

Моисеенко А.А., Кутин Е.С., Кытко О.В.

ОПТИМАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ РАЗЛИЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Проведено экспериментальное исследование на модели возрастных изменений кожи у кроликов с целью сравнительной гистологической оценки влияния растворов гиалуроновой кислоты различной концентрации на морфофункциональное состояние кожи и стимуляцию неоколлагеногенеза. Результаты показали, что все исследуемые концентрации являются безопасными и не вызывают воспалительных или патологических реакций. Наибольшая стимуляция синтеза коллагена и активация фибробластов наблюдалась при использовании растворов с концентрацией 2,0% и 2,5%, с пиком эффективности через 2 месяца после инъекции. На основании отсутствия статистически значимых различий между концентрациями 2,0% и 2,5% наиболее оптимальной и экономически целесообразной для регулярного применения признана концентрация 2,0% с рекомендуемым интервалом между инъекциями 2–2,5 месяца.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, старение кожи, коллаген, фибробласты, anti-age терапия

Moiseenko A.A., Kutin E.S., Kytko O.V.

OPTIMAL USE OF HYALURONIC ACID SOLUTIONS OF VARIOUS CONCENTRATIONS TO CORRECT AGE-RELATED SKIN CHANGES

Abstract. An experimental study was conducted on a model of age-related skin changes in rabbits in order to compare the histological assessment of the effect of hyaluronic acid solutions of various concentrations on the morphofunctional state of the skin and stimulation of neocollagenogenesis. The results showed that all the concentrations studied were safe and did not cause inflammatory or pathological reactions. The greatest stimulation of collagen synthesis and fibroblast activation was observed when using solutions with concentrations of 2.0% and 2.5%, with peak efficacy 2 months after injection. Based on the absence of statistically significant differences between concentrations of 2.0% and 2.5%, a concentration of 2.0% with

a recommended interval between injections of 2-2.5 months was found to be the most optimal and economically feasible for regular use.

Keywords: hyaluronic acid, skin aging, collagen, fibroblasts, anti-age therapy

Актуальность. Старение кожи представляет собой сложный биологический процесс, характеризующийся снижением функциональной активности фибробластов, нарушением синтеза и деградацией коллагена и эластина, а также уменьшением содержания гиалуроновой кислоты в межклеточном матриксе. Эти изменения приводят к потере упругости, эластичности и влаги кожей, формированию морщин и провисаний [1]. В современной эстетической медицине для коррекции возрастных изменений широко применяются филлеры на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты (ГК) [2]. Однако, несмотря на их популярность, вопросы, связанные с оптимизацией концентрации препарата для максимальной стимуляции неоколлагеногенеза при сохранении высокого профиля безопасности, остаются предметом активных дискуссий. Таким образом, поиск и изучение наиболее эффективных концентраций ГК является актуальной задачей, направленной на повышение результативности anti-age терапии.

Цель: провести качественную и сравнительную гистологическую оценку влияния растворов ГК различной концентрации на морфофункциональное состояние кожи с признаками возрастных дегенеративных изменений в эксперименте на животных, а также определить оптимальную концентрацию препарата и интервал между инъекциями для стимуляции неоколлагеногенеза.

Материалы и методы. В качестве лабораторных животных использовались кролики породы «Советская шиншилла» возрастом 5 лет с выраженным дегенеративными изменениями кожи. Животные содержались в индивидуальных клетках в условиях с постоянным доступом к пище и воде, соблюдался периодический режим освещенности. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, выполнялось в строгом соответствии с Хельсинской декларации и нормативно-правовым актам. Все манипуляции с лабораторными животными после их седации.

В качестве материалов для инъекции использовались 3 раствора ГК с её концентрацией 1,5%, 2% и 2,5%. Введение геля производили однократно при помощи шприца подкожно в области спины в 4 зонах: контроль и 3 зоны с растворами разной концентрации ГК. Со спины кролика удаляли шерсть, область инъекции перед и после введения обрабатывали раствором антисептика. Подкожно формировали два образования: папулу и полоску,

состоящие из раствора ГК. Образования по контуру обводили красителем для дальнейшей идентификации места инъекции.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы по сроку вивисекции: 1 группа – через месяц после начала эксперимента, 2 группа – через 2 месяца, 3 группа – через 3 месяца. После вивисекции образцы кожи были гистологически исследованы. В рамках гистологического исследования были использованы стандартные методики окраски гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону [3].

Результаты. Все лабораторные животные дожили до вивисекции. За время проведения эксперимента не было зафиксировано воспалительных, инфекционных и иных патологических процессов, в том числе непосредственно в зоне введения препарата. Вес кроликов в ходе эксперимента практически не изменился и составил $5,2 \pm 0,3$ кг.

В 1 группе экспериментальных животных, образцы которых были исследованы через 1 месяц после введения препарата, кожа имела нормальное строение, включала в себя 5 слоев. В сосочковом слое дермы были обнаружены единичные микрогранулемы, характерные для инволютивно-дегенеративных возрастных изменений. Новообразованные или формирующиеся сосудистые структуры не обнаружены. Мононуклеарный инфильтрат отсутствует. По сравнению с контрольными образцами, зоны введения ГК отличались слабо выраженным уплотнением неоформленной соединительной ткани, составляющей гиподерму, и подкожной фасции.

В 2 группе кроликов, чьи образцы были исследованы через 2 месяца исследований наблюдалась наиболее выраженные изменения. Контрольный участок кожи имеет нормальное строение, аналогичное контролю из 1 группы. В образцах из места введения ГК при микроскопическом исследовании эпидермис представлен пятью слоями многослойного ороговевающего эпителия. Мальпигиев слой (базальный, шиповатый и зернистый слои) составляет основную его толщину. Клетки зернистого слоя содержат в цитоплазме базофильные гранулы. Сосочковый слой дермы образован рыхлой соединительной тканью, а сетчатый — плотной неоформленной соединительной тканью, состоящей из эозинофильных волокнистых структур с четко видимыми ядрами. В этом слое визуализируются корни волос, сальные и потовые железы. Сосуды дермы умеренно кровенаполнены. Наблюдается уплотнение волокнистых структур дермы. Между пучками коллагеновых волокон располагаются фибробласти (8-10 кл. в поле зрения – 1,5% ГК, 11-13 кл. в поле зрения – 2,0%, 2,5% ГК). Новосформированных или формирующихся сосудистых структур не обнаружено в образцах с 1,5% ГК, в образцах с 2,0% и 2,5% ГК были обнаружены единичные формирующиеся

сосуды на границе гиподерма-фасция. Мононуклеарный инфильтрат отсутствует. Признаков формирования гранулематозного процесса не обнаружено. Соединительная ткань, формирующая гиподерму и подкожную фасцию, существенно уплотнена.

Результаты 3 группы через 3 месяца после инъекции существенно не отличались от результатов 2 группы. Контрольные образцы состояли из эпидермиса и дермы нормального строения с характерными возрастными изменениями. В образцах с инъекцией ГК наблюдалось уплотнение соединительнотканых структур, максимальное в образцах с 2,0% и 2,5% растворами ГК. Положительные изменения в строении эпидермиса и дермы были практически идентичны с результатами из 2 группы. Воспалительных, аутоиммунных и иных патологических процессов обнаружено не было.

Стимуляция неоколлагеногенеза при введении ГК представляет собой многофакторный процесс, опосредованный комплексом взаимосвязанных биомеханических, биохимических и клеточных механизмов.

Первичным и ключевым механизмом является биомеханическое стимулирование фибробластов. При имплантации филлера на основе стабилизированной ГК создается объемный каркас, который оказывает механическое давление и вызывает напряжение в окружающей дермальной ткани. Фибробlastы, как основные клетки-эффекторы внеклеточного матрикса, обладают механочувствительностью — способностью воспринимать подобные физические стимулы через интегрины и другие рецепторы клеточной поверхности. Активация этих рецепторных комплексов запускает внутриклеточные сигнальные каскады, что приводит к усиленной транскрипции генов и синтезу белков внеклеточного матрикса, прежде всего коллагена I и III типов, а также эластина. Данный процесс является адаптивной реакцией, направленной на укрепление структурной опоры ткани в ответ на введенный имплант.

Параллельно, фундаментальную роль играет способность гиалуроновой кислоты к интенсивной гидратации. Будучи высокогидрофильным полианионным полимером, одна молекула ГК способна связывать большое количество молекул воды, формируя гидратированный гель. Это создает оптимальную гидратационную среду, критически важную для метаболической активности фибробластов. В условиях достаточной гидратации значительно улучшается трофика клеток, диффузия питательных веществ и кислорода, а также эффективность межклеточной коммуникации, что в совокупности повышает синтетический потенциал фибробластов и их способность к пролиферации.

Важнейшим элементом прямой регуляции является взаимодействие гиалуроновой кислоты со специфическими клеточными рецепторами, в первую очередь с CD44 [4]. Связывание молекул ГК с CD44 на мемbrane фибробластов инициирует каскад вторичных мессенджеров. Активация рецептора CD44 модулирует клеточную адгезию, миграцию и напрямую влияет на экспрессию генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса.

Также сам процесс чрескожной инъекции инициирует контролируемую реакцию ремоделирования ткани. Введение иглы и имплантата воспринимается организмом как микроповреждение, что запускает каскад процессов, характерных для фазы заживления: возникает локальная и кратковременная реакция, активируются медиаторы роста и привлекаются клетки (включая новые фибробласти и предшественники), ответственные за репарацию и обновление соединительной ткани. Данное ремоделирование напрямую способствует неоколлагеногенезу как части естественного заживляющего ответа.

В совокупности, эти механизмы — mechanотрандукция, гидратация, рецептор-опосредованная сигнализация и реактивное ремоделирование — действуют синергически, обеспечивая устойчивую и длительную стимуляцию синтеза аутохтонного коллагена.

Полученные результаты позволяют предположить оптимальную концентрацию раствора ГК и интервал между инъекциями. Учитывая, что не обнаружено статистически значимых различий между образцами с места введения 2% и 2,5% раствора ГК, возможно более целесообразным и экономически выгодным является регулярное применение 2% раствора ГК с достижением максимального эффекта. Исходя из того, что пик эффективности введения ГК наблюдался через 2 месяца после инъекции, регулярное введение филлера с интервалом 2-2,5 месяца может позволить достичь больших положительных изменений в коже. Необходимо проведение дальнейших исследований, в т.ч. для подбора оптимальной дозировки и стратегии введения филлеров на основе ГК.

Заключение. Проведенное экспериментальное исследование на модели возрастных изменений кожи у кроликов демонстрирует, что однократное подкожное введение растворов ГК в концентрациях 1,5%, 2,0% и 2,5% является безопасной процедурой, не вызывающей воспалительных или иных патологических реакций. Установлено, что все исследуемые концентрации ГК оказывают стимулирующее влияние на соединительную ткань, проявляющееся в уплотнении дермы, гиподермы и подкожной фасции. Наибольшая биомеханическая стимуляция фибробластов и синтеза коллагена наблюдалась при использовании растворов с концентрацией 2,0% и 2,5%, что

выражалось в увеличении количества клеток в поле зрения и уплотнении волокнистых структур. Пик стимулирующего действия на фибробласты и процессы неоколлагеногенеза был зафиксирован через 2 месяца после инъекции, при этом значимых различий между результатами на 2-й и 3-й месяц эксперимента не выявлено. На основании отсутствия статистически значимых различий в эффективности между концентрациями 2,0% и 2,5% наиболее оптимальной и экономически целесообразной для регулярного применения признана концентрация 2,0% с интервалом между инъекциями 2–2,5 месяца. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения в клинических условиях.

Литература

1. Karimi, N. Approaches in line with human physiology to prevent skin aging. *Front Physiol.* – 2023. – №14. – 1279371. doi: 10.3389/fphys.2023.1279371
2. Карпова, Е. И. Осложнения контурной инъекционной пластики лица: мировой и российский опыт. / Е. И. Карпова, Н. Н. Потекаев, С. В. Мураков, О. И. Данищук, О. М. Демина // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2019. – №4. – С. 54-75.
3. Страффорд Методы подготовки биологического материала для гистологического исследования : учебное пособие / И. А. Варакса, Е. А. Дьянченко, В. В. Калабина ; под общей редакцией Варакса П.О. – Москва. Изд-во ФГБОУ ДПО РАКО АПК, 2020. – 140 с.
4. Yang, X. Oligomeric hyaluronic acid-modified liposomes effectively improved skin permeability and anti-ageing activity of ellagic acid / X. Yang, K. Miao, Z. Chen, Y. Meng, J. Xiang, C. Chen, X. Chen, Z. Shi // *Sci Rep.* – 2025. – Vol. 15, №1. – 27183. – doi: 10.1038/s41598-025-06948-0.