

«Клей»

Транскрипция греческого выражения «рождающий клей» выглядит для нас очень знакомо – коллаген. Животный, морской и даже растительный (рекламная небывальщина!); нативный, денатурированный и гидролизат; оболочка для колбасы, специальные листы для косметических процедур и протезы кровеносных сосудов – это все о нем, о коллагене. Некоторое время назад на страницах одного журнала вполне серьезно обсуждался вопрос о влиянии добавок коллагена на вкус апельсинового кекса. В чем причина такой всеобъемлющей популярности коллагена? Да и заслужена ли она, эта популярность?



для стареющей кожи

МАРИЯ ШИРШАКОВА
дерматокосметолог

Происхождение, строение, функции

Коллаген – основной белок в составе человеческого тела, на его долю приходится примерно 30% от общей массы белков. 40% коллагена сосредоточено в коже, где он выполняет структурную функцию, участвуя в организации дермального матрикса, обеспечивает межклеточное взаимодействие, играет важнейшую роль в репаративных процессах. Качество коллагенового каркаса определяет прочность и эластичность кожи.

Сегодня известно около 20 типов коллагена, отличающихся друг от друга по своей структуре. По морфологическим характеристикам их принято делить на

4 группы: фибриллярные коллагены (I, II, III, V и XI типа); сетчатый коллаген (IV типа) в составе базальной мембраны; нитевидный коллаген (VI типа) и связанные с фибриллами коллагены (IX, XII и XIV типа), обеспечивающие взаимодействие коллагена с другими компонентами дермального матрикса.

Основной компонент кожи – это коллаген I типа. Его аминокислотный состав имеет ряд особенностей. Во-первых, в состав коллагена входят окисленные формы аминокислот – гидроксипролин и гидроксизин. Причем, первичная структура этого белка характеризуется многократным повтором трех аминокислот, чаще всего – глицина – пролина – оксипролина («коллагеновый мотив»). Благодаря этому в физиологических условиях такая цепочка скручивается в левую спираль, на каждый виток которой приходится 3 аминокислоты (вторичная структура белка).

Три полипептидные цепочки объединяются в единую правозакрученную суперспираль, формируя характерную третичную структуру коллагена, стабилизированную водородными и ковалентными дисульфидными связями. Все эти процессы происходят внутри клеток – фибробластов, на эндоплазматическом ретикулуме. Здесь же осуществляется гликозилирование: к остаткам аминокислоты гидроксизина присоединяются моносахара (глюкоза или галактоза). Таким образом происходит синтез проколлагена, который секретируется во внеклеточный матрикс, где и разворачиваются дальнейшие события. При участии ферментов – пептидаз – происходит отщепление концевых участков молекулы и образуется тропоколлаген. Его молекула имеет трехспиральную структуру, длина которой равна 300 нм, а молекулярная масса составляет 300 кДа. В соединительной ткани происхо-

дит самосборка молекул тропоколлагена в надмолекулярные структуры – фибриллы, которые затем могут объединяться в волокна, упрочняющиеся за счет внутри- и межмолекулярных поперечных связей. В тканях на поверхности коллагеновых фибрилл адсорбируются молекулы протеогликанов. Именно эти структуры обеспечивают упорядочивание внеклеточного матрикса и регулируют функциональную активность клеток в норме и патологии (при травмах, в том числе и в результате инвазивных эстетических процедур).

Формирование пространственной структуры коллагена и образование фибрилл является ключевым моментом в организации структуры ткани – нормальной или патологической, например рубцовой. В области рубца всегда присутствуют видоизмененные по архитектонике коллагеновые волокна, образовавшиеся «в спешке» в процессе ранозаживления из «незрелого» коллагена. При этом изменяется соотношение разных типов коллагена и пространственная ориентация белковых структур. Так, в келоидных рубцах преобладает коллаген III типа, характерный для периода эмбриогенеза.

Если иметь в виду здоровую кожу, то полноценный дермальный коллагеновый каркас обеспечивает ее тургор, плотность, упругость, эластичность. По мере старения организма биологические макромолекулы «изнашиваются». Применительно к коллагену «старение» происходит за счет неферментативной гликации и образования дополнительных поперечных сшивок. При этом чрезмерно упрочняется структура волокон, уменьшается их гидрофильность, увеличиваются жесткость и хрупкость. Такие измененные структуры устойчивы к воздействию тканевых ферментов – коллагеназ (матриксных металлопротеиназ), поэтому их обновление существенно замедляется. Внешним отражением этих процессов является вялая, дряблая, неэластичная кожа со складками и морщинами. Ускоряют старение коллагена (и, соответственно, кожи) стрессы, болезни и травмы, агрессивные факторы окружающей среды. Действие УФ-облучения достаточно противоречиво: оно одновременно стимулирует и деградацию белковых волокон, и образование межмолекулярных сшивок.

Применение в медицине

Многообразие биологических функций коллагена, существенная роль коллагенового матрикса в процессах раноза-

живления, с одной стороны, известные сырьевые источники и возможность получения белка достаточно высокой степени чистоты, отработанные технологии его солюбилизации, с другой, – создали предпосылки для получения и изучения различных материалов медицинского назначения на основе коллагена. К явным преимуществам целого направления – коллагенопластики – можно отнести высокую биосовместимость таких материалов, способность к регулируемой деградации. Причем экзогенный коллаген является не только формообразователем, транспортной средой для лекарственных средств, но и сам обладает биологической активностью, стимулирует репаративные процессы.

Животный коллаген, по-видимому, является одним из самых древних шовных хирургических материалов: издавна врачи для этих целей использовали жилы животных, позже появился такой материал, как кетгут.

К настоящему времени на основе коллагена созданы следующие формы:

- пленки – глазные, дерматологические (раневые покрытия), специальные мембраны для стоматологии;
- губки – гемостатические, антисептические, предназначенные для покрытия ожоговых поверхностей и укрепления анастомозов при хирургических операциях;
- волокнистые материалы для реконструктивной хирургии (в том числе протезы кровеносных сосудов);
- комбинированные материалы для использования в качестве «искусственной кожи» (коллагеновые губки с силиконовым покрытием или в комбинации с протеогликанами, губки или гранулы, покрытые слоем собственных фибробластов или кератиноцитов пациента);
- гели для наружного применения;
- вязкие растворы для применения в офтальмологии, отоларингологии, инъекционные формы, в том числе для эндоскопического лечения недержания мочи.

Независимо от области применения залогом высокой клинической эффективности коллагенсодержащих препаратов и материалов является использование коллагена с сохраненной нативной пространственной структурой в виде тройной спирали. Именно структурированный коллаген может выступать в качестве матрицы для успешной регенерации. Денатурированный коллаген – желатин – на порядок менее активен, хотя также ►

«Клей»

для стареющей кожи

► используется в медицинской практике (и косметологии).

Получение базовой субстанции

Основным сырьем для производства субстанции коллагена медицинского назначения служат отходы кожевенного производства (спилки шкур крупного рогатого скота). Важно отметить, что животный коллаген I типа относится к группе сырья с нулевым фактором риска с точки зрения передачи микробных и вирусных инфекций, к которым относятся и прионы – возбудители губчатой энцефалопатии (Отчет консультативного комитета ВОЗ от 24–26 марта 1997 года).

Исходное сырье подвергается многоступенчатой обработке, суть которой сводится к удалению клеточных элементов, солиubilизации коллагена, его очистке. Технологическая цепочка составлена таким образом, чтобы полностью исключить воздействие факторов, вызывающих денатурацию белка.

При высушивании раствора коллагена на воздухе формируются пленки, при сублимационной сушке – порошки, губки и пористые гранулы. Путем направленной модификации структуры коллагена (ацетилирования, сукцинилирования, обработки альдегидами) можно изменять скорость растворения и резорбции готовых продуктов.

Что касается аллергенности, то в целом ее можно оценить как невысокую, хотя полностью исключить риск аллергических реакций нельзя. Есть данные о том, что специальная щелочно-солевая обработка сырья приводит к снижению антигенных свойств коллагена. Однако и в этом случае формирование гиперчувствительности возможно. Достаточно перспективным является использование гомологичного человеческого коллагена, полученного из трупной кожи (Alloderm). Клинически подтверждена высокая эффективность препаратов этой группы, однако проблему представляет их высокая стоимость.

Есть исследования, посвященные возможностям применения аутологичного коллагена, то есть выделенного из соб-

ственной кожи пациента (например, удаленной при проведении оперативного лифтинга). Материал, освобожденный от клеточной составляющей, в специальных условиях можно хранить длительное время, используя по мере необходимости. Однако создание и эксплуатация таких банков тканей – дело чрезвычайно дорогостоящее.

Коллаген в косметологии и эстетической медицине

Кремы с коллагеном стали предметом вожделений прекрасной половины человечества более чем 30 лет тому назад. С тех пор их популярность не уменьшается. Такие продукты прекрасно увлажняют кожу за счет формирования тончайшей полупроницаемой пленки, препятствующей трансэпидермальной потере воды. Есть мнение, что коллаген способствует определенной структуризации воды, которая пенетрирует в кожу. Высокомолекулярный коллаген не может преодолеть эпидермальный барьер и оказывать непосредственное влияние на модификацию дермального матрикса кожи.

Коллаген входит в состав кремов, молочка, гелей, шампуней. Причем в косметической промышленности используется коллаген, полученный из кожи коров или морского происхождения, в нативной форме или гидролизат.

Инъекционные формы коллагена давно и широко используются в эстетической медицине для проведения контурной пластики различных дефектов кожного профиля (морщин, складок, гипотрофических и атрофических рубцов), а также для моделирования губ, скул, подбородка. Инъекции коллагена можно рассматривать как этиопатогенетическую терапию возрастных изменений.

Различные материалы отличаются происхождением коллагена, характером его обработки, процентным содержанием белка. Вязкость гелей также может варьироваться в достаточно широких пределах.

Начиная с 1981 года, около миллиона пациентов во всем мире получили интра-

дермальные инъекции коллагена, причем наибольшую популярность коллагеносодержащие препараты завоевали в США, Канаде, Великобритании. По данным ASPS (Американского общества пластических хирургов) в 2003 году инъекции коллагена заняли пятое место среди наиболее популярных эстетических процедур.

В клинических исследованиях установлены факты активной миграции фибробластов в зону введения коллагеновых имплантатов, стимуляции их синтетической активности, что проявляется увеличением количества вновь синтезированного коллагена и гликозаминогликанов. В связи с этим становится понятным, что объемный эффект от интрадермального введения коллагена связан и с биологическими свойствами материала: экзогенный коллаген, подвергаясь биодеградации, стимулирует синтез эндогенного коллагена.

«Пионерами» и безусловными лидерами в этой области являются препараты Zyderm и Zyplast (США). Zyderm I представляет собой 3,5% суспензию фибрилл ферменторастворенного бычьего коллагена с добавлением 0,3% лидокаина и используется для коррекции тонких морщин. Zyderm II – это уже 6,5% суспензия, предназначенная для введения в средние слои дермы для коррекции глубоких морщин, рубцов различного генеза, для контурной пластики губ. Zyplast содержит стабилизированную форму коллагена и вводится в глубокие слои кожи для коррекции глубоких складок, атрофии мягких тканей, моделирования формы и объема губ. При использовании Zyderm длительность косметического эффекта составляет 3–6 месяцев, Zyplast – 6–18 месяцев.

Несколько позже на рынке появился материал Resoplast (Голландия), разновидности которого содержат 3,5 и 6,5% щелочнообработанного бычьего коллагена, также с добавлением лидокаина. Длительность эффекта – 3–6 месяцев и более. Для достижения более устойчивых результатов иногда требуется 2–3 процедуры.

Российскими учеными на базе ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН был разработан и изучен коллагеновый материал нового поколения – Коллост (7 и 15% гели, мембраны, порошок, специальные хирургические «пломбы»). В состав препарата входит нативный волокнистый коллаген I типа, полученный из кожи крупного рогатого скота. Предложенная технология позволяет полностью сохранить уникальную трехспираль-

«Клей»

для стареющей кожи

► ную структуру молекул, что обеспечивает выраженный биологический эффект в ответ на введение препарата. Частота развития аллергических реакций на введение гелей Коллост не превышает 0,1% (по данным производителя).

В отличие от остальных коллагенсодержащих гелей Коллост применяется не только с целью контурной коррекции эстетических недостатков, но и в мезотерапевтических программах глубокого восстановления дермы.

Многолетняя и обширная клиническая практика подтвердила высокую эффективность и безопасность инъекционных материалов на основе коллагена животного происхождения. Однако их введение строго противопоказано лицам с индивидуальной непереносимостью или страдающим аутоиммунными заболеваниями, когда повышается уровень антител к собственному коллагену. К противопоказаниям также относятся любые тяжелые соматические заболевания, дерматозы в стадии обострения, нарушения свертываемости крови, склонность к формированию гипертрофических и келоидных рубцов у пациента. Средняя популяционная частота развития аллергических реакций по данным разных исследователей колеблется от 0,1 до 5%. Группу риска исключают путем проведения одно- или двухкратных аллергологических проб.

Техника инъекций

Контурная пластика позволяет эффективно выравнивать кожу в области морщин и складок. Моделирование формы и объема губ, коррекция формы скул, подбородка препаратами на основе коллагена рекомендуется пациентам любого возраста. Обычно одной инъекции достаточно для достижения удовлетворительного эстетического результата (фото 1). Длительность эстетического эффекта в среднем составляет 3–12 месяцев (для Коллоста – 6–12 месяцев).

Интрадермальные инъекции коллагена показаны пациентам среднего и пожилого возраста при умеренно выраженных признаках возрастного изме-



Фото 1. Коррекция носогубных складок препаратом Коллост (до и после)

нения кожи (снижении тургора, дряблости, появлении морщин и складок) в программах глубокой восстановительной терапии и контурной пластики (фото 2). Для «реставрации» дермального матрикса проводят множественные точечные инъекции по канонам мезотерапии с периодичностью один раз в 2–3 недели, основной курс состоит из 3–4 процедур. При использовании Коллоста поддерживающие сеансы с целью придания коже лица и тела эластичнос-



Фото 2. Программа глубокой восстановительной терапии препаратами коллагена (до, во время и после процедуры)

ти, упругости, увлажненности, а главное прочности проводятся дважды с интервалом в месяц.

Возможности врачей-косметологов сегодня постоянно расширяются. Появляются новые эффективные препараты и методики, совершенствуются уже имеющиеся. При правильном их сочетании и грамотном применении можно добиться достаточно впечатляющих эстетических результатов. ■