

# Биорепаранты в косметологии — эволюция или революция?



**Н. П. Михайлова**

врач-дерматолог, косметолог, член Американской академии дерматологов (AAD), сертифицированный тренер компании «Bioscientific Trading LTD» (Франция), главный врач клиники «Реформа», г. Москва



**В. Н. Хабаров**

кандидат химических наук, руководитель АНО «Международный научный центр инновационных технологий «Мартинекс», г. Москва

Появление новых препаратов в косметологии, и в мезотерапии в частности, обычно происходит следующим образом: известный фармакологический ингредиент случайно дает эстетический эффект — и начинает применяться наружно или инъекционно, как, например, было с ДМАЭ. В ряде случаев уже готовый препарат берется из других областей медицины и «подгоняется» под эстетические проблемы (например, препараты на основе гиалуроновой кислоты). Реже компонент синтезируют специально. Казалось бы, возможности всех лекарственных средств уже хорошо известны, проверены и используются. Но оказывается, существуют и другие пути создания новых препаратов, например, использование не готового препарата, а интересной инновационной технологии. Этот подход оказался настолько плодотворным, что привел к созданию целого класса новых косметологических средств, получивших название «биорепаранты».

## Старение кожи и его коррекция препаратами на основе гиалуроновой кислоты

**Биорепаранты** — препараты нового класса, входящие в категорию «Препараты инъекционной косметологии». Они представляют собой модифицированную гиалуроновую кислоту (ГК) с «привитыми» к ней биоактивными веществами — витаминами, аминок-

кислотами, пептидами, жизненно необходимыми для восстановления кожи. В эту группу входят также мезопрепараты, биоревитализанты, препараты для биоармирования, филлеры. Основное показание, общее для всех вышеперечисленных средств, — возрастные изменения кожи. Специфика действия разных классов препаратов связана с физическими характеристиками ГК и дополнительными ингредиентами в рецептуре средства.

Чтобы разобраться, в чем состоит революционное преимущество биорепарантов и как состав и использование новейших технологий отразились на их потребительских свойствах и клинических результатах применения, нужно вспомнить, какие процессы происходят в дерме при старении кожи. Старение кожи, как частный случай старения всего организма, можно рассматривать с точки зрения изменения стационарного состояния, при котором сложные соединения, например коллаген, эластин, гликозаминогликаны, в том числе гиалуроновая кислота, непрерывно синтезируются в ходе одних процессов и распадаются в ходе других. Для поддержания здоровья кожи крайне важна координация процессов синтеза—распада. Существует четкое соответствие между интенсивностью обмена гликозаминогликанов и коллагеновых белков дермы. От соотношения этих процессов зависит интенсивность старения кожи. С возрастом либо при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды это соотношение меняется в результате уменьшения скорости образования подобных биомолекул и возрастания скорости их распада.

С этой позиции идеальными могли бы считаться инъекционные препараты, которые при однократном введении достаточно долгое время и в нужном месте создавали бы физиологически благоприятную среду для усиления метаболической активности клеток кожи, что приводило бы к активации синтеза основных компонентов межклеточного матрикса дермы. Наиболее перспективное направление, занимающееся разработкой подобных препаратов нового поколения, — наноконтейнерные технологии векторной доставки биологически активных соединений к конкретным клеткам организма.

### **Инъекционная линия ГИАЛРИПАЙЕР: технология адресной доставки безлекарственных макромолекулярных терапевтических средств (БМТС)**

Инъекционные препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР (Лаборатория ТОСКАНИ, Россия) созданы совместными усилиями ученых, работающих в различных областях химии, биологии и медицины. Основой, матри-

цей-носителем в материале ГИАЛРИПАЙЕР служит гиалуроновая кислота бактериального происхождения. Выбор ГК был не случаен. Двадцатилетний опыт ее применения в препаратах для эстетической медицины однозначно закрепил за ГК ведущее место в инъекционной косметологии. Безусловно, главное свойство, определившее этот выбор, — специфичность ее химического строения.

ГК относится к высокомолекулярным полисахаридам (в ее состав может входить до 25 000 дисахаридных звеньев), функциональными группами которых являются многочисленные свободные гидроксильные группы. Наличие последних обеспечивает возможность структурного преобразования сахаридного основания, что позволяет проводить направленную биоспецифическую модификацию, например, с помощью бифункциональных реагентов, взаимодействующих одновременно с двумя функциональными группами.



Такой метод широко применяется при производстве имплантатов на основе ГК, где в качестве бифункционального реагента, как правило, используют 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (БДДЕ). В строении молекул низкомолекулярных биорегуляторов обычно присутствуют функциональные группы  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SH}$ , и это дает возможность «привить» на макромолекулу ГК требуемые биологически активные соединения, то есть провести процесс химической иммобилизации.

И еще одно уникальное свойство ГК, позволяющее реализовать адресную доставку необходимых активных ингредиентов, — биораспознающий мотив в строении полисахаридной макромолекулы, который может взаимодействовать с клеточной поверхностью фибробластов (ГК на поверхности цитоплазматической мембраны связывается специфическими белковыми рецепторами CD44 и RHAMM).

Для создания биоактивной композиции структурно модифицированной ГК в препаратах линии ГИАЛРИПАЙЕР применяется инновационная технология твердофазной модификации биополимерной смеси при совместном воздействии сверхвысоких давлений и сдвиговых деформаций, которое приводит к протеканию механостимулируемых реакций [1, 2]. Очень важно отметить, что использование подобной технологии позволяет проводить химические реакции между полисахаридами и различными низкомолекулярными биорегуляторами без применения бифункциональных технологических добавок. В одностадийном технологическом режиме получают биоактивные композиции на основе ГК с «привитыми» к ней (иммобилизованными) витаминами, аминокислотами, олигопептидами, при этом активные ингредиенты образуют прочные ковалентные связи с макромолекулой полимера [3–5]. Подобную твердофазную химическую иммобилизацию можно сравнить с пришиванием бисера к ткани. В результате молекула биологически активного вещества как бы болтается на «ниточке», образуя при этом ажурный конгломерат большого размера — по сути, своеобразное макромолекулярное «депо» терапевтического средства в месте инъекции. У такой модифицированной ГК по сравнению с нативной структурой ограничена подвижность полисахаридной цепи: ее уже не так просто «развернуть» и раз-

рушить на субъединицы ферментами-гиалуронидазами. Это приводит к увеличению времени пребывания препарата в дерме. В дальнейшем в результате гидролиза «ниточки», связывающие биоактивный компонент, рвутся, и в зоне инъекции достаточно продолжительное время в стационарных концентрациях присутствуют необходимые витамины, аминокислоты, олигопептиды.

## Состав препаратов инъекционной линии ГИАЛРИПАЙЕР

В результате использования технологии твердофазной модификации были созданы препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР, а именно десять различных биоактивных композиций частично сшитых натриевой, медной и цинковой солей ГК с химически иммобилизованными витаминами (аскорбиновой и фолиевой кислотами, рибофлавином), аминокислотами (глицином, пролином, лизином, валином, карнитином, цистеином, метионином) и олигопептидами (глутатионом). Каждый препарат представляет собой прозрачное, бесцветное или слегка окрашенное в голубой или желтый цвет однородное студенистое вещество на основе водного раствора гелеобразующего субстрата.

Рассмотрим основные активные ингредиенты препаратов этой линии и механизм их воздействия на кожу.

За исключением ГИАЛРИПАЙЕРА-01 и ГИАЛРИПАЙЕРА-09, во всех препаратах присутствует **витамин С** в форме аскорбилфосфата магния или натрия. Значение аскорбиновой кислоты (АК) для здоровья кожи трудно переоценить. В научной литературе имеются сведения о способности витамина С влиять на образование гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, и стимулировать пролиферацию фибробластов. Физиологическое действие витамина С связывают не только со стимуляцией продукции коллагена, но и с уменьшением продукции металлопротеиназ — ферментов, разрушающих коллаген дермы. В многочисленных работах подтверждена способность АК улучшать состояние кожи, поддерживать ее здоровье, в том числе эффективно борясь с первичными признаками старения.

Однако АК относится к водорастворимым витаминам, поэтому она быстро, не накапливаясь, выводится из организма. Твердофазная технология, примененная при создании препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР, позволяет химически «привить» до 95 массовых процентов АК на макромолекулу ГК и таким образом создать активное «депо» витамина в месте инъекции на достаточно продолжительное время.

**Аминокислоты — глицин, пролин, лизин, валин** — входят в состав основных белков межклеточного матрикса дермы. Их присутствие в препаратах линии ГИАЛРИПАЙЕР наряду с другими низкомолекулярными биорегуляторами и микроэлементами необходимо для запуска синтеза собственных коллагена и эластина, что чрезвычайно важно для достижения устойчивого, пролонгированного во времени эффекта.

**Серосодержащие аминокислоты (цистеин, метионин) и трипептид глутатион** — мощные антиоксиданты, действующие на различных стадиях свободнорадикального цепного процесса окисления биомолекул. Так, цистеин участвует в синтезе таурина — эффективного антиоксиданта, действующего при перекисном окислении липидов и связывающего гипохлоританион (в форме хлораминового комплекса). В организме цистеин и глутатион восстанавливают окисленную форму витамина С до первоначальной активной формы. Метионин — незаменимая аминокислота, метаболически тесно связанная с цистеином.

Для усиления антиоксидантных свойств в некоторые препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР введена **фолиевая кислота** — акцептор гидроксидного радикала (ОН•), которая особенно эффективна в присутствии витамина С. К биохимическим функциям фолиевой кислоты относится также ее способность как кофактора ферментов переносить одноуглеродные радикалы — формил, оксиметил, метил, метилен, метин и формимин — и таким образом участвовать в синтезе аминокислот (например, серина и метионина).

Биологическая роль **рибофлавина** (витамина группы В) заключается в стабилизации межклеточного матрикса соединительной ткани; он также облегчает поглощение кислорода клетками кожи и ускоряет превращение пиридоксина в активную форму.

**Карнитин**, кроме выполнения основной функции — участия в липотропных

процессах окисления жирных кислот в качестве переносчика их активных форм через мембраны, способствует нормализации водно-солевого баланса кожи.

**Микроэлементы в виде катионов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$**  в комплексе с протеогликанами и гликозаминогликанами межклеточного матрикса обеспечивают тургор кожи.

**Медь** входит в состав внеклеточного медьсодержащего фермента лизилоксидазы, который участвует в образовании внутри- и межпочечных сшивок в коллагене и эластине. При дефиците меди нарушается образование поперечных сшивок и, как следствие, снижаются прочность и упругость коллагеновых волокон. Очень часто медь и цинк дополняют друг друга. В организме человека цинк в основном сосредоточен в коже; он входит в состав 70 ферментов, большинство из которых участвуют в процессах, препятствующих деградации межклеточного вещества дермы.

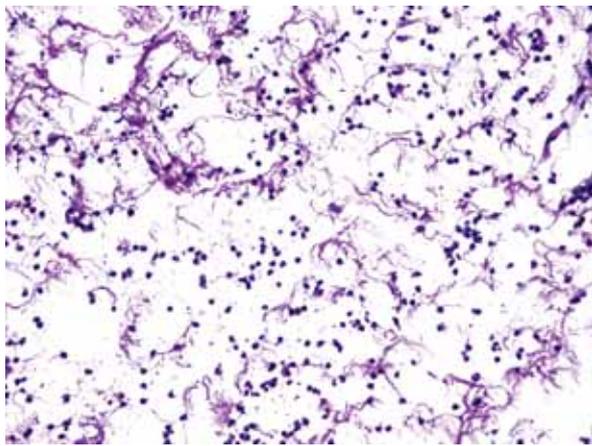
Введение микроэлементов в состав препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР, кроме биологического значения, имеет также и технологический смысл. Проведение твердофазной модификации в присутствии солей двухвалентных металлов дает возможность получать частично сшитую ГК, период полураспада которой в организме возрастает в несколько раз, причем степень ретикуляции (сшивки) биополимера является технологически заданным параметром. Проще говоря, достигая определенной степени ретикуляции ГК, можно управлять продолжительностью присутствия гиалуронового геля в дермальном слое.

Таким образом, состав каждого препарата линии ГИАЛРИПАЙЕР имеет строго научное объяснение, основанное как на собственных экспериментальных исследованиях компании «Мартинекс», так и на современных литературных данных.

## Исследования гелей ГИАЛРИПАЙЕР

### Результаты экспериментальных исследований

Опыты на животных по изучению сроков резорбции и тканевой реакции при подкожном введении гелей ГИАЛРИПАЙЕР-02, -05, -08 белым крысам в межлопаточную область проводили в лаборатории экспери-



**Рисунок 1.** Гель ГИАЛРИПАЙЕР-02, первые сутки после введения. Разволокненные волокнистые и тонкофибриллярные структуры геля, нейтрофильная инфильтрация с примесью лимфоцитов и макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .

ментальной патоморфологии ММА им. И. М. Сеченова. Сроки наблюдения составляли от 1 до 30 суток. Проведенные макроскопические исследования позволяют сделать два очень важных вывода.

1. В участках ткани из области введения препаратов не зафиксировано крупных конгломератов геля; там формируются небольшие полости с гелем, окаймленные плохо развитой капсулой. На микропрепарате гелевый материал определяется в виде мелких фрагментов базофильного вещества. У ряда животных ни общих капсул вокруг введенного геля, ни микрокапсул вокруг фрагментов не обнаруживается. Таким образом, введенный препарат биоинертен, он не инкапсулируется в тканях, а растекается по межклеточному пространству, встраиваясь в межклеточный матрикс (рис. 1 и 2). При этом модифицированная ГК является своеобразным «наноконтейнером» биологически активных соединений на уровне либо отдельной макромолекулы, либо небольших равномерно сшитых ячеистых структур. (Такая сетчатая структура, изучаемая золь-гель методом, основанным на статистической теории образования сетчатых полимеров, имеет наноразмерные периоды в диапазоне от 50 до 300 нм.)

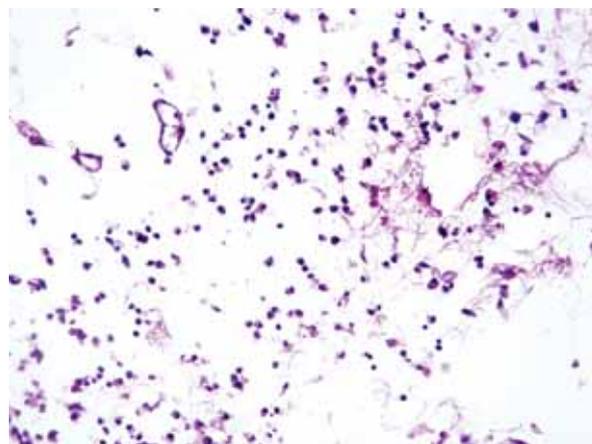
2. Все испытанные препараты приводили к заметной пролиферации фибробластов, которые представлены крупными активными клетками с большим ободком цитоплазмы (рис. 3). При введении ГИАЛРИПАЙЕР-02, в состав которого входит аминокис-

лотный комплекс, зафиксировано образование коллагеновых волокон. Этот чрезвычайно важный экспериментальный результат предстоит подтвердить дальнейшими исследованиями.

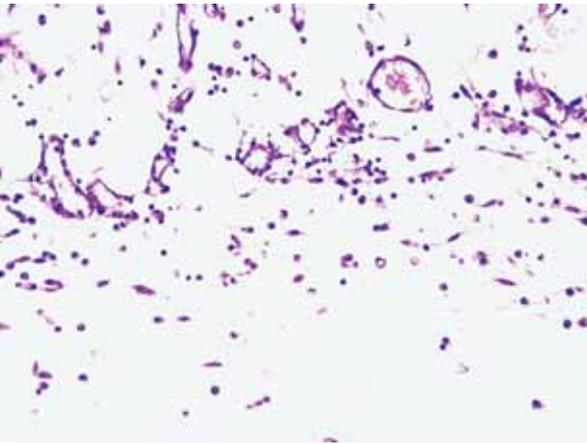
## Результаты клинических испытаний

Медицинские клинические испытания препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР были проведены в отделении дерматоонкологии и лазерной хирургии Центральной клинической больницы РАН и в Институте пластической хирургии и косметологии Минздравсоцразвития РФ. Для подтверждения эффективности препарата проводили измерения эластичности, значений pH и гидратантных свойств кожи.

Как показали исследования, введение препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР позволяет значительно улучшить вязкостно-эластичные показатели кожи, что может свидетельствовать о стимулировании процесса синтеза собственного коллагена и эластина. У всех испытуемых возросла влажность кожи при неизменном значении pH. В клинических заключениях отмечается, что все препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР достаточно легко, без большого усилия, вводятся в поверхностные и средние слои кожи, равномерно распределяясь в ней. Инъекции препаратов практически безболезненны. Визуально отмечается хороший результат, а именно происходит выравнивание рельефа



**Рисунок 2.** Гель ГИАЛРИПАЙЕР-02, третьи сутки после введения. В геле — неравномерное распределение тонковолокнистых структур. Вверху видны прорастающие капилляры. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .



**Рисунок 3.** Гель ГИАЛРИПАЙЕР-08, третьи сутки после введения. Видна пограничная область между жировой клетчаткой и гелем. Увеличено количество фибробластов, макрофагов и полнокровных микрососудов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$ .

поверхностных морщин, улучшаются цвет и текстура кожи лица, увеличивается ее тургор, отмечается выраженный лифтинговый эффект. Субъективная оценка пациентами данной процедуры во всех случаях была достаточно высокой.

Проведенные разносторонние исследования говорят о том, что модифицированная различными низкомолекулярными биорегуляторами ГК в препаратах линии ГИАЛРИПАЙЕР дает устойчивый пролонгированный эффект.

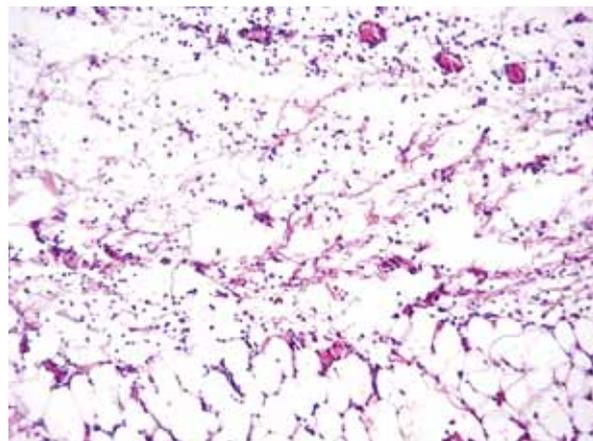
## Программы биорепарации кожи

В клинике «Реформа» разработана специальная программа биорепарации кожи, включающая в себя инъекционное введение препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР. Методика «Биорепарация» подразумевает применение безлекарственных макромолекулярных терапевтических средств (БМТС). Ее задача — активизация метаболизма клеточных структур кожи, восстановление повреждений межклеточного матрикса и последующая превентивная защита дермы от воздействия неблагоприятных, агрессивных факторов внешней среды.

Инъекции БМТС смещают физиологический баланс обменных процессов, установившихся между сообществом клеток и межклеточным матриксом дермы, сдвигают стационарное состояние в этой системе. Ин-

вазивность метода введения БМТС (особенно это касается мезотерапии) провоцирует такие же процессы, как те, что протекают при ранениях кожи, но, очевидно, с меньшей глубиной и в меньших масштабах. Повреждаются различные типы клеток в эпидермисе и дерме, что приводит к неконтролируемому высвобождению лизосом и лизосомных ферментов в межклеточный матрикс. Запускается целый каскад межклеточных взаимодействий, состоящий из серий координированных реакций различных типов клеток поврежденной ткани, дирижируемых локальными медиаторами — факторами роста. С одной стороны, интенсифицируются процессы расщепления гиалуроновой кислоты гиалуронидазой, отщепления сульфатированных гликозаминогликанов от протеогликанов, протеолиз белков и т. д. С другой стороны, развиваются процессы репаративной регенерации, противостоящие разрушению и направленные на восстановление структуры межклеточного матрикса.

В конечном счете, по закону избыточной компенсации, репаративные процессы в клетках приводят не только к восстановлению повреждений, но и к обновлению («омоложению») структур клеток и внеклеточного вещества, а также способствуют выходу метаболизма кожи на более высокий стационарный уровень, где сбалансированные процессы синтеза—распада протекают с



**Рисунок 4.** Гель ГИАЛРИПАЙЕР-02, седьмые сутки после введения. Вверху — участок геля с проросшими в него фибробластами, сосудами и небольшое количество коллагеновых волокон, внизу — жировая клетчатка. Соединительнотканная капсула отсутствует. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ .

повышенной скоростью. Этому как раз и способствует модифицированная низкомолекулярными биорегуляторами ГК — как источник биологически активных соединений, необходимых для протекания процессов биорепарации. Вместе с тем развиваются процессы, противостоящие разрушению структур межклеточного вещества свободными радикалами.

## Заключение

Итак, недавно в арсенале косметологии появился новый класс препаратов с гиалуроновой кислотой. Это качественно новые, не имеющие аналогов средства, которые в перспективе могут совершить революцию среди нехирургических методов омоложения. Впервые в мировой практике в одностадийном технологическом режиме без использования посторонних технологических добавок твердофазным методом получены препараты модифицированной ГК, имеющей совершенно иную пространственную структуру, чем в применявшихся ранее препаратах. Помимо этого новые средства содержат жизненно важные для кожи низкомолекулярные биорегуляторы. Проведение процесса в твердофазном состоянии в отсутствие растворителей позволило «привить» на макромолекулу ГК водонерастворимые или ограниченно растворимые биоактивные компоненты, такие как рибофлавин, ретинол, токоферол, фолиевая кислота, и перевести их в водорастворимую форму, удобную для инъекционного введения.

Биоактивные компоненты, находясь в химически связанном состоянии с макромолекулой ГК, приобрели устойчивость при хранении, что особенно важно для таких соединений, как витамины С, Е, А, аминокислоты и др., которые легко окисляются в условиях обычного хранения и стерилизации. В процессе «прививки» биорегуляторов молекулярно-массовое распределение ГК стало более однородным, что позволяет снизить риск побочных эффектов, связанных с неоднородностью фракционного состава ГК. Препараты линии ГИАЛРИПАЙЕР стали первыми и пока единственными в мире препаратами на основе ГК, безопасность которых подтверждена морфологическими исследованиями.

По результатам работы только в 2007–2009 гг. получены 8 патентов РФ.

На очереди — новые. Результаты исследований планируется использовать в других отраслях медицины. Разработчики линии ГИАЛРИПАЙЕР приглашены участвовать в совместной программе нескольких мировых ведущих научных учреждений по созданию препаратов для эстетической медицины. Научно-исследовательский центр «Мартинекс» получил государственный грант на создание препаратов для лечения онкологических заболеваний, в том числе опухолей кожи.

Так что же это — эволюция или революция? Надеемся, точку в этом вопросе поставят практикующие врачи.

*Выражаем искреннюю благодарность ученым из различных институтов, принимавшим самое активное участие на всех этапах разработки, исследования свойств и испытания препаратов линии ГИАЛРИПАЙЕР: д. х. н., проф. А. Н. Зеленецкому, к. х. н. В. П. Волкову (ИСПМ РАН им. Н. С. Ениколопова); д. б. н., проф. П. Я. Бойкову (ИПХФ РАН); д. м. н., проф. А. Б. Шехтеру, к. м. н. Т. Г. Руденко (ММА им. И. М. Сеченова).*

## Литература

1. Хабаров В. Н., Зеленецкий А. Н. Нанотехнологическая ретикуляция гиалуроновой кислоты. *KOSMETIK international* 2008; № 2:8.
2. Хабаров В. Н., Селянин М. А., Зеленецкий А. Н. Твердофазная модификация гиалуроновой кислоты для целей эстетической медицины. *Вестник эстетической медицины* 2008; т. 7, № 3:18–24.
3. Хабаров В. Н., Селянин М. А., Зеленецкий А. Н. Перспективы создания новых препаратов для биоревитализации. *Вестник эстетической медицины* 2008; т. 7, № 4:40–46.
4. Хабаров В. Н., Селянин М. А., Михайлова Н. П., Зеленецкий А. Н. Биоактивные композиции на основе модифицированной гиалуроновой кислоты. *Вестник эстетической медицины* 2009; т. 8, № 1:49.
5. Хабаров В. Н., Бойков П. Я., Чижова Н. А., Селянин М. А., Михайлова Н. П. Значение параметра молекулярной массы гиалуроновой кислоты в препаратах для эстетической медицины. *Вестник эстетической медицины* 2009; т. 8, № 4:16–22.
6. Хабаров В. Н., Бойков П. Я., Чижова Н. А., Селянин М. А., Михайлова Н. П. Сравнительный анализ молекулярно-массового распределения коммерческих образцов гиалуроновой кислоты. *Мезотерапия* 2009; № 8:18.
7. Хабаров В. Н., Михайлова Н. П., Селянин М. А. Оценка антиоксидантной эффективности биосоединений, перспективных для применения в эстетической медицине. *Вестник эстетической медицины* 2010; т. 9, № 1:3–12.