

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

# Развитие регенеративной косметологии

Katherine Goldie MD

Клиника эстетической медицины  
Clinic 77 Ltd, Лондон,  
Великобритания

Адрес для корреспонденции  
Katherine Goldie, Clinic 77 Ltd,  
London, UK.  
Email: [kate@clinic77.co.uk](mailto:kate@clinic77.co.uk)

## Аннотация

**Актуальность.** Регенеративная косметология — это развивающаяся область, основанная на принципах регенеративной медицины. Чтобы обеспечить развитие регенеративной косметологии в соответствии с принципами восстановления и управляемой регенерации тканей и органов, а также оптимизировать подходы к лечению, важно сформулировать четкие определения и основные цели. В то время как регенеративная медицина сосредоточена на регенерации поврежденных или больных тканей, в регенеративной косметологии создание среды для регенерации позволяет вернуть стареющим тканям молодость. Это принципиальное различие следует учитывать при разработке методов лечения для достижения тех или иных терапевтических целей.

**Цели и методы.** В данном обзоре будут представлены основные принципы, определения и положения концепции регенеративной косметологии, а также рассмотрены современные данные, которые их подкрепляют. Основная цель регенеративной косметологии — восстановление структуры и функции стареющих тканей. В основе концепции лежит создание среды для регенерации тканей, например, формирования каркаса, который обеспечивает регенерацию, с помощью гидроксиапатита кальция. Кроме того, в обзоре обсуждаются современные методики и перспективные направления будущих исследований.

**Заключение.** Регенеративная косметология — развивающаяся отрасль регенеративной медицины. Для дальнейшего развития этой области медицины чрезвычайно важно сформулировать четкие определения, понимать основные задачи при создании среды для регенерации мягких тканей, а также провести переоценку существующих данных в свете достижения этих задач в области регенеративной косметологии.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гидроксиапатит кальция, внеклеточные везикулы, регенеративная косметология, регенеративный каркас, регенерация тканей

## 1 | ВВЕДЕНИЕ

Регенеративная медицина (РМ) — сама по себе довольно молодая область медицинских исследований в контексте общей истории медицины, а концепция регенеративной косметологии (РК) еще моложе. В обоих случаях на первый план выходит не традиционное разделение медицинских методов в зависимости от системы органов, а необходимость достижения биологических целей; в данном случае — омоложения тканей и восстановления их нормальной функции. Цель регенеративной медицины в широком смысле — это возмещение тканей, утраченных или поврежденных в результате болезни, травмы и т. д.<sup>11</sup> Регенеративная косметология фокусируется на восстановлении мягких тканей, утраченных или поврежденных в результате возрастных изменений, и восстановлении привлекательности человека. Таким образом, цели и приоритеты РМ и РК схожи, но не совпадают полностью. Цель данной статьи — подчеркнуть важность выделения регенеративной косметологии в отдельную отрасль РМ и предложить читателю четкие основные определения и характеристики РК. Первым шагом на этом пути будет изучение современной практики и выделение подходов к лечению, которые могут способствовать регенерации тканей. Второй шаг заключается в прояснении уникальных задач РК, выделении основных положений, взаимосвязей и механизмов, на которых основывается РМ и которые важны для РК, и одновременно с этим в создании такой биологической среды *in vivo*, которая позволит противостоять естественному, физиологическому старению тканей. Целью всего этого, безусловно, является регенерация тканей и восстановление привлекательности человека. Опираясь на эти принципы, автор данной работы рассмотрит основные процессы, которые лежат в основе старения тканей, а также два варианта современных методов лечения с целью регенерации тканей.

Автору предложили написать данную статью для специального приложения к журналу *Journal of Cosmetic Dermatology* (JCD), посвященного регенеративной косметологии. Создание этого приложения стало возможным благодаря финансовой поддержке компании «Мерц».

Эта статья, находящаяся в открытом доступе, распространяется в соответствии с условиями лицензии [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) («С указанием авторства»), которая допускает неограниченное использование, распространение и копирование работы в любой информационной среде при условии надлежащего указания авторства.

© Автор, 2023 г. *Journal of Cosmetic Dermatology*, выпускается издательством «Уайли Периодикалз ЛЛС» (Wiley Periodicals LLC).

## 2 | ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

Чтобы понимать, в каком направлении двигаться в исследовательской и практической клинической работе, специалисты должны иметь ясное представление о поле деятельности и целях РК. Misha et al. выделили три основных подхода, применяемых в РМ, которые можно распространить и на РК. Эти подходы состоят в использовании клеток, биостимуляторов и каркасов («скаффолдов»). Каждый из них запускает свои пути регенерации<sup>12</sup>. Использование клеток, особенно стволовых клеток или тканевых фракций, содержащих стволовые клетки, например стромально-васкулярной фракции (СВФ), уже достаточно давно вошло в практику врачей-косметологов. Чаще всего это аутологичные стволовые клетки или фракции жировой ткани пациента, применяемые в комбинации с хирургической трансплантацией жировой ткани<sup>3</sup>. Однако в данной статье будут рассмотрены прежде всего безоперационные методики. Биостимуляторы — это собирательный термин, обозначающий целый ряд лечебных методик, способствующих улучшению локального микроокружения с помощью межклеточной передачи сигналов. Появляется все больше данных, подтверждающих, что с помощью внеклеточной стимуляции собственным клеткам пациента можно вернуть функциональное состояние, свойственное молодой коже. Наряду с простотой применения это способствует стремительному росту популярности этого подхода среди специалистов РК<sup>4</sup>. С точки зрения клинициста эти подходы помогают создать в тканях оптимальную локальную среду и тем самым дополнить эффект от существующих косметологических процедур. Еще один важный подход, применяемый в РК, который способен обеспечить высокую эффективность при совместном использовании с биостимуляторами — это создание каркасов для регенерации тканей. Разработка концепции и определений для использования каркасов в регенерации тканей еще не завершена, и автор статьи предлагает провести различие между ними и методами, которые заключаются в замещении утраченного каркаса мягких тканей, но не стимулируют регенерацию. Регенеративные каркасы способны стимулировать регенерацию всех структурных компонентов тканей. В отличие от них, нерегенеративные замещающие каркасы могут стимулировать образование лишь нескольких видов тканей.

## 3 | БИОЛОГИЧЕСКАЯ СРЕДА В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

На данном этапе развития РК можно четко определить цели и определить основополагающие принципы РК. Также нужно будет установить, какие биологические процессы, на которые опирается РМ, могут оказаться полезными и для РК. В целом можно сказать, что РМ ставит своей целью в большей степени регенерацию тканей, поврежденных в результате заболевания или травмы. Поэтому методики, применяемые в РМ, нацелены на заживление ран и восстановление биологической среды, разрушенной под действием патологических факторов. Напротив, специалисты РК в основном имеют дело с естественными возрастными изменениями. Важно учитывать это различие, поскольку оно определяет цели лечебных воздействий и подходов, применяемых в РК, и помогает понять, на что нужно обратить особое внимание при омоложении стареющих тканей.

В то же время из РМ можно взять многие принципы, которые пригодятся и в РК. Особенно важно знать пути и механизмы восстановления тканей. Восстановить ткани можно двумя способами — путем их регенерации или путем замещения<sup>5</sup>. В любом случае эти два механизма всегда сочетаются. Стимуляция регенерации тканей позволяет запустить работу множества систем и тем самым обеспечить восстановление нормальной структуры и функции тканей. Заместительный подход запускает в основном образование соединительной ткани, причем её количество, тип и расположение отличаются от свойственных нормальному морфологическому и функциональному состоянию. Анализируя современные косметологические вмешательства, можно увидеть свидетельства стимуляции обоих путей, что будет более подробно рассмотрено ниже.

## 4 | ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ В БОРЬБЕ СО СТАРЕНИЕМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Чтобы понять, с какой биологической средой имеет дело РК, важно осознавать, что в этом случае специалисты имеют дело с постепенным изнашиванием тканей, а не с их внезапным разрушением, как при травме. Со временем структура кожи и поверхностных мягких тканей разрушается и как следствие, нарушается их функция<sup>6</sup>. Основные факторы, способствующие старению, часто разделяют на внутренние и внешние. Внутренние факторы представляют собой генетически детерминированные возрастные изменения, в то время как внешние факторы связаны с воздействием окружающей среды и образа жизни (например, солнечное излучение, загрязнение окружающей среды, неправильное питание)<sup>7</sup>. Старение сопровождается сложными процессами в биологии кожи и мягких тканей. В целом с возрастом происходит атрофия эпидермиса и дермы, отчасти связанная с уменьшением числа тучных клеток и фибробластов в дерме<sup>8</sup>. Возрастное сокращение популяции фибробластов играет ведущую роль в старении внеклеточного матрикса дермы, в котором снижается содержание белков — коллагена, протеогликанов и эластина. Стареющие фибробласты не подвергаются апоптозу и не удаляются из дермы иммунной системой, а остаются в ней и продуцируют соединения, получившие название ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP). В результате создается среда, способствующая прогрессированию старения, в частности, активируются матриксные металлопротеиназы (ММП)<sup>9</sup>, разрушающие внеклеточный матрикс, и подавляется секреция факторов роста. Возрастное уменьшение содержания коллагена связано не только с уменьшением популяции фибробластов, но и с рядом других факторов, например, с

подавлением его синтеза по механизму отрицательной обратной связи под действием высокомолекулярных фрагментов коллагена<sup>10</sup>. Кроме того, эта фрагментация коллагена может активировать MMP и ускорять разрушение внеклеточного матрикса. Имеют значение и механические факторы, например, снижение давления на фибробласты, которое уменьшает способность ткани к синтезу нового коллагена, и с возрастом приводит к изменению соотношения коллагена 1 и 3 типа. Кроме того, кератиновые волокна с возрастом становятся более жесткими. В тканях становится меньше мелких сосудов, что ухудшает микроциркуляцию<sup>11</sup>. Это уменьшает поступление питательных веществ в кожу и нарушает утилизацию активных форм кислорода<sup>12</sup>.

Также деградации подвергаются эластиновые волокна, а их способность обеспечивать эластичность кожи ухудшается вместе с потерей фибулина-5 (FLBN5), который в молодых тканях связывается с предшественником эластина (FLBN1) и создает опору для формирования эластинового каркаса. Потери эластина существенно ускоряются при воздействии ультрафиолетового излучения, при котором эластиновые волокна утолщаются, закручиваются и фрагментируются<sup>13</sup>. MMP участвуют во всех процессах возрастной структурной деградации кожи и мягких тканей, поскольку они играют ключевую роль в разрушении коллагена и эластина (в последнем случае наиболее велика роль MMP-12)<sup>14</sup>. Изменяется содержание мРНК — вместо мРНК эластина начинает образовываться мРНК лизилоксидазы, что нарушает образование перекрестных связей между молекулами эластина<sup>15</sup>.

Уже давно признано, что теломеры играют важную роль в процессах старения, особенно в таких биологических средах, как кожа и поверхностные мягкие ткани, где высока скорость обновления клеток. В таких тканях с высокой митотической активностью быстрее достигается предел Хейфлика. Открытие, сделанное Л. Хейфликом в 1961 г., помогает объяснить некоторые процессы, лежащие в основе клеточного старения<sup>16</sup>. Хейфлик показал, что соматические клетки способны делиться ограниченное число раз (примерно 40–60)<sup>17</sup>. И при каждом делении происходит прогрессивное укорочение теломер. Теломеры представляют собой участки ДНК с повторяющимися нуклеотидными последовательностями (TTAGGG), расположенные на концах хромосом. Наряду с другими белками, образующими шелтеринный комплекс, теломеры защищают хромосомы от повреждений. Теломеры укорачиваются со временем при делении клеток, а также при повреждающем воздействии внешних факторов. Например, Erel et al обнаружили, что психологический стресс приводит к ускоренному клеточному старению, что сопровождается укорочением теломер. У людей, живущих в условиях высокого психоэмоционального напряжения, теломеры по длине на 10 лет «старше», чем у их ровесников, живущих более спокойной жизнью<sup>18</sup>. В итоге происходит активация путей репарации ДНК, что приводит к клеточному старению. Накопление стареющих клеток ускоряет возрастные изменения окружающих тканей<sup>19</sup>. Кроме того, снижение числа стволовых клеток в коже и их способности возмещать потери соматических клеток у стареющего человека приводит к атрофии тканей.

Еще один важный молекулярный механизм старения — образование активных форм кислорода, накопление которых приводит к повреждению ДНК и активации секреции SASP стареющими клетками и в итоге — к увеличению экспрессии фактора некроза опухолей и MMP. Помимо этого окислительный стресс вызывает повреждение белков и накопление белково-липидных агрегатов, таких как липофусцин<sup>20</sup>.

Дополнительные молекулярные механизмы старения включают опосредованное цитокинами воспаление, подавление аутофагии<sup>21</sup> и нарушение процессов апоптоза, которое приводит к накоплению неделящихся стареющих клеток, неправильное функционирование клеточных сигнальных путей (таких как микроРНК) и нарушение микробиома.

**ТАБЛИЦА 1.** Основные факторы, которые важно учитывать при разработке лечебных методик, обеспечивающих регенерацию тканей

Структура	Функция
Наличие достаточного количества структурных белков	Межклеточная передача сигнала
Соотношения	Внутриклеточные функции
Расположение	Клеточные компоненты
Плотность	Экспрессия генов
Биомеханика / целостность тканей	Молекулярные взаимодействия

## 5 | РЕГЕНЕРАТИВНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ — ЦЕЛИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Очевидно, что претерпевшие возрастные изменения мягкие ткани представляют собой сложную среду для применения методик регенеративной косметологии. По мере старения мягкие ткани теряют такие важнейшие структурные компоненты, как коллаген и эластин, а с ними и присущие молодым тканям морфологию, позицию и пропорции. Кроме того, с возрастом в мягких тканях становится меньше других важных структур, например мелких кровеносных сосудов. Старение нарушает функционирование мягких тканей как на макро-, так и на микроуровне. На макроуровне нарушаются защитные функции, терморегуляция и целостность тканей (их плотность и эластичность). Подобным же образом на микроуровне наблюдаются клеточное старение, нарушение межклеточной передачи сигналов, стимуляция провоспалительных сигнальных путей и нарушение апоптоза.

Такое детальное изучение процессов старения помогает не только понять точки приложения возможных лечебных вмешательств, но и сформулировать основные цели и требования, которым должны соответствовать косметологические процедуры, чтобы их можно было признать регенеративными.

Таким образом, регенеративные лечебные методики прежде всего должны обеспечивать восстановление не только структуры тканей, но и их функции; эти категории выделяют также во всех подходах РМ<sup>22</sup> (таблица 1). Ниже будут рассмотрены два варианта подходов в РК, которые в значительной мере отвечают этим основным требованиям.

## 6 | ОСОБЕННОСТИ СТИМУЛИРОВАНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ В СТАРЕЮЩИХ ТКАНЯХ

Успешный запуск регенеративных процессов отчасти зависит от целевой клеточной среды и её способности отвечать на регенеративные стимулы. В организме человека можно выделить три типа клеток в зависимости от их способности к регенерации. Это лабильные клетки (то есть те клетки, которые постоянно делятся), неделящиеся клетки и покоящиеся клетки. В лабильных тканях происходят частые потери клеток в результате воздействия механических факторов. Чтобы возместить эти потери, клетки в них постоянно делятся. Классические примеры таких тканей — эпидермис и кишечный эпителий; в них много стволовых клеток, которые дифференцируются в нужные типы клеток в нужном месте и таким образом дают возможность ткани восстанавливаться<sup>5</sup>. Неделящиеся клетки, такие как нейроны и клетки нейроглии, не так хорошо поддаются регенерации. Покой — это временное обратимое прекращение пролиферации, когда клетки не делятся, но получив соответствующий стимул, могут возобновить клеточный цикл<sup>23</sup>. Эти клетки находятся в обратимой фазе клеточного цикла G0. Покоящиеся клетки включают как локальные стволовые клетки, так и некоторые клетки, дифференциация которых еще не завершилась. Для РК важно, чтобы в коже и мягких тканях тоже имелись покоящиеся клетки, например стволовые клетки дермы и подкожной клетчатки, фибробласты и кератиноциты<sup>23</sup>. Поддержание правильной пропорции покоящихся клеток чрезвычайно важно для того, чтобы надолго сохранить здоровье тканей, а само состояние покоя защищает ДНК от повреждений, возникающих при делении. Однако если покоящихся клеток слишком много, ткани обновляются недостаточно быстро и в них становится трудно поддерживать гомеостаз и целостность<sup>24</sup>. Покой не означает, что клетки находятся в состоянии неактивности, они продолжают отвечать на ряд внутренних и внешних стимулов. Покоящиеся клетки отличает отсутствие экспрессии генов, снижение скорости синтеза мРНК и белков<sup>25</sup>. Фибробласты можно погрузить в состояние покоя путем контактного ингибирования; это их свойство можно использовать при создании регенеративных каркасов<sup>25</sup>. Поддержание гомеостаза реализуется за счет действия сигнальных молекул, таких как циклины и циклинзависимые киназы, взаимодействия с внеклеточным матриксом, микросредой, контакты между клетками и межклеточные коммуникации, например, через факторы роста и мРНК. При старении регуляция числа покоящихся клеток нарушается, и результатом этого может быть уменьшение числа стволовых клеток, как в случае возрастной потери волос, либо уменьшение объема и нарушение структуры мягких тканей из-за недостатка стимулов, выводящих клетки из состояния покоя.

Таким образом, для того, чтобы ткани регенерировали, в них должно быть достаточно клеток, способных пролиферировать и вступать в активный клеточный цикл; кроме того, необходимо обеспечить правильные стимулы и оптимальную микросреду. В РК помимо эпидермиса мы имеем дело с тканями, содержащими множество покоящихся клеток, которые можно побудить делиться, если обеспечить им правильные стимулы и необходимую микросреду, и через это добиться регенерации в нужном месте.

## 7 | РЕГЕНЕРАТИВНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ В ДЕЙСТВИИ

Уже более 30 лет в своей работе специалисты эстетической медицины используют различные вещества и составы, которые вводятся в мягкие ткани для улучшения внешности пациентов, возвращения лицу более молодых форм и очертаний, а также коррекции складок и морщин. С течением времени растет понимание сложности взаимодействия вводимых препаратов с мягкими тканями, а врачи все больше осознают, что действие препаратов бывает намного глубже, чем просто мгновенное придание нужной формы и разглаживание. Теперь целью РК стало выяснить и понять, какие лечебные методики и их комбинации действительно могут вернуть ткани в здоровое состояние. Заставить стареющие нетравмированные ткани регенерировать можно тремя путями — таргетной стимуляцией регенеративных процессов путем создания каркаса на основе твердых частиц, увеличением популяции эндогенных клеток с помощью улучшения микросреды или имплантации стволовых клеток для восполнения уменьшающегося пула стволовых клеток пациента, либо через регулирование паракринных межклеточных сигналов в мягких тканях.

## 8 | СТИМУЛЯЦИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПУТЕМ СОЗДАНИЯ КАРКАСА НА ОСНОВЕ ТВЕРДЫХ ЧАСТИЦ

Специалистам по тканевой инженерии давно известно, какое огромное влияние на клетки оказывает внеклеточный матрикс, в котором они располагаются. Механическая регуляция и восприятие запускают механические сигнальные каскады, которые влияют на целый ряд клеточных функций, от экспрессии генов до двигательной

активности<sup>26</sup>. Фибробласты особенно чувствительны к изменениям механических систем обратной связи межклеточного матрикса. У молодого человека фибробласты мигрируют в толще внеклеточного матрикса, оказывают на него механическое воздействие и синтезируют в основном коллаген I типа. С возрастом коллагеновые волокна фрагментируются, фибробласты становятся малоподвижными и синтезируют меньше структурных белков и больше MMP, которые в свою очередь разрушают компоненты внеклеточного матрикса<sup>27</sup>. Главная цель РК — восстановить нормальную архитектуру мягких тканей и помочь им функционировать как в более молодом возрасте. Очевидно, что задачи сохранения присущих молодости архитектуры и функции тесно взаимосвязаны. Важный стратегический подход, применяемый в РК — это создание регенеративных каркасов. В регенеративной медицине каркасы могут быть разными: одномерными, двухмерными и трехмерными, из естественных или синтетических материалов. Они помогают решать целый ряд задач, от воссоздания трехмерных структур до интеграции частиц в ткани для направленного стимулирования регенерации клеток. Реакция тканей на введение каркасов в значительной мере зависит от их формы и от того, из какого материала они сделаны: такие характеристики, как форма, правильность расположения и пористость, влияют на стимуляцию различных клеточных линий, скорость и дальность миграции клеток<sup>28</sup>. В РК регенеративные каркасы и каркасы из твердых частиц используются для придания направления регенерирующей ткани, прямой или косвенной стимуляции клеток и, там, где необходимо, побуждения клеток к активному делению для восстановления структуры и функции мягких тканей.

## 9 | РЕГЕНЕРАЦИЯ ИЛИ ЗАМЕЩЕНИЕ? ЗОНА ЗЛАТОВЛАСКИ

Концепция зоны Златовласки получила свое название от старой сказки про Златовласку и трех медведей, в которой молодая девушка пробирается в дом трех медведей и пробует кашу из трех мисок: в одной каша слишком горячая, в другой — слишком холодная, а в третьей — в самый раз. Ученые, особенно астрономы, называют зоной Златовласки планетарную орбиту вокруг звезды, в пределах которой может существовать жизнь — температура там не слишком высокая и не слишком низкая, а в самый раз для того, чтобы вода не замерзала и не испарялась, а поддерживала жизнь. Если обратиться к регенерации тканей, то зоной Златовласки применительно к каркасам для мягких тканей можно назвать такой участок, в котором количество каркасных элементов будет ровно таким, чтобы стимулировать регенерацию мягких тканей, а не просто замещать их отдельные компоненты. Некоторые каркасы, применяемые в эстетической медицине, вызывают быструю воспалительную реакцию и тем самым замещают отдельные компоненты мягких тканей; это может оказаться полезным для достижения определенных косметических результатов, например если нужно восполнить объем коллагена 3 типа или создать поддерживающий каркас. Регенеративные каркасы вписываются в зону Златовласки — они обеспечивают регенерацию всех структур мягких тканей и восстановление их функций.

## 10 | ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАЛЬЦИЯ ГИДРОКСИАПАТИТА / КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Примером регенеративного каркаса с таким механизмом может служить гель кальция гидроксиапатита, который содержит 30 % кальция гидроксиапатита и 70 % карбоксиметилцеллюлозного геля. Благодаря высокой вязкости и эластичности этот гель повышает упругость внеклеточного матрикса; известно, что это может стимулировать пролиферацию фибробластов и особенно ангиогенез. Таким образом, карбоксиметилцеллюлозный гель может стать прекрасной платформой для регенерации кожи<sup>29</sup>. Было показано, что размер, форма и микроструктура сферических частиц кальция гидроксиапатита помогают достичь избирательного восстановления сократительных функций клеток, что имеет большое значение для достижения эстетических результатов. Courderot-Masuyer et al. исследовали фибробласты в препаратах кожи, иссеченной при проведении лифтинга, а также в биоптатах кожи, взятых из основания морщины, и нормальные возрастные фибробласты из участков кожи, лишенных морщин. Во-первых, они обнаружили, что нормальные фибробласты способны сокращаться намного сильнее, чем фибробласты из морщин. Во-вторых, при контакте клеток с кальцием гидроксиапатитом их сократимость значительно повышалась, так что фибробласты из морщин сокращались не хуже, чем нормальные фибробласты, а нормальные возрастные фибробласты — чем фибробласты из более молодой кожи<sup>30</sup>. В исследованиях было также показано, что гель кальция гидроксиапатита восстанавливает архитектуру мягких тканей сразу по нескольким направлениям; так, после его введения через некоторое время начинает синтезироваться преимущественно коллаген I типа, увеличивается продукция эластина и усиливается ангиогенез<sup>31</sup>. Кроме того, в более позднем исследовании Gonzalez and Goldberg показали, что в течение 6 месяцев после введения геля кальция гидроксиапатита в мягких тканях значительно (на 76 %) повышается синтез протеогликанов и эластина (менее выраженное у пациентов более старшего возраста)<sup>32</sup>. Данные об усилении синтеза протеогликанов важны, поскольку это свидетельствует о регенерации всех компонентов мягких тканей, а также указывает на восстановление их функции. Протеогликаны играют ключевую роль в поддержании структуры и тургора тканей и входят в состав агрегатов, удерживающих влагу<sup>32</sup>. Следует также отметить, что есть данные, свидетельствующие о том, что кальций гидроксиапатит действует как биостимулятор регенерации, в том числе за счет развития иммунного ответа; этому будут посвящены будущие публикации автора.

## 11 | СИЛА РЕГЕНЕРАТИВНЫХ БИОСТИМУЛЯТОРОВ

Биостимуляторы часто используются в эстетической медицине вместе с каркасными методиками; подобно последним, они также способны запускать процессы омоложения мягких тканей. Существует множество биостимуляторов, как аутологических, таких как плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТ), или аутологичная кондиционированная сыворотка, так и неаутологических, промышленного производства — комбинированные препараты факторов роста, кондиционированная среда для стволовых клеток или внеклеточные везикулы (ВВ), известные также как экзосомы. Детальное описание всех этих биостимуляторов не входит в задачи данной работы; вместо этого здесь рассматриваются несколько примеров, которые помогут разобраться в основных принципах использования биостимуляторов, механизме их действия и их потенциальной роли в РК. Давайте остановимся на двух видах биостимуляторов — ПОТ и экзосомах. Важно отметить, что ПОТ — это самый часто используемый стимулятор в эстетической медицине, а экзосомы (ВВ) открывают новые возможности для оптимизации микросреды.

ПОТ для целей эстетической медицины получают путем концентрации и сбора аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, с помощью методик центрифугирования. Полученную плазму потом вводят в мягкие ткани целевой области, где необходима коррекция. Суть в том, что такая плазма богата белками, необходимыми для заживления ран и содержащимися в тромбоцитах и их внутриклеточных гранулах. Важно отметить, что функция этих белков при всем их многообразии в конечном итоге состоит в ускорении заживления ран, так что ПОТ представляет собой «коктейль» из сигнальных белков таргетного действия. В ПОТ содержится ряд важных факторов роста, таких как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), а также адгезивные белки, такие как фибрин и фибронектин<sup>33</sup>. Каждый из этих факторов роста способствует улучшению функции тканей. PDGF активирует митоз в фибробластах и совместно с VEGF стимулирует ангиогенез. Вместе с TGF- $\beta$  и EGF PDGF усиливает образование коллагена. В целом ряде исследований, где PDGF применялся в виде монотерапии, отмечены объективное и субъективное улучшение тонуса, текстуры и плотности кожи и удовлетворенность пациентов лечением<sup>4</sup>.

## 12 | БУДУЩЕЕ ОПТИМИЗАЦИИ МИКРОСРЕДЫ — ФОКУС НА ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ

Один из недостатков ПОТ состоит в том, что это аутологичный препарат; конечно, это делает его более удобным в применении, однако качество вводимой микросреды зависит от индивидуальных особенностей пациента. При этом, чем старше пациент, тем ниже эффективность применения ПОТ. Причин снижения эффективности множество; среди них можно отметить снижение концентрации факторов роста и их активности, а также возрастное снижение числа рецепторов к этим факторам в тканях<sup>34</sup>. Оптимальная микросреда должна как можно точнее соответствовать микросреде молодых тканей. Это делает очевидными преимущества применения внеклеточных везикул (ВВ) в РК. ВВ представляют собой наночастицы с липидной оболочкой, содержащие биологически активные соединения, в том числе факторы роста, цитокины, мРНК и микроРНК. Внеклеточные везикулы — это собирательное название для двух типов наночастиц: экзосом и микровезикул. Экзосомы — это везикулы, которые образуются внутри клетки путем эндоцитоза, а потом сливаются с клеточной мембраной и выходят из клетки. Микровезикулы — это более крупные наночастицы, которые отпочковываются непосредственно от плазматической мембраны. Различить содержимое этих двух видов частиц существующими методами невозможно, поэтому в отношении них используется собирательное название — внеклеточные везикулы<sup>35</sup>. Внеклеточные везикулы обеспечивают межклеточную коммуникацию с помощью целого ряда паракринных и аутокринных сигналов. Для регенерации особенно важно то, что ВВ содержат РНК. Матричная РНК способна ускорять процессы регенерации в клетках, а микроРНК — подавлять нежелательные процессы, способствующие клеточной дегенерации. Первостепенную важность имеет то, из каких клеток получены ВВ. Внеклеточные везикулы, образованные молодыми здоровыми клетками, несут в себе биологические «инструкции» для полноценного функционирования и регенерации, а везикулы, образованные старыми или патологически измененными клетками, могут быть источником искаженных биохимических сигналов и тем самым запускать патологические процессы. Поэтому источник внеклеточных везикул имеет определяющее значение для их эффективности. Исследования продемонстрировали, что эффективность терапии внеклеточными везикулами обратно пропорциональна зрелости клеток, из которых они получены<sup>36</sup>. Сейчас уделяется большое внимание тому, чтобы получить ВВ из оптимальных источников, таких как плацента или стволовые клетки пуповины. Преимущество ВВ состоит в том, что препараты из них не содержат клеток. Ранее было показано, что терапевтические преимущества имплантации мезенхимальных стволовых клеток связаны не с образованием из них новых клеток, а с их паракринной активностью<sup>37</sup>. Было показано, что внеклеточные везикулы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток пуповины, стимулируют пролиферацию и миграцию фибробластов, а также ангиогенез<sup>38</sup>. Также продемонстрировано, что внеклеточные везикулы способствуют преимущественному синтезу коллагена 1, а не коллагена 3 типа<sup>39</sup>. Кроме того, было показано, что внеклеточные везикулы, экстрадируемые индуцированными плюрипотентными человеческими стволовыми клетками, устраняют возрастные повреждения фибробластов дермы<sup>40</sup>. Позже планируется опубликовать в данном приложении более глубокий анализ данных о

клиническом применении внеклеточных везикул. На примерах ПОТ и внеклеточных везикул очевидна важная роль оптимальной микросреды для регенерации тканей.

Будущее РК состоит в создании оптимальных условий для регенерации мягких тканей, и разработке соответствующих методик. Возможно, путь к этому лежит через комбинированный подход, когда каркасы будут создавать фокусы регенерации, а направленная стимуляция клеток и биостимуляторы — оптимизировать микросреду и облегчать межклеточную передачу сигналов. Именно на этом будут сосредоточены будущие исследования.

### 13 | ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задачей регенеративной косметологии является воссоздание присущих молодому возрасту структуры и функции мягких тканей, что положительно сказывается на эстетическом результате. Глубокое естественное восстановление позволяет получить здоровые функциональные ткани, для которых характерен такой же объем, увлажнение, сияние, тонус и биомеханика, как и молодых тканей. В результате пациенты смогут выглядеть моложе, потому что их мягкие ткани действительно станут моложе. Эстетический результат — это важный аспект, который следует учитывать при клинической разработке и применении методов регенерации мягких тканей. Благодаря четко поставленным целям, коллективным инновациям и выработке общих концепций регенеративная косметология будет и дальше развиваться и сможет произвести революцию в будущем эстетической медицины.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи является консультантом компании «Мерц Эстетик».

### ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие результаты настоящего исследования, предоставляются по обоснованному запросу, направленному соответствующему автору.

### ОДОБРЕНИЕ ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА

Авторы подтверждают соблюдение этических требований, указанных на странице рекомендаций для авторов. Одобрение этического комитета не требуется, поскольку это обзорная статья, не содержащая данных оригинальных исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Coffman JA, Rieger S, Rogers AN, Updike LU, Yin VP. Comparative biology of tissue repair, regeneration and aging. *NPJ Regen Med.* 2016;1:1-5. doi:10.1038/npjregenmed.2016.3
- Misha Z, Fabi SG, Dayan S, Goldie K. The emerging field of RA – where we are now. *Dermatol Surg.* 2022;48(1):101-108. doi:10.1097/DSS.0000000000003239
- Laloze J, Varin A, Gillhodes J, et al. Cell-assisted lipotransfer: friend or foe in fat grafting? Systematic review and meta-analysis. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;12(2):1237-1250. doi:10.1002/term.2524
- Peng GL. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation: facts, fiction, and pearls for practice. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2019;27:405-411. doi:10.1016/j.fsc.2019.04.006
- Krafts KP. Tissue repair: the hidden drama. *Organogenesis.* 2010;6(4):225-233. doi:10.4161/org.6.4.12555
- Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):37-46. doi:10.1016/j.jtv.2016.03.002
- Farage MA, Miller KW, Elsnor P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30(2):87-95. doi:10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x
- Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin ageing: pathophysiology and current market treatment approaches. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):22-30. doi:10.2174/1567205016666190809161115
- Ghosh K, Capell BC. The senescence-associated secretory phenotype: critical effector in skin cancer and aging. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2133-2139. doi:10.1016/j.jid.2016.06.621
- Varani J, Spearman D, Perone P, et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. *Am J Pathol.* 2001;158(3):931-942. doi:10.1016/S0002-9440(10)64040-0
- Chung JH, Eun HC. Angiogenesis in skin aging and photoaging. *J Dermatol.* 2007;34(9):593-600. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00341.x
- Silina EV, Stupin VA, Manturova NE. Regularities of free radical processes and involutional changes of face and neck skin in different age groups. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2018;11:515-520. doi:10.2147/CCID.S181093
- Tsuji T. Loss of dermal elastic tissue in solar elastosis. *Arch Dermatol.* 1980;116(4):474-475. doi:10.1001/archderm.1980.01640280110031
- Ryu J, Park SJ, Kim IH, Choi YH, Nam TJ. Protective effect of porphyrin-334 on UVA-induced photoaging in human skin fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2014;34(3):796-803. doi:10.3892/ijmm.2014.1815
- Cenizo V, Andre V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, Perrier E. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Exp Dermatol.* 2006;15(8):574-581. doi:10.1111/j.1600-0625.2006.00442.x
- Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1965;37(3):614-636.
- Bartlett Z. The Hayflick limit. *Embryo Project Encyclopedia.* 2014;11-14. <http://embryo.asu.edu/handle/10776/8237>
- Elissa SE, Elizabeth HB, Jue L. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *PNAS.* 2004;101(49):17312-5.
- Victorelli S, Passos JF. Telomeres and cell senescence – size matters not. *EBioMedicine.* 2017;21:14-20. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.027
- Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5(2):545-589. doi:10.3390/biom5020545
- Pride H, Yu Z, Sunchu B, et al. Long-lived species have improved proteostasis compared to phylogenetically-related shorter-lived species. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;457(4):669-675. doi:10.1016/j.bbrc.2015.01.046
- Mason C, Dunnill P. A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med.* 2007;3(1):1-5. doi:10.2217/17460751.3.1.1
- Marescal O, Cheeseman IM. Cellular mechanisms and regulation of quiescence. *Dev Cell.* 2020;55(3):259-271. doi:10.1016/j.devcel.2020.09.029
- Cheung TH, Rando TA. Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(6):329-340. doi:10.1038/nrm3591
- Tumpel S, Rudolph KL. Quiescence: good and bad of stem cell aging. *Trends Cell Biol.* 2019;29(8):672-685. doi:10.1016/j.tcb.2019.05.002

26. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):802-812. doi:10.1038/nrm3896
27. Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(1):35-43. doi:10.1007/s12079-018-0459-1
28. Jenkins TL, Little D. Synthetic scaffolds for musculoskeletal tissue engineering: cellular responses to fiber parameters. *NPJ Regenerative Medicine.* 2019;4(1):1-14. doi:10.1038/s41536-019-0076-5
29. Ali M, Khan NR, Basit HM, Mahmood S. Physico-chemical based mechanistic insight into surfactant modulated sodium carboxymethylcellulose film for skin tissue regeneration applications. *J Polym Res.* 2019;27(1):20. doi:10.1007/s10965-019-1987-y
30. Courderot-Masuyer C, Robin S, Tauzin H. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. in vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(3):260-268. doi:10.1111/jocd.12215
31. Yutskovskaya Y, Kogan EA. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(1):68-74.
32. González N, Goldberg DJ. Evaluating the effects of injected calcium hydroxylapatite on changes in human skin elastin and proteoglycan formation. *Dermatol Surg.* 2019;45(4):547-551. doi:10.1097/DSS.0000000000001809
33. Jain NK, Gulati M. Platelet-rich plasma: a healing virtuoso. *Blood Res.* 2016;51(1):3-5. doi:10.5045/br.2016.51.1.3
34. Goldstein S, Harley CB. In vitro studies of age-associated diseases. *Fed Proc.* 1979;38:1862-1867.
35. Witwer KW, Théry C. Extracellular vesicles or exosomes? On primacy, precision, and popularity influencing a choice of nomenclature. *J Extracell Vesicles.* 2019;8(1):1648167. doi:10.1080/2001307.8.2019.1648167
36. Isola AL, Chen S. Exosomes: the messengers of health and disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):157-165. doi:10.2174/1570159x14666160825160421
37. Hocking AM, Gibran NS. Mesenchymal stem cells: paracrine signaling and differentiation during cutaneous wound repair. *Exp Cell Res.* 2010;316(14):2213-2219. doi:10.1016/j.yexcr.2010.05.009
38. Hu L, Wang J, Zhou X, et al. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells accelerates cutaneous wound healing via optimizing the characteristics of fibroblasts. *Sci Rep.* 2016;6:32993. doi:10.1038/srep32993
39. Ren S, Chen J, Duscher D, et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):47. doi:10.1186/s13287-019-1152-x
40. Lee H, Cha H, Park JH. Derivation of cell-engineered nanovesicles from human induced pluripotent stem cells and their protective effect on the senescence of dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):343. doi:10.3390/ijms21010343

При цитировании статью указывать следующим образом: Goldie K. The evolving field of regenerative aesthetics. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(Suppl. 1):1-7. doi:10.1111/jocd.15556