодуляции, или, другими словами, внешнего воздействия, в основе которого лежит динамическая модель математической биофизики, предложенная Михаэлисом-Ментен. Скорость многих ферментативно-катализируемых реакций, представленную как  $V$ , можно описать с помощью уравнения Михаэлиса-Ментен:

$$V = \frac{V_{max} \times S}{K_M + S}$$

где  $V_{max}$  – максимальная скорость реакции,  $K_M$  – константа Михаэлиса,  $S$  – концентрация субстрата.

Это уравнение особенно применимо к реакциям с участием одного субстрата и одного продукта. Связь между скоростью реакции и концентрацией субстрата, подчиняющихся кинетике Михаэлиса-Ментен, носит гиперболический характер (рис. 1).

Уравнение Михаэлиса-Ментен показывает взаимосвязь максимально возможной скорости, реальной скорости реакции, константы Михаэлиса и концентрации субстрата.

Константа Михаэлиса численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимальной скорости.

Суть этого биохимического принципа заключается в следующем. Так как все реакции нашего организма являются энзиматическими, скорость биологической реакции прямо про-

порциональна концентрации субстрата. Чем выше концентрация субстрата, тем большее количество продукта реакции или активного вещества будет получено в результате. И если целью является активация синтеза структурных компонентов дермы (коллагена, эластина, гликозаминогликанов), то необходимо увеличить концентрацию исходного субстрата (в данном случае – предшественников-аминокислот) и ускорить этот процесс за счет стимуляции фибробластов низкомолекулярной гиалуроновой кислотой. Введение же высокомолекулярной кислоты потребует время на расщепление ее на фрагменты, что значительно затягивает процесс.

## Биостимуляция дермы препаратами SKIN

Вышеописанные процессы лежат в основе биостимуляторов SKIN (Italfarmacia, Италия). В линейке представлено 4 препарата, в состав которых входит низкомолекулярная гиалуроновая кислота, состоящая из 28–30 мономеров, и ряд аминокислот в высоких концентрациях. Именно количество этих аминокислот является ключевым фактором для синтеза дермальных компонентов.

Препараты SKIN зарегистрированы в России и Европе как медицинские изделия с классом безопасности III и имеют многолетнюю историю применения и безупречную репутацию на рынке инъекционных препаратов.

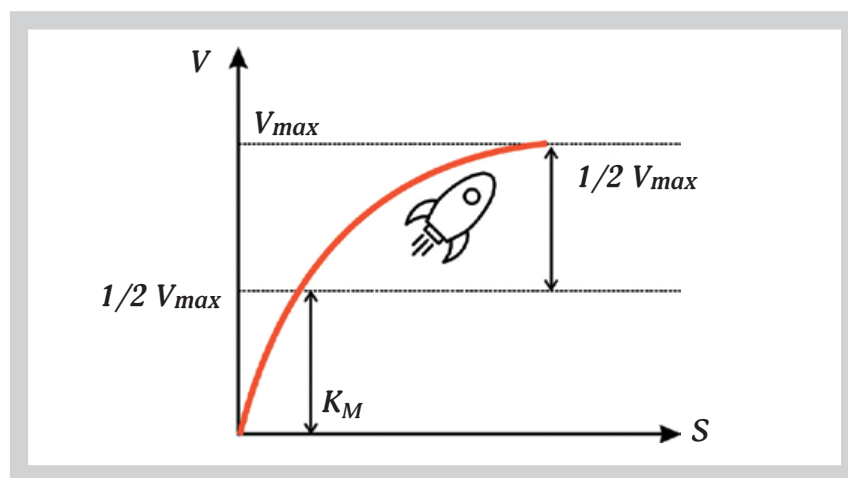


Рис. 1. Графическое отображение зависимости скорости реакции, катализируемой ферментом, от концентрации субстрата ( $V_{max}$  – максимальная скорость реакции,  $K_M$  – константа Михаэлиса,  $S$  – концентрация субстрата)



Рис. 2. Результат одной процедуры биостимуляции препаратом SKIN-R: до (А) и через 30 дней после (Б) процедуры. Клинический случай врача Абасовой И.М.

при наличии в составе гипертонического раствора аминокислот запускает процесс биореструктуризации дермы с образованием фиброзного коллагена I типа, который, в свою очередь, уплотняет дерму и дает выраженный лифтинг даже за 1 процедуру (рис. 2).

Препарат SKIN-OX помимо низкомолекулярной ГК и аминокислотного комплекса имеет в составе витамин С и глутатион, тем самым обеспечивая дополнительную антиоксидантную защиту клеток кожи, в том числе при негативном влиянии УФ-лучей, укрепляет микроциркуляторное русло, корректирует нарушения пигментации, снижает хроническое воспаление в тканях и является мощным инструментом в борьбе с возрастным оксидативным стрессом.

Препарат SKIN-COLIN имеет в составе холин, являющийся предшественником ацетилхолина. Известно, что холин, согласно принципам эндомодуляции, приводит к повышению синтеза эпидермального ацетилхолина

При всей своей схожести эти препараты отличаются друг от друга составом аминокислотного кластера, присутствием дополнительных компонентов и, соответственно, показаниями к применению и оказываемыми эффектами. Например, в препарате SKIN-B содержится 9 аминокислот в общем количестве 75 мг, а в SKIN-R – 3 аминокислоты, но их суммарное количество достигает 245 мг, что обеспечивает выраженный стимулирующий эффект.

Препарат SKIN-B содержит буферный бикарбонат (pH = 7,4), который предотвращает закисление дермы, сопровождающее любое воспаление в тканях, в том числе травматического генеза, возникающего при проколе кожи иглой. Основными показаниями к применению SKIN-B является улучшение состояния дермы, нормализация физиологических процессов, а также стимуляция выработки нативной гиалуроновой кислоты, эластина и ретикулярного коллагена III типа.

SKIN-R в противоположность SKIN-B имеет низкий уровень pH 5,6. Сдвиг в сторону кислотности является травмирующим фактором, который

Таблица. Составы препаратов SKIN и их свойства

SKIN-B	SKIN-OX	SKIN-COLIN	SKIN-R
Фрагменты ГК 20–38 мономеров			
Glycine	Glycine	–	Glycine
L-alanine	L-alanine	L-alanine	–
L-cysteine	L-cysteine	L-cysteine	–
L-isoleucine	–	–	–
L-leucine	L-leucine	–	–
L-lysine	L-lysine	L-lysine	L-lysine
L-proline	L-proline	L-proline	L-proline
L-serine	L-serine	L-serine	–
L-valine	L-valine	–	–
	Витамин С Глутатион	Холин	
Карбонатный буфер	Фосфатный буфер	Фосфатный буфер	
pH 7,4	pH 7,0	pH 7,0	pH 5,8
Биостимуляция Предотвращение закисления дермы Восполнение дермальных резервов	Биостимуляция Депигментация Хронопротекция	Миотонизация Биостимуляция Интенсивная гидратация	Биореструктуризация Выраженный лифтинг Коллагеногенез



Рис. 3. Клиническая оценка результата после курса биостимуляции препаратом SKIN-R: до (А) и через 60 дней после 4 процедур (Б). Клинический случай Svolacchia F. [10]

и активации эпидермальной холинергической системы, регулируя тем самым процессы формирования эпидермального барьера, пролиферации кератиноцитов, улучшая микроциркуляцию и ангиогенез. Применение SKIN-COLIN ускоряет процессы репарации и способствует разглаживанию мелких морщин и уменьшению накоплений липофусцина. Составы препаратов и их свойства приведены в **таблице**.

Клинические результаты уменьшения морщин, улучшения текстуры, цвета и тургора кожи после применения препаратов SKIN были представлены в исследовании на 60 пациентах в лаборатории экспериментальной морфологии факультета медицины и хирургии Рима (**рис. 3**) [10].

Оценка состояния и результатов проводилась через 60 и 90 дней. Было выявлено значительное уменьшение выраженности признаков фото- и хроностарения по сравнению с исходным уровнем. Уменьшение глубины морщин, сокращение пигментации на лице, шее, в зоне декольте и на кистях рук

были наиболее выражены через 60 дней, но и спустя 90 дней наблюдался эффект и сохранялась высокая удовлетворенность пациентов.

## И в заключение

Применение биостимуляторов SKIN обеспечивает как физиологическое, так и эстетическое улучшение качества дермы, вариативность состава дает возможность воздействовать на широкий спектр проблем, которые характерны для пациентов в различные возрастные периоды.

Немаловажно, что благодаря уникальному составу с низкомолекулярной ГК в основе результат от терапии достигается быстро и сохраняется надолго, что позволяет предлагать краткие и умеренные по продолжительности курсы терапии и повышает степень удовлетворенности пациентов. ■

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kaya G., Tran C.T., Sorg O., Hotz R., Grand D. et al. Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *Plos Med*, 2006.
- [2] Isnard N., Legeais J.M. Effect of hyaluronan on MMP expression and activation *Cell Biol Int.*, 25(8): 735, 2001.
- [3] Croce M.A., Dyne K. Hyaluronan affects protein and collagen synthesis by in vitro human skin fibroblasts. *Tissue Cell*, 33(4): 326–31, 2001.
- [4] Gao F., Liu Y., He Y., Yang C., Wang Y. Shi X. & Wei G. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. *Matrix Biology*, 29(2), 107–116, 2010.
- [5] West D.C., Hampson I.N., Arnold F., Kumar S. Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science*, 228: 1324–1326, 1985.
- [6] Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol*, 83: 317–325, 2004.
- [7] Buhren B.A., Schrupf H. Dose- and time-dependent effects of hyaluronidase on structural cells and the extracellular matrix of the skin *Eur J Med Res*, 25: 60, 2020.
- [8] Reed M.J., Damodarasamy M., Chan C.K., Johnson M.N., Wight T.N., Vernon R.B. Cleavage of hyaluronan is impaired in aged dermal wounds. *Matrix Biol*, 32: 45–51, 2013.
- [9] Lesley J., Hascall V.C., Tammi M., Hyman R. Hyaluronan binding by cell surface CD44. *J Biol Chem*. 275(35): 26967–75, 2000.
- [10] Svolacchia F., Svolacchia L., Marchetti M., Prisco C., Inchingolo F., Amuso D., Giuzio F. & Scarano A. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid and supplemented with amino acids, and glutathione or colin, for the prevention and treatment of wrinkles on the face, neck, décolleté and hands. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 27(3 Suppl): 99–108, 2023.