

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ В КОСМЕТОЛОГИИ

МЕТОДЫ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ
в лечении псориаза и рубцов

Новые показания
и методики применения
ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ
ТРОМБОЦИТАМИ

ВНУТРИРУБЦОВЫЕ ИНЪЕКЦИИ
в профилактике
и коррекции келоидов

СТЕРЕОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД
к объемному моделированию лица

Объемная коррекция
носогубных складок:
ИГЛА ИЛИ КАНЮЛЯ?

Тема номера:
«КЛЕТОЧНЫЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

ISSN 2076-3859



9 772076 385008

Damini



При поддержке
Межрегиональной общественной
организации специалистов
ботулинотерапии

Применение препаратов PRP В КОСМЕТОЛОГИИ

Зорина Алла Ивановна

К.м.н., главный специалист по применению клеточных технологий, Институт стволовых клеток человека (Москва)

Зорин Вадим Леонидович

К.б.н., руководитель отдела регенеративной медицины, Институт стволовых клеток человека (Москва)

Абстракт

Плазма крови, обогащенная тромбоцитами (PRP), благодаря содержанию факторов роста и цитокинов, оказывает существенное нормализующее влияние на биологические процессы регенерации и репарации тканей: пролиферацию и миграцию клеток, воспаление, ангиогенез, адекватный синтез компонентов межклеточного матрикса. Есть данные об эффективном применении препаратов PRP в терапевтической косметологии для заживления ран и коррекции дефектов кожи при хроно- и фотостарении. Вместе с тем актуальна необходимость совершенствования технологии получения препарата и проведения углубленных исследований его воздействия на инволюционно измененную кожу.

Ключевые слова: плазма крови, обогащенная тромбоцитами, технология получения, инволюционные изменения кожи.

PRP (Platelet-Rich Plasma, плазма крови, обогащенная тромбоцитами) содержит множество факторов роста и цитокинов, которые оказывают существенное нормализующее влияние на биологические процессы, лежащие в основе регенерации и репарации тканей, — пролиферацию клеток и их миграцию, воспаление, ангиогенез, адекватный синтез компонентов межклеточного матрикса. В этой связи PRP-терапия представляет большой практический интерес в плане ее применения в терапевтической косметологии.

Тромбоциты как источник ростовых факторов

Согласно R. Marx с соавт. (2001), PRP (множество тромбоцитов, сконцентрированных в небольшом объеме плазмы крови) — это плазма крови, концентрация тромбоцитов в которой превышает норму [1]. В норме концентрация тромбоцитов колеблется в пределах 150–350 тыс. кл/мкл и в среднем составляет 200 тыс. кл/мкл. Терапевтически эффективной концентрацией препарата PRP считается (хотя количество и подсчет тромбоцитов еще не оптимизированы) концентрация тромбоцитов более 1 млн кл/мкл, т.е. примерно от 4 до 7 раз превышающая средний уровень тромбоцитов в крови [1, 2].

Тромбоциты служат богатым источником факторов роста (ФР), цито-хемокинов, а также плазматических белков крови (фибрина, фибронектина, витронектина и др.), которые депонируются в органеллах этих клеток — α-гранулах, электронно-плотных тельцах и лизосомах [1, 2]. Такой коктейль из факторов роста (**табл. 1**) играет ключевую роль в регуляции процесса восстановления и регенерации тканей, в то время как плазматические белки крови служат в качестве каркаса при регенерации соединительной ткани и миграции эпителиальных клеток [2, 3].

Основные ФР накапливаются в α-гранулах, откуда посредством экзоцитоза высвобождаются после активации тромбоцитов во внеклеточную среду. За первые 10 мин тромбоциты секретируют около 70% ФР, и далее, в течение 1 ч, происходит практически полное их высвобождение. Синтез дополнительного количества ФР тромбоцитами продолжается еще на протяжении не менее 7 дн, после чего они завершают свой жизненный цикл [4].

В настоящее время описано более 30 ФР, содержащихся в α -гранулах тромбоцитов, среди которых особый интерес, в частности для эстетической медицины, представляют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), основной фактор роста фибробластов (β -FGF), трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1), инсулиноподобный фактор роста (IGF; **табл. 1**).

Так, в клеточных культурах в присутствии PRP выявлена индукция пролиферации фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток, образования капилляров [5–9]. При совместном культивировании мультипотентных мезенхимных стволовых клеток (ММСК), выделенных из жировой ткани (СКЖТ) и PRP, был обнаружен стимулирующий эффект последней на пролиферацию СКЖТ [10, 11]. N. Kakudo с соавт. (2008) также показали, что «активированная» PRP содержит большое количество PDGF-AB и TGF- β , которые усиливают пролиферацию фибробластов кожи человека и СКЖТ [10]. В общей сложности в 13 исследованиях *in vitro* с 2001 по 2014 г. было показано, что PRP и PRFM оказывают значительный эффект на клеточную активность [12].

В ряде исследований была выявлена антибактериальная активность PRP, в частности, против метициллин-чувствительного (MSSA) и метициллин-резистентного (MRSA) золотистого стафилококка (*St. Aureus*) и кишечной палочки (*E. coli*) [13, 14].

Следует отметить, что механизм антибактериального действия PRP до конца не изучен. Предполагают, что он связан с содержащимися в тромбоцитах антимикробными пептидами и лейкоцитами (которые также входят в состав некоторых препаратов PRP).

К настоящему времени выделено 7 антимикробных пептидов:

- fibrinopeptide A;
- fibrinopeptide B;
- thymosin b-4;
- platelet basic protein;
- connective tissue activating peptide 3;
- RANTES;
- platelet factor 4 [14].

И те и другие способны оказывать как прямой, так и опосредованный антибактериальный эффект за счет участия в антиген-специфических иммунных реакциях. В экспериментах на животных также было продемонстрировано усиление основополагающих процессов репарации поврежденных тканей под действием препаратов PRP: отмечены стимуляция пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток, индукция неоваскуляризации и ангиогенеза, увеличение синтеза коллагена I типа [5, 12, 15–17].

На сегодняшний день механизм действия PRP на ткани, особенно на здоровую кожу (например, при коррекции ее возрастных изменений), не вполне ясен. Однако известно, что ФР и цитокины, содержащиеся в PRP, оказывают существенное нормализующее

Таблица 1

Основные факторы роста, входящие в состав PRP, и их функции [3]	
Факторы роста*	Функции
PDGF	Активация миграции и пролиферации ММСК, фибробластов, гладкомышечных клеток, остеобластов; активация миграции моноцитов, макрофагов, нейтрофилов; активация макрофагов
TGF- β 1	Индукция синтеза МКМ, регуляция пролиферации кератиноцитов и стимуляция продукции коллагена
VEGF	Стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, стимуляция лимфоангиогенеза, повышение проницаемости сосудистой стенки
EGF	Стимуляция миграции кератиноцитов, стимуляция пролиферации эпителиальных, мезенхимных клеток и фибробластов; стимуляция миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, регуляция продукции коллагена
FGF	Индукция пролиферации фибробластов; стимуляция роста эндотелиальных клеток; стимуляция ангиогенеза, стимуляция роста сосудов
IGF	Стимуляция пролиферации фибробластов, синтез коллагена и других компонентов МКМ

* PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста; TGF- β 1 (transforming growth factor-beta1) — трансформирующий фактор роста; VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов; EGF (epidermal growth factor) — эпидермальный фактор роста; FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов; IGF (insulin-like growth factor) — инсулиноподобный фактор роста.

влияние на биологические процессы, лежащие в основе регенерации и репарации тканей, — пролиферацию клеток и их миграцию, воспаление, ангиогенез, а также адекватный синтез компонентов межклеточного матрикса (МКМ) [2, 12, 18–20].

Технология получения и классификация препаратов PRP

В техническом руководстве, изданном Американской ассоциацией банков крови (American Association of Blood Banks), указывается, что «обогащенную тромбоцитами плазму крови получают из цельной крови при помощи низкоскоростного центрифугирования, а затем тромбоциты концентрируют при помощи высокоскоростного центрифугирования с последующим удалением супернатанта, состоящего из плазмы крови» [2].

Сегодня препараты PRP получают посредством разных методик и оборудования. Называются они также по-разному, в зависимости от биохимической структуры получаемого препарата: PRP (Platelet-Rich Plasma — обогащенная тромбоцитами плазма крови, суспензия), PRG (Platelet-Rich Gel — обогащенный тромбоцитами гель), PRF (Platelet-Rich Fibrin — обогащенный тромбоцитами фибрин), PRFM (Platelet-Rich Fibrin Matrix — обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс). В России получило распространение название «плазмолифтинг» [21].

Согласно последней международной классификации, предложенной объединенным коллективом специалистов из Швейцарии, США, Италии, Польши, Швеции, Голландии, Южной Кореи [22], все препараты PRP (**табл. 2**) подразделяют на 4 категории в зависимости от содержания в них лейкоцитов и фибрина:

- **чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (P-PRP — Pure Platelet-Rich Plasma)**, которую получают с помощью сепаратора крови (separator PRP) методами Vivostat PRF или Anitua's PRGF;
- **обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP — Leucocyte and Platelet-Rich Plasma)**, методы получения — Curasan, Regen, Plateltex, SmartPRP, PCCS, Magellan и GPS PRP;
- **чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF — Pure Platelet-Rich Fibrin)**, метод получения — Fibrinet;
- **обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF — Leucocyte and Platelet-Rich Fibrin)**, метод получения — Choukroun's PRF [23].

В настоящей статье мы также будем придерживаться данной классификации.

Следует отметить, что P-PRP- и L-PRP-суспензии относятся к неактивированным жидким формам PRP-продуктов, тогда как P-PRP и L-PRP фибриновые гели — к активированным (хлоридом кальция и другими агентами) формам. При этом неактивированные препараты PRP не могут рассматриваться как неактивные препараты, поскольку предполагается, что их полная активация только отложена и происходит после контакта с тканями организма [22].

На отечественном рынке предлагается ряд коммерческих технологий получения PRP и проведения процедуры PRP-терапии (в виде набора необходимых инструментов, емкостей и реактивов), но только некоторые из них сертифицированы. К таковым относятся:

- 1) REGEN LAB (Швейцария) — РУ № ФСЗ 2011/11417 от 30.12.2011; РУ № ФСЗ 2011/10571 от 30.12.2011;
- 2) ENDORET-PRGF (Испания) — РУ № РЗН 2014/1995 от 7.11.2014;
- 3) YCELLBIO-KIT (Южная Корея) — РУ № РЗН 2014/2149 от 08.12.2014.

Известны 3 типа параметров, которыми определяются все существующие методы получения PRP-препаратов [25]:

- характеристики центрифуги и набора для процессинга препарата (размер центрифуги, режим/время центрифугирования, стоимость центрифуги/расходников);

Таблица 2

Характеристика основных методов получения PRP-препаратов [24] (с дополнениями авторов)									
Класс КПТ	Метод (и ссылки)		Основные характеристики						
			Процесс			Состав		Фибрин	
			Тип центрифуги	Продолжительность центрифугирования	Стоимость	Кол-во тромбоцитов	Кол-во лейкоцитов	Плотность	Полимеризация
P-PRP	АП	Клеточный сепаратор PRP [11]	Напольная	Очень длительная	Дорого	Высокое	—	Низкая	Слабая
		Vivostat PRF [12]	Настольная	Длительная	То же	Низкое	—	То же	То же
	РП	PRGF Anitua [13] PRP Nahita [14]	То же	То же	Недорого	То же	—	« »	« »
		Endoret* [61]	« »	Быстрая	То же	Невысокое	—	« »	« »
L-PRP	АП	PCCS PRP [12] SmartPreP PRP [12] Magellan PRP [15] GPS PRP [16]	Напольная	Длительная	Дорого	Высокое	Высокое	« »	« »
		РП	Regen PRP* [18] Friadent PRP [17] Curasan PRP [11] Plateltex PRP [18] Ace PRP [14]	Настольная	То же	То же	То же	То же	« »
	РП		YCELLBIOKIT* [62]	Подходит под все типы центрифуг	« »	« »	Очень высокое	« »	« »
P-PRF	РП	Fibrinet PRFM [12, 18]	Настольная	« »	« »	Высокое	—	Высокая	Сильная
L-PRF	РП	PRF Choukroun [9, 19]	То же	Короткая	Недорого	То же	Высокое	То же	То же

* Сертифицированы на территории Российской Федерации.

Примечание. Все существующие методы получения PRP-препаратов определяются 3 типами параметров [58]: 1) центрифуги и наборы для процессинга препаратов (размер центрифуги, режим центрифугирования / время, стоимость центрифуги/расходников); 2) эффективность выделения тромбоцитов, лейкоцитов, их жизнеспособность и конечное содержание, концентрация тромбоцитов; 3) плотность фибриновой сетки (низкая/высокая).

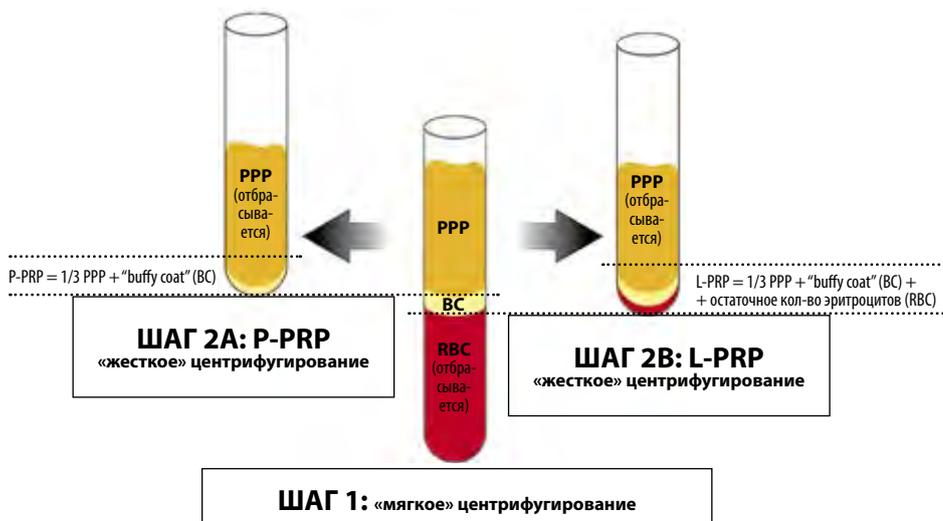
* *Сокращения:* АП — автоматизированный протокол; РП — ручной протокол; КПТ — концентрированный препарат тромбоцитов.

- показатели эффективности выделения тромбоцитов и лейкоцитов (их жизнеспособность и конечное содержание / концентрация в продукте);
- качество/плотность фибриновой сетки (низкая/высокая).

Такая классификация, по мнению ее разработчиков, должна способствовать стандартизации получения препаратов PRP, а также помочь разобраться в случаях неуспешного применения PRP-терапии.

Все существующие способы получения препаратов PRP содержат как общие ключевые технологические моменты (забор крови, использование антикоагулянта, двукратное центрифугирование крови, активация тромбоцитов), так и специфические для каждого типа препарата PRP особенности. На последних остановимся более подробно.

Рис. 1. Классический ручной протокол получения обогащенной тромбоцитами плазмы крови (PRP, platelet-rich plasma) и обогащенной лейкоцитами и тромбоцитами плазмы крови (L-PRP, leucocyte- and platelet-rich plasma) с использованием двухэтапного процесса центрифугирования. PPP — platelet-poor plasma / обедненная тромбоцитами плазма; RBC — red blood cells / эритроцитарная масса; BC — buffy coat / промежуточный слой, содержит тромбоциты и лейкоциты. «Мягкое» центрифугирование — низкоскоростное; «жесткое» центрифугирование — высокоскоростное



1. Получение P-PRP и L-PRP — чистой обогащенной тромбоцитами плазмы крови и обогащенной лейкоцитами и тромбоцитами плазмы крови

Данные препараты можно получить методом плазмофореза с использованием специальных аппаратов, осуществляющих дифференциальное ультрацентрифугирование (как правило, при 3000 g). Однако этот метод является трудоемким и дорогим, поэтому на практике, как правило, применяют т.н. классический — «ручной» протокол с использованием двухэтапного процесса центрифугирования (**рис. 1, шаг 1, шаг 2А, шаг 2В**) [24].

Шаг 1. Разделение крови путем центрифугирования на 3 слоя

Цельную кровь собирают в пробирки с антикоагулянтом и центрифугируют в течение 10 мин при низких (230 – 270 g) оборотах. В результате получают три основных слоя:

- нижний (RBC, red blood cells) — эритроциты;
- промежуточный (buffy coat, BC) — слой беловатого цвета, содержащий тромбоциты и лейкоциты;
- верхний (PPP, platelet-poor plasma) — обедненная тромбоцитами плазма крови.

При использовании данного протокола используют антикоагулянты на основе солей цитрата натрия и раствора глюкозы с аденином и без аденина — acid citrate dextrose (ACD, ACD-A), citrate phosphate dextrose (CPD, CPD-A), а также сукцинат натрия. Эти антикоагулянты в отличие от солей гепарина препятствуют спонтанной активации тромбоцитов, что важно для правильного процессинга препаратов PRP.

Следует помнить, что при однократном центрифугировании невозможно получить истинную PRP, содержание тромбоцитов в которой не меньше 1 млн/мкл. Однократное центрифугирование позволяет получить лишь обычную плазму с физиологическим содержанием тромбоцитов и соответственно с физиологической концентрацией ФР (**рис. 1, шаг 1**). В качестве примера может служить технология «Плазмолифтинг» (Россия) [21]. (Технология «ENDORET-PRGF» (Испания) [61] основана также на однократном центрифугировании, но коэффициент увеличения тромбоцитов у данной технологии — 2,5 раза).

Для получения истинных PRP-препаратов необходимо провести еще один — второй — этап центрифугирования. Причем в зависимости от того, какие именно слои отбираются для повторного центрифугирования, на выходе получают или P-PRP, или L-PRP (**рис. 1, шаг 2А**).

Шаг 2А. Получение P-PRP — чистой обогащенной тромбоцитами плазмы

После первого («мягкого») центрифугирования (**рис. 1, шаг 1**) осторожно отбирают весь слой PPP (бедную тромбоцитами плазму) и верхнюю часть слоя BC (именно

в этом слое содержится основное количество тромбоцитов) и переносят их в новую пробирку (**рис. 1, шаг 2А**). При этом большая часть лейкоцитов, которые содержатся в нижней части слоя ВС на границе с эритроцитами, так же, как и небольшое количество присутствующих там же эритроцитов, в новую пробирку не попадают.

Далее содержимое новой пробирки подвергают т.н. «жесткому» центрифугированию — высокоскоростному (2300 g) в течение 10 мин. После этого большую часть ($2/3$) PPP отбрасывают. Клеточный осадок, содержащий тромбоциты, ресуспендируют в оставшейся $1/3$ части плазмы. Полученный в результате препарат и представляет собой P-PRP — богатую тромбоцитами плазму.

Шаг 2В. Получение L-PRP — плазмы, обогащенной лейкоцитами и тромбоцитами

После первого («мягкого») центрифугирования весь слой PPP и весь слой ВС (содержащий и тромбоциты, и лейкоциты, и небольшое (следовое) количество эритроцитов) переносят в новую пробирку (**рис. 1, шаг 2В**). Содержимое пробирки также подвергают «жесткому» центрифугированию, после чего большую часть ($2/3$) слоя PPP отбрасывают. Клеточный осадок, содержащий тромбоциты, лейкоциты и небольшое количество эритроцитов, ресуспендируют в оставшемся объеме ($1/3$) плазмы. Это и есть препарат L-PRP — плазма, обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами.

Таким образом, состав конечного препарата (P-PRP или L-PRP) в значительной степени зависит от способа отбора ВС слоя плазмы.

Следует отметить, что, поскольку «ручной» процесс получения данных PRP-препаратов четко не регламентирован (перенос слоев из пробирки в пробирку осуществляется «на глаз» с помощью шприца), не исключено случайное получение как P-PRP, так и L-PRP. Подавляющее большинство имеющихся сегодня коммерческих систем (**табл. 2**) позволяют получить L-PRP-препараты. В качестве примера можно

YCELLBIO PRP

Bella-systech
Total technology solution for beauty

Концентрация тромбоцитов составляет не менее 1,5 млн тромбоцитов/мкл

Узкая часть пробирки позволяет четко выделить слой PRP

Одобрено CE, FDA и Росздравом

Подходит для любых центрифуг

Поворотный механизм позволяет регулировать высоту слоя

Естественный источник красоты и здоровья

YCELLBIO PRP
Высококачественная PRP для регенерации на клеточном уровне

FDA KFDA CE GMP RU № P3H 2014/2149 от 08.12.2014 Приказ от 08.12.2014 № 8138

Москва, Новинский бульвар, д. 8, ТЦ «Lotte Plaza», оф. 23, тел.: +7(495) 255-07-82
www.bella-systech.ru

РЕКЛАМА

привести препарат Plateltex (Братислава, Словакия), наборы RegenACR® (Regen Laboratory, Mollens, Швейцария) [2] и YCELLBIO-KIT (Ycellbio Medical Co., Ltd., Южная Корея) [62].

Конечная стадия процессинга — добавление к полученной PRP активатора (хлорида или глюконата кальция, тромбина). Происходящая при этом коагуляция плазмы сопровождается активацией тромбоцитов, которые высвобождают факторы роста, и полимеризацией фибрина. Активная секреция факторов роста тромбоцитами начинается в пределах 10 мин с момента инициации коагуляции, тогда как 95% секреции завершается в пределах 1 ч [2]. Полимеризация фибрина происходит в течение первых 10 мин после добавления активатора. За это время препарат PRP трансформируется из суспензии в гель (PRP-гель).

Таким образом, препарат PRP нужно использовать в пределах 10 мин с момента активации. Концентрированный препарат тромбоцитов остается жизнеспособным на протяжении 8 ч и сохраняет стерильность [4].

Активация тромбоцитов может происходить не только при добавлении препаратов кальция, как, например, в Fibrinet gel Anitua's PRGF (**табл. 2**), но и под действием белковых молекул (коллагена, тромбина), а также механического (вибрации), холодового (замораживания–оттаивания) воздействия. В таких системах, как Regen gel kit (Regen Laboratory, Швейцария), используют аутологичный тромбин, в Plateltex gel kit (компания Plateltex, Словакия) — лиофилизированный батроксобин и глюконат кальция.

2. Получение PRF — чистого, обогащенного тромбоцитами фибрина

Сегодня получить данный тип PRF-препаратов можно лишь одним способом — с помощью системы Fibrinet gel (PRFM; **табл. 2**), разработанной компанией Cascade Medical (США). Система состоит из двух пробирок, одна из которых предназначена для сбора крови, другая (с хлоридом кальция — активатором как высвобождения ФР, так и полимеризации фибрина) — для получения сгустка PRFM (набор Fibrinet PRFM kit, Cascade Medical, США).

Кровь переносят в эту пробирку и незамедлительно подвергают центрифугированию в течение 15 мин, что приводит к образованию прочного сгустка PRFM [26, 27].

3. Получение L-PRF — обогащенного лейкоцитами и тромбоцитами фибрина

Этот тип PRF-препаратов получают по методу Choukroun's PRF, разработанному во Франции. Кровь после забора без антикоагулянта незамедлительно подвергают центрифугированию, во время которого происходит естественный процесс ее коагуляции. После центрифугирования в пробирке образуется три слоя: нижний — эритроциты (RBC), верхний — плазма крови, не содержащая клеток, и между этими слоями — сгусток L-PRF. Этот сгусток представляет собой прочный фибриновый матрикс со сложной трехмерной структурой. В нем и сконцентрированы тромбоциты и лейкоциты.

Если L-PRF-сгусток «отжать», получим плотную фибриновую мембрану, которую можно успешно использовать, например, в пластической хирургии [23, 27].

Плотность препаратов (PRP-геля, PRF) зависит от содержания в них фибриногена во время процесса концентрирования тромбоцитов и биохимической структуры образующейся фибриновой сети [22]. Формирование же фибриновой сети происходит в результате активации тромбином фибриногена, концентрация которого сильно варьирует в зависимости от метода получения препарата PRP (**табл. 2**).

При этом PRP-гель, с лейкоцитами или без (большинство существующих протоколов процессинга PRP — Anitua's PRGF, SmartPREP PRP, Magellan PRP, Curasan

PRP, Regen PRP, Plateltex PRP — позволяют получить именно его), представляет собой фибриновый гель, в котором фибрин находится в виде слабо сшитых волокон. Поэтому такой гель не может рассматриваться как истинный фибриновый поддерживающий матрикс, в то время как PRF (Fibrinet PRFM, Choukroun's PRF), где фибрин находится в виде сшитой сети высокой плотности, представляет собой именно поддерживающий фибриновый матрикс.

Таким образом, существующие сегодня методы позволяют направленно получать препараты PRP (в виде суспензии, геля, сгустка или мембраны, с лейкоцитами или без них) в зависимости от задач, стоящих перед специалистом.

Какой тип препарата — P-PRP или L-PRP — предпочтительнее использовать в косметологии? На этот вопрос пока трудно дать однозначный ответ: требуется его дальнейшее изучение и расширение доказательной базы.

У препаратов L-PRP за счет наличия лейкоцитов есть определенное преимущество — антимикробное и ангиогенное действие: первое — прямым и/или опосредованным путем через цитокины, синтезируемые лейкоцитами, второе — за счет дополнительного привнесения продуцируемого ими VEGF, PDGF и TGF- β [2, 24, 28].

Вместе с тем нельзя не учитывать, что лейкоциты высвобождают матриксные металлопротеиназы, включая коллагеназу и эластазу. Это может усилить разрушение МКМ и быть контрпродуктивным для увеличения объема дермы при возрастных изменениях, но в то же время, возможно, будет эффективным при фотостарении кожи [2]. В этой связи можно предположить, что L-PRP-препараты предпочтительнее использовать совместно при инвазивных методиках омоложения (например, при лазерных технологиях, липофилинге) и фотостарении, в то время как P-PRP-препараты — в качестве монотерапии при биологическом старении кожи.

Биологические свойства PRP, определяющие ее роль в репарации тканей

Исследования последних лет позволяют предположить, что роль PRP в косметологии определяется ее влиянием на ангиогенез и тканевой анаболизм.

Неоваскуляризация, ангиогенез. Многочисленные исследования продемонстрировали, что высвободившиеся после активации тромбоцитов проангиогенные факторы (VEGF, HGF, TGF- β 1, β -FGF, PDGF-A, -B и -C, ангиопоэтин и др.) индуцируют миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и образование сосудов [29, 30, 31], способствуя тем самым росту и стабилизации последних. Вместе с тем PRP содержит и ингибиторы ангиогенеза (эндостатин, фибронектин, PF4, α 2-макроглобулин и др.), которые, будучи частью механизма отрицательной обратной связи, ограничивают избыточный ангиогенез. Эта совокупность про- и антиангиогенных факторов отличается весьма сложным взаимодействием (табл. 3).

Тканевой анаболизм. Согласно данным ряда авторов [18–20, 32, 33], высвобождение основного количества ФР и цитокинов происходит в течение 1 ч, затем тромбоциты, «встроившись» в фибриновую сеть (геля, матрикса), продолжают секретировать биоактивные агенты на протяжении не менее 7 дн. Высвобожденные факторы роста взаимодействуют с поверхностными рецепторами клеток-мишеней (было показано, что на ММСК, фибробластах, эндотелиальных и эпидермальных клетках имеются

Таблица 3

Позитивные и негативные регуляторы ангиогенеза, секретлируемые тромбоцитами PRP [18]
Стимуляторы ангиогенеза, содержащиеся в PRP
<ul style="list-style-type: none"> • Vascular endothelial growth factor (VEGF) • Basic fibroblast growth factor (β-FGF) • Platelet-derived growth factor (PDGF) • Epidermal growth factor (EGF) • Hepatocyte growth factor (HGF) • Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF-1 and IGF-2) • Angiopoietin (ANGPT1) • Matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2 and -9) • Lipoprotein A (LPA) • Sphingosine-1-phosphate (SIP) • Stromal cell-derived factor (SDF-1) • Heparanase (HPSE) • Factor V/Va and XI • Deoxyribose-1-phosphate (DR1P) • CD40-L • Tissue factor (TF) • Interleukin-8 (IL-8/CXCL8)
Ингибиторы ангиогенеза, содержащиеся в PRP
<ul style="list-style-type: none"> • Angiostatin • Endostatins • Platelet factor 4 (PF4) • β-thromboglobulin • Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) • Transforming growth factor-β (TGF-β) • Thrombospondin-1 (TSP-1) • Tissue inhibitor of metalloproteinases 1–4 (TIMP-1–4) • Fibronectin (FN) • Vitronectin (Vn) • α2-macroglobulin (A2M) • α2-antiplasmin • Osteonectin (ON) • Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) • High-molecular-weight kininogen (KNG) • Antithrombin (SERPINC1)
Ингибиторы проницаемости сосудов
<ul style="list-style-type: none"> • Angiopoietin-1 (ANGPT1) • Serotonin (5HT) • Sphingosine-1-phosphate (SP)
Стимуляторы проницаемости сосудов
<ul style="list-style-type: none"> • Vascular endothelial growth factor (VEGF) • Histamine (H) • Noradrenaline (N)

Косметика и медицина 4/2015



- Гиперпигментация: инновационные методы косметологической коррекции
- Витамин D и здоровье кожи: возможности внутреннего и наружного применения
- Препараты силикона в профилактике и лечении гипертрофических рубцов
- Токсидермия в практике врача-косметолога

Трихология 2/2015



РЕКЛАМА

- Трихологическая клиника. Секреты успешной работы
- Пептиды тимуса в лечении нерубцовых алопеций
- Эксимерный лазер, триамцинолон и миноксидил
- Кудрявая грива или конский хвост?
- Световые методы и мезотерапия в лечении волос

УЖЕ В ПРОДАЖЕ

специфические для ФР PRP-рецепторы [34, 35]). При этом они активируют внутриклеточные сигнальные пути, индуцирующие механизмы репарации ткани, в основе которых — пролиферация и дифференциация клеток, синтез компонентов МКМ.

Ключевую роль в этих процессах играют такие факторы, как PDGF, TGF, IGF, EGF. В регуляции хемотаксиса и миграции клеток активно участвуют также содержащиеся в PRP адгезивные белки — фибрин, фибронектин, тромбоспондин и др. [22].

A. Rughetti с соавт. (2008) выявили, что при использовании определенных концентраций P-PRP способна индуцировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [36], при этом данные исследователи показали, что высокие концентрации PRP менее эффективны в этом направлении. I. Giusti с соавт. (2009) [37] также исследовали влияние концентрации P-PRP на ангиогенез, показав, что низкие и очень высокие ее концентрации имеют низкий ангиогенный потенциал.

N. Kakudo с соавт. (2008) [10] показали, что активированная P-PRP ассоциируется с высвобождением большого количества PDGF-AB, TGF-β. Авторы выявили, что добавление P-PRP или PPP значительно усиливает пролиферацию СКЖТ и фибробластов кожи человека. Они оценили также эффект P-PRP на ангиогенез в условиях *in vitro* и *in vivo*, выявив, что P-PRP стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток.

S. Kushida с соавт. (2013) показали, что P-PRP усиливает пролиферацию фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты, усиливая тем самым ранозаживление, что может быть значимо при совместном его использовании с инвазивными косметологическими методами, например лазерными [38].

D. Kim с соавт. (2011) наблюдали повышение продукции проколлагена I типа дермальными фибробластами в присутствии 5% P-PRP [5]. M. Shin с соавт. (2014) показали, что инкубация дермальных фибробластов с 20% P-PRP повышает экспрессию MMP-1 и I типа коллагена [39]. M. Roubelakis с соавт. (2014) продемонстрировали индукцию миграции и пролиферацию дермальных фибробластов в присутствии P-PRP [40]. J. Cho с соавт. (2011) показали эффективность P-PRP для редукции морщин у фотоповрежденных мышей, гистологические исследования выявили заметное утолщение дермального слоя кожи, пролиферацию фибробластов и повышение продукции коллагена в присутствии P-PRP [41].

Применение PRP в терапевтической косметологии

Старение кожи (оба его вида: хроно- и фотостарение) представляет собой сложный биологический процесс, в котором участвует множество факторов, включая генетические, эпигенетические, факторы окружающей среды (прежде всего ультрафиолетовое излучение) и др. [42, 43, 44].

Несмотря на разную этиологию, хроно- и фотостарение имеют общие фундаментальные молекулярные механизмы, ассоциированные с изменениями гомеостаза коллагена, основного структурного компонента кожи, что приводит к нарушению ее опорного каркаса и формированию морщин. Логично предположить, что для восстановления гомеостаза коллагена в дерме необходимо увеличить количество и синтетическую активность фибробластов — клеток, продуцирующих этот структурный белок и играющих ключевую роль в биологии кожи.

Фибробласты, будучи источником практически всех компонентов МКМ дермы, контролируют межклеточное взаимодействие между фибробластами, кератиноцитами и эндотелиоцитами, а также обеспечивают гомеостаз и морфофункциональную организацию кожи [45].

Именно по этой причине в центре внимания современной антивозрастной терапии кожи находятся методы активации функциональной активности фибробластов дермы с целью увеличения синтеза МКМ и восстановления гомеостаза коллагена. И применение PRP, которая является источником клеточных митогенов (PDGF, TGF, VEGF и IGF), индуцирующих пролиферативную и синтетическую активность фибробластов дермы [10], можно рассматривать как один из эффективных

методов коррекции возрастных изменений кожи. Результаты ряда клинических исследований подтверждают данное предположение. Так, при инъекционном введении PRP в кожу наблюдается увеличение толщины эпидермиса, усиление пролиферации фибробластов, увеличение синтеза коллагена [2, 46–51] (**табл. 4**).

A. Redaelli с соавт. (2008) провели ограниченное неконтролируемое клиническое исследование по применению препаратов PRP с целью коррекции морщин в области лица и шеи, а также для коррекции рубцов постакне [47]. В исследовании принимали участие 23 добровольца, средний возраст которых — 47 лет. Была использована технология получения PRP Regenlab, активатор тромбоцитов — хлорид кальция. Общий объем введенной каждому добровольцу PRP составлял 4 мл. Препарат инъецировали интрадермально, микропапулами, в области носогубных складок — линейно-ретроградно, тоекратно с интервалом 1 мес.

Пациентов наблюдали в течение 3 мес. Результаты оценивали визуально с применением фотодокументирования и дерматоскопии. Исследование показало, что при использовании PRP происходит улучшение текстуры кожи лица и шеи, уменьшение выраженности мелких пигментных пятен, количества и/или глубины мелких морщин, выравнивание тона кожи, увеличение ее эластичности (30% пациентов отметили умеренное улучшение, 61% — значительное). Не было отмечено ни одного случая осложнений.

Наблюдались стандартные при интрадермальных инъекциях побочные эффекты: у 3% пациентов были выявлены эхимозы и отеки; 70% пациентов испытывали сразу после процедуры в течение нескольких минут жжение (возможно, из-за применения хлорида кальция).

A. Sciafani (2009–2011) использовал препарат PRP-PRFM (обогащенный тромбоцитами фибриновый матрикс). Для получения препарата PRP с трехмерным фибриновым матриксом эта технология предусматривает использование устройства Selphyl (разрешенного к применению FDA), позволяющего обогащать плазму и тромбоцитами, и фибриногеном и проводить последующую активацию тромбоцитов. При этом сепарация компонентов крови происходит без добавления антикоагулянтов с помощью тиксотропного геля при низких оборотах центрифугирования, а для последующей активации тромбоцитов используется хлорид кальция.

Исследователь применял PRFM для коррекции мелких, средних и глубоких морщин и рубцов постакне (с одновременной субцизией рубцовой ткани) [48–50]. Препарат вводили пациентам сразу после активации тромбоцитов (до его полимеризации) от 1 до 5 раз, линейно, интра- и субдермально. Автор описывает 46 случаев клинических наблюдений применения PRFM: 30 — для коррекции носогубных складок, 10 — мелких поверхностных морщин, 6 — рубцов постакне [48].

Результаты исследований показали клинически значимое уменьшение глубины морщин по сравнению с контролем после применения PRFM. В 2010 г. A. Sciafani [49] продемонстрировал выраженное уменьшение носогубных складок после однократного введения PRFM. При этом улучшение состояния кожи и носогубных складок отмечалось через 2 нед после проведения терапии, а эффект сохранялся не менее 10 нед.

По мнению A. Sciafani, при использовании PRFM устойчивый клинический эффект достигается за счет образования в препарате трехмерной фибриновой сети, которая служит естественным скаффолдом (матриксом-носителем) для тромбоцитов и ФР, интегрированных в фибриновую сеть во время полимеризации препарата.

Этот процесс аналогичен протекающему в естественных условиях, в частности при ранозаживлении. Такой естественный фибриновый скаффолд, считает исследователь, позволяет существенно увеличить локальную концентрацию ФР в зоне коррекции дефектов кожи.

Как отмечалось выше, интегрированные в PRFM тромбоциты продолжают секретировать биоактивные ФР и цитокины не менее 7 дн. Совокупность этих факторов (увеличение локальной концентрации ФР и длительное секретирование тромбоцитами факторов роста) способствует развитию устойчивого клинического эффекта.

Таблица 4

Биологический эффект применения PRP при фото- и инволюционных изменениях кожи [2]
Основные механизмы
<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение пролиферации дермальных фибробластов • Увеличение экспрессии регуляторов клеточного цикла G1 • Увеличение экспрессии MMP-1 и MMP-3 • Увеличение продукции проколлагена I типа

При гистологическом исследовании срезов кожи неоколлагеногенез регистрировался в течение 7 дн, а новообразованные коллагеновые волокна — и через 10 нед после применения PRFM. Таким образом, благодаря локальному распределению тромбоцитов и ФР и оказываемому ими относительно долговременному биологическому эффекту, PRFM способствует направленному ремоделированию дермы и достижению устойчивого клинического результата.

E. Yuksel с соавт. (2014) на 10 добровольцах, используя P-PRP трижды с 2-недельным интервалом посредством инъектирования (игла 27 g) в кожу подчелюстной области после обработки данной зоны дермароллером, отметили статистически значимое уменьшение морщин и повышение упругости [52].

P. Mehryan с соавт. (2014) после однократного интрадермального введения P-PRP на 10 добровольцах выявили уменьшение выраженности темных кругов под глазами, но в то же время не отметили изменений в содержании меланина, гидратации рогового слоя эпидермиса, объема и индекса видимости морщин [53].

I. Kim с соавт. (2012) [54] использовали PRP для коррекции стрий различного генеза в комбинации с радиочастотным лифтингом на аппарате Spherofil (Promoitalia Inc., Италия). В исследовании принимали участие 19 пациенток в возрасте 19–43 лет; процедуры проводили интрадермально, трехкратно с интервалом 1 мес. Результаты оценивали через 1 мес после проведенной терапии.

Была использована технология получения PRP MyCell (Estar Technologies Ltd., Израиль), которую вводили посредством игольчатого электрода. Оказываемый в результате воздействия этих двух методов синергический эффект (тепловая энергия, генерируемая биполярным радиочастотным прибором, денатурирует «старые» коллагеновые и эластичные волокна; PRP стимулирует репарацию ткани) продемонстрировал хорошие результаты: все пациенты без исключения отметили положительные изменения кожи, 42% — значительное улучшение.

В ряде работ показана эффективность применения препаратов PRP для репарации кожи после косметологических лазерных процедур. Так, исследователи отмечают благоприятное влияние PRP на процессы восстановления кожи после использования фракционного фототермолиза (как абляционного, так и неабляционного) [51, 55–57].

Лазерные технологии являются одними из наиболее эффективных в коррекции инволюционных и других структурных изменений кожи, включая глубокие морщины и фотоповреждения. Но использование лазера (особенно абляционного CO₂-лазера) сопровождается риском возникновения осложнений и побочных эффектов, например гиперпигментации кожи [58]. Одной из основных причин развития гиперпигментации, по всей видимости, служит длительный (в течение 6 нед и более) воспалительный процесс, сопровождающийся выраженной эритемой.

В последних исследованиях корейских ученых получены положительные результаты комбинированного воздействия — применения лазерных технологий и введения препаратов PRP. Так, J. Lee с соавт. (2011) провели ограниченное контролируемое исследование на 14 пациентах с рубцами постакне. После абляционного CO₂-лазера одна половина лица пролечена инъекционно P-PRP, другая — физиологическим раствором.

Исследователи обнаружили значительно более выраженный клинический эффект и более быструю реабилитацию в случае применения P-PRP [56]. H. Gawdat с соавт. (2014) также выявили, что интрадермальное введение P-PRP после абляционного CO₂-лазера способствует более выраженному клиническому эффекту, более быстрой реабилитации и снижает риск развития побочных эффектов [57]. При этом исследователи не отметили значительной разницы между интрадермальным и местным применением PRP-препарата.

J.-I. Na с соавт. (2011) провели контролируемое клиническое исследование, в котором процедура с применением абляционного CO₂-лазера (Lutronic, Южная Корея) была выполнена 25 пациентам билатерально на внутренних поверхностях обеих рук [51]. На одну руку сразу после обработки CO₂-лазером местно наносили

препарат PRP, активированный хлоридом кальция; на другой руке аналогичный участок кожи (как контрольная зона) подвергался только воздействию лазера.

Исследования продемонстрировали, что при комбинированном использовании CO₂-лазера и PRP наблюдается значительное снижение индексов эритемы и меланина. Гистологический анализ, проведенный через 1 мес после процедуры, выявил на срезах кожи, обработанной PRP, большую толщину эпидермиса, более организованный роговой слой и более толстые пучки коллагеновых волокон по сравнению с контрольными образцами (рис. 2).

Аналогичную картину наблюдали и при использовании комбинации из инъекций препарата PRP и неабляционного фракционного фототермолиза с помощью эрбиевого лазера Mosaic (Lutronic, Южная Корея). Исследование М.-К. Shin с соавт. (2012) [55], проведенное с участием 22 добровольцев, выявило в коже пациентов, получивших комбинированную терапию, большее количество фибробластов и большую плотность коллагена. При этом такие показатели, как выраженность моделирующего эффекта и эластичность кожи, были также более высокими, а индекс эритемы в группе наблюдения был ниже, чем в контрольной группе, в которой использовали только лазерную технологию.

Механизм действия PRP при ее применении после лазерной обработки кожи до конца не изучен. Предполагается, что ключевую роль здесь играет паракринный эффект — за счет действия проангиогенных факторов, индуцирующих ангиогенез и, соответственно, образование/стабилизацию кровеносных сосудов, неизбежно повреждающихся под воздействием лазера [56]. Ранний ангиогенез, по всей видимости, способствует редукции эритемы, что в свою очередь приводит к снижению риска развития гиперпигментации. Известно также, что присутствующий в PRP ростовой фактор TGF- β способен влиять на нормализацию в коже процессов меланогенеза [59].

Поскольку при лазеро- и PRP-терапии используются разные биологические механизмы воздействия на инволюционно измененную кожу, их суммарный эффект может быть оценен как синергический [60].

Таким образом, результаты пилотных исследований подтверждают хороший клинический потенциал применения препаратов PRP в терапевтической косметологии. Анализ результатов исследований, проведенный А. Scalfani и J. Azzi (2015) за период 2001–2014 гг. (включал в общей сложности 61 наблюдение на животных моделях, *in vitro* и клинические исследования), выявил, что в подавляющем большинстве исследований отмечен существенный эффект PRP-препаратов, применяемых как местно, так и в виде инъекций, при заживлении ран, коррекции дефектов кожи при хроно- и фотостарении и при воздействии на клеточную активность.

Однако в некоторых работах констатируется отсутствие положительного эффекта при использовании PRP-препаратов для эстетической коррекции кожных нарушений. Существуют и определенные трудности с объективной количественной оценкой результатов исследований, которая остается довольно субъективной [12].

На наш взгляд, данная тема требует дальнейшего и более глубокого изучения, поскольку на сегодняшний день нет ответов на многие вопросы, касающиеся применения PRP в косметологической практике.

К сожалению, пока не проведены рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности воздействия PRP на инволюционно измененную кожу. Нет четкого ответа на многие вопросы, в том числе на следующие: какой тип препарата предпочтительнее использовать — P-PRP или L-PRP вообще и при разных типах старения в частности; как сильно отличается клинический эффект при использовании активированного препарата от неактивированного и т.д.

Научные дискуссии и обсуждение практического опыта будут способствовать совершенствованию технологии PRP, которая может внести существенный вклад в коррекцию возрастных и приобретенных изменений кожи благодаря высокому содержанию в ней аутологичных биоактивных факторов роста.

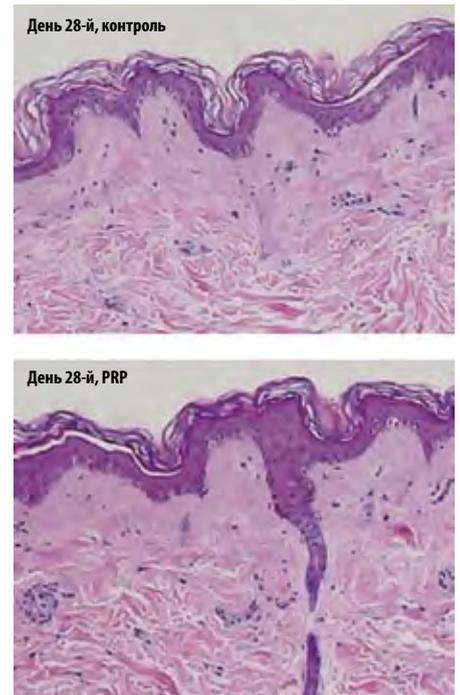


Рис. 2. Кожа после применения CO₂ без использования PRP и с использованием PRP. На срезе кожи, обработанном PRP, регистрируются большая толщина эпидермиса, более организованный роговой слой кожи, большая плотность коллагена. Окраска: гематоксилин и эозин [51]

Литература



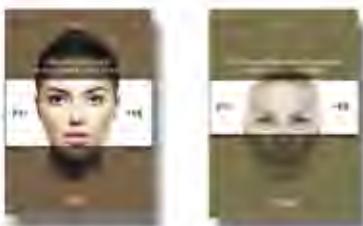
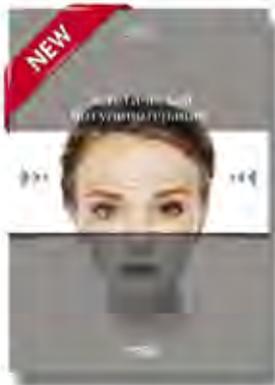
1. Marx R. Platelet rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant dent* 2001; 10: 225.
2. Arshdeep, Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 5–14.
3. Sommeling C., Heyneman A., Hoeksema H., Verbelen J., et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: 301–312.
4. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 489–496.
5. Kim D., Je Y., Kim C., Lee Y., et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol* 2011; 23 (4): 424–431.
6. Krasna M., Domanović D., Tomsic A., Svajger U., et al. Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007; 16 (3): 105–110.
7. Sánchez A., Sheridan P., Kupp L. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18: 93.
8. Hom D., Maisel R. Angiogenic growth factors: their effects and potential in soft tissue wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 349.
9. Driver V., Hanft J., Fylling C., Beriou J. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manag* 2006; 52 (6): 68–87.
10. Kakudo N., Minakata T., Mitsui T., Kushida S., Notodihardjo F.Z., Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2008; 22: 1352–1360.
11. Cervelli V., Gentile P., Scioli M.G., et al. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods* 2009; 15 (4): 625–634.
12. Sclafani A., Azzi J. Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: A critical review of current literature. *Aesth Plast Surg* 2015; DOI 10.1007/s00266-015-0504-x.
13. Bielecki T., Gazdzik T., Arendt J., Szczepanski T., et al. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances. In vitro study. *J Bone Joint Surg* 2007; 89 (3): 417–420.
14. Tang Y.Q., Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002; 70: 6524–6533.
15. Bir S., Esaki J., Marui A., et al. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization in vitro and in the ischemic hind limb of the mouse. *J Vasc Surg* 2009; 50 (4): 870–879.
16. Pietramaggiore G., Kaipainen A., Czeczuga J., Wagner C., Orgill D.P. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2006; 14 (5): 573–580.
17. Cho J., Lee Y., Baek R., Lee S. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64 (2): 31–39.
18. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med* 2013; 8 (5): 645–658.
19. Freymiller E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1046.
20. Wrotniak M., Bielecki T., Gaździk T.S. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil* 2007; 9: 227–238.
21. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И. с соавт. Плазмолифтинг (Plasmolifting) — лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой. *Эстет мед* 2011; 10 (2): 3–9.
22. Ehrenfest D.M., Bielecki T., Mishra A., et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13 (7): 1131–1137.
23. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: e56.
24. Ehrenfest D., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009; 27 (3): 158–167.
25. Липова Е.В., Покровский К.А., Просянникова Н.В. Аутологичная тромбоцитами плазма в лечении эрозивно-язвенных поражений кожи. *Эксперим клин дерматокосметол* 2013; 4: 48–52.
26. Leitner G.C. et al. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang* 2006; 91: 35–139.
27. Braccini F., Dohan D. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposuction (Coleman's technique): Preliminary results. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007; 128: 255.
28. Tang Y.Q., Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002; 70: 6524–6533.
29. Andia I., Sánchez M., Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12 (1): 7–22.
30. Eppley B., Pietrzak W., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 (6): 147–159.
31. Kazakos K., Lyras D., Verettas D., Tilkeridis K., Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury* 2009; 40 (8): 801–805.
32. Garg A. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update* 2000; 11: 1.
33. Hemmat S., Badri A., et al. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: Which is more effective during facial liposuction? *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 610–621.
34. Sánchez A., Sheridan P., Kupp L. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003; 18: 93.
35. Marx R., Carlson E., Eichstaedt R., Schimmele S., et al. Platelet-rich plasma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85: 638.
36. Rughetti A., Giusti I., D'Ascenzo S., et al. Platelet gel-released supernatant modulates the angiogenic capability of human endothelial cells. *Blood Transfus* 2008; 6 (1): 12–17.
37. Giusti I., Rughetti A., D'Ascenzo S., et al. Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion* 2009; 49 (4): 771–778.
38. Kushida S., Kakudo N., Suzuki K., Kusumoto K. Effects of platelet-rich plasma on proliferation and myofibroblastic differentiation in human dermal fibroblasts. *Ann Plast Surg* 2013; 71 (2): 219–224.
39. Shin M., Lee J., Kim Y., et al. The effects of platelet-rich clot releasate on the expression of MMP-1 and type I collagen in human adult dermal fibroblasts: PRP is a stronger MMP-1 stimulator. *Mol Biol Rep* 2014; 41 (1): 3–8.
40. Roubelakis M., Trohatou O., Roubelakis A., et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes fetal mesenchymal stem/stromal cell migration and wound healing process. *Stem Cell Rev* 2014; 10 (3): 417–428.

41. Cho J., Lee Y., Baek R., Lee S. Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011; 64 (2): 31–39.
42. Sorrell M., Caplan A.I. Fibroblasts — a diverse population at the center of it all. *Int Rev Cell Molecular Biol*. 2009; 276: 161–214.
43. Varani J., Dame M., Rittie L., et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin. Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *AJP* 2006; 168 (6): 1861–1868.
44. Fisher G., Varani J., Voorhees J. Looking older: Fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol* 2008; 144 (5): 666–672.
45. Kim W., Park B., Park S., Kim H., et al. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci* 2009; 53: 96–102.
46. Цепколенко В., Суrowяк П. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование *in vivo*. *Вест эстет мед* 2012; 11 (3): 17–24.
47. Redaelli A., Romano D., Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (5): 466–472.
48. Sclafani A. Safety, efficacy and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13 (4): 247–250.
49. Sclafani A. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosm Dermatol* 2010; 9: 66–71.
50. Sclafani A. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg* 2009; 25 (4): 271–276.
51. Na J., Choi M., Choi H., Jeong J., Park K., et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg* 2011; 37: 463–468.
52. Yuksel E., Sahin G., Aydin F., et al. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet Laser Ther* 2014; 16 (5): 206–208.
53. Mehryan P., Zartab H., Rajabi A., et al. Assessment of efficacy of platelet-rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol* 2014; 13 (1): 72–78.
54. Kim I., Park K., Kim B. Efficacy of intradermal radiofrequency combined with autologous platelet-rich plasma in striae distensae: A pilot study. *Int J Dermatol* 2012; 51: 1253–1258.
55. Shin M., Lee J., Lee S., Kim N. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg* 2012; 38: 623–630.
56. Lee J., Kim B., Kim M.N., Mun S. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous splitface trial. *Dermatol Surg* 2011; 37 (7): 931–938.
57. Gawdat H., Hegazy R., Fawzy M., Fathy M. Autologous platelet-rich plasma: Topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 2014; 40(2): 152–161.
58. Fife D., Fitzpatrick R., Zachary C. Complications of fractional CO₂-laser resurfacing: four cases. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 179–184.
59. Lacz N., Vafaei J., Kihiczak N., et al. Postinflammatory hyperpigmentation: A common but troubling condition. *Int J Dermatol* 2004; 43: 362–365.
60. Burd A., Zhu N., Poon V.K. A study of Q-switched Nd:YAG laser irradiation and paracrine function in human skin cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 131–137.
61. Anitua E., Sanchez M., Merayo-Llodes J., De la Fuente M., Muruzabal F., Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF-beta1-induced myo-differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(9): 6066–73.
62. Ткачев В., Барунова Н., Халдина М. и др. Технология YCELLBIO-KIT для приготовления L-PRP — аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами // Новая косметология. Трихология: диагностика, лечение и уход за волосами. М.: ИД «Косметика & Медицина», 2015.

© ИД «Косметика и медицина», 2015

www.cmjournal.ru

РЕКЛАМА



Книга **«Эстетическая ботулинотерапия»** из серии «Золотая коллекция» включает в себя избранные тематические статьи отечественных и зарубежных авторов, опубликованные в журнале «Инъекционные методы в косметологии» за последние несколько лет. Материалы структурированы в 3 главах.

- В первой главе «Общие вопросы эстетической ботулинотерапии» рассказывается об иммунологических аспектах действия ботулинотоксина типа А, обсуждаются вопросы диффузии и дозировок коммерческих препаратов, а также возможности клинического использования с целью эстетической коррекции.
- Во второй главе «Практические аспекты эстетической ботулинотерапии: препараты, методики» описываются техники работы в разных областях лица с учетом анатомических особенностей, показания/противопоказания к процедуре.
- В третьей части «Сочетание ботулинотерапии с другими методами эстетической коррекции» авторы делятся опытом комбинирования ботулинотерапии с другими косметологическими методами.

Книга предназначена для специалистов эстетической медицины — практикующих косметологов, дерматологов, пластических хирургов, а также для учащихся по специальностям «косметология» и «пластическая хирургия».

Применение методов регенеративной медицины при коррекции рубцов кожи

Коган Лидия Самуиловна

Главный врач, ведущий специалист по лазерной хирургии, клиника косметологии и пластической хирургии «Бьюти Тренд» (Москва)

Зленко Владимир Александрович

К.м.н., пластический хирург, ведущий специалист по липофилингу, клиника косметологии и пластической хирургии «Бьюти Тренд» (Москва)

Зорина Агла Ивановна

К.м.н., главный специалист по применению клеточных технологий отдела регенеративной медицины, Институт стволовых клеток человека (Москва)

Зорин Вадим Леонидович

К.б.н., руководитель отдела регенеративной медицины, Институт стволовых клеток человека (Москва)

Еремин Илья Игоревич

К.м.н., начальник Центра биомедицинских технологий, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва)

Абстракт

В статье описано клиническое наблюдение пациента со множественными рубцами, сформировавшимися после удаления татуировки длинноимпульсным неодимовым лазером; давность рубцов — больше года. Учитывая достаточно большую площадь рубцовой ткани и ее значительную неоднородность (наличие трех типов рубцовых дефектов — атрофических, нормотрофических и гипертрофических), было принято решение о сочетанном использовании деструктивных (лазерная шлифовка) и регенеративных (PRP, липофилинг, SPRS-терапия) методов коррекции. Полученный результат позволяет заключить, что подход можно рассматривать как перспективный при коррекции рубцовых дефектов кожи с целью улучшения внешнего вида поврежденной кожной ткани и для восстановления ее структуры и функций.

Ключевые слова: рубцы, татуировка, лазерная шлифовка, PRP, липофилинг, SPRS-терапия, аутологичные фибробласты.

Введение

Согласно статистическим данным, ежегодно около 100 млн человек в развитых странах отмечают появление рубцов после плановых и посттравматических операций [1]. Сформированные выраженные рубцы (атрофические, нормотрофические, линейные гипертрофические), каждый из которых имеет свои характерные черты* [2–4], имеют неприятные физические, эстетические, психологические и социальные последствия [5], поскольку рубцовая ткань значительно отличается от нормальной кожи, зачастую эстетически неприемлема, малорастяжима, не обладает эластичностью и не может выполнять сложных функций кожи.

Сегодня известно множество методов коррекции рубцов — как инъекционных (с использованием препаратов, родственных по биохимическому составу межклеточному веществу дермы), так и деструктивных (например, лазерная абляция), но ни один из них, будучи использованным в качестве монотерапии,

* ТИПЫ РУБЦОВ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Атрофические рубцы характеризуются очагами западения в рельефе кожи (они располагаются ниже уровня окружающей их кожи, варьируют от множественных точечных рубцов и рубцов в виде ямок до кратероподобных дефектов кожи). Гистологически такие рубцы характеризуются истонченным эпидермисом, тонким слоем фиброзной ткани, расположенной под базальной мембраной и в более глубоких слоях рубца, состоящей в основном из плотных пучков горизонтально расположенных коллагеновых волокон и незначительного количества фибробластов [2]. В таких рубцах процессы коллагенолиза преобладают над процессами коллагеногенеза [3].

Нормотрофические рубцы — результат нормоэргической реакции покровных тканей на повреждение — располагаются на одном уровне с окружающей кожей, характеризуются бледным цветом, отсутствием периферического роста и неприятных субъективных ощущений [2, 4].

не является универсальным для достижения максимальной коррекции рубцовых изменений [9, 10]. Коррекция рубцов — оптическое выравнивание рельефа рубцовой ткани и нормализация по цвету и текстуре — представляет собой задачу, требующую комплексного подхода, который позволит получить оптимальный эстетический результат, удовлетворяющий и врача и пациента.

Одним из таких подходов может служить сочетание деструктивных косметологических методов (лазерная абляция) и методов регенеративной медицины. Так, результаты клинических исследований, проведенных рядом исследователей по коррекции атрофических и гипертрофических рубцов с использованием CO₂-лазера и PRP (плазмы, обогащенной тромбоцитами) с последующим проведением липофилинга, продемонстрировали значительное улучшение состояния рубцовой ткани [11, 12]. Основываясь на этих данных, мы в своей практике использовали аналогичный подход.

Клинический случай

Пациент С. (28 лет) обратился в клинику косметологии и пластической хирургии «Бьюти Тренд» с жалобами на наличие рубцов в области левого плеча, тянущие ощущения и дискомфорт в области рубца в проекции локтевого сустава, заметное различие в цвете между рубцовой тканью и окружающей ее неповрежденной кожей.

Из анамнеза: рубцы сформировались после удаления татуировки длинноимпульсным неодимовым лазером; давность рубцов — больше года.

Объективно: на передней поверхности левого плеча от передней аксиллярной до задней аксиллярной линии, от плечевого до локтевого сустава визуализируются выраженные рубцовые повреждения кожного покрова, включающие участки линейных гипертрофических рубцов, нормотрофических и атрофических рубцов (рис. 1А).

Учитывая достаточно большую площадь рубцовой ткани и ее значительную неоднородность (наличие трех типов рубцовых дефектов — атрофических, нормотрофических и гипертрофических), было принято решение о сочетанном использовании деструктивных и регенеративных методов коррекции.

Основные этапы лечения и их обоснование

После подписания пациентом добровольного информированного согласия были проведены следующие этапы лечения.

1. Ремоделирование рубцовой ткани посредством аблятивного фракционного фототермолиза (CO₂-лазер, UltraPuls Lumenis (США) в режиме Total FX и PRP-терапия (2 процедуры с промежутком месяц))

Аблятивный фракционный фототермолиз — это лазерное воздействие, при котором на определенной глубине полностью vaporизируются и коагулируются микроучастки мягких тканей с последующей их контракцией и восстановлением [9, 13, 14]. Данный тип воздействия на кожную ткань позволяет провести одновременно и поверхностную (эпидермальную), и глубокую (дермальную)

Гипертрофические рубцы — толстые, плотные, с бугристой поверхностью, покрытой шелушащимся эпителием. Нередко в местах натяжения на рубце образуются поперечные трещины. Уплотненные рубцы без четких границ переходят в атрофические, которые постепенно сливаются с окружающей кожей. Формируясь после эпителизации ран, они постепенно приобретают четкие очертания, отграничиваясь от атрофической части рубца и неповрежденной кожи [6]. Избыточный рост рубца обусловлен высокой синтетической активностью зрелых фибробластов (длительный активный коллагеногенез), количество которых превышает таковое в нормотрофическом рубце [7]. В межклеточном веществе ткани гипертрофических рубцов преобладает волокнистый компонент, присутствуют коллагеновые волокна, пучки которых организованы достаточно однообразно, имеют волнистую конфигурацию и отличаются плотной упаковкой, а также эластические волокна линейной конфигурации [8].

фракционную абляцию, благодаря чему наблюдается изменение структуры и механических свойств межклеточного матрикса дермы с последующим разглаживанием рубцов и изменением текстуры кожи. Основные лечебные эффекты, возникающие на тканевом уровне при использовании лазерных технологий, — коагулирующий, реэпителизирующий, фотодеструктивный.

При этом при коррекции атрофических рубцов под воздействием CO₂-лазера уровень рубцовой ткани восстанавливается до уровня окружающей кожи — происходит реструктуризация соединительной ткани, заместившей нормальную ткань; при коррекции гипертрофических рубцов — уменьшение размеров рубца (включая и его сокращение по высоте), уменьшение гиперемии и восстановление эластичности [9].

Сразу же после применения лазерной абляции пациенту была проведена PRP-терапия. PRP получали с помощью технологии Endoret (Испания), активатор тромбоцитов — хлорид кальция. Общий объем введенной в рубцовую ткань линейно-ретроградным способом PRP составлял 12 мл.

Известно, что одновременное применение лазера и PRP оказывает благоприятное влияние на процессы восстановления кожной ткани после использования фракционного фототермолиза, выражающееся в значительно более выраженном клиническом эффекте и сокращении сроков реабилитации [15–18].

Предполагается, что в механизме действия PRP при использовании после лазерного воздействия на кожу ключевую роль играет паракринный эффект — за счет действия проангиогенных факторов, индуцирующих ангиогенез и, соответственно, образование/стабилизацию кровеносных сосудов [17]. Присутствующий же в PRP ростовой фактор TGF-β, как полагают, способен влиять на нормализацию в коже процессов меланогенеза [19].

Таким образом, за счет использования различных биологических механизмов воздействия на кожу (лазер и PRP) их суммарный эффект может быть оценен как синергический [20].

2. Выравнивание рельефа кожи посредством липофилинга

Липофилинг рубцовой ткани проводили (через 3 мес после 2-й процедуры CO₂-лазерной абляции) по признанной на сегодняшний день самой эффективной инновационной технологии с использованием жирового трансплантата (ЖТ), обогащенного выделенной из жира пациента стромально-васкулярной клеточной фракцией (СВКФ), и PRP.

Несмотря на то что жировая ткань является идеальным филлером для коррекции врожденных и посттравматических дефектов лица и тела [21], проблема приживаемости жирового трансплантата вследствие его резорбции из-за недостаточного кровообращения по-прежнему остается актуальной (особенно при коррекции рубцовых дефектов — с заведомо плохим кровоснабжением). Обогащение же ЖТ свежесывороточной из жира пациента СВКФ, содержащей различные клеточные популяции (стволовые/прогениторные мезенхимные клетки, предшественники клеток сосудов — эндотелиальных и гладкомышечных, перицитов, фибробластов, клеток крови, включая В- и Т-лимфоциты), эффективно способствует репаративным процессам в зоне трансплантации благодаря усилению адипо- и ангиогенеза, тем самым позволяя значительно повысить приживаемость трансплантата [22, 23]. Данный эффект обеспечивается за счет кооперативного взаимодействия различных типов клеток и продуцируемых ими факторов роста / цитокинов. Дополнительное же обогащение данного ЖТ PRP еще более усиливает этот эффект за счет синергизма механизмов: СВКФ восполняет дефицит стволовых/прогениторных клеток в жировом трансплантате, PRP усиливает их дифференцировку в ангио-адипогенном направлении, тем самым обеспечивая ранний ангиогенез и обновление ЖТ [24].

Для получения жировой ткани у пациента под общей анестезией из области передней и боковых брюшных стенок произвели забор жира посредством

туминесцентной липосакции в объеме 350 мл. Затем из 200 мл полученного жира с помощью автоматизированной установки Cytori Celution 800 CRS (Cytori, Therapeutics Inc., США; регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12193 от 24.05.2012) выделяли концентрированную СВКФ в объеме 5 мл. Содержание ядросодержащих клеток в препарате СВКФ составило 50×10^6 , жизнеспособность — 86%. Из другой части полученной жировой ткани по технологии, разработанной Coleman [25], получали жировой трансплантат в объеме 80 мл. PRP получали по технологии Endoret (Испания), объем 12 мл. Далее концентрат СВКФ (доставленный в клинику при строго контролируемых условиях непосредственно перед проведением процедуры) и PRP соединяли с ЖТ и трансплантировали в рубцовую ткань посредством канюли 1,8–1,9 мм, применяя веерную, многоуровневую технику.

3. Восстановление структуры и функций кожной ткани посредством проведения SPRS-терапии (применение аутологичных дермальных фибробластов)

Дермальные фибробласты — основные клетки соединительнотканной основы кожи, обеспечивающие ее гомеостаз и морфофункциональную организацию, — выполняют целый ряд разнообразных и сложных функций: контролируют состав и структуру компонентов межклеточного матрикса дермы (коллагена, эластина, протеогликанов и структурных гликопротеинов), участвуя как в продукции, так и деградации данных компонентов [26]. Фибробласты дермы активно участвуют в ангиогенезе — продуцируя множество проангиогенных факторов (таких, как VEGFs, FGFs, TGF- β 1, HGF/SF и ангиопоэтин-1), которые индуцируют дифференцировку и миграцию эндотелиальных клеток, они способствуют образованию и стабилизации сосудов [27, 28]. За счет секреции факторов роста, таких как KGF1 (фактор роста кератиноцитов), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста), интерлейкины IL-6, IL-8, и непосредственного взаимодействия с эпителиальными клетками, фибробласты играют ключевую роль в регуляции эпидермального морфогенеза. Продуцируя коллаген IV типа и ламинин, они влияют на формирование базальной мембраны [29, 30]. Таким образом, дермальные фибробласты не только поддерживают гомеостаз межклеточного матрикса дермы, обеспечивая его ремоделирование и обновление, но играют значительную роль и в поддержании физиологического состояния других слоев кожи.

Показано также, что фибробласты кожи характеризуются способностью легко культивироваться, активно синтезировать коллаген, эластин и другие компоненты межклеточного матрикса, и после трансплантации этих клеток в дерму их синтетическая активность сохраняется [31].

Проведенный авторами гистологический анализ биоптатов кожи (в ходе двухлетних клинических исследований по применению SPRS-терапии в эстетической медицине [32]) продемонстрировал, что после трансплантации культивированные аутофибробласты полноценно интегрируются в дерму, их биосинтетическая активность сохраняется в течение как минимум 12 мес. В результате наблюдается ремоделирование микроструктуры дермы, выражающееся в увеличении содержания в ней коллагеновых волокон и увеличении толщины дермы, что в свою очередь приводит к улучшению микрорельефа кожи.

Полученные нами результаты подтверждены и рядом других исследований. Так, американские ученые компании Isolagen (ныне Fibrocell Science) в 1999 г. провели пилотные клинические исследования, в которых выявили 60–100% улучшение состояния кожи у 9 из 10 пациентов с атрофическими рубцами постакне, при этом была также выявлена гистологическая картина увеличения плотности коллагена [31]. В настоящее время Fibrocell Science завершили II фазу рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых на 99 пациентах с атрофическими рубцами постакне со средней и тяжелой степенью выраженности была продемонстрирована способность аутофибробластов эффективно корректировать рубцовые деформации кожи. Результаты



РЕКЛАМА

Центр
проведения
семинаров

STYLAGE[®]
IGM LIPART ТЕХНОЛОГИИ
GLY KO LINE[®]

ИНЪЕКЦИОННАЯ
КОНТУРНАЯ ПЛАСТИКА

- Периорбитальная область
- Губы
- Восстановление объемов
- Нижняя треть лица и шея
- Биоармирование «СОТЫ»

ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
СО СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ
ОБРАЗОВАНИЕМ

- Биоревитализация
- Биоармирование «СОТЫ»

ДЛЯ КОСМЕТОЛОГОВ
• АНА-пилинги Gly Ko Peel
70 и 99%

Продолжительность:
3–4 часа. Демонстрация
на моделях.



СОЛИНГ

СОЛИНГ
115093, Москва, ул. Павловская,
дом 27/29, офис 202,
тел. +7 (495) 925-33-13,
e-mail: aesthetic@solingcompany.ru
www.solingcompany.ru

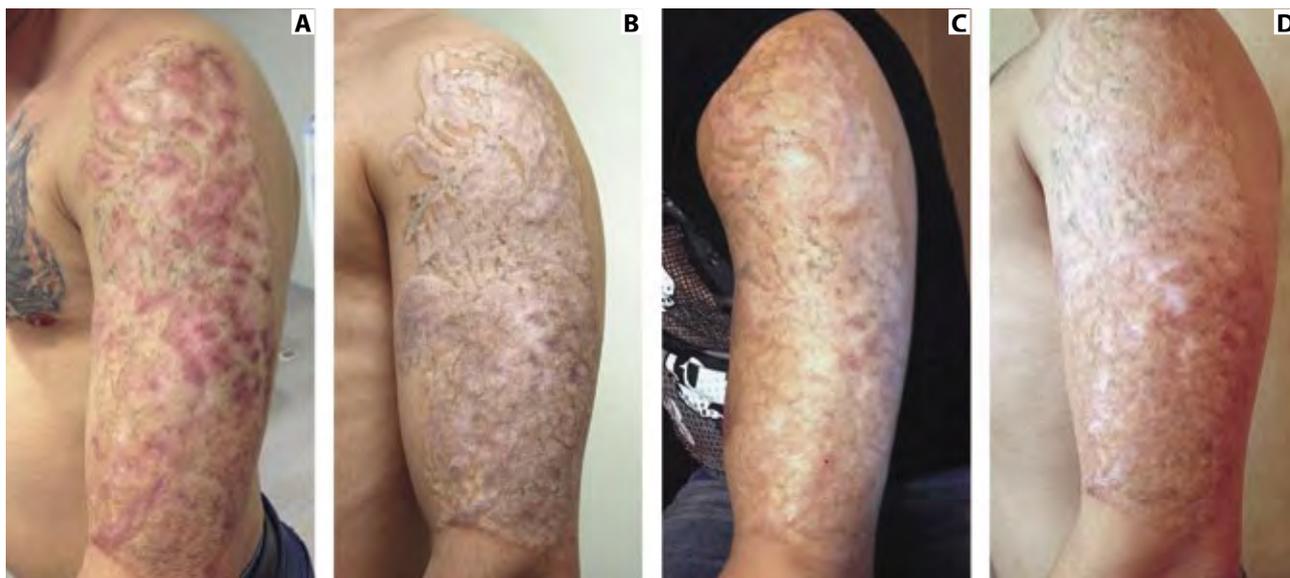


Рис. 1. Внешний вид предплечья до, во время и после лечения

А) До лечения; В) Через 3 мес после лазерной абляции; С) Через 3 мес после липофилинга; D) Через 9 мес после полного курса процедур.

данного исследования показали значимое (более чем в 2 раза) улучшение микрорельефа кожи по сравнению с плацебо-контролем, при этом не было выявлено ни одного случая осложнений или негативных побочных эффектов [33].

По всей видимости, трансплантированные аутофибробласты, восполняя клеточную популяцию дермы в зоне рубцового дефекта, за счет синтетических процессов компонентов межклеточного матрикса (что улучшает состояние дермы) и паракринного эффекта продуцируемых ими факторов роста / цитокинов (что улучшает состояние базальной мембраны и эпидермиса), приводят к ремоделированию микроструктуры кожи, тем самым способствуя уплотнению кожи и улучшению ее микрорельефа.

Забор биоптата кожи, получение клеточной культуры фибробластов и препарата для интрадермального введения проводили согласно зарегистрированной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения новой медицинской технологии «Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервирование, хранение и использование аутологичных фибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи» [34].

Через 4 мес после проведения липофилинга суспензию аутофибробластов (доставленную в клинику при строго контролируемых условиях непосредственно перед проведением процедуры), содержащую 180×10^6 клеток в 12 мл физиологического раствора для инъекций, вводили ретроградно-линейным способом с помощью игл для мезотерапии (30G, 13 мм) в рубцовую, а также в окружающую ее неповрежденную кожные ткани.

Срок наблюдений — 1,5 года. Эффективность лечения оценивали визуально и с помощью фотографий после каждого этапа и через 9 мес после введения аутофибробластов. С помощью аппарата Antera (Miravex Limited, Ирландия) проводили мониторинг изменения рельефа рубцовой ткани и накопления меланина до применения липофилинга и после применения липофилинга и SPRS-терапии через 9 мес.

Результаты клинического наблюдения

На протяжении всего срока наблюдений не было обнаружено никаких побочных эффектов. Результаты наблюдений выявили выраженное выравнивание рельефа и цвета кожи на участке коррекции (свидетельствующие о ремоделировании рубцовой ткани; **рис. 1B–D**), а также ее способность к накоплению



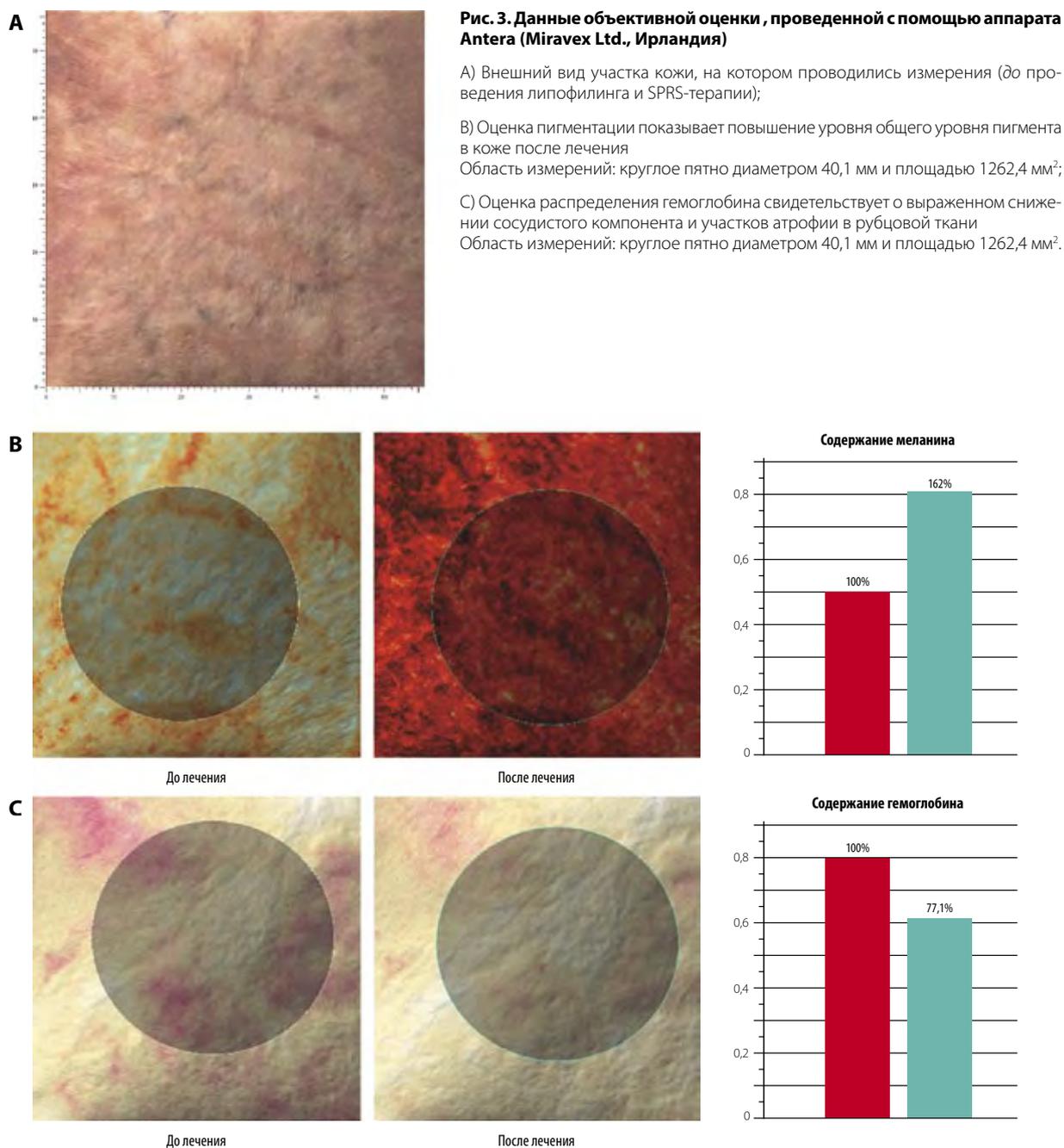
Рис. 2. После лечения кожа в зоне плеча восстановила способность загорасть

пигмента меланина (**рис. 2**), что говорит о частичном восстановлении функций поврежденной кожной ткани. Результаты исследований, полученные с помощью аппарата Antera (*до* применения липофилинга и *после* применения липофилинга и SPRS-терапии; **рис. 3**) подтверждают вклад данных методов в регенерацию поврежденной ткани.

Пациент отметил значительное уменьшение дискомфорта в проекции локтевого сустава и удовлетворен полученным эстетическим результатом.

Заключение

Полученный результат позволяет заключить, что применение комбинации деструктивных методов и методов регенеративной медицины можно рассматривать в качестве перспективного подхода при коррекции рубцовых дефектов кожи как с целью улучшения внешнего вида поврежденной кожной ткани, так и для восстановления ее структуры и функций.



Литература



1. Sund B. In: New developments in wound care. PJB 2000; 86: 1–255.
2. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция. СПб.: Командор-SPB, 2005.
3. Озерская О.С. Способы коррекции гипотрофических рубцов. Вестник дерматологии и венерологии 2002; 2: 53–57.
4. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. СПб.: ОАО «Искусство России», 2007.
5. Van Loey N., Bremer M., Faber A., et al. Itching following burns: Epidemiology and predictors. Br J Dermatol 2008; 158: 95–100.
6. Юденичев В., Гришкевич В. Руководство по реабилитации ожоженных: Практическое пособие. М.: Медицина, 1986.
7. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные аспекты биосинтеза, фибриллогенеза и катаболизма коллагена: Обзор. Арх патологии 1978; XL (8): 70–80.
8. Борхунова Е., Шафранов В., Таганов А. Келоидные и гипертрофические рубцы: аспекты дифференциальной диагностики. Пластич хир и косметол 2011; 4: 661–667.
9. Деев А., Шарова А., Брагина. Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия. М.: ИД «Косметика и медицина», 2014.
10. Стенько А.Г. Стратегия комплексного подхода к лечению рубцовых поражений кожи лица и шеи. Вестн эстет мед 2009; 8 (4): 53–61.
11. Cervelli V., Nicoli F., Spallone D., et al. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser. Clin Exp Dermatol 2012; 37 (1): 55–610.
12. Nita A., Orzan O., Filipescu M., Jianu D. Fat graft, laser CO₂ and platelet-rich plasma synergy in scars treatment. J Med Life 2013; 6 (4): 430–433.
13. Гейниц А., Киани А., Окушко С. Применение комбинированной эпидермальной и дермальной фракционной абляции в лечении атрофических рубцов постакне. Вестн эстет мед 2013; 12 (4): 58–67.
14. Alster T., Tanzi E., Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. Dermatol Surg 2007; 33 (3): 295–299.
15. Na J., Choi M., Choi H., Jeong J., Park K., et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. Dermatol Surg 2011; 37: 463–468.
16. Shin M., Lee J., Lee S., Kim N. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. Dermatol Surg 2012; 38: 623–630.
17. Lee J., Kim B., Kim M.N., Mun S. The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: A simultaneous split-face trial. Dermatol Surg 2011; 37 (7): 931–938.
18. Gawdat H., Hegazy R., Fawzy M., Fathy M. Autologous platelet-rich plasma: Topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. Dermatol Surg 2014; 40 (2): 152–161.
19. Lacz N., Vafaei J., Kihiczak N., et al. Postinflammatory hyperpigmentation: A common but troubling condition. Int J Dermatol 2004; 43: 362–365.
20. Burd A., Zhu N., Poon V.K. A study of Q-switched Nd:YAG laser irradiation and paracrine function in human skin cells. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 2005: 21: 131–137.
21. Sterodimas A., Faria J., Nicaretta B., Boriani F. Autologous fat transplantation versus adipose-derived stem cell enriched lipografts: A study. Aesthetic Surg J 2011; 31: 682–693.
22. Yoshimura K. Cell-assisted lipotransfer for breast augmentation: Grafting of progenitor-enriched fat tissue. In: Autologous Fat Transfer. Schiffman M. (ed.), 2009.
23. Matsumoto D., Sato K., Gonda K., et al. Cell-assisted lipotransfer: Supportive use of human adiposederived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. Tissue Eng 2006; 12 (12): 3375–3382.
24. Liu B., Tan X., Liu Y., Xu X., et al. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. Tissue Eng: Part C. 2013; 19 (1): 1–14.
25. Coleman S. Fascial augmentation with structural fat grafting. Clin Plastic Surg 2006; 39 (4): 567–577.
26. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981.
27. Sorrel J., Baber M., Caplan A. Clonal characterization of fibroblasts in the superficial layer of the adult human dermis. Cell Tissue Res 2003; 327: 499–510.
28. Sorrell M., Caplan A.I. Fibroblasts — a diverse population at the center of it all. Int Rev Cell Molec Biol 2009; 276: 161–214.
29. Marionnet C., Pierrard C., Vioux-Chagnoleau C., et al. Interactions between fibroblasts and keratinocytes in morphogenesis of dermal epidermal junction in a model of reconstructed skin. J Invest Dermatol 2006; 126: 971–979.
30. Haniffa M., Collin M., Buckley C., et al. Mesenchymal stem cells: The fibroblasts new clothes? Haematologica 2009; 94 (2): 258–263.
31. Watson D., Keller G.S., Lacombe V., et al. Autologous fibroblasts for treatment of facial rhytids and dermal depressions. A pilot study. Arch Facial Plast Surg 1999; 1: 165–170.
32. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р., Исаев А.А. Метод коррекции возрастных изменений кожи с применением аутологичных дермальных фибробластов. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 3: 30–37.
33. Munavalli G. et al. Successful treatment of depressed, distensible acne scars using autologous fibroblasts: A multi-site, prospective, double blind, placebo-controlled clinical trial. Dermatol Surg epub April 8, 2013.
34. Исаев А.А., Приходько А.В., Зорин В.Л. и др. Медицинская технология: «Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервирование, хранение и использование аутологичных фибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи». ФС № 2009/308 от 21.07.2010.

Лечение больной вульгарным псориазом с ограниченной формой посредством применения аутологичных дермальных фибробластов

**Шоколова
Светлана Викторовна**

*Врач-дерматокосметолог клиники
«Релайф» (Москва)*

Зорина Алла Ивановна

*Врач-биохимик, к.м.н., главный врач
отдела регенеративной медицины
Института стволовых клеток
человека (Москва)*

Зорин Вадим Леонидович

*Врач-биофизик, к.б.н., руководитель
отдела регенеративной медицины
Института стволовых клеток
человека (Москва)*

Абстракт

Одним из инновационных подходов в лечении вульгарного псориаза (ограниченной формы с торпидным течением) может служить метод, основанный на применении аутологичных фибробластов кожи пациента. В данной статье дается научное обоснование метода и представлен клинический случай лечения псориаза с помощью инъекций аутологичных ФБ.

Ключевые слова: аутологичные фибробласты, инъекция, псориаз.

Введение

Псориаз — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдают от 2 до 3% населения планеты [1]. Это комплексный, мультифакторный аутоиммунный дерматоз с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующийся инфильтрацией кожи активированными лейкоцитами, нарушением функций эпидермальных кератиноцитов (изменением их пролиферации и дифференцировки) и постоянно рецидивирующим течением [2–5]. Заболевание сопровождается образованием псориазических бляшек — сухих, приподнятых над поверхностью кожи красных пятен, которые представляют собой участки хронического воспаления — следствие инфильтрации кожи макрофагами и лимфоцитами. Псориазические бляшки могут развиваться и локализоваться в любом месте, включая кожу волосистой части головы, подошвенную поверхность стоп, ладонную поверхность кистей и до полного покрытия всего тела.

Этиология и патогенез псориаза до конца не выяснены, но результаты многочисленных исследований свидетельствуют о ключевой роли иммунной системы в данном патологическом процессе [6–8]. Иммунный ответ начинается с появления в формирующейся псориазической папуле большого количества активированных CD11c-позитивных дендритных клеток (ДК), так называемых Тip-DCs [6–10]. Эти клетки индуцируют воспаление в коже вследствие продукции провоспалительных медиаторов TNF-α и iNOS, а также ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., и способствуют развитию Th1- и Th17-опосредованной иммунной реакции [11, 12].

Увеличение в очаге поражения численности субпопуляций Th1- и Th17-клеток сопровождается синтезом провоспалительных медиаторов (ИЛ-17A/F, ИЛ-22, ИЛ23), вызывающих характерные для псориаза морфологические изменения в эпидермисе и дерме [13, 14]. Позднее псориазические очаги

инфильтрируются множеством других иммунных клеток, включая макрофаги, и эндотелиальными клетками, способствующими усилению ангиогенеза, что усугубляет патологический процесс и способствует его прогрессированию [6].

В этой связи для лечения данного заболевания используют препараты, обладающие иммуносупрессивным эффектом, поскольку последний приводит к обеднению и потере функциональности Т-лимфоцитов и ДК (так называемая анти-Т-клеточная стратегия лечения) [6, 16, 17].

В настоящее время предложено большое число средств наружного лечения больных вульгарным псориазом, но нередко они (особенно кортикостероидные препараты) вызывают различные побочные явления и осложнения, а также зачастую обладают недостаточной эффективностью. В этой связи остаются актуальными разработка и использование новых средств лечения псориаза, действующих на патогенез заболевания, дающих быстрый и выраженный эффект при минимуме побочных явлений [18].

Одним из инновационных подходов в лечении вульгарного псориаза (ограниченной формы с торпидным течением) может служить метод, основанный на применении аутологичных фибробластов кожи пациента.

Почему аутофибробласты?

Показано, что культивированные дермальные фибробласты (как и все мезенхимные стромальные клетки) обладают плейотропными иммунорегуляторными функциями, обусловленными паракринным эффектом [19–22]. Так, выявлено, что дермальные фибробласты ингибируют (*in vitro*) пролиферацию Т-клеток в ответ на аллогенные стимулы [19, 20], оказывают влияние на ранние стадии дифференцировки ДК [21]. Основным механизмом иммуносупрессии, как полагают, является супрессия пролиферации Т-клеток продуктами триптофанового метаболизма, который заключается в активной продукции дермальными фибробластами индолеамин 2,3-диоксигеназы (IDO) — фермента, участвующего в деградации аминокислоты триптофана в ответ на гиперсекрецию цитокина IFN- γ активированными (в частности, в псориазическом очаге) Т-лимфоцитами. Образовавшиеся метаболиты триптофана (кинуренин, 3-гидроксикинуренин и др.) приводят к ингибированию пролиферации Т-лимфоцитов (являющихся ключевым звеном в образовании псориазических очагов) и апоптозу этих клеток [22].

Показано также, что в клеточной культуре фибробласты кожи продуцируют проколлаген, проэластин, гликозаминогликаны, факторы роста и другие компоненты межклеточного матрикса и после



ЦЕНТР ОБУЧЕНИЯ
INNOVATION

РЕКЛАМА

приглашает Вас посетить семинары
и мастер-классы по применению
препаратов

YVOIRE®

по темам:

- Первые филлеры нового поколения с гибридными свойствами семейства YVOIRE производства LG Life Sciences
- Периорбитальная область и средняя треть лица: от страхов врача к идеальному результату
Авторская техника Павленко О.Ю.
- Современный подход к коррекции формы и восполнения потери объема губ и периоральной области
Авторская техника Павленко О.Ю.
- Нехирургическая ринопластика – возможности коррекции деформаций носа с помощью филлеров и ботулотоксина
- Объемное моделирование различных зон лица
- Анатомия подлежащих тканей и их возрастные изменения
- Индивидуальное обучение с постановкой руки

NEW YVOIRE | *contour*

- Волюметрическая коррекция стандартных и нестандартных анатомических зон лица и тела
- Использование филлеров YVOIRE в интимной пластике






Павленко О.Ю. Шарова А.А Амбарцумян В.С. Котова И.Н.

**Раскрываем секреты авторских методик
Проводим живые демонстрации процедур
Разбираем сложные клинические случаи
Выдаем красивые сертификаты**

www.innovation-lg.ru www.yvoire.ru

Россия, Москва, пр. Мира, 62, оф. 402, +7(495) 374-53-73

трансплантации этих клеток в дерму данная активность сохраняется. Согласно результатам проведенных двухлетних клинических исследований [23], после трансплантации в кожу культивированные аутологичные дермальные фибробласты (аутоДФ) полноценно интегрируются в дерму, их биосинтетическая активность сохраняется в течение не менее 12 мес. В результате наблюдается ремоделирование микроструктуры дермы, выражающееся в увеличении содержания в ней коллагеновых волокон, увеличении гидратации кожи, увеличении толщины дермы. Отмечается также регуляция эпидермального морфогенеза. Клинически перечисленные изменения проявляются увеличением упругости, эластичности и толщины кожи, улучшением ее текстуры, микрорельефа и цвета.

Таким образом, есть все основания полагать, что трансплантация аутоДФ, полученных из непораженных псориазом областей кожи пациента, в очаги с псориазическими изменениями, благодаря иммуносупрессивному и ремоделирующему микроструктуру кожи эффектам фибробластов, будет способствовать улучшению состояния кожи больных с ограниченной формой вульгарного псориаза.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 32 года, обратилась в клинику «Релайф» в ноябре 2013 г. с жалобами на наличие псориазических очагов в области локтей и стопы левой ноги (клинический диагноз: вульгарный псориаз с ограниченной формой, стадия заболевания стационарная легкой степени (PASI < 10 баллов); диагноз был поставлен в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы на основании клинической картины).

Из анамнеза: давность псориазических очагов в области локтей — 5 лет, в области стопы — 6 мес; частые обострения процесса (более 2 раз в год), сопровождающиеся зудом; последние 3 мес пациентка применяла в качестве наружной терапии кортикостероидные мази.

Объективно: на сгибательных поверхностях в проекции локтевых суставов и латеральной поверхности левой стопы визуализируются псориазические очаги с эритемой, утолщением кожи и пластинчатыми серебристо-белыми чешуйками.

Получение культуры дермальных фибробластов

Забор биоптата кожи, получение клеточной культуры фибробластов и препарата для интрадермального введения.

После подписания пациенткой добровольного информированного согласия в условиях процедурного кабинета клиники «Релайф» посредством дермопанча под местным обезболиванием раствором лидокаина из-за ушной области был взят биоптат кожи диаметром 4 мм.

Из полученного биоптата в условиях GMP-лаборатории Института стволовых клеток человека выделили и затем культивировали в течение 6 нед дермальные фибробласты. Визуальный контроль роста и морфологии клеточной культуры проводили с помощью фазово-контрастной микроскопии. Для получения суспензии фибробластов для интрадермального введения (SPRS-препарат, содержащий 15×10^6 клеток в 1 мл физиологического раствора для инъекций) использовали клеточные культуры 3-го пассажа.

Все вышеописанные процедуры проводили согласно зарегистрированной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения новой медицинской технологии «Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервирование, хранение и использование аутологичных фибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи» (ФС № 2009/308 от 21 июля 2010 г. [24]).

Результаты лабораторных методов исследования

Определение иммунофенотипа получаемых клеток с помощью проточной флуориметрии и иммунофлуоресцентного анализа.

Клеточные суспензии фибробластов анализировали на проточном цитометре FACS Canto™ II с программным обеспечением FACSDiva™ (Becton Dickinson, США). В работе использовали моноклональные антитела фирмы BD Pharmingen™ (США) к маркерам гемопоэтических клеток (CD34, CD45), маркерам мезенхимных клеток (CD73, CD90, CD105) и маркерам эпителиальных клеток (панцитокератины 14, 15, 16 и 19).

Экспрессию маркеров фибробластов (коллагенов I и III типов, эластина) определяли методом иммунофлуоресцентного анализа с использованием первичных моноклональных антител и вторичных антивидовых антител, меченых родомином (Abcam, Великобритания), с помощью микроскопа AxioPlan™ 200 с камерой AxioCam™ HRm и программного обеспечения AxioVision™ (Carl Zeiss, Германия).

Имунофенотипический анализ культур аутоДФ выявил отсутствие в них гемопоэтических (CD34⁺, CD45⁺) и эпителиальных (цитокератинов 14, 15, 16, 19) маркеров и наличие маркеров (CD73⁺, CD90⁺, CD105⁺, виментина), подтверждающих мезенхимное происхождение применяемых клеток.

Определение эффективности колониеобразования (ЭКО-ф) проводили методом клонального анализа. Полученное значение ЭКО-Ф составило 49%, потенциал пролиферации — 2,1, что соответствует нормальным значениям.

Тестирование на наличие инфекционных агентов. Клеточный материал тестировали стандартизированными методами ПЦР на исключение вирусных, бактериальных и грибковых инфекционных агентов.

Главное событие beauty-индустрии юга России!*

Организатор:
ВЕРТОЛ
выставочный центр EXPO

Спонсор регистрации:
М. АРИСТ
М. АРИСТ

Информационный партнер:
BEAUTY
ЮГ

11–14 февраля

XX ЮБИЛЕЙНАЯ
ВЫСТАВКА ИНДУСТРИИ КРАСОТЫ
ШАРМ®

Более 100 брендов косметики и парфюмерии известных косметических компаний

87% экспонентов нашли новых деловых партнеров и заключили взаимовыгодные контракты

Более 200 экспонентов из России, Украины, Белоруссии

52% экспонентов подтвердили свое участие в 2016 г.

Более 250 обучающих и презентационных мероприятий от ведущих специалистов

70% экспонентов успешно реализовали свою продукцию со стенда





Ростов-на-Дону, пр. М. Нагибина, 30. Тел. (863) 268-77-68. www.sharmrostov.ru

* beauty – красота (англ.) ** Среди выставочных проектов юга России подобной тематики выставка «Шарм» является самой крупной по количеству экспонентов (по статистическим данным 2012 г. РС-ВН)

РЕКЛАМА

Клинический опыт



Рис. 1. Динамика изменений псориатического очага на стопе



Рис. 2. Динамика изменений псориатического очага на локте

Введение суспензии дермальных фибробластов

После подписания пациенткой добровольного информированного согласия суспензию аутоДФ (доставленную в клинику «Релайф» при строго контролируемых условиях непосредственно перед проведением процедуры) в концентрации 15×10^6 клеток в 1 мл физиологического раствора для инъекций вводили ретроградно-линейным способом с помощью игл для мезотерапии (30G \times 13 мм) в кожу псориатических очагов, а также в окружающую их неповрежденную кожную ткань в области локтей и стопы.

Эффективность лечения оценивали визуально и с помощью фотографий через 2 нед, 3 и 12 мес после введения аутоДФ. Срок наблюдений — 1 год.

Результаты клинического наблюдения

На протяжении всего срока наблюдений не было выявлено никаких побочных эффектов. В области стопы к концу 2 нед отмечено полное разрешение всех элементов, и на протяжении всего срока наблюдений полученный клинический эффект сохранялся стабильным (рис. 1).

В проекции локтевых суставов к концу 2 нед отмечено заметное улучшение: псориатические очаги уменьшились в размерах, уменьшились также гиперкератоз и незначительно эритема, к 3 мес отмечена выраженная положительная динамика к регрессии псориатического очага (рис. 2). В период с 6 до 12 мес было зарегистрировано одно обострение, которое контролировали с помощью негормональных мазей — псориадена и лостерина. Клиническая картина через год наблюдений, несмотря на перенесенное обострение процесса, была значительно менее выраженной, чем до применения аутоДФ.

Таким образом, следует отметить, что наибольшая эффективность после применения аутоДФ была отмечена при лечении «молодого» псориатического очага, — наблюдалось полное клиническое выздоровление. В случае «застарелых»

очагов удалось успешно контролировать псориатический процесс на протяжении года. При этом пациентка отметила достаточную эффективность применения аутоДФ и была удовлетворена полученным результатом.

Заключение

Данное клиническое наблюдение дает основания полагать, что применение аутологичных дермальных фибробластов может быть рассмотрено как один из методов патогенетической терапии при лечении больных вульгарным псориазом с ограниченной формой (PASI < 10 баллов) как в качестве монотерапии (в случае «молодых» псориатических очагов), так и в составе комплексной терапии в случае застарелых очагов.

Можно полагать также, что при соответствующей «доработке» (в отношении количества вводимых клеток, количества процедур и интервалов между ними и пр.) данный метод (в комплексе с хорошо зарекомендовавшими себя наружными негормональными препаратами) может быть высокоэффективным как в достижении регресса симптоматики, так и в осуществлении длительного контроля заболевания. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Литература



- Perera G., Di Meglio P., Nestle F., et al. Psoriasis. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 385–422.
- Krutmann J., Elmets C.A. Phototherapy of psoriasis update with practical pearls. *J Cutan Med* 2002; 6 (3): 721–723.
- Drew G.S. Psoriasis. *Prim Care* 2000; 23 (2): 385–406.
- Lowes M., Suarez-Farinas M., Krueger J. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 227–255.
- Cesare A., Di Meglio P., Nestle F. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1339–1350.
- Хайрудинов В.Р. Роль CD11c-позитивных дендритных клеток в патогенезе псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 3: 58–64.
- Schon M., Boehncke W. Psoriasis. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352 (18): 1899–1912.
- Zalewska A., Głowacka E., Wyczółkowska J., et al. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2006; ID 81767; 1–6.
- Krueger J.G., Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1130–1136.
- Nestle F., Kaplan D., Barker J. Review article: Mechanisms of Disease. Psoriasis. *New Engl J Med* 2009; 361: 496–509.
- Chong S.Z., Wong K.L., Lin G., et al. Human CD8 T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Europ J Immunol* 2011; 41 (6): 1639–1651.
- Berthier-Vergnes O., Bermond F., Flacher V., et al. TNF-alpha enhances phenotypic and functional maturation of human epidermal Langerhans cells and induces IL-12 p40 and IP-10/ CXCL-10 production. *FEBS Lett* 2005; 579: 3660–3668.
- Tokura Y., Mori T., Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH* 2010; 32 (4): 317–328.
- Komine M., Karakawa M., Takekoshi T., et al. Early inflammatory changes in the «perilesional skin» of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J invest Derm* 2007; 127: 1915–1922.
- Cools N., Petrizzo A., Smits E., et al. Dendritic cells in the pathogenesis and treatment of human diseases: A Janus Bifrons? *Immunother* 2011; 3 (10): 1203–1222.
- Colombo M., Cassano N., Bellia G., et al. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: An overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *The Scientific World J* 2013; 805705.
- Ellis C., Krueger G. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–255.
- Скрипкин Ю.К., Богущ П.Г., Круглова Л.С., Дворников А.С. Новые возможности наружной терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2006; 3: 33–36.
- Clark R., Yamanaka K., Bai M., et al. Human skin cells support thymus-independent T cell development. *J Clin Invest* 2005; 115: 3239–3249.
- Clark R., Kupper T. IL-15 and dermal fibroblasts induce proliferation of natural regulatory T cells isolated from human skin. *Blood J* 2007; 109: 194–202.
- Chomarat P., Banchereau J., Davoust J., Palucka A. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol* 2000; 1: 510–514.
- Haniffa M., Wang X.-N., Holtick U., et al. Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells. *J Immunol* 2007; 179: 1595–1604.
- Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р., Исаев А.А. Метод коррекции возрастных изменений кожи с применением аутологичных дермальных фибробластов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013; 3: 30–37.
- Исаев А.А., Приходько А.В., Зорин В.Л. и др. Медицинская технология: «Забор, транспортировка, выделение, культивирование, криоконсервирование, хранение и использование аутологичных фибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи». *ФС № 2009/308 от 21 июля 2010 г.*