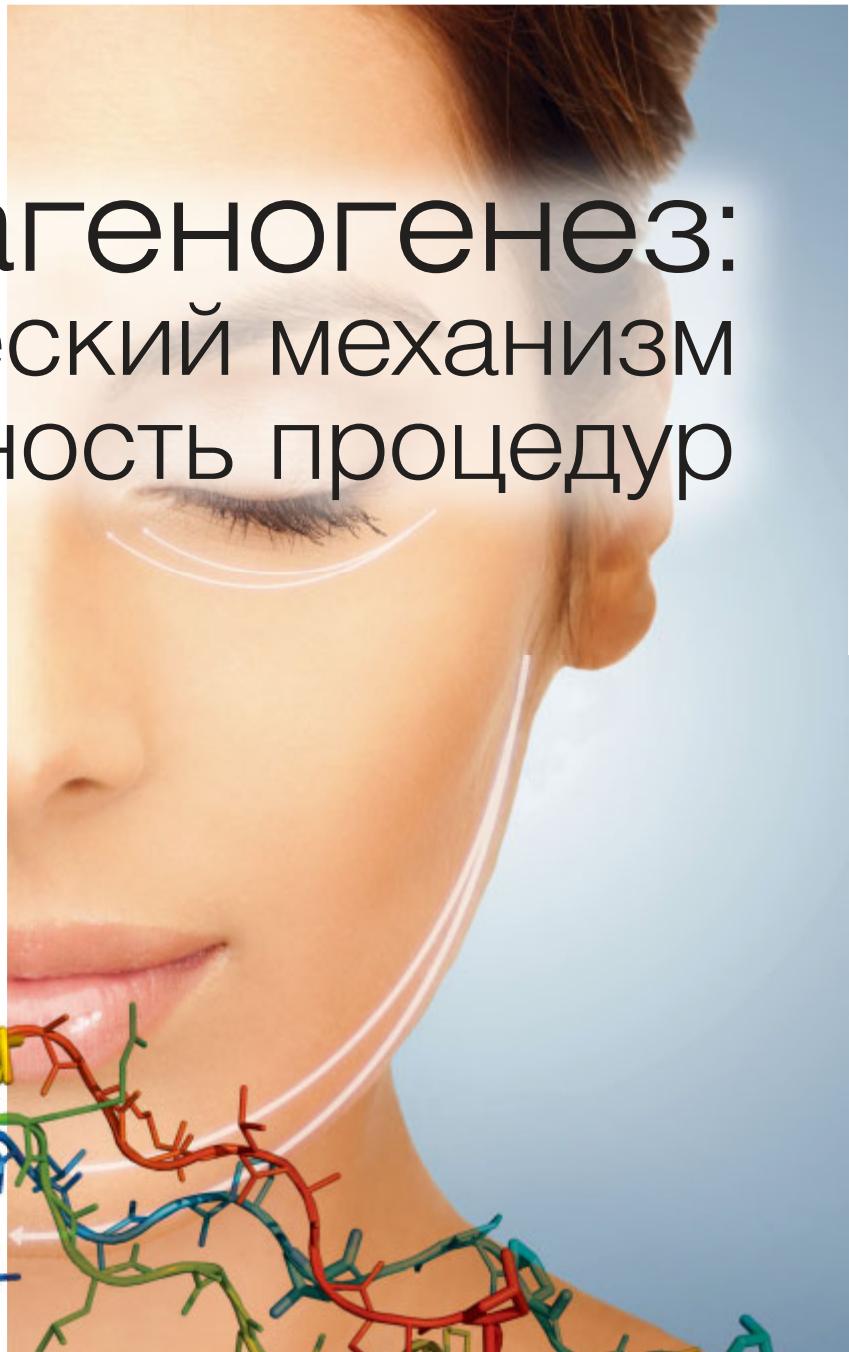


ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Неоколлагеногенез: физиологический механизм и эффективность процедур

Неоколлагеногенез, или образование нового коллагена, представляет собой одно из ключевых понятий в эстетической медицине. Это связано с той важной ролью, которую коллаген играет в механических и структурных свойствах соединительной ткани. Поэтому неоколлагеногенез часто рассматривается как основная цель применения различных неинвазивных и малоинвазивных методов лечения в эстетической медицине.



Илья Кругликов

ДОКТОР ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК, WELLCOMET GMBH, ГЕРМАНИЯ

Результаты лечения трактуются следующим образом: любое улучшение состояния кожи – уменьшение пор, сокращение глубины и количества морщин, повышение тургора – объясняется локальной стимуляцией неоколлагеногенеза в коже. Это касается практически всех аппаратных методов омоложения, таких, например, как лазерные, IPL- и LED-методы, а также методов, основанных на применении высокочастотных токов, ультразвуковых волн и их комбинаций.

Утверждение о том, что использование принципиально разных физических факторов приводит к воздействию на механизм неоколлагеногенеза, не случайно. Сторонники каждого из упомянутых методов pretendentуют на получение пролонгированного результата, что теоретически возможно только в том случае, если после проведения процедуры можно добиться уплотнения либо хотя бы значительного обновления структурной сетки зрелого нерастворимого коллагена в межклеточном матриксе.

В основе этой концепции лежат результаты фундаментальных исследований, которые показали, что по мере хронологического старения содержание в коже коллагена постоянно снижается, причем его деструкция может быть дополнительно усиlena фотоиндуцированным старением или повторным ремоделированием соединительной ткани.

Таким образом, в эстетической медицине неоколлагеногенез представляется как неспецифическая реакция фибробластов, например на изменение температуры или давления в соединительной ткани, причем предполагается, что этот эффект возникает даже при незначительных отклонениях параметров от их нормальных значений.

В принципе это возможно. Но при более детальном изучении данного явления возникает ряд проблем, которые противоречат закономерностям обмена коллагена, известным из фундаментальных исследований.

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ

Изменение содержания коллагена в соединительной ткани зависит как от количества находящихся в ней фибробластов, так и от интенсивности процессов синтеза и распада коллагена. Эти процессы коррелируют между собой через механизмы обратной связи и характеризуются разным временем протекания. В результате возникают определенные противоречия, связанные с реальной ролью неоколлагеногенеза в улучшении структуры кожи после применения неинвазивных или малоинвазивных методов эстетической коррекции. Для понимания этих противоречий рассмотрим ряд особенностей неоколлагеногенеза.

Саморегуляция внеклеточного матрикса

Процессы синтеза коллагена в соединительной ткани связаны с процессами его распада через механизм обратной связи. Любая стимуляция, ведущая к усиленной выработке фибробластами коллагена, одновременно вызывает и деструкцию вновь произведенного ими коллагена (в основном через стимуляцию матричных металлопротеиназ, MMP). Поэтому в физиологических условиях система находится в динамическом равновесии. Если процессы распада полностью отключены или частично не работают из-за какой-либо патологии, может возникнуть бесконтрольный рост содержания коллагена в коже. Однако большая

часть вновь синтезированного коллагена вскоре опять распадается. Этот процесс, впрочем, можно минимизировать, если применить специальную стратегию: стимулировать синтез нового коллагена и одновременно подавлять синтез MMP.

Процессы саморегуляции работают на всех этапах синтеза коллагена, однако управляются они по-разному и на каждом этапе имеют собственную динамику. Для правильной интерпретации клинических результатов, полученных после применения тех или иных эстетических процедур, важно сначала выяснить, какая именно стадия синтеза коллагена имеется в виду – образование проколлагена или асSEMBЛИрование зрелого коллагена.

Стадии синтеза коллагена

Можно выделить три стадии синтеза коллагена: активация матричной РНК (мРНК), образование проколлагена и асSEMBЛИрование зрелого коллагена.

Увеличить количество мРНК можно относительно просто, однако это не приведет к прямому повышению оборота проколлагена в ткани. Синтез тройной спирали (проколлагена) происходит в фибробластах. Выделившись оттуда во внеклеточный матрикс, проколлаген снова разлагается под действием ферментов. Лишь небольшая его часть превращается в так называемый асSEMBЛИрованный (зрелый) коллаген с множественными поперечными связями, благодаря которым он оказывается очень устойчив к действию ферментов. Важно помнить, что только устойчивый зрелый коллаген, а не неустойчивый проколлаген определяет в конечном счете механические свойства кожи.

Описанные три стадии значительно различаются по динамике и имеют разные ▷

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЦЕДУР

периоды полураспада. Эти периоды отличаются друг от друга на порядок. Таким образом, возникает парадоксальная ситуация: время реагирования внеклеточного матрикса, состоящего в основном из зрелого коллагена, намного превышает временные границы, в рамках которых, как правило, наблюдается результат после одной корректирующей процедуры.

Практически во всех проводимых экспериментальных и клинических исследованиях в тканях измеряется содержание либо мРНК, либо проколлагена, и увеличение их синтеза после воздействия тем или иным фактором трактуется как неоколлагеногенез. Это изменение, однако, не относится к зрелому коллагену. В результате совершается классическая ошибка – на основании наблюдаемой корреляции между измеренным увеличением синтеза проколлагена и улучшением состояния кожи вскоре после лечения делается вывод о наличии причинно-следственной связи между этими явлениями. На самом же деле ее не существует.

Эстетическая коррекция и динамика стимуляции коллагена

Ниже представлены примеры, подтверждающие тот факт, что применение различных методов эстетической коррекции может привести к совершенно разной динамике стимуляции коллагена.

Пример 1. Одновременная стимуляция синтеза проколлагена и матриксных металлопротеиназ (MMP)

Было показано, что при применении CO₂-лазера можно значительно увеличить синтез проколлагена I типа (почти в 7,5 раза от исходного значения на 21-й день после процедуры). Содержание мРНК при этом также резко возрастает (примерно в 40 000 раз на 7-й день после процедуры), что коррелирует с увеличением количества протеина MMP-1. Хотя концентрация проколлагена



I типа в обработанной коже остается повышенной в течение как минимум шести месяцев после процедуры, его концентрация все же значительно ниже, чем концентрация соответствующей мРНК, что объясняется вышеописанным механизмом обратной связи.

Пример 2. Стимуляция синтеза проколлагена при одновременном подавлении выработки MMP

При использовании КТР-лазера (532 нм) или Q-switched Nd:YAG лазера (1,064 нм) с плотностью излучения всего 1,5 Дж/см² можно стимулировать выработку мРНК проколлагена I и III типов и одновременно подавить активность MMP-1 и MMP-2, что в конечном счете уменьшает распад вновь синтезированного коллагена.

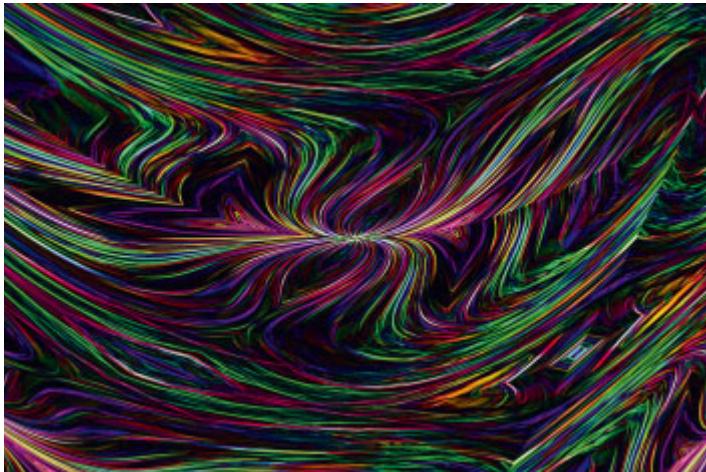
Процессы активации/подавления MMP в ткани в значительной степени зависят от вида применяемого физического фактора и от того, при какой плотности излучения проводится обработка. Так, свет в зависимости от используемой плотности излучения и дли-

ны волны может оказывать на MMP стимулирующее либо подавляющее действие. Эластокомпрессия (один из стандартных методов терапии при открытых ранах и рубцах, а также целлюлите) неодинаково воздействует на желатиназы MMP-2 и MMP-9, которые, как известно, по-разному вырабатываются на различных стадиях заживления ран. Радиочастотный ток низкой интенсивности подавляет синтез MMP, но при определенном повышении температуры в ткани, напротив, стимулирует их выработку. Легкая гипотермия (43–45°C) повышает концентрацию MMP-1 почти на 100%, что существенно отражается на содержании в ткани коллагена I типа. В то же время легкая гипотермия (32–34°C) заметно сокращает активность желатиназ.

Статическое и циклическое моноаксиальное растяжение кожи также может по-разному воздействовать на некоторые MMP. Было, например, показано, что применение механического усилия в 1 дин/см² подавляет выработку определенных MMP, а воздействие силой более 6 дин/см² – стимулирует. ▶

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЦЕДУР



Такое многообразие возможных реакций ставит под сомнение исключительную роль неоколлагеногенеза при применении различных неинвазивных методов эстетической коррекции.

Период полураспада коллагена в коже

В литературе встречаются различные оценки времени полураспада проколлагена и зрелого коллагена в коже. Это связано с тем, что скорость разрушения данного белка (особенно на первом этапе его формирования) в значительной степени зависит от окружающих условий и в норме составляет приблизительно 0,076% в час. Исходя из этого, период полураспада проколлагена составляет примерно 28 дней, а полное его обновление в коже происходит в течение 56 дней. При определении этих величин предполагалось, что одновременная деструкция вновь образуемого проколлагена не происходит.

Период полураспада зрелого коллагена, напротив, очень длителен и оценивается приблизительно в 15 лет, что объясняется наличием в нем многочисленных поперечных связей и высокой резистентностью к

действию ферментов. Иными словами, замена зрелого коллагена в коже происходит крайне медленно, при этом новые структурные элементы коллагеновой сетки поступают из имеющегося пула проколлагена. Именно благодаря такому замедленному обмену зрелого коллагена по мере старения происходит хотя и постоянное, но относительно медленное ухудшение состояния кожи, обусловленное не только вышеупомянутым распадом коллагена, но и накоплением в коже фрагментированного белка, который сильно ограничивает адгезию фибробластов и, следовательно, производство нового коллагена. Столь медленные процессы ремоделирования в коже делают быстрое изменение ее структуры в физиологических условиях невозможным даже теоретически.

Поскольку в физиологических условиях система находится в равновесии, можно легко вычислить, каким при этом должно быть соотношение между проколлагеном и зрелым коллагеном в ткани. Если исходить из того, что весь проколлаген сможет преобразоваться в коже в зрелый коллаген (с периодами полураспада соответственно 28 дней и 15 лет), а не распадается хотя бы частич-

но под действием ферментов, то его доля должна составлять приблизительно 0,5% от общего содержания коллагена. И хотя это максимальная (к тому же расчетная) величина, она хорошо согласуется с результатами некоторых известных исследований. Такая незначительная доля проколлагена в общем количестве коллагена в коже должна означать, что в физиологических условиях только небольшая часть зрелого коллагена лабильна и может быть подвержена влиянию различных физических факторов.

Механические свойства проколлагена значительно хуже, чем зрелого коллагена, а его доля в общем количестве коллагена настолько низка, что он не может играть существенной роли в улучшении состояния кожи ни сразу после лечения, ни в течение более длительного промежутка времени после проведения процедуры. Волокна зрелого коллагена отвечают за механические и структурные свойства кожи, однако период его полураспада настолько велик, что никакая существенная модификация структуры в квазифизиологических условиях не может произойти в течение нескольких дней или недель после проведенной процедуры.

РЕАЛИСТИЧНЫЕ ОЦЕНКИ

Насколько реально улучшение состояния кожи вследствие неоколлагеногенеза после проведения неинвазивной или малоинвазивной эстетической процедуры?

Чтобы произвести разумную оценку, предположим, что период полураспада зрелого коллагена составляет приблизительно 15 лет, а количество проколлагена I типа в дерме увеличивается после процедуры в 2,4 раза (что соответствует максимальному значению, наблюдаемому через 7 дней после проведения фотодинамической терапии) и остается неизменным в течение всего времени наблюдения (что, естественно, сильно завышает нашу оценку). При соблюдении всех указанных условий доля зрелого коллагена, замена которого произойдет в течение первых 7 дней после процедуры, составит всего 0,15%. Даже если бы концентрация проколлагена I типа выросла по сравнению с базовым значением в 24 раза и оставалась бы стабильной в течение всех этих 7 дней, доля замещенного зрелого коллагена все равно составила бы максимум 1,5%. Представляется крайне маловероятным, что подобное минимальное изменение качества и количества зрелого коллагена может вызвать видимое улучшение состояния кожи.

Примерно те же данные получаются при анализе эффективности неинвазивной радиочастотной терапии. Было показано, что через два дня после процедуры содержание в коже мРНК проколлагена I типа увеличилось в 2,4 раза по сравнению с базовым значением, а через 7 дней – оно несколько упало и лишь в 1,7 раза превышало нормальный уровень. В данном случае увеличение содержания проколлагена I типа еще меньше, чем после фотодинамической терапии, а доля замещаемого зрелого коллагена спустя 7 дней после процедуры вообще ничтожно мала.

Для улучшения эффекта можно было бы применить одну из следующих стратегий:

- значительно увеличить продолжительность лечения;
- повысить интенсивность разовой процедуры, что должно привести к значительной активации синтеза проколлагена (правда, скорее всего, уже в нефизиологических условиях).

Оба способа должны сочетаться с эффективным локальным подавлением активности MMP в области проведения процедуры. Например, после ежедневного применения в течение 12 месяцев препаратов с содержанием витамина А (одного из сильнейших натуральных ингибиторов MMP) в коже устанавливается стабильно повышенный (почти на 80%) уровень содержания проколлагена I типа, что соответствует более чем 6%-ному дополнительному ремоделированию фибрillлярной сетки коллагена в физиологических условиях.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Если при квази-физиологических условиях проведения терапии в коже не происходит существенного неоколлагеногенеза, то можно ли достичь более сильной реакции при создании патологических условий, например путем применения малоинвазивных методов эстетической коррекции или значительного повышения интенсивности процедур?

При малоинвазивном воздействии в ткани обычно происходит неоднородное (точечное или каналообразное) распределение поглощенной энергии. В этих участках энергия концентрируется таким образом, чтобы ее плотность превышала допустимый уровень толерантности соединительной ткани. При этом стимулируется более интенсивный синтез коллагена, правда, уже

не за счет физиологического неоколлагеногенеза, а в результате развития патологического фиброза, связанного с возникающими микроожогами и их последующим рубцеванием.

Физиологический и патологический виды производства коллагена существенно различаются: физиологический неоколлагеногенез характеризуется изотропностью, фиброз же – анизотропностью и приводит к совершенно иному распределению давления и натяжения в соединительной ткани. В патологических условиях подобные фиброзы могут развиваться достаточно быстро, создавая в коже более высокое напряжение, проявляющееся в виде такого же быстрого улучшения ее состояния. Именно это следует считать типичным эффектом при использовании фракционных методов омоложения, таких как лазерные или радиочастотные (особенно при пропускании высокочастотного тока через введенные в кожу иглы). Как себя поведут сформировавшиеся после такой процедуры микрорубцы при повторном снижении тургора кожи, предсказать сложно, так как в настоящее время результаты пролонгированных клинических исследований после применения малоинвазивных эстетических процедур подобного рода практически отсутствуют.

В патологических условиях еще один механизм может оказывать значительное влияние на общее содержание коллагена в коже – выработка и миграция новых фибробластов. Его можно наблюдать, в частности, при заживлении ран, когда происходит быстрое и значительное восстановление кожных структур и большая часть поврежденного коллагена должна быть сначала разрушена и элиминирована, а затем заново синтезирована и замещена. В физиологических условиях данный механизм играет второстепенную роль. ▷

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НЕОКОЛЛАГЕНОГЕНЕЗ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОЦЕДУР

ВЫВОДЫ

• Применение многих неинвазивных и малоинвазивных методов эстетической коррекции приводит к быстрому улучшению состояния кожи, что часто связывается со стимуляцией процессов неоколлагеногенеза. В качестве доказательства этого обычно приводится корреляция, наблюдаемая между стимуляцией синтеза коллагена (на уровне мРНК или проколлагена) и отмечаемым после проведения процедуры улучшением состояния кожи. Однако предположения такого рода противоречат известным результатам фундаментальных исследований.

• Начальные стадии неоколлагеногенеза, не имеющие прямого отношения к улучшению состояния кожи, можно действительно стимулировать за короткое время, но этот процесс не способен привести к существенной структурной перестройке сети зрелого коллагена в соединительной ткани. Поэтому в квази-физиологических условиях проведения процедур омоложения практически невозможно добиться того, чтобы подобная перестройка привела к быстрому улучшению состояния кожи. Данный вывод подтверждается и тем, что омолаживающий эффект после применения неинвазивных или малоинвазивных процедур остается заметным только в течение относительно короткого периода времени. Если бы усиленное производство зрелого коллагена действительно играло значительную роль при данных процедурах, то все достигнутые в тканях изменения должны были бы исчезать очень медленно (благодаря все той же ферментативной устойчивости зрелого коллагена), что не наблюдалось практически ни в одном из известных клинических исследований.

• Таким образом, хотя неоколлагеногенез во времени (как минимум, на этапе формирования проколлагена) и пространстве коррелирует с кратковременным улучшением состояния кожи после проведения различных неинвазивных и малоинвазивных эстетических процедур, он не может являться причиной этого улучшения. **LNE**

Рекомендуемая литература

- Dang Y, Ye X, Weng Y, Tong Z, Ren Q. Effects of the 532-nm and 1,064-nm Q-switched Nd:YAG lasers on collagen turnover of cultured human skin fibroblasts: a comparative study. *Lasers Med Sci*, 2010, 25, pp. 719–726.
- El-Harake WA, Furman MA, Cook B, et al. Measurement of dermal collagen synthesis rate *in vivo* in humans. *Am J Physiol*, 1998, 274, pp. E586–E591.
- Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older. Fibroblast collapse and therapeutic applications. *Arch Dermatol*, 2008, 144, pp. 666–672.
- Fligiel SEG, Varani J, Datta SC, et al. Collagen degradation in aged/photodamaged skin *in vivo* and after exposure to matrix metalloproteinase-1 *in vitro*. *J Invest Dermatol*, 2003, 120, pp. 842–848.
- Griffiths CEM, Russman AN, Majmudar G, et al. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoic acid. *New Engl J Med*, 1993, 329, pp. 530–535.
- Kruglikov IL. Neocollagenesis in non-invasive Aesthetic treatments. *J Cosm Dermat Sci*, 2012, Appl 2(4).
- Orringer JS, Kang S, Johnson TM, et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Arch Dermatol*, 2004, 140, pp. 1326–1332.
- Orringer JS, Hammerberg C, Hamilton T, et al. Molecular effects of photodynamic therapy for photoaging. *Arch Dermatol*, 2008, 144, pp. 1296–1302.
- Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 2000, 275, pp. 39027–39031.
- Zelickson BD, Kist D, Bernstein E, et al. Histological and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency-based nonablative dermal remodeling device. A pilot study. *Arch Dermatol*, 2004, 140, pp. 204–209.

Оригинальный вариант статьи был опубликован в журнале *KOSMETISCHE MEDIZIN* (1/13), Германия.

