

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра косметології і аромології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«АНАЛІЗ МЕТОДІВ РЕВІТАЛІЗАЦІЇ І РЕСТРУКТУРИЗАЦІЇ
ШКІРИ»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи ТПКЗс17(5,5з)-016
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології парфумерно-косметичних засобів
Анна ЧУБ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри косметології і
аромології, к.фарм.н., доцент Тетяна МАРТИНЮК

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології
та фармакотерапії, к.мед.н., доцент Андрій ТАРАН

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі розглянуто питання молекулярно-біохімічних засад біоревіталізації та роль гіалуронової кислоти у шкіри. Досліджено особливості застосування гіалуронової кислоти при біоревіталізації та мезотерапії. Проведено аналіз застосування біоревіталізації в косметологічних програмах: профілактиці та корекції фотостаріння, корекція гіперпігментації, терапії вугрової хвороби, терапії ксерозу, терапії рубців та стрій, терапії atopічного дерматиту. Проаналізовано питання армування біоревіталізуючими препаратами, комбінація біоревіталізації з іншими естетичними процедурами (біоревіталізація та ботулінотерапія).

Ключові слова: біоревіталізація, гіалуронова кислота

ANNOTATION

In the qualified work, the issue of molecular and biochemical principles of biorevitalization and the role of hyaluronic acid in the skin is considered. The peculiarities of the use of hyaluronic acid in biorevitalization and mesotherapy have been studied. An analysis of the use of biorevitalization in cosmetology programs was conducted: prevention and correction of photoaging, correction of hyperpigmentation, therapy of acne, therapy of xerosis, therapy of scars and stretch marks, therapy of atopic dermatitis. The issue of reinforcement with biorevitalizing drugs, the combination of biorevitalization with other aesthetic procedures (biorevitalization and botulinum therapy) was analyzed.

Key words: biorevitalization, hyaluronic acid

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. БІОРЕВІТАЛІЗАЦІЯ	7
1.1 Біоревіталізація	
1.2 Вертикаль влади. І горизонталь теж	8
1.3 Гіалуронова кислота та її роль у шкірі	9
1.3.1 Гіалуронова кислота - зіркова сполука в косметології	10
1.3.2. Життєвий шлях ГК	13
1.3.3 Біологічна роль ГК у шкірі	17
1.4 Показання та протипоказання для проведення біоревіталізації	18
1.4.1. Показання	18
1.4.2. Протипоказання	19
1.4.3. Можливі побічні ефекти та ускладнення	21
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ РЕВІТАЛІЗАЦІЇ І РЕСТРУКТУРИЗАЦІЇ ШКІРИ	24
3.1 Біоревіталізація: оживляючі уколи	
3.2 Біоревіталізація відтворює природний життєвий цикл ГК у шкірі	24
3.3 Пролонгована біоревіталізація в естетичній медицині, або трохи про проліки	27
3.4 . Біоревіталізація з «енергетичним акцентом»	31
3.5 Препарати на основі ГК для біоревіталізації та мезотерапії: у чому різниця?	33
3.6 Біоревіталізація в косметологічних програмах: ключові та допоміжні ролі	33
3.6.1. Біоревіталізація та конституційний тип шкіри	33
3.6.2 Біоревіталізація та вік	35
3.6.3 Біоревіталізація та гендер	37
3.6.4. Біоревіталізація у профілактиці та корекції фотостаріння	38
3.6.5 Біоревіталізація та корекція гіперпігментації	39
3.6.6. Біоревіталізація в терапії вугрової хвороби	40
3.6.7 Біоревіталізація в терапії ксерозу	41
3.6.8 Біоревіталізація та зональні проблеми	42
3.6.9 Біоревіталізація у пацієнтів з полівалентною алергією	42
3.6.10. Біоревіталізація в терапії рубців та стрій	43
3.6.11. Біоревіталізація в терапії атопічного дерматиту	43
3.6.12. Біоревіталізація в терапії хейліту та реабілітації пацієнтів після перманентного макіяжу	44
3.6.13. Армування біоревіталізуючими препаратами	45
3.7. Комбінація біоревіталізації з іншими естетичними процедурами	45
3.7.1. Біоревіталізація та ботулінотерапія обґрунтування	45
3.7.2. Біоревіталізація та негативно стимулюючі впливи (хімічний пілінг, механічна дермабразія, лазерне та фотоомолодження, RF-терапія тощо)	49
Загальні висновки	54
Список використаних джерел	55
Додатки	61

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГА – андрогенна алопеція

АТ – антиоксидант

АФК – активних форм кисню

БАР – біологічно активні речовини

БоТМ - багата тромбоцитами плазма

ВР – вільний радикал

ГКС – глюкокортикостероїди

КЗ – косметичний засію

ККМ - комплекс клітинних мембран,

КП – косметична продукція

ГК – гіалуронова кислота

ВСТУП

Актуальність. Старіння це складний і ще дуже мало вивчений процес. Сьогодні вже відомі багато процесів, що ведуть до появи певних ознак старіння, і знайдено засоби, здатні частково уповільнити або тимчасово заблокувати ці процеси. Існують також косметичні засоби та процедури, які можуть усунути або зробити менш помітними деякі ознаки старіння — зморшки, пігментні плями. І все ж таки саме профілактика старіння шкіри та захист її від пошкоджень, а зовсім не пластичні операції, є найнадійнішим засобом продовження молодості. Біоревіталізація - метод, що дозволяє повернути шкірі еластичність, пружність, здоровий колір та рівну текстуру, позбутись дрібних зморшок, зменшити вираженість глибоких зморшок. Крім того, біоревіталізація є ефективним методом лікування атрофічних рубців, розтяжок, постакне. Гіалуронова кислота - природний компонент шкіри та сполучної тканини. З віком її вміст в тканинах зменшується, що призводить до сухості шкіри, потоншення дерми, появи зморшок, втрати еластичності. Методика біоревіталізації полягає у введенні препарату гіалуронової кислоти за допомогою мікроін'єкцій в поверхневі шари шкіри. Таким чином відбувається насичення сполучнотканинного каркасу шкіри гіалуроновою кислотою, активується синтез клітин сполучної тканини, покращується мікроциркуляція шкіри.

Мета дослідження. Провести аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри.

Завдання дослідження. Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно було вирішити наступні завдання:

- ✓ розглянути питання молекулярно-біохімічних засад біоревіталізації та роль гіалуронової кислоти у шкіри;
- ✓ провести аналіз препаратів на основі ГК для біоревіталізації;
- ✓ провести аналіз застосування біоревіталізації в косметологічних програмах;

✓ *Об'єкт дослідження.* Об'єктом досліджень є аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри

Предмет дослідження. Предметом досліджень є □ особливості дії гіалуронової кислоти та косметологічні програми із застосуванням методу біоревіталізації.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань було використано наступні методи дослідження: інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, систематизації, а також порівняння інформації.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами виконання кваліфікаційної роботи було узагальнено та систематизовано інформаційний матеріал щодо методів ревіталізації і реструктуризації шкіри, що може бути використано при написанні навчально-методичного забезпечення кафедри косметології і аромології НФаУ.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 54 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Список використаної літератури містить 31 джерел.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. БІОРЕВІТАЛІЗАЦІЯ

1.1 Біоревіталізація

Серед ін'єкційних методів сьогодишньої косметології біоревіталізація займає становище базового методу, що входить у безліч (якщо не всі!) естетичних програм.

Метод біоревіталізації з'явився на косметичному ринку на початку ХХІ ст. Італійський дерматолог, професор Антоніно Ді П'єтро (Antonino Di Pietro), який займався дослідженнями біологічних ефектів гіалуронової кислоти (далі ГК) у тканинах людини, відзначив позитивні зміни в шкірній тканині після ін'єкційного введення в неї нативної ГК – шкіра помітно «зживала», а гістологічні дослідження підтверджували, що видимі ефекти є результатом структурних перебудов насамперед у дермальному шарі.

Спочатку Ді П'єтро визначив біоревіталізацію як «метод усередині шкірних ін'єкцій немодифікованої ГК, що дозволяє досягти відновлення фізіологічного середовища та нормалізації обмінних процесів у дермі». Дослівний переклад слова «біоревіталізація» російською мовою звучить приблизно так: поживлення шкіри біологічним шляхом (vita - життя; приставка re утворює слова зі значенням «знову, заново, назад, назад, по-новому»; bio-біологічний). Термін, запропонований Ді П'єтро, виявився надзвичайно вдалим як за змістом, так і за своїм звучанням. Він був швидко сприйнятий і підхоплений лікарями, які розширили рамки його первісного визначення і стали називати біоревіталізуючими будь-які методи, що нормалізують стан шкіри за рахунок відновлення її гомеостазу фізіологічним шляхом. Хоча й не всі методи, на хвилі популярності названі біоревіталізуючими, були такими, проте сама поява біоревіталізації послужила потужним поштовхом до розвитку та нових розробок у галузі цілого напрямку сполук, що впливають на якісні характеристики шкіри. Сьогодні в естетичній практиці ми маємо в своєму розпорядженні безліч «іменних» термінів, що належать до процедур: гідрорезерв, реструктуризація,

біостимуляція, редермалізація, біорепація тощо, які породжені біоревіталізацією і піклуються про здоров'я шкіри.

Розгляд шкіри як частини єдиного організму, що підпорядковується внутрішнім законам і має певну автономію, - вихідний посил, що лежить в основі концепції біоревіталізації. Образно кажучи, можна сказати, що біоревіталізація діє в рамках «конституції» – основного закону держави (система регуляції «організм – шкіра») та враховує «місцеве законодавство» (місцеві регулюючі зв'язки між льотками шкіри та матриксно-клітинні взаємодії).

1.2 Вертикаль влади. І горизонталь теж

Шкіра як самостійний орган має чіткі морфофункціональні межі. Тим не менш, будучи елементом єдиної системи - цілісного організму, шкіра має загальними із системою ознаками і живе за її законами. Це означає, що відповідь шкіри на будь-який вплив складатиметься не тільки з місцевої реакції, але й певним чином залежатиме від стану організму в цілому (системна реакція).

За великим рахунком, реституційний (відновний) потенціал шкіри - як регенераційний (здатність до відновлення у природному фізіологічному алгоритмі), так і репаративний (здатність відновлюватися після пошкодження), а також її захисні властивості безпосередньо - залежить від стану організму в цілому: чим він здоровіший, тим "сильніша" шкіра. У тих випадках, коли шкіра сама справляється із зовнішнім впливом, у клінічній картині переважає місцева реакція, а системна часом «невидима». Чим сильніший або ширший вплив та/або слабший організм, тим більш вираженою та помітною буде системна реакція. Аналогія з опіками, клініка яких безпосередньо залежить від глибини та/або площі поразки та загального стану потерпілого, є наочною, хай і дещо перебільшеною, ілюстрацією до наведених міркувань. Ось чому при проведенні будь-яких косметологічних процедур, і, перш за все, таких, які пов'язані з шкідливим впливом на шкіру, слід пам'ятати

не тільки про місцеву реакцію шкіри, але і про можливу системну реакцію організму.

Успішність виживання організму в постійно мінливих умовах існування цілком залежить від його адаптаційних можливостей, спрямованих на підтримку гомеостазу (внутрішнього середовища організму) у межах фізіологічної норми. Це було б неможливо без чіткої та налагодженої системи координації та регуляції всіх складових організму – окремих органів та їх систем, тканин, клітин, міжклітинних ферментів, медіаторів, сигнальних молекул тощо.

Регуляторні системи - незалежно від рівня, на якому вони працюють (організм, система органів, орган, тканина) - підпорядковуються наступним загальнофізіологічним принципам:

- саморегулювання за механізмом негативного зворотного зв'язку;
- надмірність (дубльованість) гомеостатичного регулювання;
- ієрархічність (супідрядність) регуляторних систем;
- пріоритет цілого над приватним;
- здатність до адаптації у межах фізіологічного ресурсу систем.

1.3 Гіалуронова кислота та її роль у шкірі

Гіалуронова кислота (гіалуронан, $(C_{14}H_{21}NO_{11})$) - природний полісахаридний полімер, що складається з повторюваних мономерів дисахаридів D-глюкуронової кислоти і N-ацетилглікозаміну, пов'язаних між собою β -1,4- і β -1,3- гпі. гігроскопічність і швидко вбирає в себе воду.

У людини ГК міститься у внутрішньоочних середовищах (вперше вона була виявлена в склоподібному тілі), синовіальній та плевральній рідині, крові та лімфі і, звичайно ж, у шкірі. Можна сказати, що ГК супроводжує нас від народження до смерті, оскільки імплантація зародкової клітини в стінку матки неможлива без присутності ГК.

ГК виявлено у більшості живих організмів - як багатоклітинних, так і одноклітинних (включаючи багато бактерій). Вона позбавлена

видоспецифічності, що дозволяє використовувати в медичних цілях ГК будь-якого походження (але не будь-якого ступеня очищення (!), про що йдеться нижче). Інтерес до ГК з боку дерматологів виник не випадково, оскільки ГК удосталь присутній у шкірній тканині, де виконує системоутворюючу та регуляторну функції.

1.3.1 Гіалуронова кислота - зіркова сполука в косметології

Історія вивчення ГК почалася в 1934 р. з відкриття цієї сполуки німецьким біохіміком Карлом Мейером (Karl Meyer) та його асистентом Джоном Палмером. За останнє десятиліття наші знання про неї поповнилися новими фактами, які стали основою нових способів використання ГК у різних галузях медицини, в т.ч. дерматології та косметології.

Сьогодні гіалуронову кислоту по праву можна назвати зіркою косметологічного ринку - за своєю зустрічальністю у складі різних косметологічних продуктів вона може змагатися хіба що з водою.

Різні варіанти застосування ГК засновані на певних фізико-хімічних та біологічних властивостях цієї речовини, що залежать від трьох ключових аспектів:

- 1) молекулярна маса (тобто розмір молекули);
- 2) концентрація у готовому продукті;
- 3) форма - нативна (природна) чи модифікована (з допомогою перехресних зшивок).

Високомолекулярна ГК використовується в місцевих препаратах (косметичних та фармацевтичних) як гелеутворюючий та зволожуючий агент. Часто ці препарати є гелі або креми-гелі, і в них багато води. На поверхні шкіри гіалуронова кислота утворює щось на кшталт вологого компресу. Але треба мати на увазі, що ефект подібного зволоження триває недовго, вода через деякий час випаровується і може виникнути відчуття стягнутості (відбувається тому, що високомолекулярні ланцюги ГК після випаровування води почнуть стискатися і тягнути за собою шкіру). Тому гіалуронові гелі

краще використовувати разом з емульсією, в масляній фазі якої присують органічні або кремнійорганічні гідрофобні речовини (ліпіди, силіконові масла) з оклюзійними властивостями, - ці сполуки запобігають швидкому випару води і додатково пом'якшують шкіру.

На основі ГК роблять спеціальні водоутримуючі та газопроникні покриття для ран. Але в цих випадках високомолекулярні ланцюги ГК хімічно модифікують (шляхом внутрішньомолекулярних або міжмолекулярних зшивок), щоб вони не так швидко зруйнувалися в ході ферментативних та неферментативних процесів, активних у рані.

На ринку є навіть харчові добавки на основі ГК – їх сьогодні позиціонують як добавки, що покращують шкіру та волосся. Крім того, їх особливо рекомендують для тих, хто має проблеми із суглобами. Для перорального прийому використовують низькомолекулярну ГК - у середньому близько 3-5 тис. так (для порівняння - у препаратах для контурної пластики молекулярна маса ГК сягає кількох мільйонів дальтонів). Потрапивши в травний тракт, ГК піддається ферментативному руйнуванню до дрібних фрагментів (1-3 тис. так), які всмоктуються в кров і надходять у печінку. Далі ГК розноситься організмом. Дослідження з радіоактивноміченою ГК показали, що ГК, що надійшла з їжею, накопичується переважно в суглобах і залозах, хоча інші органи і тканини (і шкіра в т.ч.) також отримують свою частку.

І, нарешті, ГК вводять у шкіру шляхом ін'єкції. Тут бачимо 2 принципово різних напрями, які мають на увазі використання різних форм ГК:

- 1) модифікована ГК (імплантат) – для контурування та зміни об'єму ділянки шкіри;
- 2) нативна ГК – для біоревіталізації з метою структурного омолодження шкірної тканини.

Однак останніми роками все частіше це жорстке ранжування гіалуронових продуктів розмивається. Ми стали свідками зростаючої популярності як комбінованих, так і гібридних препаратів, де поєднання

модифікованої (перехресної) і нативної ГК надає препаратам не лише додаткових переваг у досягненні та пролонгації медико-естетичних ефектів, але й нових, невластивих кожному з компонентів препарату окремо та успішно реалізовані біологічні потенції.

Зауважимо, що і препарати на основі нативної ГК множаться, стають і різноманітнішими, і цікавішими. Це і комбінації ГК з амінокислотами (Jalupro), манітолом (Hydrate), гліцерином (Fllorga MHA-18), сорбітолом (Stylage HydroMAX) та ін. З'явилося і поєднання молекул різної довжини у ряді біоревіталізуючих препаратів. На окрему увагу заслуговують ефірна (IAL-System ACP) і термічна (Profilo) «стабілізація» ГК без залучення зшиваючих агентів з пролонгованими стимулюючими ефектами в дермі.

Все частіше обговорюється властивість гіалуронових біоревіталізаторів сприяти спрямованому диференціюванню стовбурових клітин, що родом із жирової тканини, у фібробласти.

І нарешті, робота американських пластичних хірургів (Pessa J.E., et al., 2014), що обґрунтувала топографію постуральних зморшок їх прямим зв'язком з розташуванням судин (і найбільшою мірою - лімфатичних), спонукала висловити гіпотезу гомеостатичного регулювання вологоємності. В якості безпечної та патогенетичної терапії було рекомендовано введення біоревіталізаторів у зморшки постурального генезу. Біоревіталізанти, на думку авторів гіпотези, можуть у областях з підвищеним вмістом лімфатичних судин сприяти досягненню осмотичної рівноваги. До того ж давно відомо, що біоревіталізанти мають більш «комфортну» порівняно з філерами реологію, не викликають компресії судин і водночас ефективно та безпечно покращують мікрорельєф шкіри.

Щоб краще зрозуміти, яким же вимогам має відповідати ГК для тієї чи іншої категорії продуктів, звернемося до будови шкіри і ще раз пригадаємо, що ГК становить основу міжклітинної речовини – причому як дерми, так і епідермісу.

1.3.2. Життєвий шлях ГК

Локалізація ГК у шкірі

Як правило, розмірковуючи про біологічну роль ГК та її корисність для шкіри, мають на увазі дермальний шар, де зосереджений основний масив ГК. Навіть пацієнти, не кажучи вже про лікарів, знають, що ГК відповідає за тургор шкіри, утримуючи в ній воду. Цьому є пояснення: оскільки більшість ГК перебуває в дермі, увага вчених багато років була прикута саме до цього шкірного шару, де ГК виконує функцію стабілізуючої матриці. Більш того, довгий час вважалося, що ГК синтезується лише фібробластами і потім з дерми надходить до епідермісу. Сьогодні вже доведено, що фракції ГК у дермальному та епідермальному шарі незалежні одна від одної: у дермі гіалуронан виробляється фібробластами, в епідермісі – кератиноцитами. Ці клітини руйнують ГК у межах своїх споїв.

У дермі відстань між клітинами велика і може в кілька разів перевищувати розміри самих клітин, тоді як в епідермісі клітини упаковані настільки щільно, що на об'єм міжклітинного простору тут менше 1%. Кількість ГК в епідермісі відносно низька – 0,1-0,2 мкг на 1 мг сухої речовини (суха речовина – це те, що залишається, якщо з епідермісу повністю видалити воду). Однак якщо перерахувати цю кількість на концентрацію ГК у вузькому міжклітинному просторі епідермісу, вона досягає 2,5 мг/мл, - і це значення вище, ніж у дермальному шарі! "Розглянути" ГК навколо кератиноцитів вдалося завдяки спеціальній техніці фарбування та фіксації, а також за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії. Що цікаво – ГК є тільки у живих споях шкіри, там, де знаходяться живі клітини. У роговому шарі ГК відсутня.

Позаклітинний матрикс дерми, що складається на 95% полісахаридів (лише 5% припадає на частку білка), можна з високою часткою наближення назвати гіалуроновим, оскільки переважна маса полісахаридів представлена різновеликими ланцюгами ГК. Питома вага ГК в епідермісі, де вона була виявлена нещодавно, також дуже значний, хоча життєвий пуп цієї сполуки

відрізняється в двох суміжних шарах шкіри.

Кругообіг ГК у шкірі

Полімерний ланцюг ГК нарощує всередині клітини за допомогою ферменту гіалуронатсинтази (розташованої безпосередньо у цитоплазматичної мембрани), а її вільний кінець виходить з клітини в позаклітинний простір.

Знову синтезована гіалуронова молекула живе недовго. Примітно, що протягом доби організм синтезує кілька грамів ЦК і стільки ж руйнує. У шкірі кругообіг ГК дуже високий - в нормі час напіврозпаду становить приблизно добу-дві, причому в епідермісі швидкість оновлення ГК може бути навіть вищою, ніж у дермальному шарі. Катаболізм прискорюється при пошкодженні тканини, коли клітини починають активно мігрувати, щоб закрити дефект.

Не вся ГК піддається катаболізму у шкірній тканині. Деяка частка гіалуронових фрагментів довжиною 50-70 дисахаридних ланок (мол. маса - в районі 20-30 кДа) потрапляє в лімфатичну систему і надалі переробляється в лімфатичних вузлах. Однак приблизно 10% ГК залишає лімфовузли і далі надходить у печінку, де зв'язується з синусними клітинами печінки за допомогою гіалуронат-зв'язуючого рецептора ЛЕС, захоплюється цими клітинами і руйнується до води та вуглекислого газу.

Руйнування гіалуронових ланцюгів частково відбувається неферментативно у позаклітинному просторі - при окисленні за участю вільних радикалів і активних форм кисню (цим пояснюється відомий феномен швидкого «згоряння» гіалуронового філлера в осередку запалення і впливає з нього практична рекомендація імплантат).

Але все ж таки основна деградація здійснюється ферментативно всередині клітин. Для того, щоб ГК знову в неї потрапила, вона повинна зв'язатися з рецептором CD44. Далі відбувається інвагінація ділянки плазматичної мембрани та формування бульбашки (ендосоми) у цитоплазмі. Ендосома зливається з лізосоною, в якій є набір ферментів, що

перетравлюють, в т.ч. - гіалуронідаза-1 (всередині лізосоми кисле середовище - рН 3-3,7, що є оптимальним для роботи гіалуронідази-1). Інший фермент – гіалуронідаза-2 – «сидить» на плазматичній мембрані і розщеплює зовнішні ланцюги ГК. Для неї необхідний рівень рН у районі 7,0-7,4 (саме такий рН характерний для міжклітинної рідини). Внесок позаклітинного шляху руйнування набагато нижчий порівняно із внутрішньоклітинним розщепленням ГК. Швидкість ферментативної деградації залежить від довжини ланцюга вихідної молекули: максимально швидко деполімеризуються молекули з молекулярною масою близько 400 кДа.

Швидке ферментативне розщеплення нативної ГК унеможлиблює її використання як філера. Для того щоб матеріал не руйнувався відразу після введення, молекулу гіалуронової кислоти модифікують (зшивають полісахаридні ланцюги один з одним), намагаючись таким чином захистити введений гель від руйнування. Очевидно, модифікації гіалуронової кислоти з ланцюгом її стабілізації не так ускладнюють доступ руйнівних ферментів, скільки впливають на характер зв'язування з рецепторами, що, у свою чергу, змінює швидкість інтерналізації (захоплення ГК клітиною) і надходження її в лізосоми (де вона руйнується). Цей момент цікавий насамперед виробникам гіалуронових філерів – для них питання стабілізації та захисту гіалуронового гелю від швидкої деградації у тканинах більш ніж актуальне.

Рецептори, специфічні до ГК

Клітина «дізнається» ГК за допомогою рецепторів, розташованих на клітинній мембрані. Гіалуронатзв'язувальні рецептори є трансмембранними глікопротеїнами з високою молекулярною масою, внутрішньоклітинна частина яких взаємодіє зі структурами клітини, а позаклітинна контактує з ГК. Наявність цих рецепторів видає «зацікавленість» цієї клітини ГК. По суті, вони є маркерами, які свідчать, що, по-перше, ГК десь поруч, а по-друге, клітина орієнтована взаємодію Космосу з нею.

Мабуть, найвідомішим рецептором до ЦК є CD44. Завдяки йому у

безпосередній близькості від кератиноцитів та фібробластів формується т.з. гіалуронова навколоклітинна (перичелюлярна, периклітинна) матриця. Її товщина залежить від щільності рецепторів CD44 на клітинній поверхні та кількості ГК. До гіалуронану приєднуються протеоглікани, їх вміст також варіює в залежності від тканини (багато в дермальному шарі, мало в епідермісі).

Рецептор CD44 відрізняється різноманіттям виконуваних ним функцій.

Крім участі у формуванні гіалуронової оболонки навколо клітин та захопленні ГК для подальшої внутрішньоклітинної ферментативної деградації, він задіяний у передачі сигналів від позаклітинного матриксу до клітини і від клітини до матрикса, - це можливо завдяки конформаційним змінам рецептора при його модифікаціях (зокрема, при ф'глікозилювання, при зв'язуванні з цитоскелетом, при взаємодії з прилеглими мембранними ліпідами або сусідніми мембранними білками). Особливий інтерес рецептор CD44 викликає в онкологів. Справа в тому, що поява рецептора CD44 безпосередньо перед злоякісним переродженням характерна для багатьох клітин, а для ракових клітин властива надмірна експресія гена CD44. Дане спостереження цінне з погляду ранньої діагностики та прогнозування онкологічного процесу. Показано, що метастатична активність ракової пухлини корелює із щільністю рецепторів CD44 на клітинній мембрані та здатністю клітини захоплювати та руйнувати ГК: злоякісні клітини, які найкраще пристосовані для переробки гіалуронану, більш агресивно метастазують. У зв'язку з цим пацієнтам з онкозахворюваннями процедура біоревітапізації абсолютно протипоказана.

Багато в чому за участю цих рецепторів CD44 реалізується і роль ГК, що модулює, при запаленні. ГК у прямому значенні здатна до біологічного контролю над запаленням та ранозагоюванню завдяки унікальним особливостям її природного катаболізму. Каскад реакцій, властивих як гострого, і хронічного запалення, підконтрольний ГК у більшості ланок патогенезу.

У випадку, коли необхідно посилити зчеплення (когезію) клітин,

продукція ГК і рецепторів CD44 інгібується. Коли ж складається ситуація, коли необхідно активувати міграцію клітин (наприклад, при загоєнні), то перицелюлярна гіалуронова оболонка і кератиноцитів, і фібробластів потовщується, а щільність рецепторів CD44 з їхньої клітинних мембран підвищується.

Ще один рецептор, залучений у взаємодію клітин із зовнішньою ГК, - рецептор опосередкованої гіалуронатом рухливості (receptor for hyaluronan-mediated motility, RHAMM). RHAMM забезпечує опору клітин на міжклітинний матрикс при їх русі, і на багатьох мезенхімальних клітинах (до яких належать і фібробласти) він присутній. Кератиноцити – клітини дуже рухливі. Слідуючи переднакресленою ним життєвою дорогою, вони просуваються знизу вгору, а при пошкодженні епідермісу - ще й убік (реепітелізація). Тож не дивно, що на поверхні кератиноцитів також є RHAMM. Про важливість цього рецептора свідчить експеримент, проведений на трансгенних мишах, у яких епідермальних кератиноцитах інгібована експресія RHAMM. Ці миші відрізняються дуже поганим загоєнням ран, тому що клітинна міграція у фазу реепітелізації порушена. Та й сама картина загоєння таких мишей не схожа на нормальний процес.

1.3.3 Біологічна роль ГК у шкірі

Оскільки більшість матриксу представлена гіалуроновою кислотою, цілком логічно припустити, що вона бере безпосередню участь у реалізації завдань, покладених на позаклітинний матрикс, таких як:

- формування цілісної, механічно міцної, тривимірної структури, до якої занурені клітини;
- утворення динамічної, вологоємної матриці гелеподібної консистенції, здатної змінюватися за умовами зовнішнього і внутрішнього середовища, що змінюються, і виконувати, по суті, функції місцевого «дублера» гомеостатичної регуляції - як системоутворювальні, так і регуляторні;
- створення умов для міграції клітин та інформаційного обміну між

ними;

- синхронізація проліферації клітин – як в інтактній, так і у пошкодженій шкірі;
- забезпечення своєчасної подачі клітинам необхідних життєво важливих речовин і виведення продуктів метаболізму;
- антиоксидантний захист клітинних та неклітинних елементів шкірної тканини від окисного стресу.

1.4 Показання та протипоказання для проведення біоревіталізації

Ми маємо унікальний метод, такий безпечний і фізіологічний, що, здавалося б, можна не дбати про відбір пацієнтів. На жаль, не існує інвазивного методу, що виключає ретельний відбір пацієнтів, і фізіологічність біоревіталізації не дозволяє нам забути про це: протипоказання до біоревіталізації заслуговують на таку ж пильну увагу, як і численні показання до неї.

1.4.1. Показання

Загальними показаннями для проведення курсу біоревіталізації є:

- себодефіцитний конституційний тип шкіри;
- себорейний зневоднений конституційний тип шкіри;
- зневоднена шкіра зі зниженим тургором;
- симптоми фотоушкодження та фотостаріння;
- симптоми старіння (зморшки, нерівномірна пігментація, вікова сухість, в'ялість);
- знижений репаративний потенціал шкіри на тлі стресів, куріння, нездорового способу життя, дієти, фізичних навантажень, після перенесеної хвороби тощо.

Біоревіталізація є біологічно обґрунтованим методом, який доцільно інтегрувати в різні косметологічні програми з профілактики та корекції стану

шкіри, зокрема:

- геропротективні програми;
- підготовка до серединного або серединно-глибокого пілінгу, лазерного шліфування, дермабразії, пластичних операцій та реабілітація після них;
- курси мезопилу (комбінація біоревіталізації та мезотерапії з поверхневими пілінгами);
- підготовка шкіри до введення філерів:
- волосолікування (використання гіалуронової кислоти з молекулярною масою 400 кДа -1 млн Так у комбінації з міноксидилом).

Процедури біоревіталізації можна проводити у різних зонах (в т.ч. делікатних): обличчя, шия, зона декольте, періоральна область, параорбітальна область, кисті рук, внутрішня поверхня передпліч, мочки вух, область живота та стегон.

1.4.2. Протипоказання

Протипоказання до біоревіталізації можна розділити на загальні та спеціальні, абсолютні та відносні. Деякі протипоказання можна як і загальні, і як спеціальні.

Загальні протипоказання не завжди пов'язані з препаратами-біоревіталізаторами, а обумовлені насамперед інвазивністю методу їх введення.

- гострі запальні захворювання, зокрема. герпес в активній фазі;
- онкологічне захворювання;
- тяжка соматична патологія;
- геморагічний синдром, прийом антикоагулянтів та препаратів, що знижують згортання крові;
- діабетична ангіопатія та інші ангіопатичні розлади. в т.ч. спадковий ангіоневротичний набряк;
- аутоімунні захворювання (особливу увагу приділяти схильності до келоїдів);

- системна патологія сполучної тканини;
- вагітність, годування груддю;
- вік до 16 років;
- множинні невуси;
- запальний процес у місці введення препарату;
- дерматопатологія у галузі введення препарату;
- страх ін'єкцій.

Спеціальні протипоказання, навпаки, відносяться до складу препаратів, особливостей їх катаболізму та виконуваних фізіологічних функцій:

- індивідуальна непереносимість гіалуронової кислоти (дуже дискутабельна);
- аутоімунні захворювання (особливу увагу приділяти схильності до келоїдів);
- системна патологія сполучної тканини – вимагає диференційованого підходу (так, червоний вовчак – як системний, так і дискоїдний, склеродермія, келоїди – абсолютні протипоказання, тоді як ревматизм і ревматоїдна патологія, артроаартрити можуть служити навіть показаннями, аутоідоїтом;
- онкологічне захворювання.

Відносні протипоказання носять, як правило, тимчасовий характер, як то:

- гострі запальні захворювання, зокрема. герпес в активній фазі
- запальний процес у місці введення препарату;
- дерматопатологія у галузі введення препарату;
- прийом антикоагулянтів та препаратів, що знижують згортання крові;
- вагітність, годування груддю;
- вік до 16 років;
- гіпотиреоз некомпенсований;
- сухість шкіри будь-якої етіології (для ефіру ГК);

- ангіоневротичні стани, судинна та запальна розацеа – для ефіру ГК, а іноді і для нативної високомолекулярної ГК.

1.4.3. Можливі побічні ефекти та ускладнення

Обговорювані протипоказання добре відомі, але труднощі все ж таки виникають з патологіями, що рідко зустрічаються (дані В. Лебедюк). Однією з таких патологій є спадковий ангіоневротичний набряк (НАО), відомий як набряк Квінке. Це рідкісне захворювання (зустрічається - 1 випадок з 10 тис. людей, частіше страждають жінки у віці 30-45 років), пов'язане з недостатністю/надлишком або недостатньою активністю (різні типи НАО) C1-інгібітора системи комплементу людини, що призводить до неконтрольованих внутрішніх реакцій у крові та проявляється у вигляді набряків на тілі.

Як правило, набряки виникають на руках, ногах, обличчі, черевній порожнині, а також у гортані. Характерні почуття оніміння, свербіж (але меншою мірою вираженості, ніж за кропив'янки). Набряки швидко наростають і спонтанно дозволяються. Набряк горла часто ускладнює надходження повітря в організм, що, в свою чергу, може призвести до задухи. Тому у разі виникнення набряку гортані госпіталізація є обов'язковою. Набряк (і стриктура) верхніх дихальних шляхів спостерігається майже виключно при НАО і не характерний для звичайного ідіопатичного ангіоневротичного набряку. Часте явище при НАО – напади гострого болю у животі, зумовлені набряком стінки кишечника; у цьому випадку госпіталізація також потрібна.

Допомога при НАО має бути негайною:

- виклик швидкої допомоги та проведення реанімаційних заходів у разі потреби;
- антигістамінні препарати внутрішньом'язово (супрастин, клемастин, димедрол по 1-2 мл);
- при набряку в області обличчя та шиї – внутрішньовенне введення 5% амінокапронової кислоти (100-200 мл), лазиксу (40-80 мг), дексаметазону (8-12 мг) та, бажано, внутрішньовенне краплинне введення свіжозамороженої

нативної плазми (250- 300 мл);

- при набряку гортані – 0,1% адреналін (0,3-0,5 мл) підшкірно у різні ділянки тіла з інтервалом 15-20 хв (або інгаляційно). 5% ефедрин, α-адреностимулятори;

- обов'язкова госпіталізація

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вибір методів дослідження залежить від реальних можливостей їх використання в даних конкретних умовах, а співвідношення методів косметологічного дослідження визначається цілісним підходом до процесу.

При виборі та обґрунтуванні методів дослідження ми керувались загально науковими принципами відповідно до теми та завдань дослідження. Нами було здійснено теоретичний аналіз методів косметологічного експерименту та обґрунтовано методи, які було реалізовано у дослідженні.

На цьому етапі було вивчено класифікацію методів та з'ясовано, що загальнонаукові методи поділяються на:

- методи *емпіричного дослідження* (спостереження, порівняння, вимірювання, експеримент);
- методи, що використовуються як на *емпіричному*, так і на *теоретичному* рівні дослідження (абстрагування, аналіз і синтез, індукція та дедукція, моделювання та ін.);
- методи *теоретичного дослідження* (сходження від абстрактного до конкретного, ідеалізація, формалізація, аксіоматичний метод) [17, 20, 31].

Для вирішення поставлених у роботі завдань було використано наступні методи дослідження: інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, систематизації, а також порівняння інформації.

Об'єктами дослідження були методи ревіталізації і реструктуризації шкіри

РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ РЕВІТАЛІЗАЦІЇ І РЕСТРУКТУРИЗАЦІЇ ШКІРИ

3.1 Біоревіталізація: оживляючі уколи

Очевидно, що ГК - не просто пасивний елемент позаклітинного середовища, а активний учасник поза- та внутрішньоклітинних процесів, що виконує системоутворюючу, захисну та регуляторну функції. І в розумінні концепції біоревіталізації як методу, спрямованого насамперед на нормалізацію позаклітинного матриксу дерми, важливим моментом є розуміння різної біологічної активності фрагментів ГК з різною молекулярною масою.

Морфофункціональні зміни шкіри та клінічна картина після біоревіталізації залежать від вихідного стану шкіри та організму в цілому, а також від адекватно підібраного курсу, якості та кількості препаратів, що вводяться.

Різноманітність комерційних препаратів-біоревіталізаторів відображає популярність процедури біоревіталізації. Більш ніж 10-річний досвід роботи з цією методикою, накладений на результати лабораторних та клінічних досліджень, дозволяє робити практичні висновки та давати рекомендації щодо вибору препаратів та техніки проведення процедур. Наприклад, введення в гіперактивний або тривалий постплінговий період низькомолекулярних препаратів ГК з прозапальними властивостями може уповільнити реабілітацію пацієнта. А високомолекулярну ГК не варто вибирати для пацієнтів із будь-якою запальною дерматопатологією у стадії загострення, оскільки придушення активності місцевої імунної відповіді може стати серйозною перешкодою для вирішення запалення.

3.2 Біоревіталізація відтворює природний життєвий цикл ГК у шкірі

Як з віком, так і в результаті дії агресивних зовнішніх факторів та у

зв'язку з внутрішніми причинами (накопичення метаболітів, погіршення лімфодренажу, зміна гормонального фону, паління, стреси, хвороби) відбувається зменшення кількості та «якісного розмаїття» гіалуронової кислоти в міжклітинному матриці позначається і зовнішньому вигляді шкіри, і її регенераційному і більше репаративному потенціалі. Тому і виникла ідея компенсації кількісного та якісного дефіциту гіалуронової кислоти шляхом прямого (тобто ін'єкційного) введення її в шкіру.

Видається цілком логічним, що з цією метою краще брати нативну гіалуронову кислоту, яка за своїми властивостями (молекулярна маса, структура, концентрація) максимально наближена до шкіри, що є в міжклітинному матриці. Моделювання в шкірі всього процесу катаболізму гіалуронової кислоти – від високомолекулярного полімеру до коротких фрагментів – шляхом екзогенного введення препарату дозволяє відтворити весь діапазон позитивних біологічних ефектів, на які виявилася така щедра гіалуронова кислота.

Важливо, що поетапний гідроліз, а потім розщеплення мікрокраплі інтрадермально введеного препарату відбувається не одноразово, а поступово, і цей процес починається з її периферії. Мікрокрапля по суті є активним депо ГК, надаючи пролонговану стимулюючу дію на своє мікрооточення. Протягом усього періоду своєї присутності, аж до повного розщеплення мікрокраплі препарат відтворює всі послідовні біологічні ефекти природного аналога в дермальному шарі шкіри.

В результаті біоревіталізації відновлюється тургор шкіри, її адаптаційний ресурс, а отже, і реституційний потенціал. Саме ці біологічні ефекти і відкривають зелену вулицю негативно стимулюючим методам, що дозволяють досягти структурного омолодження шкіри, минаючи ризики та ускладнення.

Істотним є ще один факт. Дані експериментальних та клінічних досліджень показують, що введення екзогенної ДК стимулює вироблення

власної ДК. Таким чином, навіть після утилізації тканинами шкіри введеного біоревіталізатора ефект поліпшення фізіологічних характеристик шкіри – вже за рахунок синтезу власного субстрату – триває ще деякий час, ось чому доречно говорити про пролонговану біоревіталізацію та накопичувальний ефект при застосуванні препаратів високомолекулярного ГК.

Основне завдання, яке стоїть перед біоревіталізатором, - відтворити оптимальне фізіологічне середовище з мікрооточенням, комфортним для клітин.

У чому відмінність класичних препаратів-біоревіталізаторів від інших ін'єкційних препаратів на основі гіалуронової кислоти, а саме від філерів та мезотерапевтичних засобів? Назвемо 3 основні характеристики біоревіталізатора:

- нативна гіалуронова кислота (без сторонніх зшиваючих агентів та баластових речовин);
- молекулярна маса гіалуронової кислоти – від 1 млн Да;
- концентрація – понад 1% (тобто від 10 мг/мл).

Вказані вище параметри для гіалуронового біоревіталізатора вперше були підібрані у 90-х роках. минулого століття італійською компанією Fldia Farmaceutici S.p.A., що спеціалізується на виробництві медичних препаратів та виробів на основі ГК (слідом безліч інших виробників пішли цим шляхом). Намагатимемося розібратися, чим вони обґрунтовані.

Відсутність сторонніх сполук у препараті – умова швидкого відтворення фізіологічних ефектів нативної гіалуронової кислоти. По-перше, рецептори клітин не розпізнають модифіковані молекули. По-друге, лише нативна ГК катаболізується лідазними ферментами, які «нарізають» «правильні» фрагменти з певною довжиною ланцюжка та з необхідною біологічною активністю. Розпад модифікованих молекул йде інакше, і в цьому випадку фрагменти, що утворюються, можуть мати інші властивості. Наявність домішок у препараті підвищує ризик алергічних та токсикодермічних реакцій, які нерідко траплялися на зорі мезотерапевтичного застосування ГК.

Вибір як біоревіталізатор високомолекулярної ГК теж біологічно обґрунтований: адже саме з довгого полімеру починається деградація ГК у природних умовах. Досягнувши розмірів 1-3 млн Да, ГК піддається природному катаболізму, під час якого утворюються короткі фрагменти. Тому є цілком логічним, що введена в дермальний шар ГК повинна мати розміри не менше 1 млн Да, щоб при подальшому розпаді реалізувати весь спектр своєї біологічної активності.

З міркувань пролонгації дії препарату та з урахуванням особливостей катаболізму ГК експериментальним шляхом було встановлено і оптимальну концентрацію ГК у препаратах - 10-20 мг/мл.

Так народився перший біоревіталізатор на основі високомолекулярної ГК - Ial-System, а слідом за ним і цілий ряд подібних, які до цього часу служать красі та здоров'ю шкіри.

3.3 Пролонгована біоревіталізація в естетичній медицині, або трохи про проліки

Необхідність у періоді післяпроцедурної реабілітації змусила розробників препаратів продовжити роботу у напрямку пошуку препаратів пролонгованої дії для скорочення кількості процедур на курс зі збільшенням інтервалу між ними. Але окрім бажання мінімізувати некомфортний для пацієнта елемент терапії, є важливіший аспект у пошуку пролонгованих препаратів. А саме – біодеградація нативної ГК відбувається у різних тканинах з різною швидкістю, яка залежить від її молекулярної маси. Відомо, що тривалість присутності екзогенно введеної ГК у тканинах суттєво впливає на подальший відгук клітин на стимуляцію. Власне, цей критерій найбільше й відрізняє біоревіталізацію від мезопрепаратів, що працюють швидко, але коротко.

Отже, чи існують способи продовжити «час життя-екзогенно введеної нативної гіалуронової кислоти і при цьому зберегти її біологічну активність? На сьогоднішній день виробники біоревіталізаторів діють у двох напрямках.

"Внутрішня" етерифікація ГК: захист від ферментативної деградації.

Один напрямок був запропонований піонером у розробці препаратів для біоревіталізації компанією Fldla Farmaceutlcl. Запропонована нею інноваційна технологія АСР (autocrosslinked polymer) дозволила стабілізувати структуру ГК без залучення сторонніх агентів, що зшивають, і максимально щадним способом. Таким чином, для підвищення ефективності та пролонгації біоревіталізуючої дії ГК на шкіру було створено ліків - ефір ГК Ial-System АСР. АСР формується завдяки утворенню міжмолекулярних сполук у вигляді складноєфірних зв'язків між гідроксильними та карбоксильними групами моносахаридів у складі одного або різних фрагментів ГК. Ця оригінальна хімічна модифікація ГК із молекулярною масою 200 кДа дозволила збільшити тривалість біодеградації ГК та пролонгувати вивільнення її активних фрагментів. Факт, що формування активних молекул з модифікованої субстанції відбувається у живих тканинах, тобто. *in situ* дозволяє відносити АСР до проліків.

Намагатимемося докладніше розібратися в особливостях АСР. Суть цієї технології полягає у оборотній реакції етерифікації (тобто формування ефірних зв'язків) між гідроксильними та карбоксильними групами, присутніми в полімерній молекулі гіалуронової кислоти. В результаті цієї реакції відщеплюється молекула води та утворюється внутрішньомолекулярна зшивка. Таким чином, виходить ефір ГК - препарат високомолекулярної ГК, «віджати від води» і без будь-яких сторонніх сполук. Як будь-який ефір, потрапивши в дермальний шар, нативна гіалуронова кислота з внутрішніми ефірними зв'язками гідролізується, і потім розщеплюється. На першому етапі відбувається регідратація (тобто приєднання води) - гідроліз, в ході якого ефірні зв'язки руйнуються (деетерифікація) та відновлюються в нативні гіалуронові ланцюги. Другий етап - не що інше, як природний катаболізм високомолекулярної ГК, - ланцюги розщеплюються гіалуронідазою на фрагменти з різною молекулярною масою.

Мікрокрапля або мікросмузка препарату створює у шкірі депо ГК, що

поступово витрачається від периферії до центру. Таким чином, поки повністю деградує поверхневий шар краплі або смужки, для катаболізму наготові наступна «порція» відновленого ефіру.

Особливості ефірного препарату *lal-System ACPfD* такі, що його гідроліз потребує достатньої кількості молекул води. Тому використовувати цей препарат краще, коли шкіра досить зволожена. Про це слід пам'ятати насамперед у разі зневодненої шкіри та/або шкіри з вираженими ознаками старіння, а також при конституційно тонкій шкірі, зволоженість тканин якої залишає бажати кращого. Тут потрібно застосування поетапної схеми біоревіталізації - першому етапі використовують препарати з урахуванням нативної ГК (*lal-System*) і лише потім підключають її ефірну версію (*lal-System ACS'Ф*).

Зате необхідність у внутрішньотканинній регідратації дає ефірному *lal-System* певні переваги при роботі в схильних до набрякості зонах, оскільки, залучаючи для власної деетерифікації воду, він відразу ж "підсушує" тканини. До того ж через двоетапний характер катаболізму ефірів ГК процес біоревіталізації стає більш вираженим і пролонгованим:

- активні продукти розпаду ГК (низкомолекулярні форми та олігосахариди) не накопичуються в тканинах, а поступають поступово, подібно до подачі палива в двигун, пролонговано підтримуючи гомеокінез (процес зміни функцій шкіри для відновлення її гомеостазу);

- процес синтезу ендогенної ГК (що стимулюється екзогенно введеною ГК) починається дещо пізніше і підтримується довше, ніж при застосуванні високомолекулярної ГК без ефірних зв'язків;

- клінічний ефект омолодження шкіри спостерігається протягом 4-6 місяців;

- створення гідрорезерву та тривала підтримка внутрішнього обсягу дерми робить виправданим використання ефірної форми ГК при корекції молоді шкіри та дрібних зморшок, особливо в періорбітальній та періоральній областях, а також для лікування шкіри шиї та армування шкіри

обличчя.

Комбінація ГК з антиоксидантом: захист від неферментативної окисної деградації

Інший напрямок з розробки біоревіталізації пролонгованої дії розвивався шляхом створення умов для уповільнення механізму біодеградації ЦК. Множинна травма голкою при ін'єкційному введенні препарату неминуче супроводжується запаленням, яке можна розглядати як окислювальний стрес - активні форми кисню разом з іонами заліза, що вивільняються з гемоглобіну при пошкодженні кровоносних судин і формуванні екхімозів та дематації . Тому й виникла ідея включити до складу препарату антиоксидант, який захищав би ГК від удару, що наноситься вільними радикалами і одразу після ін'єкційної травми, та протягом усього періоду присутності екзогенно введеної ГК у шкірній тканині.

При вивченні активності різних антиоксидантів, здатних запобігти деградації ГК (серед них алопуринол, ряд нестероїдних протизапальних препаратів, один з метаболітів ацетилсаліцилової кислоти та ін.), найбільш цікавими та ефективними виявилися багатоатомні спирти - манітол (D-маніт) і манітол (D-маніт) ці з'єднання давно застосовуються в медицині і не лише. Так, манітол використовується в клінічній практиці як:

- осмотичний діуретик із вираженими протинабряковими властивостями;
- антиоксидант, здатний стабілізувати клітинні мембрани та зменшити проникність судин.

Є досвід застосування манітолу в офтальмології, кардіології (в т.ч. на ранніх стадіях інфаркту міокарда), кардіохірургії та судинної хірургії.

Сорбітол часто застосовується як замітник цукру, його можна зустріти в дієтичних продуктах та дієтичних напоях (наприклад, жувальній гумці без цукру). Він має жовчогінний ефект, тому його використовують при тюбажі. а також яскраво вираженими проносними властивостями, завдяки яким його

застосовують як проносний - для боротьби із запорами та запобігання інтоксикації (наприклад, при алкогольному отруєнні).

Експериментальні дослідження довели протективний ефект манітолу та сорбітолу щодо окисної деградації ГК. Синергія двох полісахаридів-антиоксидантів – ГК та багатоатомного спирту – виявилася доречною при ін'єкційному методі введення гіалуронових препаратів – як біоревіталізаторів, так і філерів, і сьогодні на ринку вже є подібні комбінації. Як приклад назвемо препарати: Glytone (ГК + манітол) (Merz, Німеччина); Juvederm Hydrate (ГК + манітол) (Allergan, США); Stylage Hydro (ГК + манітол) та Stylage HydroMAX (ГК + сорбітол) (Vivacy, Франція).

Метод пролонгованої біоревіталізації характеризується тим, що:

- ефект наростає з часом після завершення курсу процедур за рахунок оптимізації обмінних процесів та відновлення фізіологічного середовища у тканині;
- створення гідрорезерву та підтримання внутрішнього об'єму шкіри стимулює вироблення ендогенної ГК;
- стимуляція клітин відбувається переважно опосередковано, тобто шляхом створення умов, у яких клітини нормально почуваються та функціонують; у зв'язку з цим відсутня ризик «зриву» адаптаційних процесів;
- відсутні побічні ефекти, пов'язані з імунними реакціями, оскільки високоочищена нативна гіалуронова кислота позбавлена видоспецифічності та при хорошому очищенні не може проявляти імуногенних властивостей;
- використовують комбіновану техніку введення (мікроін'єкції, мікропапули, лінійна, техніка «сітка»), що поєднує мезотерапевтичні прийоми та прийоми введення філерів.

3.4 . Біоревіталізація з «енергетичним акцентом»

Комбінація нативної ГК з речовинами, здатними безпосередньо впливати на енергетичні процеси в клітині, – це ще один напрямок розвитку методу біоревіталізації. Як приклад можна навести препарат Nuatural («Юрія-

Фарм», Україна), до складу якого поряд із високомолекулярною нативною ГК введено сукцинат натрію (1,6%).

Бурштинова кислота та її солі (сукцинати) відносяться до внутрішньоклітинних метаболітів. Янтарна кислота нетоксична і міститься у всіх тканинах та органах, будучи продуктом дихального циклу Кребса (цикл трикарбонових кислот). Біологічна роль янтарної кислоти багатогранна. Впливаючи на цикл Кребса, вона сприяє зниженню утворення пірувату і лактату, що з'являються в умовах кисневої недостатності (гіпоксія), переводячи енергетичний обмін більш економний шлях. Бурштинова кислота нормалізує рівень медіаторів запалення гістаміну та серотоніну, підвищує мікроциркуляцію в органах та тканинах без зміни системної гемодинаміки. Сукцинат, що вводиться ззовні, має помірну антигіпоксичну дію, покращуючи акцепцію циркулюючого кисню і підвищуючи стійкість клітин до гіпоксії. У процесі катаболізму бурштинової кислоти відбувається утилізація інших органічних кислот, що сприяє відновленню кислотно-лужного балансу та забезпечує профілактику розвитку запального ацидозу, наприклад, після надмірної інсоляції. Нормалізуюча дія сукцинату щодо клітинного енергетичного обміну показана в експериментальних дослідженнях на тваринах, що старіють. Що стосується шкіри, то сукцинат натрію при інтрадермальному введенні сприяє підвищенню пружності та еластичності шкіри, вирівнює кольори та текстури. Додавання сукцинату натрію посилює насамперед здатність препарату стимулювати метаболічні процеси та відновлювати мікроциркуляцію. У зв'язку з цим препарат особливо рекомендують для корекції рубцеваної тканини, в т.ч. стрій (у цьому випадку його вводять безпосередньо в рубець), а також ознак фото- та хроностаріння шкіри (внутрішньодермальне введення).

Для того щоб особливо наголосити на спрямованості препарату на підвищення енергетичного статусу дермального шару, його виробник запропонував назвати даний метод «редермалізації».

3.5 Препарати на основі ГК для біоревіталізації та мезотерапії: у чому різниця?

Окремо від препаратів для проведення процедури біоревіталізації виділяють гіалуронові препарати для мезотерапії, основна відмінність яких полягає в розмірі ГК (у мезотерапевтичних препаратах міститься нативна ГК з молекулярною масою до 1 млн Да - переважно в межах 300-700 кДа) та її концентрації (як правило, у мезопрепаратах вона нижча за 1%). Крім того, в мезопрепаратах ГК присутня не сама по собі, а в поєднанні з іншими інгредієнтами (мезококтейль) - амінокислотами, нуклеотидами, факторами росту, органічним кремнієм, вітамінами та ін.

«Мезотерапевтична» ГК швидше руйнується в шкірі, тому про пролонгованість її ефекту в плані створення гідрорезерву в дермальному матриці годі й говорити. Але й поставлені завдання цілком цілеспрямовані – подібні мезококтейлі освітлюють пігментні плями, зміцнюють стінки судин, впливають на процеси саловиділення тощо. Вони також становлять інтерес у профілактичних програмах і займають нішу «експрес-підтримки» шкіри за потреби нехай і короткого, але швидкого естетичного результату. Їхня нетривала присутність у тканині не дозволяє, однак, досягти помітної стимуляції фібробластів з подальшим зростанням їх функціональної активності.

Нагадаємо ще раз, що застосування будь-яких препаратів, що містять низькомолекулярні фрагменти ГК, а тому мають прозапальні властивості, неприпустимо за будь-яких ознак запалення в областях їх введення.

3.6 Біоревіталізація в косметологічних програмах: ключові та допоміжні ролі

3.6.1. Біоревіталізація та конституційний тип шкіри

Тип шкіри і, звичайно, її стан (що залежить не тільки від генетики, а й режиму догляду, загального стану здоров'я та способу життя) багато в чому визначають свідчення до біоревіталізованих процедур.

Пацієнти із зневодненою себодефіцитною шкірою є головними кандидатами на процедури біоревіталізації. Саме вони звертаються до косметологів у дуже молодому віці і, незважаючи на енергійний догляд (навіть професійний), скаржаться на сухість і нерідко на чутливість шкіри, аж до очищення водою. Ця група пацієнтів, ще не досягнувши тридцятиліття, може потребувати як епізодичних одиничних процедур мезотерапії та біоревіталізації, так і повноцінних терапевтичних біоревіталізуючих курсів.

Пацієнти із себодефіцитною шкірою без симптомів зневодненості та сухості – це другий ешелон кандидатів. При даному типі шкіри пацієнтам довше вдається обходитися без ін'єкційних процедур, обмежуючись ефективним домашнім та професійним доглядом. Проте після 30-35 років їм показано профілактичні курси біоревіталізації.

Далі йдуть пацієнти з жирною та сухою шкірою (стан, званий сухою себореєю). З незрозумілих причин цей тип шкіри рідко діагностують правильно. Пацієнти, відчуваючи дискомфорт від лущення і відчуття стягування шкіри при вмиванні, доглядають неї як себодефіцитну: використовують жирні засоби, що щедро очищають, щедро живлять шкіру і тим самим все більше порушують її бар'єрні властивості. Саме у таких випадках густа себорея ускладнюється вугровою хворобою. Біоревіталізація, що проводиться поза загостренням вугрової хвороби, показана цим пацієнтам як допоміжна терапія у комплексних програмах. Завдяки біоревіталізації вони позбавляються сухості та лущення шкіри, а рецидиви та інтенсивність висипань стають рідше. Для цих пацієнтів - крім основної терапії вугрової хвороби - дуже важливим є правильне очищення з виключенням «поживного» догляду з вмістом важких жирних компонентів, що імітують дію шкірного сала. Допустимо використання лише тих ліпідів, які входять до складу міжклітинного ліпідного бар'єру, - керамідів, холестерину, незамінних жирних кислот (лінолевої, ліноленової). З іншого боку, їм слід виключити лужне мило, що завдає шкоди ліпідному бар'єру. Найкраще очищати шкіру легкими міцелярними розчинами, що не містять спирту, ПАВ та збалансованими по рН.

Пацієнти з жирною, але зволоженою шкірою з нормальним тонусом (у яких і вологи у всіх шарах шкіри, і шкірного сала з надлишком), які вміють правильно очищати та тонізувати шкіру, зазвичай не вимагають екзогенного поповнення власного гіалуронового запасу до «перехідного» періоду в 35- 45 років. Цим пацієнтам до 35 років слід лише епізодично рекомендувати ефір ГК (без попереднього курсу нативної високомолекулярної ГК), який «підсушує» шкіру та помітно покращує естетичну картину. Однак з часом, у міру наростання вікового естрогенового дефіциту, виникає потреба у повноцінних курсах біоревіталізації. Особливо добре ці пацієнти відгукуються на комбіновані процедури з одночасним (в один сеанс) введенням нативної ГК та її ефіру. Відповідно до віку зростатиме і кількість процедур, і частота курсів процедур, і частота процедур, що підтримують, що, однак, справедливо для вікових пацієнтів з будь-яким типом шкіри.

Щасливі володарі нормальної шкіри (тобто з нормальним саловиділенням, рівнем гідратації рогового шару та гарним тургором) при правильному догляді за шкірою та здоровому способі життя рідко потребують об'ємних курсів біоревіталізації до 35-40 років. Біоревіталізуючі процедури одинично або короткими курсами можна рекомендувати їм у комбінації з легкими пілінгами, а також перед далекими перельотами, поїздками до спекотних країн або після них, при стресах і перевтомі, тобто. як профілактичний або відновлюючий захід.

3.6.2 Біоревіталізація та вік

Естроген є регуляторами синтезу ГК. Прогресуючий дефіцит естрогенів, що неминуче формується з віком, впливає на функціональну активність фібробластів, у зв'язку з чим відбувається поступове зменшення концентрації вільної (не пов'язаної з білками) ГК. Невільна, пов'язана з гіалатгеринами (так називаються білки, що зв'язують ГК; до них відносяться і трансмембранні клітинні рецептори, про які йшлося вище, а також позаклітинні білки, присутні у позаклітинному матриксі) ГК має знижену біодоступність. Частка пов'язаної

ГК з віком зростає і у дорослих чоловіків та жінок досягає в середньому 23% (порівняємо з 7% у плода). Разом з тим змінюється і звична топографія ГК: її стає все менше в сосочковій дермі за рахунок переміщення в глибокі шари шкіри.

Що стосується епідермісу, то тут таких драматичних змін у змісті та локалізації ГК не спостерігається, хоча вікове зниження обміну речовин та швидкості оновлення клітинного складу епідермісу може позначатися і на звороті ГК у цьому шарі шкірної тканини, і на роботі водорегулюючих систем. Крім того, вільної ГК в епідермісі в принципі вкрай мало (з огляду на те, що клітини розташовані дуже близько одна до одної), а перицелюлярна оболонка в будь-якому випадку присутня.

Серйозні зміни в якісному та кількісному складі дермального матриксу з погіршенням умов мікрооточення негативно впливають на проліферативну та синтетичну активність фібробластів. Порочне коло замикається, і гомеостаз встановлюється на іншому, нижчому (насамперед з погляду регенераторного потенціалу) рівні. У шкірній тканині формуються гіпс- та атрофічні процеси, що є ознаками старіння шкіри.

Реструктуризації дермального матриксу шкіри за допомогою біоревіталізації можна досягти, наблизивши вміст вільної ГК у дермі до його «молодого» рівня. Однак епізодичного екзогенного вливання ГК недостатньо. Лише повноцінним курсом процедур (тривалістю щонайменше 2 міс). «Обслуживши» популяцію хоча б з двох поколінь фібробластів, можна розраховувати на значну морфологічну перебудову тканини, що характеризується нормальним кругообігом ендогенної ГК. Потрібно мати на увазі, що з часом необхідно буде збільшити кількість процедур в інтенсивному курсі, а інтервали між підтримуючими процедурами з часом скорочуватимуться. Важливо, однак, не намагатися збільшувати обсяг біоревіталізатора, що одномоментно вводиться, на одну зону, враховуючи схильність вікових тканин до застою. Іншими словами, краще провести більше сеансів, ніж перевантажити шкіру в один сеанс. Вікова шкіра нерідко вдячно

відгукується на одночасне введення нативної ГК та її ефірної версії, що дозволяє коригувати пастозність тканин.

Перспективним вирішенням вікових проблем стає поява комбінованих курсів процедур, комбіноване введення філлера та біоревіталізатора в одну процедуру, а також застосування гібридних препаратів.

3.6.3 Біоревіталізація та гендер

Чоловіча шкіра певних конституційних типів також потребує біоревіталізації, але вікові зміни в ній відбуваються не так стрибкоподібно, як у жінок, а більш плавно.

Практичний досвід використання різних форм гіалуронових біоревіталізаторів показує, що для чоловіків ефективнішими виявляються процедури з одночасним (в одній процедурі) застосуванням препаратів нативної та ефірної форм: подібне поєднання дозволяє досягти гарного результату та скоротити кількість відвідувань, що важливо для пацієнта-чоловіка.

Що стосується будь-яких гендерних відмінностей при використанні біоревіталізації з антиоксидантами, то нам не траплялися повідомлення на цю тему.

Пацієнткам репродуктивного віку потрібна синхронізація курсу біоревіталізуючих процедур із менструальним циклом. Оскільки біологічні ефекти екзогенної високомолекулярної ГК та власних естрогенів багато в чому близькі, логічно враховувати циклічні коливання рівня естрогенів, щоб використовувати можливі синергічні ефекти одразу двох стимулюючих факторів на фібробласти. Пригадаємо, що з введенні нативної ДК продуктивна стимуляція фібробластів посідає 5-14-й дні від дня проведення процедури. Відповідно потрібно, щоб у ці дні рівень естрогенів був максимальним. Поєднуємо дні естрогенового піку (з 10-го по 15-й дні циклу) та період найактивнішої роботи біоревіталізатора: найкращим часом для проведення біоревіталізації будуть з 7-го по 9-й дні циклу.

3.6.4. Біоревіталізація у профілактиці та корекції фотостаріння

Про користь та шкоду ультрафіолету для організму людини йдеться багато. Насправді, небезпечне передозування УФ-опромінення, у невеликій дозі ультрафіолет життєво необхідний.

Шкіра виступає в ролі головного фотозахисного екрану, і її можливості в цій якості визначаються генетично детермінованою здатністю виробляти меланін, віком і загальним станом здоров'я.

Косметологам найчастіше доводиться мати справу з хронічним фотоушкодженням шкіри, пов'язаним із тривалим та частим перебуванням на сонці (або в солярії), та ліквідувати характерні симптоми фотостаріння (передчасне старіння шкіри внаслідок хронічного фотоушкодження).

Справжнім «криком про допомогу» є поява замість рівномірної засмаги ділянок гіперпігментації, актинічного кератозу, а згодом – посилення судинного малюнка з формуванням телеангієктазій, прогресуюча атрофічна дегенерація шкіри зі зростанням схильності до новоутворень, у т.ч. злоякісним. У подібній ситуації без відмови пацієнта від «сонячного насильства» над шкірою будь-які лікувальні та корекційні заходи будуть малоефективними.

Мабуть, біоревіталізація у профілактиці та корекції симптомів фотопошкодження та фотостаріння – одна з найбезальтернативніших процедур, і ось чому. Пошкодження ядерного апарату клітин епідермісу та дерми, дезорганізація позаклітинного матриксу та зниження імунного статусу шкіри та її реституційного потенціалу – результат надто великого ультрафіолетового навантаження на шкіру. Виникає гостра необхідність у блокуванні окислювального стресу та регенерації пошкоджених тканин із відтворенням оптимального мікрооточення для клітин. З усім цим може впоратися нативна високомолекулярна ГК з її антиоксидантними та протизапальними властивостями.

У профілактичних цілях зміцнення резистентності шкіри до УФ випромінювання можна використовувати як біоревіталізатор на основі

нативної високомолекулярної ГК, так і її ефір або їх комбінацію, але при цьому обов'язково врахувати катаболічні відмінності різних гіалуронових форм, щоб підібрати правильні терміни введення. Так, у разі застосування біоревіталізатора на основі нативної високомолекулярної ГК до передбачуваного виходу на активне сонце у пацієнта має бути близько тижня-півтора. Якщо застосовується ефір високомолекулярної ГК, який катаболізується повільніше, інтервал має бути не менше двох – двох з половиною тижнів. У випадках комбінації нативної високомолекулярної ГК та її ефіру буде достатньо 10 днів.

Що стосується препаратів, антиокислювальні властивості яких посилені додатковим антиоксидантом (манітол або сорбітол), то їх особливо можна рекомендувати для світлої шкіри, яка погано виробляє пігмент, зате швидко червоніє під сонячними променями.

3.6.5 Біоревіталізація та корекція гіперпігментації

Гіперпігментація – одна з найпоширеніших естетичних проблем. Вона може супроводжувати ендокринну патологію та сигналізувати про порушення обміну речовин, проте до косметологів звертаються, як правило, з актинічною, віковою, післязапальною або посттравматичною гіперпігментацією.

При епідермальній локалізації пігментних плям завдання вирішується швидше та легше за допомогою поверхневого (поверхнево-серединного) пілінгу. Дермальна гіперпігментація коригується важче і довше, оскільки деструктивний вплив на шкірну тканину буде більш серйозним (середній або навіть серединно-глибокий пілінг, лазерний і фотовплив, щоб «дістатись» до глибоко лежачого пігменту), а значить, запалення неминуче на жаль, ряд запальних мідь стимулює активність меланоцитів з вироблення меланіну, у результаті виходить замкнене коло.

Чи можна «підстелити соломку» для виключення гіперактивності у відповідь меланоцитів? Виявляється, біоревіталізатор на основі нативної ГК цілком може стати такою чудовою страховою соломкою. Алгоритм введення

біоревіталізатора завжди узгоджується з пілінговим, лазерним або фотовпливом і обов'язково як випереджає (за 10-14 днів), так і завершує (відразу після відновлення рогового шару) його.

3.6.6. Біоревіталізація в терапії вугрової хвороби

Вугрова хвороба - поліетиологічне захворювання, що безпосередньо залежить від характеру секреції сальних залоз. Головним преморбідним фоном для акне є конституційно себорейна шкіра, особливо себорейна шкіра зневоднена (густа себорея).

З порушенням евакуації сального секрету (при густій себорейній шкірі він набуває досить щільної консистенції), зміною якісного складу шкірного сала та ретенційного гіперкератозу створюються умови для гіперколонізації сальних залоз анаеробною флорою та розвитку перифолікулярного запалення. Супутнє зниження рівня гідратації рогового шару погіршує бар'єрні властивості шкіри та, як наслідок, призводить до погіршення її антиоксидантного та імунного статусу.

Етіопатогенез вугрової хвороби в різних стадіях захворювання має свої особливості, тому включення до лікувальних заходів біоревіталізації має виходити з поточної клінічної картини. Очевидно, що прозапальні потенції низькомолекулярної ГК негативно вплинуть протягом вугрової хвороби в стадії загострення. Введення високомолекулярних біоревіталізаторів також не можна однозначно розцінювати як сприятливе, оскільки кінцевим продуктом їхнього катаболізму є ті ж низькомолекулярні фрагменти. Під час загострення вугрової хвороби на перший план виступають основні напрямки лікування (протизапальні препарати, антибіотики, кератолітики тощо), але ніяк не ін'єкційні гіалуронові біоревіталізатори.

Діаметрально протилежна тактика під час ремісії: саме біоревіталізації має відводитися роль превентивного лікування, т.к. нативна ГК сприятиме створенню умов для фізіологічної регенерації, профілактики застійних плям, гіперпігментації та постакнетичних рубців.

3.6.7 Біоревіталізація в терапії ксерозу

Ксероз (або драматична сухість шкіри) - це стан шкіри, що характеризується зменшенням рівня вологи в роговому шарі внаслідок порушення його бар'єрних структур. Ксероз може супроводжувати ряд шкірних патологій, у патогенезі яких центральну роль займають генетично детерміновані структурні порушення епідермального бар'єру (наприклад, atopічний дерматит, іхтіоз, псоріаз), розвиватися на тлі порушення обміну речовин, гормональних змін (в т.ч. та вікових), внаслідок незбалансованого харчування тощо.

Біоревіталізація, як, втім, та інші інвазивні ін'єкційні процедури, що провокують запальну реакцію, протипоказана пацієнтам з вродженим слабким шкірним бар'єром (атопічний дерматит, іхтіоз, псоріаз) - у їх випадку корекційне лікування базується на підтримці та зміцненні рогів. коштів. Однак при інших варіантах ксерозу біоревіталізація може виявитися дуже доречною.

Йдеться насамперед про пацієнтів із конституційно себодефіцитною сухою шкірою. Їх – крім сухості, почуття стягнутості, лущення – нерідко турбує підвищена чутливість шкіри до косметичних засобів і навіть простої води. Біоревіталізуючі процедури допоможуть пом'якшити неприємні відчуття, оздоровити шкіру, запобігти появі симптомів передчасного старіння.

Друга група пацієнтів – це жінки менопаузального та постменопаузального віку, у яких інволюційні зміни неминуче позначаються на якісних характеристиках шкіри. Біоревіталізацію в цих випадках можна застосовувати в інтенсивних комбінованих курсах, починаючи з біоревіталізуючих процедур і приєднуючи надалі коригуюче контурування за допомогою дермальних філерів.

При терапії ксерозу завжди потрібні курсові та підтримуючі процедури, на які пацієнти, як правило, охоче повертаються, хоча б одного разу відчувши результат у вигляді почуття комфорту від нормально зволоженої, м'якої та пластичної шкіри.

3.6.8 Біоревіталізація та зональні проблеми

Зональні проблеми часто виникають задовго до погіршення загальної естетичної картини. Вони торкаються в першу чергу області з найбільш тонкою, позбавленої опорного підшкірно-жирового шару і великої кількості сальних залоз шкірою, а також області з вираженою мімичною активністю. Це періорбітальна область, передня поверхня шиї, періоральна область, зморшки посмішки та сміху, зона декольте, внутрішні поверхні рук. Часто зі скаргами на зональні проблеми у сфері молочних залоз звертаються молоді мами після завершення лактації. Це хороші кандидати на проведення біоревіталізації, оскільки вони перебувають у квітучому віці з активним гормональним та метаболічним «фоном». Їхня шкіра чудово відгукується на позитивну стимуляцію, і вже після другої-третьої процедури помітний результат.

Біоревіталізатор і курс процедур підбираються за типом шкіри і розв'язуваної задачі. Необхідно бути обережними при роботі в періорбітальній ділянці, де надлишок нативної високомолекулярної ГК не завжди бажаний як джерело ризику надмірної гідратації тонких тканин та розвитку набрякості. Тому якщо періорбітальна область потребує інтенсивної терапії, то делікатна підготовка невеликою кількістю нативної високомолекулярної ГК на першій процедурі та застосування ефіру ГК на наступних процедурах набагато краще.

3.6.9 Біоревіталізація у пацієнтів з полівалентною алергією

Клінічний досвід («Лілея», Новосибірськ) щодо роботи з пацієнтами з полівалентною сенсibiliзацією дозволив розробити комбінований курс на основі гомеопатичних препаратів (Made та Reducel), комплексних антигомтоксичних препаратів (Heel) з біоревіталізацією. Стартове проведення курсу з 5-10 сеансів мезотерапії зазначеними препаратами та подальша курсова біоревіталізація нативної ГК (lal-System) дозволили отримати хороші естетичні результати без алергічних реакцій.

3.6.10. Біоревіталізація в терапії рубців та стрій

Клінічний досвід (Е. Тубініс) дозволяє рекомендувати включення в терапію післяопікових рубців (без ознак гіпертрофії або келоїдизації!) Біоревіталізатори на основі високомолекулярної нативної ГК. Терміни призначення залежить від ступеня опіку (насамперед від глибини). Зазвичай це не раніше 2-го і не пізніше 12-го тижня після термічної травми. Біоревіталізація дозволяє прискорити загоєння та мінімізувати ймовірність формування атрофічного рубця.

Для корекції вже сформованих рубців та стрій можна використовувати комбіновані препарати «високомолекулярна ГК + сукцинат», які, згідно з наявними на сьогодні даними, крім створення комфортного середовища для фібробластів стимулюють у них енергетичні процеси, що позитивно позначається на фізіологічній активності клітин.

3.6.11. Біоревіталізація в терапії atopічного дерматиту

Пацієнти з atopічним дерматитом рідко звертаються до лікарів естетичної практики із проблемою atopії. Вони приходять за естетичними процедурами, навіть не підозрюючи, наскільки патогенетично обґрунтованим методом терапії їхньої основної дерматологічної патології ми маємо. клінічна практика довела високу ефективність класичних біоревіталізаторів (lal-System та його аналоги) у лікуванні та мінімізації епізодів загострень. Незважаючи на найбільшу значущість у патогенезі atopічного дерматиту імунопатологічних реакцій на основі гіперчутливості уповільненого типу та хронічного імунного запалення з лімфогістіоцитарною реакцією навколо судин дерми. Необхідно пам'ятати і про неспроможність місцевих імунних захисних функцій шкіри та місцевого імунітету шкіри.

Враховуючи не тільки відсутність достатньої вологоємності шкіри у цих пацієнтів, а й драматичне зниження здатності вологоутримувати її, стає очевидною необхідність як топічної зовнішньої терапії, що перешкоджає трансепідермальній втраті води, так і регулярна гіалуронотерапія.

Як правило, виділяють 5 клініко-морфологічних форм atopічного дерматиту: ексудативна, еритематозно-сквамозна, еритематозно сквамозна з ліхеніфікацією, ліхеноїдна, прurigіноена. Зрозуміло, не слід проводити терапію пацієнтам у період загострень, особливо при ексудативній та еритематозно-сквамозній формах захворювання.

У період ремісії єдиною складністю в терапії atopічного дерматиту виявляється необхідність у топічній анестезії, на яку реактивна шкіра цих пацієнтів може вкрай несприятливо відповісти. На жаль, шкіра може погано переносити та холододу анестезію. Для пацієнтів з достатнім рівнем больового порога ін'єкція біоревіталізму без попередньої анестезії може бути цілком переносимою, особливо після проведення лікарської бесіди. Вже після першої процедури біоревіталізації стан шкіри покращується. У комбінації із зовнішньою терапією можна розраховувати на тривалу ремісію і навіть на лікування цієї серйозної дерматологічної патології.

Курси процедур для цих пацієнтів повинні бути тривалими та регулярними: 5-8 процедур з інтервалом 2 тижні. Хорошим критерієм для переходу на підтримуючу терапію – 1 раз на 1,5-2 міс – є переносимість пацієнтом вмивання водою кімнатної температури та можливість користуватися доглядовими засобами лише вранці та ввечері.

3.6.12. Біоревіталізація в терапії хейліту та реабілітації пацієнтів після перманентного макіяжу

Хейліт як самостійна патологія і як симптом, що супроводжує періоральний дерматит, може бути показанням для проведення процедур біоревіталізації в період поза загостренням.

У реабілітації пацієнтів після процедури перманентного макіяжу біоревіталізація також виявилася корисною. Вона може застосовуватися відразу після повного загоєння та очищення тканин від скоринок.

У всіх перелічених випадках пріоритетним є біоревіталізатор з нативною ГК, а чи не її ефір, т.к. тканини потрібне швидке зволоження та регенерація.

Біоревіталізатор вводять лінійно або папульно в контур та/або червону облямівку губ. Обсяг витрачається виключно на періоральну ділянку, включаючи червону облямівку губ, препарату становить не менше 0,6-1 мл біоревіталізатора за 1 процедуру. Не можна розглядати біоревіталізацію як єдиний метод терапії періорального дерматиту, проте досвід показує помітне зниження частоти загострень у пацієнтів, які отримують біоревіталізуючі курси з ГК. Іноді достатньо однієї процедури, але може знадобитися і лікувальний курс із 4-8 процедур у пацієнтів, які скаржаться на тривалу та виражену сухість губ після естетичної дермопідментатації або при хейліті та періоральному дерматиті.

3.6.13. Армування біоревіталізуючими препаратами

Це напрямок, що емпірично виник з появою ефірного біоревіталізатора. Лінійне «прошивання» тканин шкіри перпендикулярно зморшкам, складкам та вектору гравітації, настільки популярне при введенні філерів низької та середньої щільності, дає хороші результати у пацієнтів молодого та середнього віку та при проведенні процедури біоревіталізації. Найбільш ефективним є застосування в рамках однієї процедури біоревіталізаторів на основі нативної ГК та її ефіру.

3.7. Комбінація біоревіталізації з іншими естетичними процедурами

Зважаючи на більш ніж 10-річний досвід застосування біоревіталізації, сьогодні важко уявити метод естетичної медицини, який при дотриманні відповідних умов не міг би поєднуватися з нею.

Поширеними комбінаціями, що витримали випробування практикою та часом, є такі: «біоревіталізація + ботулінотерапія», «біоревіталізація + піпінг». Зупинимося на них докладніше.

3.7.1. Біоревіталізація та ботулінотерапія обґрунтування

Головне у підборі адекватної терапії при зверненні пацієнтів зі скаргами

на зморшки – встановити генез цих зморшок. Причиною формування кінетичних зморшок є надмірна активність та/або підвищений тонус м'язів обличчя. Такі зморшки з'являються навіть у дуже молодих пацієнтів. При цьому конституційний тип та стан шкіри можуть мати лише другорядне значення, адже м'язові зморшки формуються і у пацієнтів і нормальної, із себорейною шкірою.

Нерідко ми бачимо зморшки на обличчях, які не схильні до гіперактивної міміки, або в тих областях особи, які безпосередньо не пов'язані з підвищеною м'язовою активністю. У цих випадках саме конституційний тип шкіри пацієнта – себодефіцитний та зневоднений – разом з явищами фотостаріння найбільше «винний» у формуванні зморшок. Тут біоревіталізація є, безумовно, пріоритетним методом корекції зморшок, які мало або зовсім не пов'язані з мімікою і мають атонічний та/або т.зв. постуральний генез. Постуральні зморшки (від англ. posture - положення, поза) виникають у зв'язку зі звичним становищем тіла під час сну та пов'язані зі зміщенням шкіри та тиском на неї у певній позі.

Патогенетично обґрунтованими для корекції тих чи інших типів зморшок будуть різні методики, але значно частіше ми спостерігаємо об'єктивну картину з комбінованим генезом зморшок або з одночасною присутністю в різних областях обличчя зморшок різного походження – м'язового та атонічного. Ботулінотерапія - ефективна етіопатогенетична терапія кінетичних зморшок обличчя, а біоревіталізація - фізіологічна профілактика та корекція фотостаріння шкіри, разом ці методи становлять чудовий тандем для проведення поєднаної протизморшки. Така комбінація тим більше показана пацієнтам з конституційно-себодефіцитною, зневодненою шкірою у поєднанні з активним м'язовим стереотипом.

Критерії відбору пацієнтів на комбінований курс

Наявність ознак сухості рогового шару (поверхневі зморшки, зморшкувата сіточка), зневодненості дермальної тканини (атонія шкірної тканини, що супроводжується зниженням тургору, в'ялістю шкіри, наявністю

середньоглибоких зморшок та заломів) та/або постуральних зморшок у поєднанні з мімічними зморшками. Зауважимо, що пацієнти з конституційно себодефіцитною, зневодненою шкірою, які мають активний мімічний стереотип, потребують застосування комбінованої терапії в молодшому віці.

Критерії виключення

За відсутності зморшок мімічного генезу проведення ботулінотерапії є недоцільним.

Біоревіталізація у молодих пацієнтів за відсутності ознак зневоднення, атонії, фотоушкодження також є недоцільною.

Побудова корекційного курсу

Поєднання двох методів – біоревіталізації та ботулінотерапії – в рамках однієї процедури вкрай небажано, що пов'язано з фармакологічною специфікою препаратів.

Ботулінотерапія викликає хімічну денервацію м'язів та їх наступну стійку релаксацію. Внаслідок цього м'язи перестають робити свій внесок у дренаж м'яких тканин обличчя та шкіри в тому числі. При одночасної ботулінотерапії та біоревіталізації із введенням у шкіру гідрофільного матеріалу (яким гіалуронові біоревіталізатори і є) існує ризик формування транзиторної набрякості, особливо він великий у періорбітальній ділянці. Тому головна умова розумного поєднання двох методів - дотримання інтервалів, що рекомендуються між процедурами.

Ботулінотерапію краще проводити після закінчення курсу біоревіталізації. Ботулотоксин типу А (БТА) вводять через 2-3 тижні, якщо ж остання або кілька останніх процедур біоревіталізації були проведені з препаратом ефіру ГК (наприклад, Ial-System ACP) або з препаратами нативної ГК, доповненими антиоксидантом манітолом (наприклад, Juvederm Hydrate , Glytone, Stylage Hydro), ботулінотерапія призначається через 3-4 тижні. Дотримання таких інтервалів між процедурами біоревіталізації та ботулінотерапії дозволяє уникнути несприятливих явищ у будь-якій області обличчя або шиї.

Найменші інтервали між процедурами (близько тижня) допустимі при проведенні мезоботулінотерапії, яка передбачає використання малих доз БТА. Які дози БТА можна в даному контексті вважати малими? Для порівняння, якщо при проведенні класичної ботулінотерапії в періорбітальну ділянку в середньому вводять 15-25 ОД Ботокса або Лантокса або 30-60 ОД Диспорту, то при проведенні мезоботулінотерапії - лише 5-10 та 10-20 ОД на парну область відповідно. Такі мінімальні (в 2,5-3 рази менше класичних) дози БТА, що вводяться внутрішньошкірно, не змінюють ні скорочувальної здатності м'язів, ні дренажу тканин, що обслуговуються ними. Отже, і ймовірність розвитку набрякості зводиться до мінімуму.

Чи можливе повторення курсу біоревіталізації або окремих підтримуючих процедур після проведення ботулінотерапії? Так, але з певними застереженнями. Немає підстав турбуватися щодо скорочення тривалості результату від ботулінотерапії: при введенні біоревіталізаторів, що мають гелеву консистенцію, не використовується техніка напшажу, що має, як відомо, виражену нейростимулюючу дію. Імовірність прискорення ефекту спрутинга та скорочення тривалості корекції ботулінічним токсином мала. Ризик розвитку застійних явищ, пов'язаний із зниженням дренажних функцій м'язових скорочень та гідрофільністю препаратів гіалуронової кислоти, зберігається тим менше, чим більше часу минає після процедури ботулінотерапії. Так, при введенні препаратів-біоревіталізаторів на вильоті міорелаксуючого ефекту БТА (через 3-4 місяці) ризик набрякості вже відсутній, оскільки згодом відбувається компенсаторний перерозподіл активності м'язів та поступове відновлення їх фізіологічної дренажної функції.

Таким чином, побудова курсу біоревіталізації у комбінації з ботулінотерапією має лише одну умову – достатні інтервали між процедурами.

Можливі побічні ефекти

При занадто коротких інтервалах між сеансами біоревіталізації та ботулінотерапії (менше 2 тижнів) можливий розвиток пастозності або

набряклості шкіри. У разі розвитку подібних побічних ефектів пацієнту рекомендують обмежити вечірній прийом надлишкової рідини (що нерідко буває вже достатньо для догляду пастозності) та призначають процедури мануального або апаратного (наприклад, мікрострумового) лімфодренажу. Цілком достатньо 3-5 процедур для усунення транзиторної набряклості.

Однак одночасно з дренажем рідини прискорюється і виведення біоревіталізатора із тканин. Такий ефект «шлюзу» вкрай небажаний, оскільки зменшує ефективність курсу біоревіталізації. Дотримання необхідних інтервалів між процедурами – найкраща профілактика небажаних явищ комбінованої терапії.

Результат комплексної терапії

За рахунок впливу на різні етіопатогенетичні механізми передчасного старіння шкіри та синергії двох методик при використанні комбінованої терапії вдається отримати більш тривалий результат. Ін'єкції БТА за рахунок стійкої міорелаксації створюють мімічний спокій та забезпечують вирівнювання рельєфу шкіри, а біоревіталізація із введенням гіалуронової кислоти із збереженою нативною структурою сприяє оздоровленню шкіри, підвищенню її регенераторного потенціалу. Результатом буде не лише корекція зморшок та підвищення якісних характеристик та здоров'я шкіри, а й профілактика її інволюційних змін.

3.7.2. Біоревіталізація та негативно стимулюючі впливи (хімічний пілінг, механічна дермабразія, лазерне та фотоомолодження, RF-терапія тощо)

Обґрунтування проведення

У разі ми можемо розглядати разом всю групу негативно стимулюючих методів, оскільки ключовим тут буде факт ушкодження. Не настільки принципово, «хто» виступає як ушкоджуючий агент - хімічний, механічний або фізичний фактор: будь-яке пошкодження запускає універсальний механізм

у відповідь запалення і подальшого відновлення.

Важливим є «розмах, руйнувань, тобто. глибина і площа ушкодження, і відповідність цього «розмаху» фізіологічним адаптаційним ресурсам шкіри та організму. Дуже важливо також, чи є цілісність епідермісу. Якщо передбачається його порушення (особливо повний епідермоліз!), то необхідність у призначенні біоревіталізації як профілактики побічних ефектів і в рамках реабілітаційної програми зростає на порядок і потребує особливого розрахунку термінів процедур та обсягів біоревіталізатора, що вводиться.

Завданнями, поставленими перед шкідливим впливом, можуть бути усунення гіперкератозу, постакне, поліпшення рельєфу та текстури шкіри, омолодження шкіри, деструкція судинних мальформацій, усунення гіперпігментації та освітлення шкіри.

Критерії відбору пацієнтів на комбінований курс

Попередня підготовка шкіри до деструктивного впливу потрібна всім пацієнтам (за винятком тих, кому процедура біоревіталізації протипоказана). Позитивна стимуляція підвищить адаптаційні можливості шкірної тканини та її реституційний потенціал, що не просто полегшить загоєння, а спрямує його в потрібний бік, забезпечивши якісне відновлення шкіри.

Чим ризикованіший пошкодження та/або гірший стан шкіри пацієнта та загальний стан його здоров'я (в т.ч. гормональний та психологічний статус), тим важливіше правильно підготувати людину до негативної стимуляції та допомогти їй реабілітуватися після неї. Необхідно брати до уваги особливості способу життя – очевидно, що несприятлива екологічна обстановка та кліматичні умови, наявність шкідливих звичок, незбалансоване харчування, прийом деяких медикаментів – усі ці фактори однозначно не сприятимуть нормальному відновленню. Отже, біоревіталізація стане «рукою допомоги», яку шкіра прийме з вдячністю.

Критерії виключення

При проведенні курсу м'якого поверхневого пілінгу немає жорсткої

необхідності підключати біоревіталізації.

Реабілітаційних біоревіталісуючих процедур після негативної стимуляції рідше потребують молоді пацієнти та пацієнти середнього віку з відносно нормальною шкірою, які ведуть здоровий спосіб життя.

Протипоказання

Стандартні для ін'єкційного введення ГК.

Біоревіталізація нативної високомолекулярної ГК може бути протипоказана пацієнтам з вираженою пастозністю тканин обличчя.

Побудова корекційного курсу

Профілактична біоревіталісація доречна перед усіма шкідливими впливами:

- приблизно за 10-14 днів до основної процедури, якщо як біоревіталізатор виступає нативна ГК;
- за 14-21 день, якщо застосовується ефір ГК або біоревіталізатор з манітолом/сорбітолом.

У реабілітаційну програму біоревіталізація може включатися відразу після повної регенерації епідермісу (якщо процедура супроводжувалася його пошкодженням) і в короткі, а іноді й найближчі (на 2-3-й день) терміни після лазерних, фото- та RF-впливів, які «працюють» у глибших шарах шкіри без ушкодження або з мінімальним ушкодженням епідермального бар'єру.

Проведення ін'єкційної процедури біоревіталізації та апаратного впливу на шкіру в рамках однієї процедури не практикується.

Поєднання біоревіталізації та хімічної негативної стимуляції в рамках однієї процедури може проводитися, але з великою обережністю, і потребує дуже ретельного відбору пацієнтів. Найчастіше біоревіталізацію поєднують із фруктовими пілінгами. Так, А. Алессандріні (Італія) була запропонована методика, згідно з якою спочатку проводиться пілінг, що викликає невеликий тканинний набряк. Потім у шкіру вводять ефір ГК, при цьому постпілінговий набряк стає тим самим джерелом вологи для ефіру, яка дозволяє йому регідратувати в нативну ГК. Одночасно з цим набряк «анестезує» тканини і

дозволяє робити ін'єкції біоревіталізатора без звичайної аплікаційної анестезії.

Можливі побічні ефекти

У разі проведення пілінгу та біоревіталізації в рамках одного сеансу у пацієнтів з чутливою шкірою та слабкими бар'єрними структурами шкіри є висока ймовірність утворення гематом, хворобливості, подразнення шкіри. Енергійний післяпілінговий догляд (домашній та професійний) допоможе усунути подібні явища.

Результат комплексної терапії

Омолоджуючий ефект при поєднанні процедур негативної та позитивної стимуляції завжди яскравіший. При комбінації біоревіталізації з поверхневими гліколевими пілінгами синергія двох діючих початків – гліколевої та гіалуронової кислот – дозволяє отримати стійкий та багаторівневий терапевтичний ефект. Так, гліколева кислота усуває гіперкератоз, нормалізує кератинізацію епідермісу та вирівнює рельєф шкіри, прямо та опосередковано стимулює колагенез, через систему прозапальних цитокінів стимулює експресію рецепторів CD44, а значить, і синтез ендогенної ГК. Біоревіталізація, у свою чергу, через відтворення міжклітинного середовища покращує тонус шкіри та нормалізує її водний баланс, стимулює синтез ендогенних глікозаміногліканів та колагену.

Комбінація з гліколевим, трихлороцтовим або комбінованим серединними та середньо-глибокими пілінгами завжди передбачає біоревіталізуючу підготовку за 10-14 днів до пілінгу, якщо в якості біоревіталізатора виступає нативна ГК, і за 14-21 день, якщо застосовується ефір ГК або біоревіт або сорбітол). Оптимально вбудувати процедуру біоревіталізації в курс передпілінгової підготовки (яка завжди передбачається при проведенні серединних та середньоглибоких пілінгів) із зазначеними інтервалами. З такою ж передпілінговою підготовкою (поверхневі пілінги в концентрації, що наростає) в комбінації з біоревіталізацією рекомендується проводити і ретинолові пілінги. Результатом такої комплексної терапії є, перш

за все, підвищення безпеки пілінгу. Ретельно підготовлена до пошкодження шкіра легко переносить травму та якісно регенерує, що дає чудовий естетичний результат. Особливо важливою є така комбінована підготовка, іноді посилена двома і навіть трьома процедурами біоревіталізації, при лікуванні гіперпігментації (пілінгами, лазером або широкосмуговим імпульсним світлом). При лікуванні лентиго та мелази завжди є ризик рецидиву або навіть посилення інтенсивності пігментної плями, оскільки руйнування меланіну та меланосом не гарантує гальмування гіперактивності меланоцитів.

Комбінація біоревіталізації з фотоомолодженням та фракційним лазером - ще один ефективний омолоджуючий напрямок в естетичній медицині. Біоревіталізація дозволяє керувати запальною реакцією, спричиненою фототермолізом, створюючи фізіологічне середовище для регенерації тканин. Активна міграція макрофагів та фібробластів, синхронізація їх проліферативної та збільшення синтезуючої активності, що призводять до покращення тонусу, зволоженості та рельєфу шкіри, підвищення якісних характеристик та здоров'я шкірної тканини та профілактики її інволюційних змін, у т.ч. естетичного характеру – ось одночасно і мета, і результат подібної комбінації.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У кваліфікаційній роботі розглянуто питання молекулярно-біохімічних засад біоревіталізації та роль гіалуронової кислоти у шкірі;
2. Досліджено особливості застосування гіалуронової кислоти при біоревіталізації та мезотерапії,
3. Проведено аналіз застосування біоревіталізації в косметологічних програмах: профілактиці та корекції фотостаріння, корекція гіперпігментації, терапії вугрової хвороби, терапії ксерозу, терапії рубців та стрій, терапії atopічного дерматиту. Проаналізовано питання армування біоревіталізуючими препаратами, комбінація біоревіталізації з іншими естетичними процедурами (біоревіталізація та ботулінотерапія).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Balazs E.A. Viscoelastic properties of hyaluronan and its therapeutic use. In: Chemistry and Biology of Hyaluronan. Garg H.G., Hales C.A. (eds) 2004, Elsevier, Amsterdam.
2. Baspeyras M., Rouvrais C., Liegard I., Delalleau A., Ietellier S., Bacle I., Courrech I., Murat P., Mengeaud V., Schmitt A.M. Clinical and Biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based me- sotherapy product: a randomised control led study. Arch Dermatol Res 2013; 305 (8): 673-682.
3. Colella G., Vicidomini A., Soro V., Lanza A., Cirillo N. Molecular insights into the effects of sodium hyaluronate preparations in keratinocytes. Clin Exp Dermatol 2012; 37(5): 516-20.
4. Cooper C.A., Brown K.K., Meletis C.D., Zabriskie N. Inflammation and Hyaluronic Acid. Altemat Complement Ther 2008; 1(4-2): 78-84.
5. Cui X., Xu H., Zhou S., Zhao T., et al. Evaluation of angiogenic activities of hyaluronan oligosac- charides of defined minimumsize. life Sciences 2009; 85(15- 16): 5 73-5 77.
6. Dallara J.M. A prospective, noninterventional study of the treatment of the aging hand with Juve- derm Ultra 3 and Juvederm Hydrate. Aesthetic Plast Surg 2012; 36(4): 949-954.
7. Del Rosso J.Q., Leyden J.J., Thiboutot D., Webster G.F. Antiblotic use in acne vulgaris and ro- sacea: clinical considerations and reslstance issues of significance to dermatologists. Cutis 2008; 82(Suppl 2): 5-12.
8. Ferguson E.I., RobertsJ.L., Moseley R., etal. Evaluation ofthe physical and Biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments. IntJ Pharm 2011; 420(1): 84-92.
9. Gao F., Uu Y., He Y., et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. Matrix Biol 2010; 29(2): 107-116.
10. Hyaluronan and Scarring. In Chemistry and Biology of Hyaluronan. Garg H.G., Hales C.A. (eds) 2004, Elsevier, Amsterdam.

11. Jadin I., Bookbinder L.H., Frost G.I. A comprehensive model of hyaluronan turnover in the mouse. *Matrix Biol* 2012; 31(2): 81-89.
12. Iannitti T., Rottigni V., Torricelli F., Palmieri B. Combination therapy of hyaluronic acid meso-therapeutic injections and sclerotherapy for treatment of lower leg telangiectasia without major venous insufficiency: a preliminary clinical study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20(3): 326-330.
13. Laurino C., Palmieri B., Coacci A. Efficacy, safety, and tolerance of a new injection technique for high and low molecular weight hyaluronic acid hybrid complexes. *Eplasty* 2015; 15: e46.
14. Mahaan A.S., Pilling D., Gomer R.H. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially regulate human fibrocyte differentiation. *PLoS One* 2011; 6(10): e26078.
15. Matou-Nasri S., Gaffney J., Kumar S., Slevin M. Oligosaccharides of hyaluronan induce angiogenesis through distinct CD44 and RHAMM mediated signaling pathways involving Cdc2 and gamma-adducin. *IntJ Oncol* 2009; 35(4): 761-773.
16. Quan T., Wang F., Shao Y., Rittie L, Xia W., Orringer J.S., Voorhees JJ., Fisher GJ. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2013; 133(3): 658-667.
17. Safrankova B., Gajdova S., Kubala L. The potency of hyaluronan of different molecular weights in the stimulation of blood phagocytes. *Mediators of Inflammation* 2010; 2010: 380948.
18. Taieb M, Gay C, Sebban S, Secnazi P. Hyaluronic acid plus mannitol treatment for improved skin hydration and elasticity. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11(2): 87-92.
19. Ke C., Sun L, Qiao D., et al. Antioxidant activity of low molecular weight hyaluronic acid. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(9-10): 2670-2675.
20. Kamberov Y.G., Karlsson E.K., Kamberova G.L., Lieberman D.E., Sabeti P.C., Morgan B.A., Tablin C.J. A genetic basis of variation in eccrine sweat

gland and hairfollicle density. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Jul 20. [Epub ahead of print).

21. Kim B.J., Kim S.Y., Kwon T.R., Lee Y.H., Song Y.S. Platelet-rich plasma promoting hair growth in human hair follicle dermal papilla cells associated with VEGF and VEGFR-2. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1398.

22. Krause K., Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006; 25(1): 2-10.

23. Kure K., Isago T., Hirayama T. Changes in the sebaceous gland in patients with male pattern hair loss (androgenic alopecia). *J Cosmet Dermatol*. 2015 Jul 3. [Epub ahead of print].

24. Lavker R.M., Sun T.-T., Oshima H. et al. Hair follicle stem cells. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003; 8: 28-38.

25. Inui S., Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla. *J Dermatol Sci*. 2011; 61: 1-6.

26. Marofias O., Söchtig J., Ruiz Y., Phillips C., Carracedo A., Lareu M.V., Najafzadeh N., Esmailzade B., Dastan Imcheh M. Hair follicle stem cells: In vitro and in vivo neural differentiation. *World J Stem Cells*. 2015; 7(5): 866-872. Review.

27. Morris R.J., Potten C.S. Highly persistent label retaining cells in the hair follicles of the and their fate following induction of anagen. *J Invest Dermatol*. 1999; 112: 470-5.

28. Nixon A.J., Broad L, Saywell D.P., Pearson A.J. Transforming growth factor alpha immunoreactivity during induced hair follicle growth cycles in sheep and ferrets. *J Histochem Cytochem*. 1996; 4: 377-87.

29. Philpott M.P., Green M.R., Kealey T. Rat hair follicle growth in vitro. *Br J Dermatol*. 1992; 127: 600-7.

30. Ro B.1. Systemic growth factor treatment on the patients with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1400.

31. Schmidt D., Belser E., Zulli F. The FGF7 and Noggin genes are key targets to treat hair loss. *SOFW J*. 2013; 139: 18-22.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій

Кафедра косметології і ароматології

Ступінь вищої освіти магістер

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Технології парфумерно-косметичних засобів

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафедри
косметології і ароматології**

Олександр БАШУРА
«04» квітня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Анна ЧУБ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри»
керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна МАРТИНЮК, к. фарм. н., доцент,
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року №239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: розглянути питання структури волосся, фази росту та фізіологічні процеси, які впливають на стан волосся; провести аналіз методів ін'єкційних косметологічних процедур у трихології, таких як мікронідлінг, фракційна мезотерапія, фармакопунктура; провести аналіз препаратів та речовин, що використовуються для ін'єкційного введення.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисуноків - 4, таблиць - 2.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Тетяна МАРТИНЮК, доцент закладу вищої освіти кафедри косметології і аромології	04.04.2022	20.10.2022
2	Тетяна МАРТИНЮК, доцент закладу вищої освіти кафедри косметології і аромології	05.09.2022	08.11.2022
3	Тетяна МАРТИНЮК, доцент закладу вищої освіти кафедри косметології і аромології	10.10.2022	10.12.2022

7. Дата видачі завдання 04 квітня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень, 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень, 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад, 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	Грудень, 2022 – січень, 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Анна ЧУБ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Тетяна МАРТИНЮК

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
53.	Чуб Анна Ігорівна	Аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри	Analysis of skin revitalization and restructuring methods	доц. Мартинюк Т.В.	доц. Таран А.В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи керівника та рецензента.
З оригіналом згідно

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій _____

О.І. Набока



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 110834 від «27» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Чуб Анни Ігорівни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри / Analysis of skin revitalization and restructuring methods», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

17%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Анни ЧУБ

**на тему: «АНАЛІЗ МЕТОДІВ РЕВІТАЛІЗАЦІЇ І РЕСТРУКТУРИЗАЦІЇ
ШКІРИ»**

Актуальність теми. Сучасні методики відновлення молодості та краси дають можливість знову відчувати себе привабливими навіть без кардинальних втручань. Більш того, можна запобігти появи незворотних змін у своїй зовнішності. Біоревіталізація — це одна з таких методик. Процедура дозволяє відновити пружність та еластичність шкіри (в тому числі обличчя), нормалізувати її функції, покращити зовнішній вигляд. Гіалуронова кислота (гіалуронат) — це складний полімер органічного походження. Вона є головним компонентом синовіальної рідини (забезпечує в'язкість), входить до складу хрящів та шкіри, відповідаючи за їх відновлення. Також гіалуронат утримує вологу всередині тканин, стимулює синтез колагену та еластину. Людський організм здатен виробляти гіалуронову кислоту самостійно, але після 25 років процес уповільнюється. Це призводить до появи вікових змін, зокрема, втрачається пружність шкіри. Біоревіталізація — це процес введення штучно отриманого гіалуронату в глибокі шари дерми.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. За результатами виконання кваліфікаційної роботи було узагальнено та систематизовано інформаційний матеріал щодо методів ревіталізації і реструктуризації шкіри, що може бути використано при написанні навчально-методичного забезпечення кафедри косметології і аромології НФаУ.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник _____

доц. Тетяна МАРТИНЮК

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Анни ЧУБ

на тему: «АНАЛІЗ МЕТОДІВ РЕВІТАЛІЗАЦІЇ І
РЕСТРУКТУРИЗАЦІЇ ШКІРИ»

Актуальність теми. Сьогодні вже відомі багато процесів, що ведуть до появи певних ознак старіння, і знайдено засоби, здатні частково уповільнити або тимчасово заблокувати ці процеси. Існують також косметичні засоби та процедури, які можуть усунути або зробити менш помітними деякі ознаки старіння — зморшки, пігментні плями. Біоревіталізація - метод, що дозволяє повернути шкірі еластичність, пружність, здоровий колір та рівну текстуру, позбутись дрібних зморшок, зменшити вираженість глибоких зморшок. Крім того, біоревіталізація є ефективним методом лікування атрофічних рубців, розтяжок, постакне.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження: інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, систематизації, а також порівняння інформації.

Пропозиції автора по темі дослідження. У кваліфікаційній роботі розглянуто питання молекулярно-біохімічних засад біоревіталізації та роль гіалуронової кислоти у шкіри. Досліджено особливості застосування гіалуронової кислоти при біоревіталізації та мезотерапії. Проведено аналіз застосування біоревіталізації в косметологічних програмах: профілактиці та корекції фотостаріння, корекція гіперпігментації, терапії вугрової хвороби, терапії ксерозу, терапії рубців та стрій, терапії атопічного дерматиту. Проаналізовано питання армування біоревіталізуючими препаратами, комбінація біоревіталізації з іншими естетичними процедурами (біоревіталізація та ботулінотерапія).

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. За результатами виконання кваліфікаційної роботи було узагальнено та систематизовано інформаційний матеріал щодо методів ревіталізації і реструктуризації шкіри, що може бути використано при написанні навчально-методичного забезпечення кафедри косметології і аромології НФаУ.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент _____

доц. Андрій ТАРАН

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри косметології і ароматології НФаУ
№ 5 від 15 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Башура О.Г.

Секретар: доц. Мартинюк Т.В.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Башура О.Г., проф. Філіпцова О.В., доц. Кран О.С., доц. Мартинюк Т.В., доц. Шмелькова К.С., доц. Петровська Л.С., доц. Алмакаєв М.С., ас. Миргород В.С.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТПКЗс17(5,5з)-01а групи НФаУ 2023 року випуску

Анни ЧУБ

(прізвище, ім'я)

Науковий (-ві) керівник (-ки) доц. Тетяна МАРТИНЮК

Рецензент доц. Андрій ТАРАН

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу 01а групи Анну ЧУБ

(прізвище, ім'я)

на тему: «Аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр БАШУРА

Секретар

доцент

(підпис)

Тетяна МАРТИНЮК

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Анна ЧУБ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Технологія парфумерно-косметичних засобів на тему: «Аналіз методів ревіталізації і реструктуризації шкіри»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анна ЧУБ виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна МАРТИНЮК

«09» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анна ЧУБ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
Косметології і ароматології

Олександр БАШУРА

«15» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 09 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ / Наталія БЕЗДІТКО /