

Старение кожи и возможности коррекции препаратом коллагена

А.А. КУБАНОВА, В.А. СМОЛ'ЯННИКОВА, Н.Г. СЛУЖАЕВА

Skin aging and possibility of its correction by collagen preparation

A.A. KUBANOVA, V.A. SMOL'YANNIKOVA, N.G. SLUZHAEVA

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Москва

Одним из популярных методов коррекции инволюционных изменений является метод контурной пластики. Наиболее используемы препараты коллагена и гиалуроновой кислоты. Описываемые клинические наблюдения показывают, что препараты коллагена являются не только заместительной терапией, но и являются препаратами, ревитализирующими ткани и стимулирующими процессы неокollaгеногенеза в дерме.

Ключевые слова: старение, препараты коллагена, неокollaгеногенез.

The contour plastic technique is a popular method for the correction of involutonal changes in the skin. Collagen and hyaluronic acid are most frequently used for the purpose. The reported clinical observations indicate that collagen preparations can be used not only as substitution therapy but also to revitalize tissues and stimulate neocollaгеноgenesis in the derma.

Key words: ageing, collagen preparations, neocollaгеноgenesis.

Старение — сложный биологический процесс, характеризующийся обменными, структурными и функциональными изменениями клеточных структур тканей. В отличие от внутренних органов, старение которых происходит достаточно скрытно, признаки этого процесса на коже всегда заметны [1].

Внешние признаки старения кожи выражаются в появлении морщин, снижении тургора, сухости, истончении и появлении пигментации. Возрастные изменения кожи возникают вследствие многочисленных экзо- и эндогенных причин [2, 3].

К экзогенным относятся климатические, химические, биологические и физические факторы, т.е. те, которые направлены на кожу извне. Среди физических воздействий следует особо отметить влияние УФ-облучения, в связи с чем появился термин «фотостарение кожи» [2, 3].

Эндогенные факторы являются причиной естественного старения и включают генетически заложенную программу старения и гибели клеток [4, 5]:

- накопление в течение жизни клетками и межклеточным матриксом вредных веществ [6—8];
- изменение гормонального статуса [9—13];
- снижение иммунитета [14];
- психоэмоциональные стрессы и т.д. [15—17].

Патоморфологически старение кожи характеризуется уменьшением ее толщины, снижением количества фибробластов, их размеров, скорости пролиферации, сглаживанием дермально-эпидермальной границы.

Снижение синтетической активности клеток дермы приводит к уменьшению продукции ими таких важных компонентов основного вещества дермы, как дерматансульфат, хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота. Исследования показывают, что количество гиалуроновой кислоты в стареющей коже уменьшает-

ся [11], а количество хондроитинсульфата, наоборот, увеличивается [18]. Уменьшение количества гиалуроновой кислоты приводит к уменьшению гидратации, тургора и эластичности кожи, способствует сухости и образованию морщин. В стареющих фибробластах также снижается продукция тканевых ингибиторов металлопротеиназ и одновременно повышается синтез коллагеназ, желатиназ и эластазы [19].

Содержание коллагена составляет 70% от сухой массы дермы, при этом содержание коллагена типа I составляет 80%, а типа 3 — приблизительно 15% от всего объема коллагена. На протяжении всей жизни человека содержание коллагена уменьшается примерно на 1% в год, причем соотношение типов коллагена меняется в сторону увеличения содержания коллагена типа 3, прежде всего за счет уменьшения содержания коллагена типа I [20, 21]. Несмотря на значительное уменьшение количества коллагеновых волокон, их сеть в старой коже становится даже более плотной, чем в молодой. Большинство коллагеновых волокон теряет прежнюю способность к растяжению, утолщается и сплетается в пучки с беспорядочной ориентацией в отличие от молодой кожи, где они находятся в упорядоченном состоянии.

Эластин, объем которого составляет всего 2% от общего объема белков дермы, наряду с коллагеновыми волокнами придает ей упругость и эластичность. К 70-летнему возрасту в большинстве эластических волокон наблюдаются дегенеративные изменения; при этом в сетчатом слое дермы образуются характерные кисты и лакуны, а в пределах сосочкового слоя дермы формируется сеть тонких эластических волокон.

Дерма стариков относительно слабо васкуляризована. По сравнению с кожей молодых людей у стариков значительно меньше вертикальных капиллярных петель в сосочковом слое дермы. Кроме того, выявляется резкое (на 35%) уменьшение количества венул, что, вероятно, связано с 50% уменьшением количества тканевых базофилов, участвующих в синтезе гепарина —

мощного ангиогенного фактора [20]. Снижение васкуляризации приводит к ухудшению снабжения кожи питательными веществами, уменьшает терморегуляцию, понижая температуру поверхности кожи.

Процесс старения не минует и придатки кожи: уменьшается количество эккринных потовых желез и снижается их функция, на 40—50% снижается скорость роста ногтей, уменьшаются количество, диаметр волос и скорость их роста. Седина, одно из проявлений старения, является следствием, с одной стороны, уменьшения меланинообразующей функции меланоцитов в волосяных луковицах, а с другой — генетической предрасположенности. Как ни парадоксально, сальные железы с возрастом, наоборот, начинают увеличиваться в размерах, но продукция жира в них все же снижается.

Локальное увеличение количества меланоцитов в небольших участках облученной кожи и одновременное нарушение транспортировки меланосом к кератиноцитам приводят к крапчатой пигментации — маркеру фотостарения.

Иммуногистохимические исследования в пределах сосочкового слоя дермы, подвергавшейся инсоляции, выявляют 20—30% уменьшение содержания коллагенов типов 1 и 3, что может быть следствием, с одной стороны, усиленного распада, а с другой — уменьшения его синтеза фибробластами [18, 21]. Кроме того, в дерме, подверженной фотостарению сильнее, чем при хроностарении, изменяется и соотношение концентрации коллагенов типов 3 и 1: количество последнего уменьшается на 59%, и это снижение коррелирует с тяжестью фотоповреждения кожи [22, 23].

Таким образом, стареющая кожа независимо от форм старения характеризуется изменением структуры белка коллагена.

Коллаген (греч. *kolla* — клей, *genes* — рождающий) — фибриллярный секреторный белок, наиболее распространенный в организме человека. Он входит в состав всех тканей, которым необходим каркас или механическая поддержка для придания характерной для них формы.

В зависимости от состава и процентного содержания аминокислот выделяют разные типы коллагена. Наиболее полно представлен коллаген 1-го типа, он составляет 90% всего коллагена организма, содержится в коже, костях, хрящах, сухожилиях и других тканях.

Коллаген образует волокна, переплетающиеся как нити в ткани, и создает каркас, в который могут встраивать новые клетки. Таким способом в коже человека коллаген обеспечивает ее упругость и эластичность, а нарушение его синтеза приводит к потере этих свойств.

В настоящее время идентифицировано более 20 генетически различных типов коллагена. Эти молекулы состоят из 3 полипептидных цепей разных типов (α -спиралей), скрученных в виде тройной правой спирали. В свою очередь полипептидные цепи построены из часто повторяющихся фрагментов, имеющих характерную последовательность $GLY-X-Y$.

Каждым третьим аминокислотным остатком является глицин, положение X занимает пролин, а Y — как пролин, так и гидроксипролин. Присутствие в полипептидной цепи остатков гидроксиминокислот является характерной особенностью коллагена. Это обуславливает его жесткость. Роль этих аминокислот не-

обычайно важна в стабилизации трехспиральной конформации молекулы коллагена.

На одном из концов молекула коллагена сшита поперечными связями, количество которых возрастает по мере старения организма.

По морфологии коллаген принято делить на три группы:

— **фибриллярный коллаген**: коллагены 1, 2, 3, 5-го и 11-го типов;

— **сетевидный коллаген** — коллаген 4-го типа, образующий опорную сеть базальных мембран;

— **нитевидный коллаген** — молекулы коллагена 6-го типа.

В дерме взрослого человека интерстициальный фибриллярный коллаген (1, 3-й и 5-й типы) является самой большой фракцией коллагена: приблизительно 80—90% составляет коллаген 1-го типа и 8—12% коллаген 3-го типа.

Коррекция возрастных изменений — одна из самых актуальных проблем. Прерогатива отдается методам с минимальным периодом реабилитации.

С учетом вышеперечисленных изменений, происходящих в дерме с возрастом, для их терапевтической коррекции используется широкий спектр препаратов. Наиболее широкое применение получили препараты гиалуроновой кислоты и коллагена.

В мировой практике коллаген является наиболее востребованным, применяемым и перспективным биоматериалом. При условии сохранения трехспиральной структуры волокна он способен прорасти этими волокнами в прилежащую ткань, стимулируя ее к обновлению и росту, и таким образом выступает в роли управляющей матрицы. Впоследствии он рассасывается и утилизируется, причем продукты лизиса участвуют в обменных процессах репарации.

В медицине более 30 лет широко применяются препараты коллагена 1-го типа, полученного из кожи крупного рогатого скота, который наиболее близок по своему биологическому составу и структуре к коллагену человека. Однако действие этих препаратов не было оптимальным из-за отсутствия прочных ковалентных межмолекулярных связей и нарушения целостности волокна. В коллагеновом биоматериале Коллост сохранена фибриллярная структура, что обеспечивает регенерацию пораженных тканей.

Различные формы Коллоста изготавливают из кожи рогатого скота (быка) на основе коллагена 1-го типа, который по структуре и составу максимально приближен к человеческому.

Способ получения этого препарата позволяет сохранить трехспиральную структуру волокна путем ухода от обычного принятого метода лиофилизации (т.е. термальной обработки).

Новый способ производства дает высокую степень очистки от балластных веществ и обеспечивает получение продукта, идеально приближенного к коллагену человека.

Особое место занимает Коллост-гель.

Свойства Коллоста делают его перспективным в виде геля для применения в косметологии для коррекции морщин. Наряду с коррекцией косметических дефектов стимулируется выработка собственного, аутологичного коллагена, что представляет особый интерес в работе с данным препаратом.

При использовании препарата в целях коррекции возрастных изменений кожи следует учитывать *противопоказания* (инфицированность зоны инъекции, системные коллагеновые заболевания, аллергические реакции на бычий коллаген) и возможные *осложнения* (раневая инфекция, боль в месте инъекции, высыпания аллергического характера, кровоподтеки, синяки в месте инъекции, отечность).

Перед введением препарата необходимо провести аллергопробы и собрать аллергологический анамнез.

Представляем клинические случаи введения Коллост-геля в отделении медицинской косметологии ФГУ ЦНИКВИ Росздрава.

Целью настоящего исследования явилось изучение процессов, происходящих в дерме после введения коллагенсодержащего препарата Коллост, с использованием гистологического метода и метода ультразвукового сканирования.

В исследовании принимали участие пациентки в возрасте от 30 до 65 лет. Возрастные изменения представлены снижением тургора тканей, деформацией овала лица, носогубными складками, наличием статических и мимических морщин («гусиные лапки», поперечные морщины лба, морщины межбровья), потускнением цвета лица, истончением кожи.

Оценка клинического эффекта проводимой терапии осуществлялась с помощью фотосъемки до и после введения препарата Коллост. Для объективизации полученных данных проводилось гистологическое исследование и ультразвуковое сканирование кожи до, в процессе и по окончании курса лечения.

Для введения использовался препарат коллост в стерильных шприцах-ампулах 7 и 15% для контурной пластики при коррекции носогубных складок и мелких морщин.

Препарат вводили внутривенно по стандартно принятой методике. Метод введения — туннельный. Кратность введения — трехкратное, с интервалами 2 и 4 нед после первого введения препарата. Коллост-гель обладает высокой вязкостью, что затрудняет его внутривенное введение при комнатной температуре. Перед введением препарат разогревался до температуры тела человека.

Коррекции подвергались морщины в области носогубных складок, морщины уголков рта, «гусиные лапки», поперечные морщины лба, морщины межбровья.

Препарат вводили в объеме 1—1,5 ампулы в каждую область коррекции. Умеренный отек, возникающий после введения препарата, сохранялся в среднем 1—3 дня и разрешался самостоятельно.

Аллергических реакций на фоне трехкратного применения геля отмечено не было.

После курса проведенных инъекций наблюдалось улучшение тургора, цвета, овала лица и текстуры кожи на участках, подвергшихся коррекции. Устранение статических морщин достигало 80% от исходного (см. рис. 1 и 2 на цв. вклейке).

Гистологическое исследование проводили трижды: через сутки после первичного введения препарата, через 14 сут перед его повторным введением и через 14 дней после повторного введения препарата.

При первичном гистологическом исследовании в средней части дермы были видны полости, заполненные гомогенными белковыми массами, не имеющими фибриллярной структуры (см. рис. 3, а на цв. вклейке), воспалительная реакция отсутствовала, структура эпидермиса не нарушена.

При повторном гистологическом исследовании через 14 сут кожа имела нормальное строение, дерма была представлена коллагеновыми и эластическими волокнами обычного строения, воспалительная реакция и изменения структуры эпидермиса также не обнаруживались.

Гистологическое исследование после двукратного введения препарата показало значительное усиление коллагеногенеза. В средней части дермы в зоне введения препарата видны базофильные белковые массы, не имеющие фибриллярного строения, вокруг них выраженная макрофагальная реакция. В периферических отделах отмечалось увеличение количества фибробластов и усиление образования коллагеновых волокон, которые были представлены тонкими базофильными фибриллами, образующими сеть между зрелыми фибриллярными структурами дермы (см. рис. 3, б на цв. вклейке). Данные ультразвукового сканирования указывают на усиление эхогенности дермы, увеличение ее толщины, усиление неоангиогенеза, что позволяет говорить о биоревитализации тканей в зонах коррекции (см. рис. 4 на цв. вклейке). Также обращало на себя внимание увеличение количества мелких сосудов дермы. Изменения со стороны эпидермиса отсутствовали.

Таким образом, двукратное введение препарата приводит к развитию в зоне введения макрофагальной реакции, опосредованно происходит активизация фибробластов и усиление синтеза коллагеновых волокон дермы.

Таким образом, использование препарата Коллост является перспективным в качестве биоимплантата для коррекции возрастных изменений кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов З.Н. Эволюция концепций в геронтологии: достижения и перспективы. Успехи геронтол 1999;3:32—53.
2. Михайлов А.Н. Коллаген кожного покрова и основы его переработки. М 1971;527.
3. Пассватер Р. Свободнорадикальная теория старения: Интервью с Д. Харманом. Часть I. Как все начиналось. Косм мед 1998;2:7—13.
4. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма. Биохимия 1999;64:1679—1688.
5. Степанов Н.М. Молекулярная биология. М 1993;1:334.
6. Callens A., Vaillant L., Lecomte P. et al. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin postmeno-pausal women using noninvasive measurement techniques. Dermatology 1996;193:289—296.
7. Rogers G., Gilchrist B. The senile epidermis: environmental influences on skin aging and cutaneous carcinogenesis. Br J Dermatol 1990;122:Suppl 35: 55—60.
8. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J. et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. Exp Gerontol 2000;35:307—311.



Рис. 1. Клинический эффект инъекций Коллост-геля в область носогубных складок.

а – до введения препарата; б – через 14 дней после введения; в – после трехкратного введения.

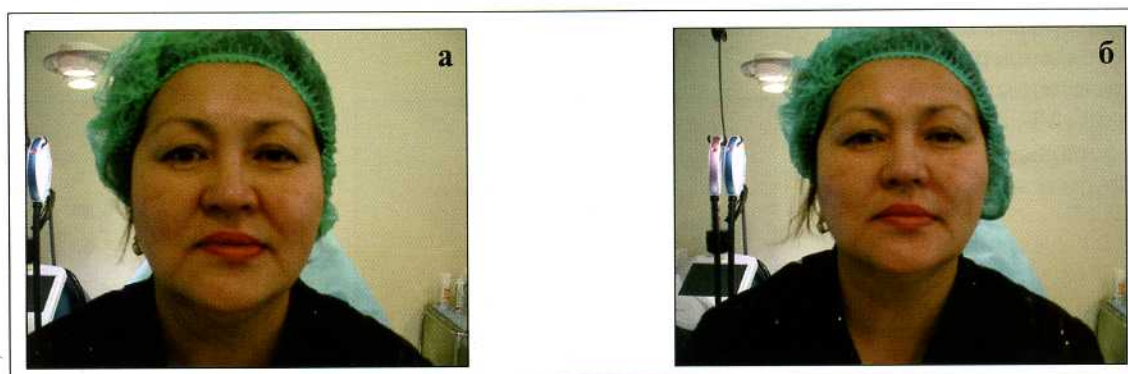


Рис. 2. До (а) и после (б) введения Коллост-геля 15% в область носогубных складок.

Отмечено уменьшение глубины носогубных складок.

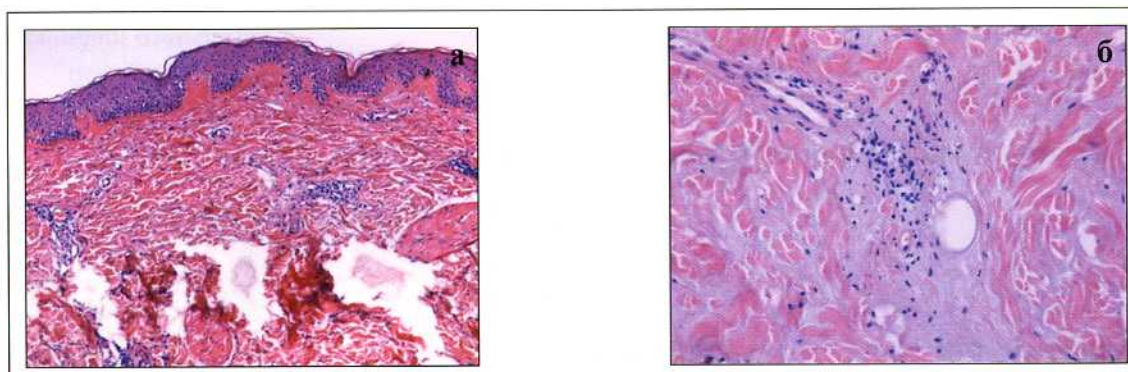


Рис. 3. Гистологический препарат:

а – на 1-е сутки после введения Коллост-геля; б – после двукратного введения (28-е сутки) препарата.

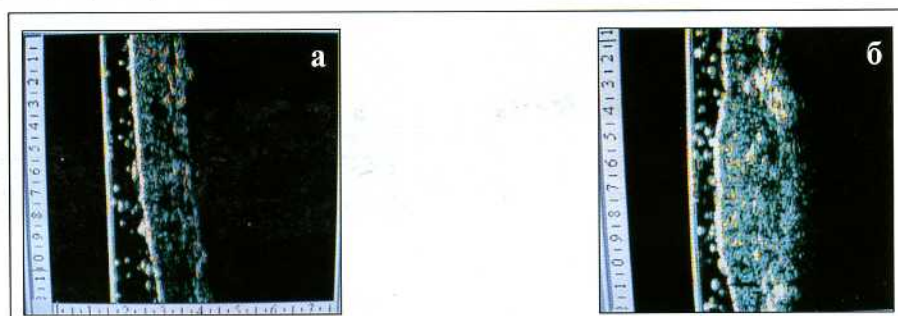


Рис. 4. Данные ультразвукового сканирования кожи.

а – здоровая кожа; б – после трехкратного введения Коллост-геля