**Длинноцепочечный полинуклеотидный гель и** **биоревитализация кожи**

Маурицио Каваллини (Maurizio Cavallini)

Марко Папаньи *(*Marco Papagni)

РЕЗЮМЕ

Длинноцепочечный полинуклеотидный гель и биоревитализация кожи

В настоящее время дерматологическая эстетическая терапия требует использования хорошо переносимых, проверенных, малоинвазивных процедур, позволяющих пациентам быстро вернуться к нормальной жизни в обществе. Вот почему биоревитализация кожи является очень часто используемым методом лечения, а также потому, что она сама по себе может использоваться в качестве антивозрастной терапии и для подготовки кожи к другим процедурам эстетической медицины. Авторы описывают клинический опыт по биоревитализации кожи с помощью длинноцепочечного полинуклеотидного геля (Плинест®) для интрадермальной инфильтрации - с использованием медицинского устройства класса III, биосовместимого, натурального, полностью рассасывающегося и не требующего выполнения аллергической пробы. В исследовании 143 пациента обоего пола получили 3 или 4 сеанса интрадермальной инфильтрации продукта в зависимости от типа кожи. Оценки проводились до лечения и через 30 дней после последней процедуры.

Результаты: Общая оценка врача была положительной в 91% случаев, с клиническим улучшением вследствие уменьшения поверхностных мелких морщин и благодаря лучшему внешнему виду кожи, в основном выраженном на щеках, в области вокруг глаз и шее. Цифровая система измерения состояния кожи: гидратации, количества кожного сала, pH и эластичности использовалась у 14 пациентов. Данные продемонстрировали повышение гидратации и улучшение эластичности (21,8%). Продукт очень хорошо переносился, а инъекции не вызывали выраженной болезненности. Случаи серьезных побочных эффектов, обусловленных применением исследуемого препарата, не отмечались. Полученные до настоящего времени данные согласуются со стимуляцией секреции коллагеновых и не коллагеновых белков фибробластами, обусловленной активностью длинноцепочечных полинуклеотидных молекул, однако для подтверждения этих клинических результатов необходимо большее количество наблюдений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Полинуклеотиды, биоревитализация, биостимуляция, эстетическая медицина, старение

Отделение пластической хирургии

Научно-исследовательский клинический институт (IRCCS) – Больница Галеацци - Милан, Италия

**Введение**

Стремление к здоровой молодой коже присуще лицам широкого возрастного диапазона: морщины могут появляться с третьего десятилетия жизни, в основном, в областях, подверженных воздействию солнца. Процесс старения зависит как от внутренних факторов, так и от факторов окружающей среды. Внутренние факторы обусловлены генетикой, и у женщин они зависят от изменения выработки гормонов в перименопаузальный и постменопаузальный периоды.

Существует несколько факторов окружающей среды старения кожи, среди которых важную роль играет УФ-излучение.

При старении изменения в коже происходят в различных слоях, однако без сомнения, образование морщин стареющей кожи почти полностью является результатом изменений в дерме (1, 2). В процессе старения дерма уменьшается в объеме, с возрастом количество коллагена уменьшается в абсолютных величинах, эластичные волокна уменьшаются количественно и дегенерируют; а также отмечается стойкое уменьшение количества и размера таких клеток, как фибробласты (3).

Существует много вариантов лечения, но в настоящее время в эстетической медицине пациенты предпочитают малоинвазивные, хорошо переносимые процедуры, делающие кожу свежее и моложе. Лучший комплаенс наблюдается при применении методов лечения, позволяющих пациентам быстро возвратиться к социальной жизни не вызывающих прерывания обычной повседневной активности. Это является причиной того, что биоревитализация кожи является одним из наиболее частых методов лечения в эстетической медицине.

Это исследование посвящено оригинальному и новому медицинскому устройству класса III для биоревитализации кожи, содержащему длинноцепочечный полинуклеотидный гель. Продукт должен вводиться в поверхностный слой дермы, а интеграция геля и матрицы дермы оптимизирует эффект биоревитализации кожи.

Цель этого исследования заключается в описании клинического опыта биоревитализации кожи с помощью длинноцепочечного полинуклеотидного геля, фокусируясь на безопасности, переносимости, технике введения и клиническом эффекте.

**Пациенты и методы**

**Продукт**

Плинест® представляет собой гель, состоящий из высокоочищенных длинноцепочечных полинуклеотидов натурального происхождения (в концентрации 20 мг/мл) (4). Он представлен на рынке в виде предварительно заполненных шприцев, содержащих 1,3 мл высокомолекулярных стерильных и апирогенных полинуклеотидов. Это медицинское устройство класса III, биологически совместимое, натурального происхождения и необходимость проведения аллергической пробы отсутствует. Было проведено множество исследований продукта *in vitro* и *in vivo* с соблюдением правил UNI (Итальянского института стандартизации) для медицинских устройств (цитотоксичность при прямом контакте, аллергическая сенсибилизация, тест мутагенности тест Эймса, внутрикожная реактивность, тест на раздражающее действие), продемонстрировавших отсутствие местной и системной токсичности. При клиническом применении отмечается высокая переносимость и полное отсутствие важных побочных эффектов.

**Техника выполнения инфильтрации**

Плинест® -это удобный для применения продукт, который может вводиться в дерму с помощью очень тонких игл (30G), которые значительно уменьшают дискомфорт для пациента. Применяемыми техниками имплантации были: техника серийных точечных инъекций (техника микропапул), ретроградных линейных инъекций и техника «сетка».

* техника серийных точечных инъекций или техника микропапул состоит из интрадермальных инъекций небольшого количества продукта через каждые 0,5 - 1 см, чтобы охватить всю область, которая подлежит лечению. Эта техника может использоваться для лечения кожи каждого участка лица и тела.
* линейная техника состоит из заполнения поверхностных и/или средних слоев дермы, по линиям морщин или линиям Лангера, или в больших областях, таких как щеки или носогубные складки.
* техника «сетка» состоит из сети линейных пересекающихся инфильтраций. Это позволяет продукту распределиться по всей области, и, в основном, предлагается для лечения больших зон, например, области щек.

**Пациенты**

С июня 2005 года по май 2007 года 148 пациентов обоего пола (134 женщины и 14 мужчин) в возрастном диапазоне от 32 до 75 лет получили лечение длинноцепочечным полинуклеотидным гелем для биоревитализации кожи.

Критерии включения были следующими: здоровые пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, подписавшее информированное согласие, с образовательным уровнем - пять или более лет обучения в школе, фототип I-IV и, женщина не должна была быть беременной или кормящей грудью. Критерии исключения были следующими: тяжелые сопутствующие заболевания, гиперчувствительность к исследуемому продукту, злоупотребление алкоголем или другими лекарственными препаратами и курение (>20 сигарет в сутки). Клинические оценки проводились до проведения лечения (T0) и через 30 дней после окончания начальной фазы лечения (контрольный визит). Эффективность лечения оценивалась с помощью оценки пациента и врача и анализа цифровых изображений. Объективная и субъективная переносимость используемого продукта оценивалась во время проведения каждой интрадермальной инфильтрации. Оценка врача проводилась с помощью шкалы квартилей (ухудшение, отсутствие изменений, улучшение, значительное улучшение) (5). Степень удовлетворенности пациентов оценивалась во время контрольного визита и регистрировалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 с оценкой 0, обозначающей отсутствие улучшения, и оценкой 10 – максимальное улучшение с наилучшей удовлетворенностью пациента. ВАШ была выбрана из-за простоты применения и хорошего восприятия пациентами (6).

**Таблица 1.** Области, подвергаемые лечению

|  |
| --- |
|  |
| Лицо | 132 |
| Шея | 55 |
| Зона декольте | 14 |
| Тыльная поверхность кисти руки | 9 |
| Всего | 210 |

|  |  |
| --- | --- |
| worsened | ухудшение |
| unchanged | отсутствие изменений |
| improved | улучшение |



**Рисунок 1.** Общая оценка врача.

|  |  |
| --- | --- |
| ДО | После |
|  |

Рисунок 2. a) Пациентка до лечения шеи длинноцепочечными полинуклеотидами; b) та же пациентка через один месяц после четырех сеансов лечения длинноцепочечными полинуклеотидами. Показано уменьшение мелких морщин, улучшение тонуса и внешнего вида кожи.

Кроме того, в 14 случаях использовалась цифровая система измерения состояния кожи (*программное обеспечение Callegari Soft 5,5*) для определения степени гидратации поверхности кожи, содержания кожного сала на поверхности кожи и уровня pH кожи до и после лечения. Оценка эластичности кожи проводилась по методу растяжения и деформации кожи при применении вакуумного отсоса. В устройстве создается отрицательное давление, измеряется сопротивление кожи, которая будет всасываться отрицательным давлением (7, 8). Этот параметр незначительно ниже в плотной и эластичной коже, такой как молодая кожа, в то же время он выше во взрослой коже, где несущая структура дермы нарушена и не может оказывать сопротивление прилагаемой силе.

**Протоколы лечения**

Использовались два различных протокола лечения: 1) профилактическое лечение для молодой кожи, включающее 3 процедуры инфильтрации один раз в 3 недели с последующим поддерживающим лечением каждые 2-3 месяца, и 2) восстановительное лечение, более интенсивное лечение стареющей кожи, включающее 4 процедуры инфильтрации, один раз в 1-2 недели, с последующими поддерживающими сеансами каждые 1-3 месяца. На каждое применение в среднем требуется 1 или 2 готовых к использованию стеклянных шприца.

**Результаты**

148 пациентов обоего пола (134 женщины и 14 мужчин), получали длинноцепочечные полинуклеотиды для биоревитализация кожи, средний возраст пациентов - 46 лет (с 32 до 75 лет). Пять пациентов не завершили исследование контрольным визитом по причинам, независимым от исследования, поэтому могли быть оценены 143 пациента. В большинстве случаев (91 пациент) подвергали лечению только одну область кожи, у 37 пациентов одновременно подвергали лечению две области кожи, а в остальных случаях (15 пациентов) одновременно лечили более двух областей кожи. Лицо было областью кожи, которая наиболее часто подвергалась лечению (132 пациентов), другими областями, которые подвергались лечению, были: шея, зона декольте и тыльная поверхность кисти руки (Taблица 1).

Показатель удовлетворенности пациентов: средняя оценка по ВАШ составляла 7,1. Это субъективное суждение подтверждалось анализом цифровых фотографий до и после лечения.

Общая оценка врача во время контрольного визита была положительной (Рисунок 1). Фактически у 91% пациентов врач отмечал клиническое улучшение (у 73% улучшение, а у 18% -значительное улучшение) из-за уменьшения количества поверхностных мелких морщин и благодаря улучшению внешнего вида кожи, которая демонстрировала повышение тонуса. В частности, этот результат отмечался при лечении лица, прежде щек, в области вокруг глаз и шее (Рисунки 2a и 2b).

Указывалось, что в дни непосредственно после инфильтрации клинически наблюдалось повышение тургора кожи, однако лучшие клинические результаты становились заметны приблизительно через месяц после лечения, благодаря особому механизму действия, который способствует увеличению количества фибробластов и активации их метаболизма.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тест гидратации кожи |  |  | Тест эластичности кожи |  |
| Количество пациентов | 14 |  | Количество пациентов | 14 |
| Пол | Ж |  | Пол | Ж |
| До | 62,06 |  | До | 17,69 |
| После | 74,00 |  | После | 14,81 |
| Разница | 11,94 |  | Разница | 2,88 |
| Процент разницы | 14,69 |  | Процент разницы | 21,78 |

**Taблица 2.** Оценка пациентов с помощью цифровой системы измерения состояния кожи (программное обеспечение *Callegari Soft 5.5*). Оценки регистрировались до лечения (до) и через один месяц после окончания лечения (после).

Результаты также подтверждаются данными гидратации, себометрии, рН и эластичности, полученными с помощью цифровой системы измерения состояния кожи при их регистрации до и после лечения. Были обследованы 14 пациенток женского пола, средний возраст - 38 лет (минимальный возраст - 22 года, максимальный - 48 лет). Все пациентки получили «профилактический» цикл лечения тремя сеансами инъекций полинуклеотидов. Оценки фиксировали до лечения и через один месяц после окончания лечения. Результаты не продемонстрировали представляющие интерес изменения параметров рН и себометрии; вместе с тем, они продемонстрировали удовлетворительные результаты гидратации (+14,7%) и представляющее интерес повышение эластичности с улучшением, составившим 21,8% (Таблица 2, Рисунок 3), в соответствии с эффектом стимуляции фибробластами секреции коллагеновых и не коллагеновых белков, обусловленных действием молекул длинноцепочечных полинуклеотидов.

Данные, полученные до настоящего времени при использовании этого устройства, указывают на наличие важного воздействия на кожу, оказываемого высокомолекулярными полинуклеотидами, но для подтверждения этих результатов необходимо большее количество случаев. Однако этот клинический опыт, который находится в процессе накопления, объективно подтверждает данные субъективных наблюдений, как пациентов, так и врачей, полученные при применении этого продукта.

В результаты применения препарата в этом исследовании не отмечалось случаев тяжелых побочных эффектов. Инъекции очень хорошо переносились и не вызывали выраженной болезненности. Для достижения максимальной атравматичности инъекции во время наиболее обширных вмешательств рекомендовано заменять иглу; для улучшения комплаенса пациентов к каждому шприцу прилагаются две стерильные иглы размером 30G. У пациентов с повышенной болевой чувствительностью возможно нанесение местноанестезирующего крема, однако часто при последующих процедурах эти пациенты также не нуждаются в применении местноанестезирующего крема.

Области кожи вокруг глаз, следует лечить, соблюдая осторожность, поскольку после любого вида процедур инфильтрации может развиться гематома. Легкая эритема или незначительный отек в областях, подвергнутых лечению, отмечаются редко.

Вводимый препарат быстро распределяется в тканях и в большинстве случаев исчезает через несколько часов. Иногда, в частности, в областях с тонкой кожей, таких как шея или кожа вокруг глаз, после инъекций с образованием поверхностных и больших микропапул возможно сохранение микропапул в течение 6 - 36 часов.

**Комментарии**

Применение длинноцепочечных полинуклеотидов в антивозрастном лечении для достижения коррекции кожи основано на более чем 50-летнем опыте применения полинуклеотидов, главным образом, сфокусированном на заживлении ран. Считается, что полинуклеотиды являются важными биостимулирующими препаратами из-за их воздействия на многие виды различных клеток, среди которых фибробласты дермы, о чем свидетельствует длинный перечень международных библиографических ссылок об их применении. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что нуклеотиды и нуклеозиды стимулируют рост клеток (9, 10) и заживление ран (11, 12). В различных исследованиях *in vitro* полинуклеотиды продемонстрировали трофическое действие на человеческие фибробласты в первичной культуре и стимулировали активность секреции коллагеновых белков и других белков внеклеточного матрикса (13). Кроме того, клинический опыт применения полинуклеотидов в эстетической медицине в основном сфокусирован на биоревитализации кожи (1416), коррекции атрофических рубцов (1718) и стрий (1921).

Новая лекарственная форма длинноцепочечного полинуклеотидного геля специально предназначена для биоревитализирующей терапии в эстетической медицине. Эти особые полинуклеотиды характеризуются высокой способностью к связыванию воды и упругоэластичностью. Интрадермальная инфильтрация может создать внеклеточную матрицу с быстрым повышением эластичности, тонуса и тургора кожи. Еще один благоприятный эффект достигается за счет способности макромолекулярных полинуклеотидов захватывать свободные радикалы. При биодеградации полинуклеотидов за счет ферментов, находящихся во внеклеточном пространстве (22, 23), образуется много метаболитов, повышающих защитное действие против свободных радикалов (24). Кроме того, исследования *in vitro* на облученных ультрафиолетовыми лучами спектра В (УФB) фибробластах (25) и в исследованиях *in vivo* на здоровых добровольцах (26), подтвердили защитное действие, оказываемое полинуклеотидами против солнечных повреждений.

Длительная изоосмотическая гидратация и действие, направленное против радикалов, способствуют воссозданию наиболее благоприятных физиологических условий в матрице дермы, которые стимулируют метаболическую активность и регенерацию фибробластов. Оптимизируя свою жизнеспособность и секреторную активность, аутологичные фибробласты могут восстановить баланс дермы, и, в частности, все различные элементы, составляющие либо аморфную матрицу (такие как, глюкозаминогликаны, гликопротеины, фибронектин), либо фибриллярную матрицу (коллагеновые, эластичные и ретикулярные волокна), таким образом, осуществляя запуск «механизмов самоусиления», которые обеспечивают длительный эффект биоревитализации Плинеста®.

Плинест® может использоваться как в качестве антивозрастной монотерапии, способствующей улучшению качества кожи, так и в качестве подготовительной терапии к другим медицинским и хирургическим процедурам (таким, как лазерная терапия, химический пилинг, радиочастотная терапия, хирургическое лечение). Фактическое увеличение коллагеновых и не коллагеновых веществ в дерме создает лучшие условия для результатов, получаемых при применении других методик, с целью лучшего ответа и уменьшения побочных эффектов. Протоколы лечения особенно приемлемы при легком и умеренном старении и фотостарении, при тонкой и сухой коже, для предупреждения старения кожи и солнечных повреждений, для подготовки кожи перед инсоляцией. Плинест® может применяться в сочетании с другими



Рисунок 3. Процент улучшения гидратации и эластичности после лечения.

препаратами для омоложения. В частности биоревитализация кожи перед имплантацией дермального наполнителя, пилингом, лазерной терапией улучшает и продлевает эффект проводимого лечения. Протоколы лечения могут использоваться также для подготовки кожи перед процедурами эстетической хирургии, такими как, минилифтинг, лифтинг или блефаропластика и т.п. (15). За последние два года накоплен большой клинический опыт применения длинноцепочечного полинуклеотидного геля при лечении старения кожи, в частности кожи лица, шеи и области декольте, тыльной поверхности кисти руки (27, 28), а также при наличии дистрофии кожи, такой как, стрии (29), подтверждая результаты, полученные в этом клиническом исследовании.

**Вывод**

Применение гетерологических веществ в эстетической медицине может обеспечить временное объемное увеличение тканей без какого-либо особого метаболического воздействия на фибробласты Наоборот, современные вещества, используемые в биоревитализации предназначены для активизации увеличения количества и повышения метаболической активности фибробластов и длинноцепочечные полинуклеотиды считаются важными биостимулирующими препаратами из-за их специфического воздействия на фибробласты. В заключение, исследуемый продукт помогает собственным клеткам кожи бороться с эффектом старения, т.к. фибробласты вырабатывают необходимые коллагеновые и неколлагеновые молекулы для ревитализации тех областей лица и тела, которые демонстрируют нежелательные признаки старения. Это, в свою очередь, может улучшить эластичность и общую структуру кожи, придавая более молодой вид. Результаты исследования в высшей степени удовлетворительны также потому, что продукт прост в использовании, имеет хороший комплаенс пациентов, и у него отсутствуют известные на сегодняшний день значимые побочные эффекты.