

КОСМЕТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 615.262.03:616.5-007.281

Липова Е.В.¹, Суховой Ю.Г.², Грязева Н.В.¹

БИОРЕВИТАЛИЗАНТ С МУЛЬТИТАРГЕТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

¹Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Россия;

²Тюменский филиал ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», 625027, г. Тюмень, Россия

Представлены результаты исследования препарата, содержащего 1,5–2% гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 1,5–3 МДа и 0,02–0,025% трегалозы, для лечения розацеа и биологического старения. В группу исследования вошли 32 женщины в возрасте от 27 до 78 лет, из них 17 пациенток с диагнозом розацеа (10 – с эритематозно-телеангиоэктатической стадией, 7 – с папуло-пустулезной), 15 пациенток с диагнозом фотостарение (4 – с I стадией, 5 – со II стадией, 4 – с III стадией, 2 – с IV стадией заболевания по Глогау). Результат исследования позволяет рекомендовать данный препарат в качестве монотерапии при эритематозно-телеангиоэктатической стадии розацеа, биологическом старении кожи, а при папулезно-пустулезной стадии розацеа – только в комбинации с другими патогенетическими средствами.

Ключевые слова: биоревитализация, биологическое старение, розацеа.

Для цитирования: Липова Е.В., Суховой Ю.Г., Грязева Н.В. Биоревитализант с мультитаргетным действием. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; 19(5): 311-317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-311-317>

Lipova E.V., Suhovei Y.G., Griazeva N.V.

BIOREVITALIZANT WITH MULTITARGETED ACTION

¹ Department of dermatovenerology, mycology and cosmetology FSBO Central State Medical Academy of the President administration of the RF, Moscow, 121359, Russian Federation;

² Tyumen branch of the Research Institute of Clinical Immunology, Tyumen, 625027, Russian Federation

Biorevitalization is an intradermal injection of unstabilized hyaluronic acid to improve skin texture. The article presents the results of the drug Revi for the treatment of rosacea and biological aging by stimulating its internal physiological reserves and it can be recommended in conditions such as rosacea, the biological aging of the skin.

Keywords: biorevitalization; biological aging; rosacea.

For citation: Lipova E.V., Suhovei Y.G., Griazeva N.V. Biorevitalizant with multitargeted action. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2016; 19(5): 311-317. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-311-317>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was sponsored by NMTC International.

Received 19 April 2016

Accepted 21 June 2016

Биоревитализацией называют внутрикожные инъекции нестабилизированной гиалуроновой кислоты (ГК) с целью улучшения текстуры кожи. Термин был предложен итальянским профессором А. Ди Пьетро в 2000 г. [1].

Для корреспонденции:

Грязева Наталья Владимировна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Россия. E-mail: tynrnik@yandex.ru

For correspondence:

Griazeva N.V., assistant of the department of dermatovenerology, mycology and cosmetology Central State Medical Academy of the President administration of the RF, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: tynrnik@yandex.ru

Information about authors:

Lipova Elena, <http://orcid.org/0000-0001-6490-9529>.

Дословный перевод – оживление кожи биологическим путем (*vita* – жизнь; *re* – снова, *bio* – биологический). Впервые ГК была выделена из стекловидного тела глаза коровы в 1934 г. К. Мейсом и Д. Палмером. С тех пор знания о ГК продолжают совершенствоваться (цит по [1]). ГК – гликозаминогликан, который является основным компонентом межклеточного матрикса. Это высокомолекулярный полимер, который обладает высокой гигроскопичностью, т.е. способностью притягивать воду. ГК синтезируется мембранными белками – гиалуронатсинтезазами. Удлинение молекулы ГК происходит за счет поочередного присоединения к исходному полисахариду глюконовой кислоты и N-ацетилглюкозамина до тех пор, пока молекула не достигнет размера 1–3 МДа. Полученная молекула обвивает клетку, защищая от активных форм кислорода. ГК разлагается ферментами гиалуронидазами до олигоса-

Таблица 1

Используемые препараты

Показатель	Возраст, годы		
	25–30	30–40	старше 40
Препарат	Revi meso 1,5%	Revi meso 2% Revi mesopeptides 2%	Revi 1% Revi brilliants 1,5%
Мол. масса, МДа	1,5	1,5	3
Схема введения	1 раз в 7 дней 3 раза	1 раз в 7 дней 3 раза	1 раз в 7 дней 4 раза
Техника введения	Микропапулы, наппаж	Микропапулы	Микропапулы, линейно-ретроградная

харидов, далее через общий кровоток они попадают в печень и почки, где разлагаются до углекислого газа и воды [2].

Биоревитализация относится к группе методов позитивной стимуляции кожи в отличие от химического пилинга, например. Популярность ГК объясняется ее свойствами: воссоздание качественного внеклеточного матрикса, повышение пролиферативной активности фибробластов, стимуляция коллагено- и эластиногенеза, стимуляция образования сосудов, повышение сопротивляемости кожи к свободным радикалам, удержание воды в дерме (1 молекула ГК 3,5 МДа удерживает 2000–5000 молекул воды). С возрастом происходит уменьшение количества ГК в коже, что, естественно, сказывается на ее внешнем виде, поэтому и возникла идея восполнения дефицита извне. Логично, что идеальный биоревитализант должен быть максимально приближен по своим характеристикам к межклеточному матриксу кожи: нативная ГК, мол. масса – от 2,5 МДа, концентрация – 1–2% (10–20 мг/мл). Все существующие биоревитализанты имеют мол. массу от 1 до 4 МДа, концентрацию от 10 до 20 мг/мл [3].

Проанализировав рынок современных биоревитализантов, можно условно разделить их на следующие группы:

– *монобиоревитализанты*, когда используют только ГК, максимально приближенную по физико-химическим показателям к биологической с разной мол. массой (от 1 до 4 МДа). Понятно, что, чем выше мол. масса ГК, тем дольше она сохраняется в дерме, что, с одной стороны, усиливает эффект от биоревитализации, с другой – клини-

чески папулы держатся дольше, что не всегда нравится пациентам. Монопрепараты могут содержать как нестабилизированную ГК, так и стабилизированную (монобиоревитализанты стабилизированные), например, с помощью BDDE (1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир), который связывает молекулы ГК между собой, что также пролонгирует распад биоревитализанта. BDDE обладает токсическим действием на ткань посредством внутримолекулярных эфирных связей (auto cross link) и реакции гидролиза, что может усиливать сухость кожи;

– *полибиоревитализанты* – препараты, содержащие помимо ГК другие компоненты. Например, осмотически активный компонент (осмобиоревитализанты): многоатомные спирты, глицерол или маннитол, за счет которого усиливается и пролонгируется эффект гидратации кожи, однако данная группа препаратов способна усиливать отеки, особенно у предрасположенных лиц. Иногда эта категория препаратов дополнительно стабилизируется добавлением BDDE. Вторая подгруппа, в состав которых входят различные биологически активные вещества – полибиоревитализанты, содержа-



Рис. 1. Цифровой режим, аппарат Reveal, Canfield.

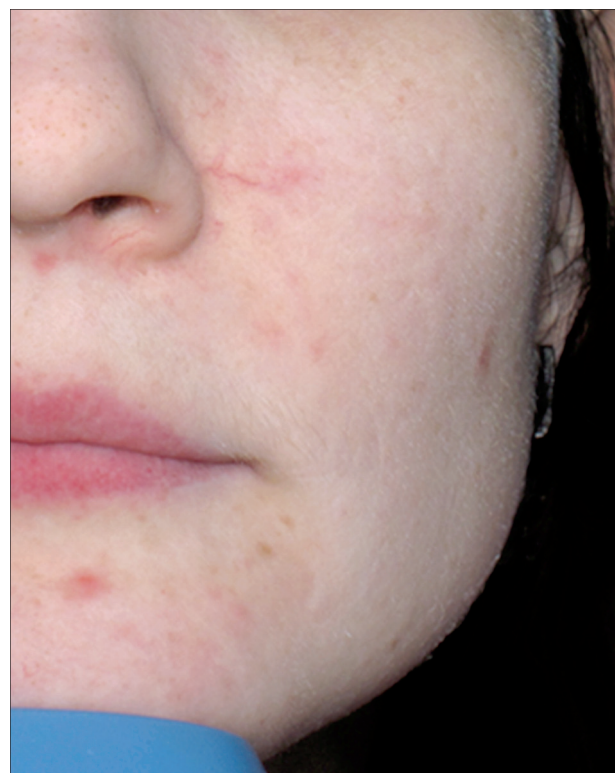


Рис. 2. Режим поляризации, аппарат Reveal, Canfield.



Рис. 3. RBX-режим, сосудистый, аппарат Reveal, Canfield.

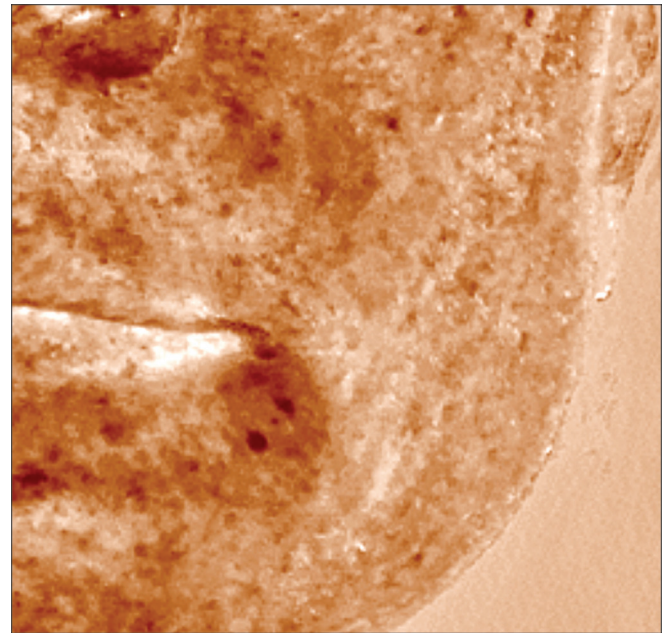


Рис. 4. RBX-режим, пигментный, аппарат Reveal, Canfield.

щие факторы роста, пептиды, микроэлементы, витамины и другие активные молекулы. С одной стороны, добавление этих веществ расширяет спектр биологического действия – питание кожи, осветление пигментных пятен, укрепление сосудистых стенок и т.д. С другой стороны, возникает риск развития аллергических реакций, что формирует у пациентов устойчивый страх процедуры, тем самым дискредитируя методику. То же самое происходит при добавлении в биоревитализант анестетика;

– биоревитализанты с протективным действием на ГК и клетки – препараты, содержащие вещество, в норме не присутствующее в организме человека – дисахарид растительного происхождения трегалозу, состоящую из 2 остатков D-глюкозы, связанных α -1,1-гликозидной связью. Поскольку этого вещества нет в человеческом организме, нет и антигенных и ферментативных систем, способных распознать и расщепить это вещество. У трегалозы выражено два основных эффекта: она способна образовывать надмолекулярные связи с ГК, тем самым защищая от воздействия гиалуронидазы, соответственно пролонгируя эффект биоревитализации. Кроме того, трегалоза покрывает и стабилизирует клеточные мембраны, защищая клетки от агрессивных факторов как внешней, так и внутренней среды. Наличие трегалозы удерживает ГК в стабильном состоянии долгое время, 6 мес и более, в зависимо-

сти от количества трегалозы и свойств ГК (степени очистки и мол. массы).

Мы исследовали препарат, содержащий 1,5–2% ГК, с мол. массой 1,5–3 МДа и 0,02–0,025% трегалозы (REVI, NMTC International).

В группу исследования вошли 32 женщины в возрасте от 27 до 78 лет, из них 17 пациенток с диагнозом розацеа (10 – с эритематозно-телеангиоэктатической стадией, 7 – с папуло-пустулезной), 15 пациенток с диагнозом фотостарение (4 – с I стадией, 5 – со II стадией, 4 – с III стадией, 2 – с IV стадией заболевания по Глогау).

В зависимости от возраста и выраженности патологических изменений использовали препарат в разной концентрации ГК (табл. 1). Пациенткам в возрасте до 30 лет применяли REVI meso 1,5%, 3 процедуры 1 раз в 10 дней; в возрасте от 30 до 40 лет – препарат REVI meso 2%, 3 процедуры 1 раз в 10 дней. И в том, и в другом случае использовали технику микропапул; в возрасте старше 40 лет – биоревитализант REVI 1% или REVI Brilliants 1,5%, 3 процедуры 1 раз в 14 дней. Техника микропапулы или линейно-ретроградная.

Для объективизации клинической эффективности препарата был использован аппарат для диагностики кожи Reveal, Canfield, который позволяет получить цифровое изображение, изображение в поляризованном свете, в RBX-режиме (пигментном и сосудистом), а также воссоздать 3D-рельеф кожи (рис. 1–5). Пациенток

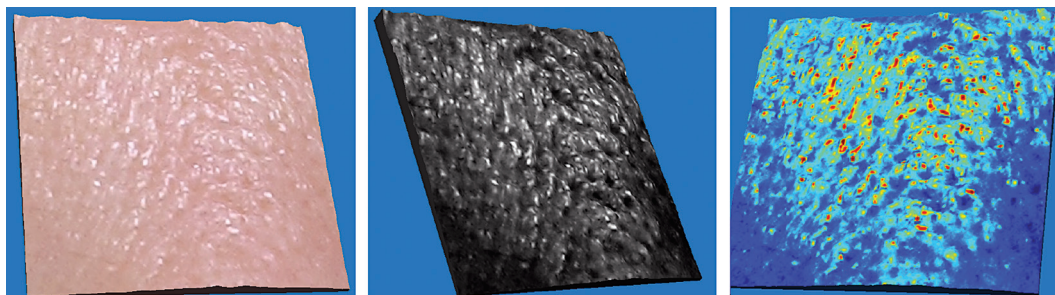


Рис. 5. 3D-реконструкция кожи, аппарат Reveal, Canfield.

Таблица 2

Критерии диагностики при розацеа

Баллы	Клиническая картина, RBX (сосудистый)	Стадия
1	Нет эритемы, нет телеангиоэктазий, папул, пустул, равномерный цвет кожи	I
2	1–2 участка эритемы, площадью менее 50% ладони больного, менее 10 телеангиоэктазий, нет папул, пустул	I–II
3	2 участка эритемы, площадью более 50% ладони больного, более 10 телеангиоэктазий, единичные папулы	
4	Более 2 участков эритемы, площадью более 50% лица больного, более 20 телеангиоэктазий, папулы, единичные пустулы	II
5	Эритема, общей площадью более 50% лица, более 30 телеангиоэктазий, папулы, пустулы	II

фотографировали до процедуры, перед каждой последующей процедурой, через 2 нед после завершения последней процедуры.

Для оценки результатов исследования были приглашены два эксперта – врачи дерматолог и косметолог, которым было предложено выразить эффективность лечения в баллах – от 1 до 5.

Эксперты оценили состояние кожи каждой пациентки до лечения и через 2 нед после окончания лечения в баллах в соответствии с предложенными критериями, опираясь на клинические данные и результаты, полученные на аппарате Reveal (табл. 2).

Результат исследования показал, что выраженность клинических проявлений после использования препарата REVI при эритематозно-телеангиоэктатической стадии розацеа статистически значимо ниже, чем до использования ($t = 5$, что находится в зоне значимости; $p < 0,05$), а это позволяет рекомендовать данный препарат в качестве монотерапии при эритематозно-телеангиоэктатической стадии розацеа.

Результаты исследования показали, что использование препарата REVI при папулезно-пустулезной стадии розацеа улучшает клинические проявления, однако разница статистически незначима ($t = 2,7$, что находится в зоне неопределенности; $p < 0,05$), следовательно, препарат REVI не рекомендуется использовать в качестве монотерапии при папулезно-пустулезной стадии розацеа, а только в комбинации с другими патогенетическими средствами.

Современные исследования показывают, что важную роль в патогенезе розацеа играет чрезмерный иммунный ответ за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, в частности, увеличен-

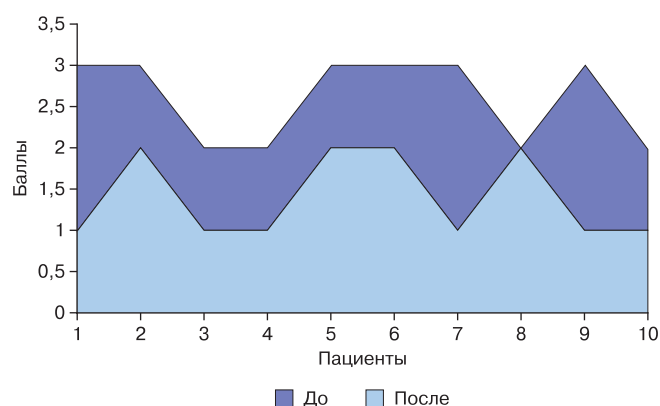


Рис. 6. Эффективность препарата REVI при эритематозно-телеангиоэктатической стадии розацеа.

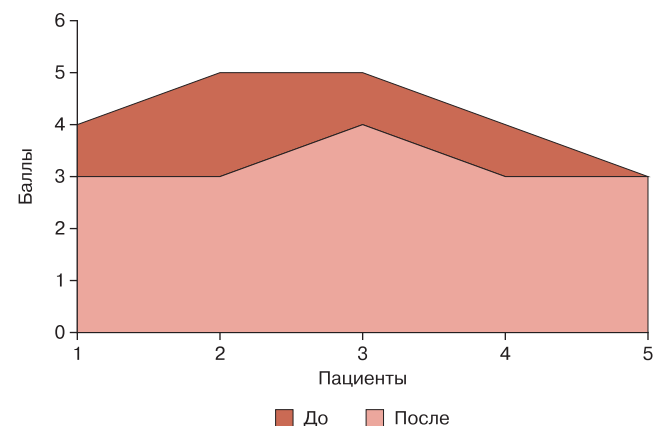


Рис. 7. Эффективность препарата REVI при папулезно-пустулезной стадии розацеа.

ная экспрессия кателицидин антимикробного пептидного гена (*КАПП*) [4]. Трегалоза, содержащаяся в препарате REVI, представляет собой D-димерный дисахарид, который способен образовывать электростатические связи с рецепторами на плазматической мембране клеток. В стабилизации мембран клеток играет существенную роль клеточный гликопротеин CD441-11, тропный к ГК, блокирующее действие цитокинов и хемокинов. Этим может быть обусловлен противовоспалительный и цитопротективный эффект препарата.

Учитывая, что на сегодняшний день не существует монопрепарата, способного оказать патогенетическое действие при розацеа, использование REVI весьма перспективно, что подтверждается данными наших исследований. Эксперты отметили, что клиническое улучшение наблюдается как при эритематозно-телеангиоэктатической, так и при папулезно-пустулезной стадии розацеа (рис. 6–9).

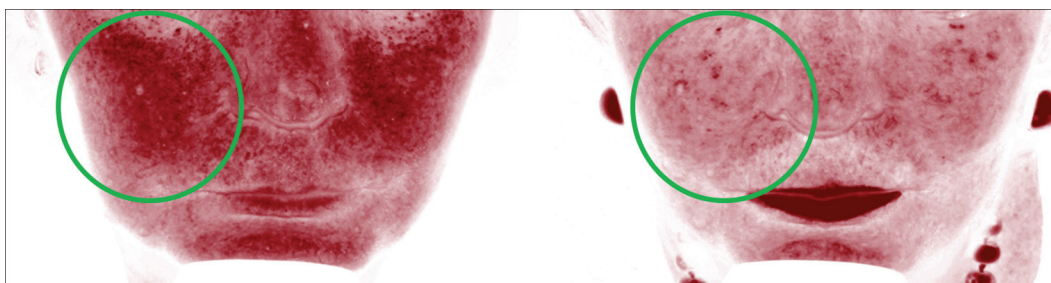


Рис. 8. Клиническая эффективность препарата при розацеа в RBX-режиме.

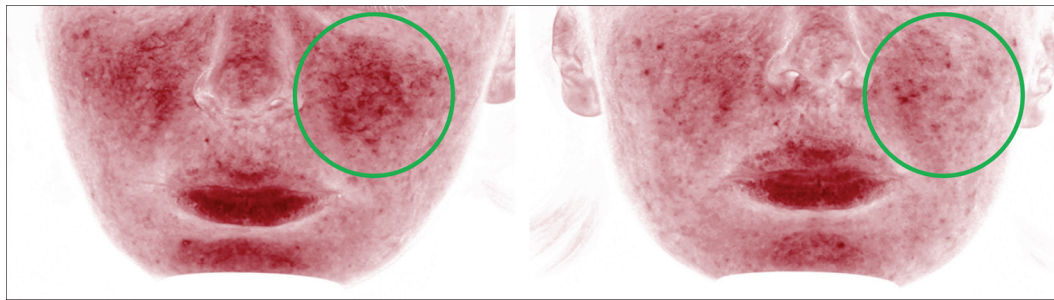


Рис. 9. Клиническая эффективность препарата при розацеа в RBX-режиме.

Таблица 3

Критерии диагностики при фотостарении

Баллы	Клиническая картина, RBX (сосудистый)	Клиническая картина, цифровое фотографирование	Стадия
1	Нет пигментации	Отсутствие или минимально выраженные морщины	I
2	Пигментные пятна поверхностные с нечеткими границами или сливающиеся веснушки, площадью менее 50% ладони больного	Намечающиеся мимические морщины, становятся заметны при изменении выражения лица, сухость	
3	Пигментные пятна более отчетливые, площадью более 50% ладони больного	Неглубокие морщины, в виде сеточки в уголках глаз, уголках рта, снижение тургора кожи	II
4	Пигментные пятна, площадью менее 50% лица больного	Морщины, заметные при спокойном выражении лица, снижение тургора кожи, сухость	III
5	Пигментные пятна, площадью более 50% лица больного	Многочисленные глубокие морщины, гравитационный птоз	IV

Эксперты также оценили в баллах состояние кожи каждой пациентки с диагнозом фотостарение до применения REVI и через 2 нед после окончания в соответствии с предложенными критериями диагностики фотостарения и опираясь на клинические данные и результаты, полученные на аппарате Reveal (табл. 3).

Результат исследования показал, что выраженность клинических проявлений фотостарения I, II, III, IV стадии после использования препарата REVI статистически значимо ниже ($t = 2,8$, что находится в зоне значимости; $p < 0,05$), чем до использования, что позволяет рекомендовать данный препарат для использования при любых проявлениях фотостарения.

С увеличением хронологического возраста и кумулятивного воздействия внешних факторов, таких как ультрафиолетовое излучение, внешний вид и механические свойства кожи претерпевают глубокие функциональные и молекулярные изменения. Генетически запрограммированное внутреннее старение, также называемое хронологическим старением, проявляется истончением как эпидермиса, так и дермы. Одним из самых выраженных гистологических изменений является уплощение и хрупкость дермально-эпидермального соединения в результате сокращения эпидермальных сосочков, что приводит к нарушению обмена питательных веществ между двумя слоями. Уменьшение толщины дермы вызвано главным образом снижением коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. В эпидермисе происходит прогрессивное снижение скорости обновления клеток эпидермиса из-за нарушения пролиферации и появления стареющих кератиноцитов. Цикл обновления эпидермиса, который у молодых занимает около 28 дней, с возрастом увеличивается до 40–60 дней, что влияет на функционирование кожного барьера

кожи и процессы репарации. Последние исследования показали, что в основе феномена старения и возрастных патологий лежит накопление молекулярных повреждений. В ответ на эти молекулярные повреждения в клетке запускаются процессы высокомолекулярной репарации, апоптоза и клеточного старения. Эпидермальные кератиноциты дифференцируются, мигрируя из базального слоя к поверхности, однако наступает момент, когда происходит торможение роста, этот процесс получил название «репликативное старение». Он усиливается с возрастом. Процессы репликативного старения были подтверждены параллельными изменениями в специфических маркерах стареющих кератиноцитов, такими как накопление высокого уровня р16INK4A-ингибитора CDK4 и CDK6 [5]. Главными клиническими симптомами старения являются следующие: динамические и статические морщины, пигментные пятна, теле-

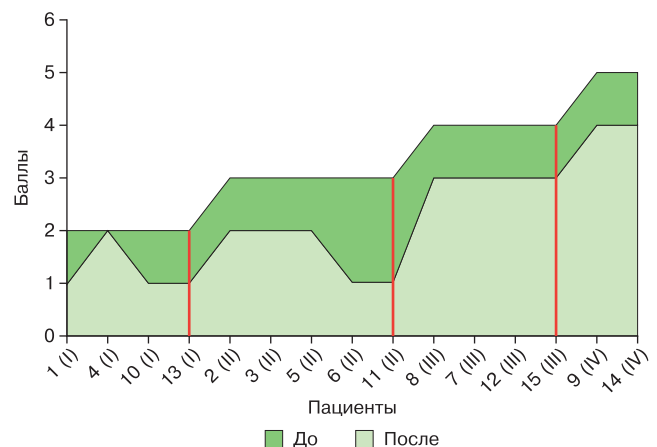


Рис. 10. Эффективность препарата REVI при биологическом старении; $p < 0,05$.



Рис. 11. Клиническая эффективность препарата REVI при биологическом старении.

ангиоэктазии. Нашими экспертами были даны оценки результатов применения препарата REVI для уменьшения выраженности процесса старения. Как было сказано выше, трегалозы, входящей в состав препарата, нет в человеческом организме, соответственно нет и антигенных и ферментативных систем, способных распознать и расщепить это вещество. Обволакивая гиалуроновую кислоту, оно способно задерживать ее нахождение в дерме, тем самым пролонгируя все положительные эффекты.

В нашем исследовании все (100%) пациентки отметили улучшение внешнего вида и качества кожи, что согласуется с мнением экспертов (рис. 10). В результате выполнения процедур повышался тургор кожи, проходила сухость, ощущение стянутой кожи, разглаживались мелкие мимические морщинки, статические морщины становились более сглаженными (рис. 11–13). На 3D-реконструкции кожи четко видно сглаживание текстуры кожи, насыщение влагой и, как следствие, уменьшение трансэпидермальной потери жидкости (рис. 14).

Из нежелательных эффектов при биоревитализации встречаются следующие: аллергические осложнения, гематомы, боль, инфекционные осложнения, узелки, изменение цвета кожи, отеки. До процедуры обязательна обработка кожи водным раствором антисептика, как правило, это хлоргексидина биглюконат. В большинстве случаев требуется обезболивание кожи перед процедурой. В случае биоревитализации предпочтение отдается аппликационной анестезии. Лучше использовать липофильные препараты, а для увеличения глубины и скорости – окклюзионную повязку. Анестезирующий эффект наступает через 40 мин, поэтому необходимо оставить анестетик на коже не менее чем на 40 мин. Обязательной является обработка кожи антисептиком до наложения окклюзионной повязки, чтобы не допустить проникновения инфекции внутрь кожи. Одним из главных преимуществ REVI перед другими препаратами является сниженный риск инфекционных осложнений, так как за счет входящей в состав препарата комплекса трегалозы и гиалуроновой кислоты формируется невос-



Рис. 12. Клиническая эффективность препарата REVI при биологическом старении.



Рис. 13. Клиническая эффективность препарата REVI при биологическом старении.

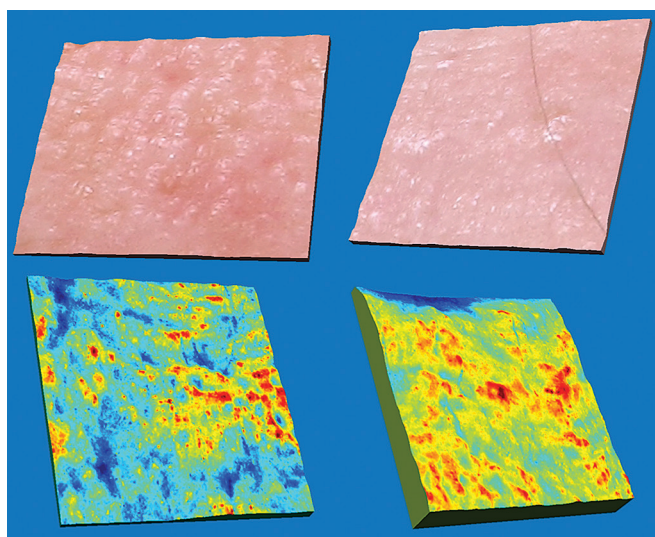


Рис. 14. 3D-реконструкция кожи до и после использования препарата.

приимчивость к некоторым видам вирусов и бактерий. Таким образом, процедура биоревитализация с использованием препарата REVI позволяет добиться оздоровления кожи и улучшения ее качественных показателей за счет стимуляции ее внутренних физиологических резервов и может быть рекомендована при таких состояниях, как розацеа, биологическое старение кожи.

Финансирование. Исследование имело спонсорскую поддержку компанией «NMTС International».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголина А., Эрнандес Е. *Новая косметология*. М.: Косметика и медицина; 2005.
2. Эрнандес Е., Губанова Е., Парсагашвили Е. *Методы эстетической медицины в косметологии*. М.: Косметика и медицина; 2010.
3. Хабаров В.Н., Бойко П.Я., Селянин М.А. *Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине*. М.: Практическая медицина; 2012.
4. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. Clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15(1): 2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7.
5. Coleman S.R., Grover R. The anatomy of the aging face: volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthet. Surg. J.* 2006; 26(1, Suppl):S4-9. doi: 10.1016/j.asj.2005.09.012.

REFERENCES

1. Margolina A., Ernandes E. *New cosmetology*. Moscow: Cosmetics and medicine; 2005. (in Russian)
2. Ernandes E., Gubanov E., Parsagashvili E. *Methods of aesthetic medicine in cosmetology*. Moscow: Cosmetics and medicine; 2010. (in Russian)
3. Khabarov V.N., Boyko P.Yu., Selyanin M.A. *Hyaluronic acid: preparation, properties, application in biology and medicine*. Moscow: Practical medicine; 2012. (in Russian)
4. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. Clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011; 15(1): 2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7.
5. Coleman S.R., Grover R. The anatomy of the aging face: volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthet. Surg. J.* 2006; 26(1, Suppl): S4–9. doi: 10.1016/j.asj.2005.09.012.

Поступила 19.04.16

Принята к печати 21.06.16