

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БИОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ПОЛИРЕПАРАНТА В КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ С КЛИНИЧЕСКОЙ, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ
И КЛЕТОЧНО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ (3D-СФЕРОИДЫ)**

^{1,2}Первых С. Л. ORCID ID 0000-0002-6423-3992,

³Гамбарова Л. Д., ⁴Герман О. Ю., ⁵Баранова И. А., ⁶Кукушкина И. В.,

⁷Корецкая А. В., ⁸Масляницына Е. В., ⁹Ломанова Е. А., ¹⁰Беляева А. А.,

¹¹Гинтовт Е. А., ¹²Заровский Н. М.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация, e-mail: svetlanapervykh@yandex.ru;

²Общество с ограниченной ответственностью «ДокМед», Москва, Российская Федерация;

³Общество с ограниченной ответственностью «ТИЭЛЭС», Краснодар, Российская Федерация;

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Клиника Доктора Герман», Краснодар, Российская Федерация;

⁵Общество с ограниченной ответственностью «Ле Бар Клиник Краснодар», Краснодар, Российская Федерация;

⁶Общество с ограниченной ответственностью «Эстетика», Самара, Российская Федерация;

⁷Общество с ограниченной ответственностью «МЕД-Ю-МЕД», Москва, Российская Федерация;

⁸Общество с ограниченной ответственностью «Релайн», Ульяновск, Российская Федерация;

⁹Общество с ограниченной ответственностью «ТОНУС-ЦЕНТР», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

¹⁰Индивидуальный предприниматель Беляева, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

¹¹Общество с ограниченной ответственностью «Институт Красоты ГАЛАКТИКА», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

¹²Общество с ограниченной ответственностью «СкинЛаб», Минск, Республика Беларусь

Целью данного исследования являлась комплексная оценка клинической эффективности и изучение механизмов биостимулирующей активности пролонгированного полирепаранта на основе поли-L-молочной и гиалуроновой кислот для коррекции возрастных изменений кожи. Проведено открытое, проспективное, многоцентровое, нерандомизированное исследование с участием 79 пациенток в возрасте 35–47 лет с признаками умеренного и выраженного фото- и хроностарения кожи лица. В исследовании использовался препарат Bellarti® Estilla (производитель ООО «Гротекс», Россия), содержащий 1 % поли-L-молочной кислоты и 0,75 % гиалуроновой кислоты. Использовалась трехуровневая система оценки (триада доказательств): клинический уровень – глобальная шкала эстетического улучшения и субъективная удовлетворенность; гистологический уровень (золотой стандарт) – сравнительный анализ панч-биоптатов кожи до и через 3 месяца после курса процедур; клеточно-биологический уровень – оценка жизнеспособности и синтетической активности фибробластов *in vitro*, включая создание и анализ 3D-культуры сфероидов. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность, подтвержденная глобальной шкалой эстетического улучшения, и удовлетворенность 98,5 % пациентов. Гистологически выявлено улучшение архитектоники дермы: увеличение количества и высоты дермальных сосочков, усиление васкуляризации, повышение плотности и морфологические признаки активации фибробластов. Клеточно-биологические тесты *in vitro* подтвердили значительное увеличение пролиферативной и секреторной активности фибробластов, что выразилось в увеличении размеров и плотности сфероидов. Результаты всех трех уровней исследования продемонстрировали соответствие выявленных эффектов. Полирепарант на основе полимолочной и гиалуроновой кислот является эффективным и безопасным средством для биостимуляции и коррекции возрастных изменений кожи. Его действие реализуется через двойной механизм, включающий контролируемый гидролиз полимолочной кислоты и активацию системы фибробласт – кератиноцит, что приводит к клинически значимому remodelированию эпидермально-дермального комплекса и подтверждено на клиническом, гистологическом и клеточном уровнях.

Ключевые слова: поли-L-молочная кислота, гиалуроновая кислота, биоревитализация, полирепарант, старение кожи, фибробласты, сфериды, гистология, многоцентровое исследование.

EFFICACY AND BIOSTIMULATING ACTIVITY OF A PROLONGED-ACTION POLYREPARANT IN THE CORRECTION OF AGE-RELATED SKIN CHANGES: RESULTS OF AN OPEN-LABEL MULTICENTER STUDY WITH CLINICAL, HISTOLOGICAL, AND CELL-BIOLOGICAL EVALUATION (3D SPHEROIDS)

^{1,2}Pervykh S. L. ORCID ID 0000-0002-6423-3992,
³Gambarova L. D., ⁴German O. Yu., ⁵Baranova I. A., ⁶Kukushkina I. V.,
⁷Koretskaya A. V., ⁸Maslyantsyna E. V., ⁹Lomanova E. A., ¹⁰Belyaeva A. A.,
¹¹Gintovt E. A., ¹²Zarovsky N. M.

¹*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation,*

Moscow, Russian Federation, e-mail: svetlanapervykh@yandex.ru;

²*DokMed Limited Liability Company, Moscow, Russian Federation;*

³*TIELES Limited Liability Company, Krasnodar, Russian Federation;*

⁴*Doctor Herman Clinic Limited Liability Company, Krasnodar, Russian Federation;*

⁵*Le Bar Clinic Krasnodar Limited Liability Company, Krasnodar, Russian Federation;*

⁶*Aesthetics Limited Liability Company, Samara, Russian Federation;*

⁷*MED-YU-MED Limited Liability Company, Moscow, Russian Federation;*

⁸*Reline Limited Liability Company, Ulyanovsk, Russian Federation;*

⁹*TONUS-CENTER Limited Liability Company, Saint Petersburg, Russian Federation;*

¹⁰*Individual Entrepreneur Belyaeva, Saint Petersburg, Russian Federation;*

¹¹*GALAKTICA Institute of Beauty Limited Liability Company, Saint Petersburg, Russian Federation;*

¹²*SKINLAB Limited Liability Company, Minsk, Republic of Belarus*

The aim of this study was to comprehensively evaluate the clinical efficacy and investigate the mechanisms of biostimulating activity of a prolonged-action polyreparant based on poly-L-lactic and hyaluronic acids for the correction of age-related skin changes. An open-label, prospective, multicenter, non-randomized study was conducted involving 79 female patients aged 35–47 years with signs of moderate to severe photoaging and chronoaging of the facial skin. The study used the product Bellarti® Estilla (manufactured by Grotex LLC, Russia), containing 1 % poly-L-lactic acid and 0.75 % hyaluronic acid. A three-level evaluation system (triad of evidence) was employed: the clinical level-global aesthetic improvement scale and subjective patient satisfaction; the histological level (gold standard)-comparative analysis of punch biopsy specimens of the skin before and 3 months after the course of procedures; and the cellular-biological level-assessment of fibroblast viability and synthetic activity in vitro, including the establishment and analysis of 3D spheroid cultures. High clinical efficacy was demonstrated, confirmed by the global aesthetic improvement scale, with 98.5 % patient satisfaction. Histologically, improvement in dermal architecture was observed: an increase in the number and height of dermal papillae, enhanced vascularization, increased density, and morphological signs of fibroblast activation. In vitro cellular-biological tests confirmed a significant increase in fibroblast proliferative and secretory activity, manifested by an increase in spheroid size and density. The results from all three levels of the study showed consistency of the observed effects. The polyreparant based on poly-L-lactic acid and hyaluronic acid is an effective and safe agent for biostimulation and correction of age-related skin changes. Its mechanism of action involves a dual mechanism comprising controlled hydrolysis of poly-L-lactic acid and activation of the fibroblast-keratinocyte axis, leading to clinically significant remodeling of the epidermal-dermal complex, as confirmed at the clinical, histological, and cellular levels.

Keywords: poly-L-lactic acid, hyaluronic acid, biorevitalization, polyreparant, skin aging, fibroblasts, spheroids, histology, multicenter study.

Введение

Старение кожи представляет собой комплексный биологический процесс, характеризующийся прогрессирующими структурными и функциональными изменениями в эпидермисе и дерме [1, 2]. Ключевыми звеньями патогенеза являются снижение синтетической активности фибробластов, дезорганизация волокнистых структур дермы (коллагена и эластина), уменьшение содержания гиалуроновой кислоты и нарушение микроциркуляции [3, 4]. Эти изменения клинически проявляются снижением тонуса и тургора

кожи, появлением морщин, сухостью и утратой четкого овала лица. В условиях растущего спроса на малоинвазивные, но эффективные методы коррекции возрастных изменений особую актуальность приобретает разработка и внедрение инъекционных тканевых наполнителей разной химической природы [5–7] с доказанным биостимулирующим действием, способных воздействовать на причину, на весь большой многофакторный процесс старения. Поиск безопасных и эффективных биоревитализантов и полирепарантов, сочетающих немедленный эффект увлажнения с пролонгированной стимуляцией эпидермально-дермальных отношений, является одной из приоритетных задач современной эстетической медицины. Одним из перспективных направлений является применение полирепарантов на основе поли- α -гидроксикислот, в частности поли-L-молочной кислоты (ПЛА) [7]. Данное соединение обладает уникальной способностью к контролируемому гидролизу в дерме, инициируя каскад реакций, приводящих к активации фибробластов и вовлечению в ответный процесс цепочки фибробласт – макрофаг – кератиноцит [8–10]. В Российской Федерации зарегистрирован тканевой наполнитель Bellarti® Estilla – пролонгированный биостимулирующий полирепарант, представляющий собой стерильный биоразлагаемый наполнитель в преднаполненном шприце в виде инъекционного геля. Его состав сочетает 1,0 % поли-L-молочной кислоты для стимуляции ремоделирования дермы и создания каскада клеточного ответа в структуре дерма – эпидермис и 0,75 % гиалуроновой кислоты, обеспечивающей немедленный эффект увлажнения, визуального разглаживания и создающей оптимальную среду для репаративных процессов, что сильно отличает этот наполнитель от инъекционных тканевых наполнителей на основе полимолочной кислоты, предназначенных для стимуляции и последующего синтеза нового коллагена. Несмотря на растущий клинический опыт применения полирепаранта, его механизмы действия на тканевом и клеточном уровне требуют детального и многоуровневого изучения с использованием современных методов доказательной медицины.

Цель исследования – комплексная оценка клинической эффективности и биостимулирующей активности полирепаранта в коррекции возрастных изменений кожи лица.

В задачи работы входило не только документирование клинических результатов с использованием валидированных шкал, но и углубленное изучение его механизмов действия через призму фундаментальной триады доказательств: 1) клинической оценки, 2) гистологического анализа («золотой стандарт»), и 3) клеточно-биологического исследования *in vitro*, включая оценку функционального состояния фибробластов в трехмерной модели сфероидов. Такая многоуровневая методология позволила получить целостное представление о взаимосвязи между клиническим улучшением, структурной

перестройкой эпидермально-дермальных отношений и активацией ключевых клеточных компонентов базисной структуры.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование представляет собой международное, проспективное, открытое, нерандомизированное многоцентровое исследование, проведенное в клиниках Российской Федерации и Республики Беларусь. Протокол исследования, а также дизайн и документы, включая форму информированного согласия пациента, были рассмотрены и одобрены Локальным этическим комитетом Медицинского университета «Реавиз» (Протокол № 5 от 27.05.2024) в соответствии с Хельсинкской декларацией, национальными нормативными актами и руководством ICH GCP. Главным исследователем выступила С. Л. Первых.

В исследование было включено 79 пациенток в возрасте от 35 до 47 лет. Критериями включения являлись: доминирующий деформационный (гравитационный) тип старения кожи лица, фототип кожи II или III по Фитцпатрику, а также наличие умеренных или выраженных признаков хроно- и фотостарения, соответствующих II–III типу по шкале Глогау. Ключевыми жалобами были снижение тонуса, тургора, увлажненности кожи и наличие статических морщин средней глубины. Критериями исключения являлись острые заболевания на момент включения, острые инфекционные заболевания в течение четырех недель до исследования, сахарный диабет в анамнезе, а также склонность к келоидным рубцам и гиперпигментации, введение инъекционных тканевых наполнителей в течение года до исследования. Всем пациенткам проводилась коррекция возрастных изменений с использованием биостимулирующего полирепаранта пролонгированного действия «Беларти® Эстилла» (Bellarti® Estilla, производитель ООО «Гротекс», Россия), представляющего собой стерильный гель, содержащий 1,0 % поли-L-молочной кислоты и 0,75 % гиалуроновой кислоты. Препарат вводился интрадермально с использованием папульной техники (с исключением поверхностного введения) в стандартные зоны коррекции лица: верхнюю, среднюю и нижнюю трети, область скул, носогубных складок, область шеи и декольте, кистей рук. Общий курс терапии состоял из трех процедур с интервалом в 1 месяц (± 3 дня). Объем вводимого препарата на одну процедуру составлял в среднем 2 мл, конечный объем коррекции определялся индивидуально в зависимости от выраженности возрастных изменений.

Эффективность и биостимулирующая активность оценивались по трем взаимодополняющим уровням:

1. Клинический уровень. Оценка динамики осуществлялась по шкале Глобальной эстетической импресии (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS) как исследователем, так и самими пациентками через 1 и 3 месяца после завершения полного курса процедур.

Дополнительно фиксировался уровень субъективной удовлетворенности пациентов по 5-балльной шкале Лайкерта (где 5 – «полностью удовлетворен», 1 – «совершенно не удовлетворен»). На всех этапах проводилась стандартизированная фотофиксация в идентичных условиях (освещение, ракурс, нейтральное выражение лица).

2. Патогистологический уровень (золотой стандарт). С целью объективной оценки реструктурирования дермы у 20 пациенток, давших дополнительное информированное согласие, выполнялась панч-биопсия кожи (диаметр 3 мм) (Arxmed, Индия) в преаурикулярной области до начала лечения и через 3 месяца после последней процедуры. Полученные образцы фиксировались, окрашивались гематоксилином и эозином. Цифровые изображения срезов получали с использованием слайд-сканера Leica Aperio AT2 (Leica Biosystems). Морфометрический анализ проводили в программе ImageJ, патогистологический анализ включал оценку архитектоники эпидермо-дермального соединения (количество и высота дермальных сосочков), плотности и морфологии фибробластов, состояния микроциркуляторного русла и состояния коллагенового матрикса.

3. Клеточно-биологический уровень. Из части биоптатов, полученных до и после лечения, методом эксплантатной культуры выделялись аутологичные фибробласты дермы. Для оценки функционального состояния клеток использовался тест с образованием трехмерных сфероидов. Жизнеспособность, пролиферативная и секреторная активность фибробластов оценивались путем сравнения размеров, плотности и морфологии сфероидов, сформированных в контролируемых условиях *in vitro*. Сфероиды инкубировали с жизнеспособными красителями Hoechst 33342 (5 мкг/мл) для ядер и CellTracker™ Green CMFDA (1 мкМ) в соответствии с инструкцией производителя (Thermo Fisher Scientific) и сразу визуализировали с помощью инвертированного флуоресцентного микроскопа Leica TCS SP8 с климатической камерой для поддержания условий культивирования. Анализ проводился с помощью световой и конфокальной микроскопии.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistics 23.0. Характеристики представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3] для количественных показателей и абсолютных (n) и относительных (%) частот – для качественных. Сравнение независимых групп по количественным признакам проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни, а для парных измерений – критерия Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона или точный критерий Фишера, где это было необходимо. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Спустя 3 месяца после завершения полного курса терапии полирепаратом была проведена объективная и субъективная оценка его эффективности. Анализ динамики по Глобальной шкале эстетического улучшения (GAIS) показал значительное положительное изменение: 92,4 % (73 из 79) пациенток были отнесены к категориям «значительно улучшилось» и «улучшилось» по оценке исследователя. При этом субъективная удовлетворенность пациентов, оцененная с помощью анкетирования, составила 98,5 % (78 из 79), что указывает на высокую корреляцию клинического эффекта с ощущениями пациентов. Стандартизированная фотодокументация, предоставленная исследователями из разных клинических центров, визуально подтвердила выраженные изменения (рис. 1).



Рис. 1. Результаты коррекции средней и нижней трети лица пациентки К., 42 года. А – исходное состояние, Б – состояние через 3 месяца после курса из трех процедур пролонгированного полирепаранта на основе гиалуроновой и поли-L-молочной кислот.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Были отмечены улучшение контуров средней и нижней трети лица, повышение плотности и увлажненности кожи кистей рук, а также улучшение текстуры и тонуса кожи тела, включая зону декольте, где позитивная динамика наблюдалась уже на 10-й день после процедуры (рис. 2).



Рис. 2. Результаты коррекции средней и нижней трети лица пациентки М., 46 лет.

А – исходное состояние кожи и мягких тканей лица пациентки,

Б – состояние через 3 месяца после курса из трех процедур пролонгированного полирепаранта на основе гиалуроновой и поли-L-молочной кислот.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Оценка динамики клинической эффективности проводилась с использованием глобальной шкалы эстетического улучшения (GAIS, Global Aesthetic Improvement Scale) на всех контрольных визитах. Распределение пациентов по категориям улучшения в зависимости от сроков наблюдения представлено в таблице.

Динамика клинической эффективности терапии
по глобальной шкале эстетического улучшения
(GAIS, Global Aesthetic Improvement Scale) (n = 79)

Оценка по GAIS	Описание улучшения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Ключевая динамика
+2	Значительное улучшение	56 пациенток (70,9 %)	71 пациентка (89,9 %)	Увеличение доли на 19,0 %
+1	Улучшение (Очевидное положительное изменение)	23 пациентки (29,1 %)	8 пациенток (10,1 %)	Переход большинства в категорию +2
0	Без изменений (Изменения отсутствуют)	0 пациенток (0 %)	0 пациенток (0 %)	

-1/-2	Ухудшение (Нежелательные изменения) Доля пациентов с положительным результатом	0 пациенток (0 %)	0 пациенток (0 %)	
Итого с улучшением (+1 и +2)	Доля пациентов с положительным результатом	79 пациенток (100 %)	79 пациенток (100 %)	100 % эффективность в обеих точках оценки
Средний балл	Сводный количественный показатель	+1,71	+1,9	Статистически значимый рост ($p < 0,05$)

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Субъективная удовлетворенность пациентов, оцененная по 5-балльной шкале Лайкерта, составила в среднем $4,7 \pm 0,3$ балла. При этом 78,5 % ($n = 62$) пациентов оценили результат на 5 баллов, 21,5 % ($n = 17$) – на 4 балла, и 1,5 % ($n = 1$) – на 3 балла. Общая доля удовлетворенных пациентов (оценки 4 и 5 баллов) достигла 98,5 %.

Сравнительный анализ парных панч-биоптатов кожи, взятых до начала лечения и через 3 месяца после него, выявил статистически значимые структурные изменения на тканевом уровне (рис. 3).

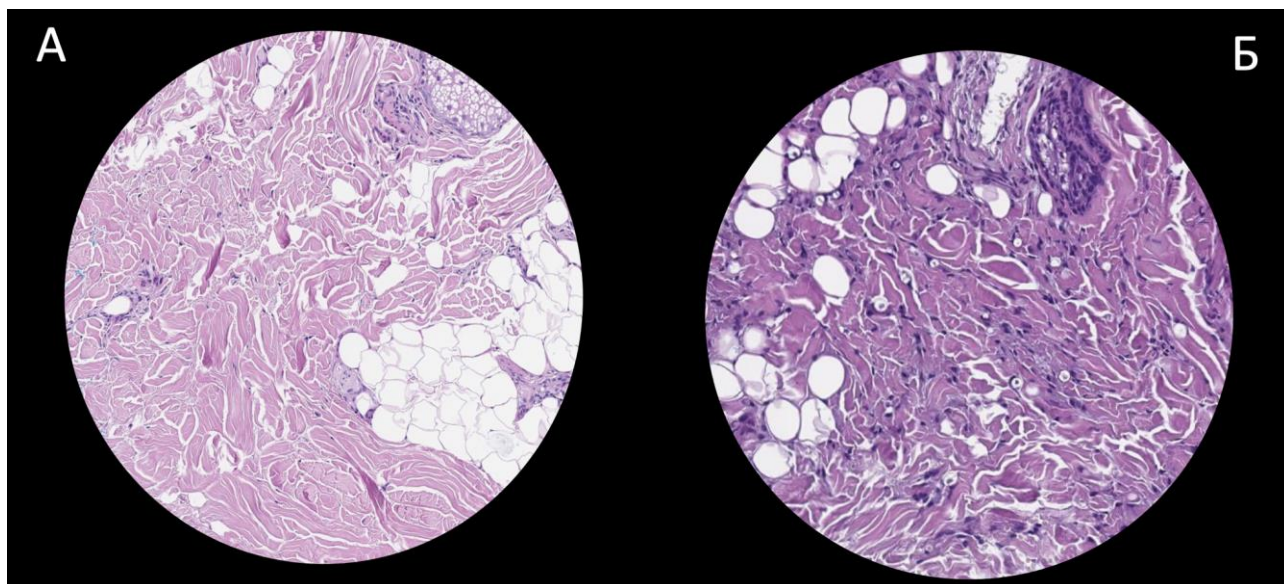


Рис. 3. Гистологические изменения кожи периаурикулярной области до и после терапии биостимулирующим полирепаратом. Световая микроскопия.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

A – исходный биоптат. Б – биоптат через 3 месяца после курса. Отмечаются:

1) повышение клеточности дермы за счет активированных фибробластов;

2) усиление васкуляризации.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

На гистологических срезах было зафиксировано выраженное улучшение архитектоники эпидермо-дермального соединения: наблюдалось увеличение количества и высоты дермальных сосочков, что свидетельствовало об увеличении площади контакта между эпидермисом и дермой и улучшении трофики. Микрососудистая сеть дермы претерпела позитивные изменения: отмечалось увеличение плотности капилляров, а также расширение их просвета, что указывает на усиление васкуляризации и улучшение микроциркуляции. Наиболее показательными стали признаки активации фибробластов. Количественный анализ выявил увеличение плотности этих клеток на единицу площади дермы. Качественная оценка морфологии показала отчетливый переход фибробластов из уплощенного, неактивного состояния в вытянутую, звездчатую форму с выраженной цитоплазмой, что является классическим гистологическим маркером их синтетической активности. Совокупность этих изменений объективно подтвердила процесс активного ремоделирования дермального матрикса. Однако стоит отметить выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию, свидетельствующую о воспалительном ответе в зоне введения, требующую дополнительного ИГХ-исследования с определением экспрессии маркеров фибробластов.

Функциональный статус фибробластов, выделенных из биоптатов пациенток, был оценен *in vitro* с помощью теста образования трехмерных сфероидов. Сравнение культур, полученных до и после курса лечения, продемонстрировало существенные различия (рис. 4).

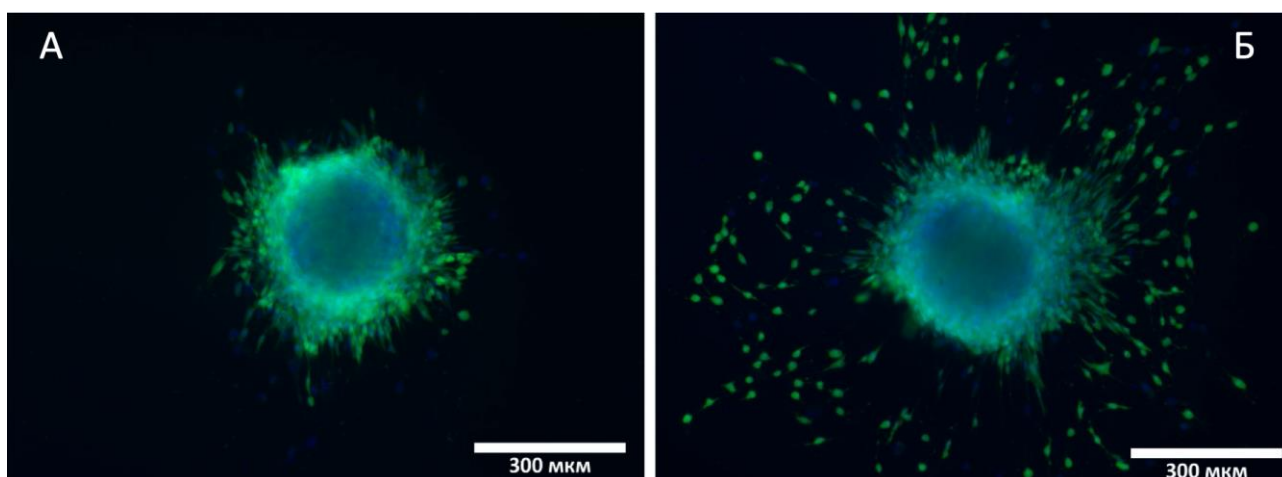


Рис. 4. Анализ функциональной активности фибробластов в 3D-культуре сфероидов *in vitro*. А – контрольный сфероид (клетки до лечения). Б – сфероид после курса терапии (клетки через 3 месяца после лечения). Наблюдаемое увеличение диаметра и плотности сфероида

(Б) указывает на усиление пролиферативного потенциала и клеточной кооперации фибробластов на фоне терапии. Масштабная линейка: 300 мкм.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Сфероиды, сформированные фибробластами после лечения, характеризовались значительно большими размерами и более высокой плотностью по сравнению с контрольными образцами, что является прямым свидетельством повышения пролиферативной и метаболической активности клеток. Эти данные, полученные в контролируемых лабораторных условиях, служат непосредственным доказательством повышения синтетической и миграционной активности фибробластов под воздействием терапии. Результаты клеточно-биологического тестирования соответствовали гистологической картине и клиническим исходам выполненных медицинских манипуляций.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность пролонгированного полирепаранта на основе поли-L-молочной и гиалуроновой кислот для коррекции возрастных изменений кожи. Полученные данные, интегрирующие клиническую оценку, гистологический анализ и клеточно-биологические тесты, формируют комплексную доказательную базу, раскрывающую не просто симптоматический эффект, а механизм глубокого тканевого ремоделирования за счет активации эпидермально-дермальных взаимодействий. Результаты проведенного исследования вносят вклад в понимание механизмов действия современных полирепарантов, выходящих за рамки классической парадигмы простой биодеградации и стимуляции синтеза коллагена. В настоящее время в научной литературе достаточно полно освещены механизмы дермального ремоделирования, реализуемые при монотерапии препаратами на основе полимолочной кислоты [11–13]. Не менее детально охарактеризованы и пути активации фибробластов под действием гиалуроновой кислоты [14, 15], но вместе с тем вопрос о наличии синергичного эффекта при одновременном применении указанных агентов в фиксированной комбинации, а именно 1 % поли-L-молочной и 0,75 % гиалуроновой кислот, остается малоизученным, что обусловило необходимость проведения настоящего исследования.

Настоящая работа, применяя трехуровневую систему оценки, фокусируется на изучении влияния данного состава на комплексное восстановление тканевого гомеостаза, в первую очередь через призму нормализации эпидермально-дермальных отношений. Как известно, гиалуроновая кислота обеспечивает не только немедленную коррекцию, но и, выступая в роли лиганда для CD44 рецепторов на кератиноцитах и фибробластах, модулирует их пролиферацию, миграцию и синтетическую активность [16]. В дополнение к ней гидролизуемый до молочной кислоты 1 % полилактид инициирует каскад клеточных

реакций за счет активации хемотаксиса и последующей миграции как фибробластов, так и макрофагов в зоне введения полирепаранта. Таким образом, субстрат полирепаранта работает синергично: гиалуроновая кислота оптимизирует микросреду и эпидермально-дермальную коммуникацию, а полилактид обеспечивает пролонгированный стимул для направленного ремоделирования дермального матрикса. С учетом вышеуказанного становится очевидным, что гиалуроновая кислота в составе полирепаранта играет ключевую роль не только как увлажняющий агент, но и как модулятор внеклеточного матрикса, создающий благоприятные условия для последующего действия полимолочной кислоты и смещает акцент с активации синтетической активности фибробластов на комплексное ремоделирование эпидермально-дермальной единицы. Полученные данные косвенно подтверждают гипотезу о том, что комбинация полилактоида и гиалуроновой кислоты в изучаемых концентрациях может способствовать восстановлению нарушенного при старении диалога между кератиноцитами и фибробластами.

Заключение

В результате применения трехуровневой системы оценки (клинической, гистологической и клеточно-биологической) доказано, что пролонгированный полирепарант на основе полимолочной и гиалуроновой кислот является эффективным средством для коррекции возрастных изменений кожи. Его действие реализуется через запуск физиологического процесса ремоделирования дермы, основанного на восстановлении эпидермо-дермального взаимодействия, активации фибробластов и усилении микроциркуляции. Полученные результаты предоставляют врачам научно обоснованный алгоритм применения препарата и углубляют понимание механизмов ремоделирования в эстетической медицине.

Список литературы

1. Ansary T. M., Hossain Md. R., Kamiya K., Komine M., Ohtsuki M. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. Is. 8. P. 3974. DOI: 10.3390/ijms22083974.
2. Shin S. H., Lee Y. H., Rho N. K., Park K. Y. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging // *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. P. 1195272. DOI: 10.3389/fphys.2023.1195272.
3. Bukhari S. N. A., Roswandi N. L., Waqas M., Habib H., Hussain F., Khan S., Sohail M., Ramli N. A., Thu H. E., Hussain Z. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic

- effects // *International journal of biological macromolecules*. 2018. Vol. 120. P. 1682–1695. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188.
4. Zhou R., Yu M. The Effect of Local Hyaluronic Acid Injection on Skin Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2025. Vol. 24. Is. 1. P. e16760. DOI: 10.1111/jocd.16760.
 5. Ortiz-Flores R. M., Escamilla-Sanchez A., Cidoncha-Morcillo B., Mastronardi L., Fontenete S., Garcia-Delgado R. Enhanced facial rejuvenation: biostimulatory effects of hylan gel dermal filler DX on collagen synthesis and tissue regeneration // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2026. Vol. 50. P. 707–725. DOI: 10.1007/s00266-025-05245-5.
 6. Hashemloo A., Milanifard M. Dermal Fillers: Types, Indications, and Complications Materials de relleno: typos, indicaciones y complicaciones // *Journal of Advanced in Medicinal, Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2026. Vol. 2. Is. 1. P. 1–11. DOI: 10.22034/jampbr.2025.550941.1041.
 7. Sung J. H., Park N. J., Park J. E., Yoon H. S., Baek J. H., Cho H., Park J. H. Development of a PLA Polymer-Based Liquid Filler for Next-Generation Aesthetics // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26. Is. 5. P. 2369. DOI: 10.3390/ijms26052369.
 8. Wang M., Chihchieh L., Hou M., Liu S., Zhang Y., Wang H. Polylactic acid-based polymers used for facial rejuvenation: a narrative review // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2025. Vol. 49. Is. 9. P. 2315–2327. DOI: 10.1007/s00266-024-04543-8.
 9. Lee S., Moon H. W., Lee S. J., Cho J. C. Development and Characterization of PEGylated Poly D, L-Lactic Acid Nanoparticles for Skin Rejuvenation // *Nanomaterials*. 2025. Vol. 15. Is. 6. P. 470. DOI: 10.3390/nano15060470.
 10. Kim J. S., Sung J. H., Kwon D. Y., Park J. E., Cho H., Yoon H. S. Biodegradability and Efficacy of Porous Polycaprolactone Microsphere Dermal Filler for Fine Lines // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2025. Vol. 24. Is. 4. P. e70156. DOI: 10.1111/jocd.70156.
 11. Yu H., Zhang Y-L., Chen Y., Dong Y-X., Hong W-j., Luo S-K. et al. In Vivo Effectiveness of Poly-L-Lactic Acid Microsphere Dermal Fillers in Stimulating Collagen Synthesis // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2025. Vol. 49. Is. 13. P. 3803–3813. DOI: 10.1007/s00266-025-04839-3.
 12. Lee Y. B., Lee D. H., Kim Y. C., Bhang S. H. Enhancing Skin Regeneration Efficacy of Human Dermal Fibroblasts Using Carboxymethyl Cellulose-Coated Biodegradable Polymer // *Tissue Eng Regen Med*. 2025. Vol. 22. Is. 4. P. 505–513. DOI: 10.1007/s13770-024-00681-x.
 13. Haykal D., Haddad A., Cartier H., Avelar L. Poly-L-lactic acid in aesthetic dermatology: a decade beyond volume restoration toward regenerative biostimulation // *Aesthetic Surgery Journal*. 2025. Vol. 45. Is. 10. P. 1065–1072. DOI: 10.1093/asj/sjaf121.

14. Murugesan M., Mathiyalagan R., Ramadhania Z. M., Nahar J., Luu C. H., Giang Phan V. H., Yang D. C., Zhou Q., Kang S. C., Thambi T. Tailoring hyaluronic acid hydrogels: Impact of cross-linker length and density on skin rejuvenation as injectable dermal fillers and their potential effects on the MAPK signaling pathway suppression // *Bioactive Materials*. 2025. Vol. 49. P. 154–171. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.03.002.
15. Goldberg D. J. A novel technology to boost natural production of hyaluronic acid in the skin tissue: human histology study // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2025. Vol. 24. Is. 4. P. e70159. DOI: 10.1111/jocd.70159.
16. Cheung B. C. H., Chen X., Davis H. J., Nordmann C. S., Toth J., Hodgson L., Segall J. E., Shenoy V. B., Wu M. Identification of CD44 as a key engager to hyaluronic acid-rich extracellular matrices for cell traction force generation and tumor invasion in 3D // *Matrix Biology*. 2025. Vol. 135. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.matbio.2024.11.004.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.