

Программа биореструктуризации кожи с применением препарата, содержащего германий-органический хелатный комплекс

© Н.Ю. УКОЛОВА¹, Е.А. КОГАН², С.К. МАТЕЛО¹, А.Д. ИСАЕВ³, И.В. АМБРОСОВ³, А.В. ДИРШ⁴,
Н.В. ЖАРКОВ², Е.А. КОСТКИНА⁵

¹ООО «Диарси Центр», Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

³ООО «ВАС Фарма», Москва, Россия;

⁴ООО «ЕВРОКОСМЕД-Ступино», Московская область, Ступинский район, с. Старая Ситня, Россия;

⁵ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Программа насыщения возрастной кожи необходимыми веществами занимает одно из ведущих мест в инъекционной косметологии.

Цель работы — оценка морфологических изменений, возникающих в коже при интрадермальном введении препарата, содержащего германий-органический хелатный комплекс с янтарной кислотой, с использованием гистологических и иммуногистохимических методов исследования.

Материалы и методы. Курс интрадермальных инъекций препарата проведен 20 добровольцам (12 женщин, 8 мужчин, средний возраст 55 лет). Имплантаты препарата вводили с помощью мультипунктурной техники в кожу заушной области четырехкратно с интервалом 14 дней. У всех добровольцев на 5 этапах наблюдения (до начала курса, после 2 процедур, через 2 нед после 4 процедур, спустя 2,5 мес после 4 процедур, через 5,5 мес от начала процедур) в зоне введения препарата осуществляли биопсию кожи с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Результаты. При интрадермальном введении препарата в коже добровольцев выявляли увеличение образования коллагенов I и III типа и нейтральных мукополисахаридов, а также усиление неоангиогенеза в дерме.

Заключение. Применение препарата, содержащего германий-органический хелатный комплекс с янтарной кислотой, приводит к реструктуризации дермы, что, в свою очередь, способствует укреплению каркаса кожи и предотвращению процессов старения.

Ключевые слова: имплантат интрадермальный, содержащий германий-органический комплекс с янтарной кислотой, гистологические и иммуногистохимические исследования кожи.

Уколова Н.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2213-0856>

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Матело С.К. — <https://orcid.org/0000-0002-1752-042X>

Исаев А.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-7863-4458>

Амбросов И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7418-8171>

Дирш А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0108-3915>

Жарков Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Косткина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9002-6076>

Автор, ответственный за переписку: Уколова Н.Ю. — e-mail: natalya.ukolova@globaldrc.com; Дирш А.В. — e-mail: alla.dirsh@globaldrc.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Уколова Н.Ю., Коган Е.А., Матело С.К., Исаев А.Д., Амбросов И.В., Дирш А.В., Жарков Н.В., Косткина Е.А. Запуск программы биореструктуризации кожи с применением препарата, содержащего германий-органический хелатный комплекс. Перспективное, инновационное. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):750–755. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051750>

Program of skin biostructuring using a drug containing germanium-organic chelate complex

© N.Y. UKOLOVA¹, E.A. KOGAN², S.K. MATELO¹, A.D. ISAEV³, I.V. AMBROSOV³, A.V. DIRSH⁴, N.V. ZHARKOV²,
E.A. KOSTKINA⁵

¹DRC-center LLC, Moscow, Russia;

²First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

³WDS Pharma LLC, Moscow, Russia;

⁴Eurocosmed-Stupino LLC, Moscow region, Stupinsky district, Staraya Sitnya village, Russia;

⁵Helmholtz Moscow research Institute of eye diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Actualization. The program of saturating aging skin with the necessary substances is one of the leading places in injection cosmetology.

Objective. Evaluation of morphological changes in the skin upon intradermal administration of a preparation containing a germanium-organic chelate complex with succinic acid using histological and immunohistochemical research methods.

Materials and methods. The course of intradermal injections of the drug was administered to 20 volunteers (12 women, 8 men, mean age 55 years). The implants of the preparation were injected using the multi-puncture technique into the skin behind the ear area 4 times with an interval of 14 days. All volunteers at 5 stages of observation (before the start of the course, after 2 procedures, 2 weeks after 4 procedures, 2.5

months after 4 procedures, 5.5 months after the start of the procedures), a skin biopsy was performed in the injection zone, followed by histological and immunohistochemical examination.

Results. With intradermal injection of the drug in the skin of volunteers, an increase in the formation of type I and III collagen and neutral mucopolysaccharides, as well as an increase in neoangiogenesis in the dermis, was detected.

Conclusion. The use of a preparation containing an organic germanium chelate complex with succinic acid leads to dermal restructuring, which, in turn, helps to strengthen the skin frame and prevent aging processes.

Keywords: intradermal implant containing an organic germanium complex with succinic acid, histological and immunohistochemical studies of the skin.

Ukolova N.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-2213-0856>

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Matelo S.K. — <https://orcid.org/0000-0002-1752-042X>

Isaev A.D. — <https://orcid.org/0000-0001-7863-4458>

Ambrosov I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7418-8171>

Dirsh A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0108-3915>

Zharkov N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Kostkina E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9002-6076>

Corresponding author: Ukolova N.Y. — e-mail: natalya.ukolova@globaldrc.com, A.V. Dirsh — e-mail: alla.dirsh@globaldrc.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Ukolova NYu, Kogan EA, Matel SK, Isaev AD, Ambrosov IV, Dirsh AV, Zharkov NV, Kostkina EA. Program of skin biorestructuring using a drug containing germanium-organic chelate complex. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(5):750–755. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051750>

Введение

Кожа — один из основных органов, выполняющих защитную функцию организма от обезвоживания, стресса, травм и других повреждающих факторов. Нарушения функции кожи нередко могут быть связаны с уменьшением (количественным и качественным) продукции коллагена [1]. Для стимуляции синтеза коллагена предложено несколько различных способов, одним из которых является метод биоревитализации — интрадермальное введение препаратов, преимущественно гелей или растворов, содержащих гиалуроновую кислоту [2]. Впервые предложил термин «биоревитализация» и начал использовать этот метод проф. А. Ди Пьетро.

Выбор для этих целей гиалуроновой кислоты не случаен, поскольку этот мукополисахарид является важным компонентом кожи человека и выполняет многие функции, главная из которых — способность удерживать воду. При восстановлении содержания влаги в коже нормализуются многие процессы, в том числе активность фибробластов [3, 4].

Группа компаний Диарси (ООО «ВДС Фарма») разработала новаторский продукт под названием *Femegyl R БИОЛИФТ* (Регистрационное удостоверение на медицинское изделие №РЗН 2018/7271 от 25.05.20), в состав которого, помимо гиалуроновой кислоты, входят германий-органический комплекс с янтарной кислотой и лизин.

Германий является полуметаллом; в соединении с хелатным комплексом он оказывает мощное стимулирующее действие на синтез митохондриальных факторов дыхания, повышая тем самым обеспеченность клеток энергией и нормализуя ре-

генерацию клеток [5]. Помимо мембраностабилизирующего эффекта германий-органический хелатный комплекс оказывает мощное антиоксидантное действие, повышает устойчивость клеток к гипоксии, защищает клеточные структуры от повреждающих факторов внешней и внутренней среды [6], стимулирует синтез коллагена и васкуляризацию кожи [7]. Кроме того, он способствует формированию клеточной оболочки путем стимулирования синтеза церамидов, улучшая тем самым барьерную функцию кожи [8].

Янтарная кислота относится к двухосновным карбоновым кислотам и участвует в клеточном дыхании. Соли янтарной кислоты (сукцинаты) известны со времен Римской империи. Считалось, что янтарь — это окаменевший сок сосны. Одним из первых, кто начал применять лечебные свойства янтаря в медицине, был известный врач Гиппократ. Янтарная кислота была получена при перегонке янтаря в XVII веке, после чего начались исследования по изучению ее влияния на организм человека. В результате ряда исследований установлено, что при стрессе и интенсивных физических нагрузках развивается дефицит янтарной кислоты [9, 10], что приводит к нарушению жизнедеятельности организма. Показано, что янтарная кислота способствует ингибированию процессов перекисного окисления липидов, оказывает влияние на физико-химические свойства мембран, увеличивая их текучесть и уменьшая вязкость липидного слоя, обладает адаптогенным действием и повышает сопротивляемость организма неблагоприятным факторам внешней среды.

В состав препарата входит также аминокислота лизин, активно участвующая в синтезе коллагена и регенерации поврежденных тканей.

Воздействие препарата *Femegyl R БИОЛИФТ* на кожу приводит к изменению структуры дермы, поэтому метод, основанный на его использовании, назван «биореструктуризация кожи» (данная формула запатентована) [11]. Препарат выпускается во флаконах объемом 6,5 мл. Максимальное количество препарата, необходимое для обработки зон лица, шеи и декольте, составляет 3 мл. Полный курс биореструктуризации состоит из 2 процедур.

Применение препарата *Femegyl R БИОЛИФТ* позволяет обеспечить высокую степень увлажнения кожи, уменьшить признаки хроно- и фотостарения, а также глубину морщин, восстановить защитный барьер кожи и увеличить эластичность и упругость кожи.

Цель работы — оценка морфологических изменений, возникающих в коже при интрадермальном введении препарата *Femegyl R БИОЛИФТ* с использо-

ванием гистологических и иммуногистохимических методов исследования.

Материалы и методы

Работа выполнена совместно с кафедрой патологической анатомии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Препарат *Femegyl R БИОЛИФТ* применен у 20 добровольцев (12 женщин и 8 мужчин, средний возраст 55 лет). Имплантаты препарата вводили с помощью мультипунктурной техники в кожу заушной области 4-кратно с интервалом 14 дней.

У всех добровольцев на 5 этапах наблюдения (до начала курса, после 2 процедур, через 2 нед после 4 процедур, спустя 2,5 мес после 4 процедур, через 5,5 мес от начала процедур) в зоне введения препарата, на расстоянии 0,5–0,8 см друг от друга, осуществляли панч-биопсию кожи с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов.

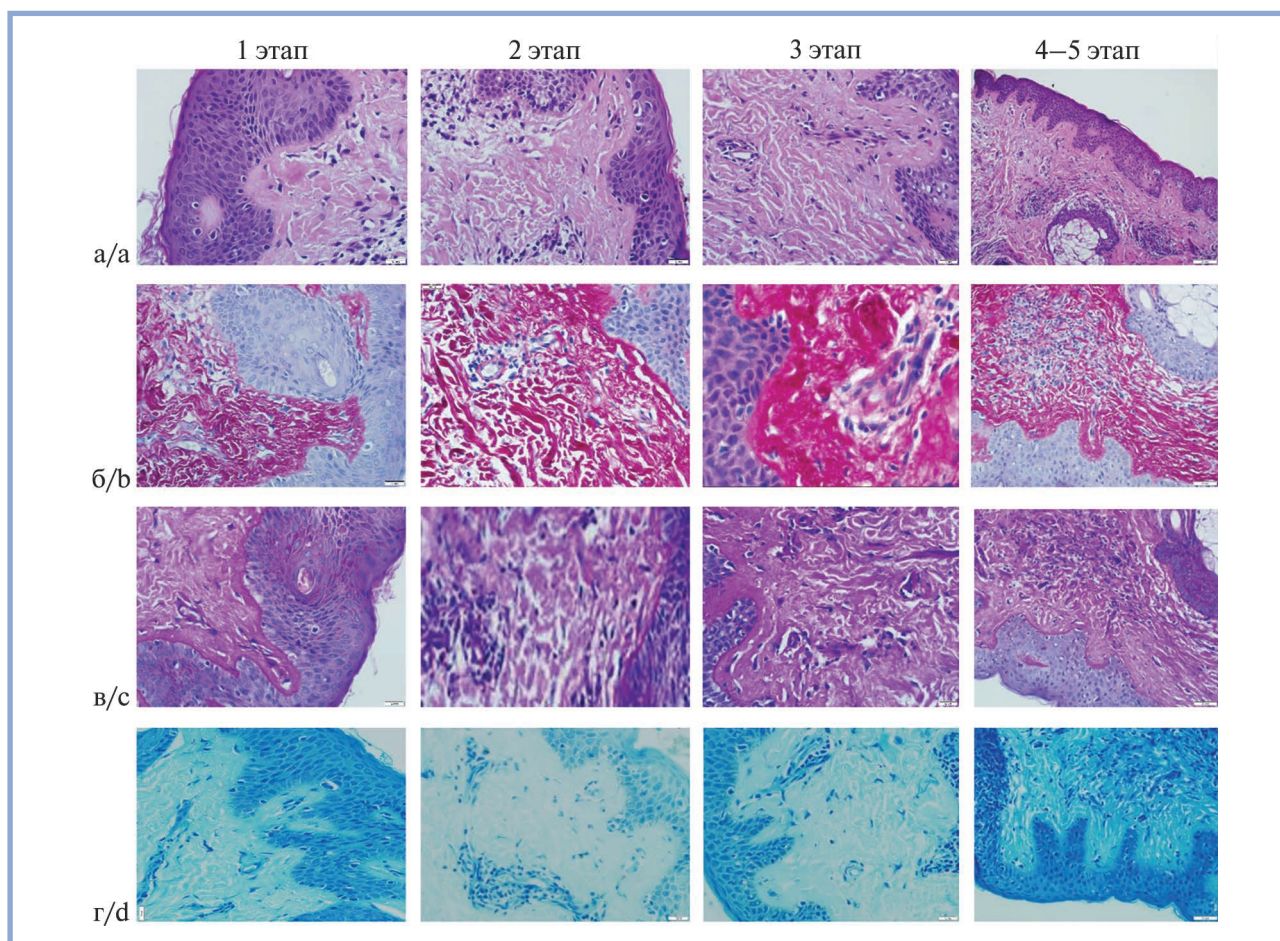


Рис. 1. Гистологическая картина изменений кожи при введении препарата *Femegyl R БИОЛИФТ* на разных этапах воздействия, $\times 200$. а — окраска гематоксилином и эозином; б — окраска по Ван Гизону; в — PAS-реакция; г — окраска толуидиновым синим.

Fig. 1. Histological picture of skin changes after administration of *Femegyl R BIOLIFT* at different stages of exposure, $\times 200$. а — staining with hematoxylin and eosin; б — staining according to Van Gieson; в — PAS reaction; г — staining with toluidine blue.

Фиксацию биоптатов проводили в нейтральном 10% растворе формалина, после чего заливали в парафин. При гистологических исследованиях серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, толуидиновым синим, и по методике PAS-реакции. При иммуногистохимических исследованиях демаскировку антигенов осуществляли в ретривере в соответствии с общепринятым протоколом. В полученных препаратах методом двойных антител определяли экспрессию в коже коллагенов I и III типа, маркера клеточной пролиферации Ki-67 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF (DakoCytomation, разведение 1:100). Экспрессию коллагенов I и III типа и VEGF оценивали полуколичественным методом по интенсивности их окрашивания (балльная система подсчета): при слабой окраске 2 балла, при умеренной — 4 балла, при высокой — 6 баллов. Количество Ki-67+ клеток в эпидермисе выражали в процентах (по соотношению положительно окрашенных клеток на 300 клеток в препарате).

Результаты

При изучении гистологических препаратов после интрадермального введения препарата *Femegyl R БИОЛИФТ* каких-либо патологических изменений эпидермиса не обнаружено. В дерме после проведения двух процедур определялось набухание экстрацеллюлярного матрикса (отличавшееся от мукоидного набухания), которое развивалось преимущественно периваскулярно и вокруг придатков кожи с образованием в этих участках лимфогистиоцитарных инфильтратов. Набухание сохранялось и на 3-м этапе исследования (т.е. через 2 нед после проведения 4 процедур), однако исчезало на 4-м этапе исследования (спустя 2,5 мес после 4 процедур). В глубоких слоях дермы и подкожно-жировой клетчатке выявлялось усиление неоангиогенеза, особенно выраженное на 2-м и 3-м этапах исследования (рис. 1, а).

В экстрацеллюлярном матриксе отмечалось усиление образования коллагена и нейтральных муко-

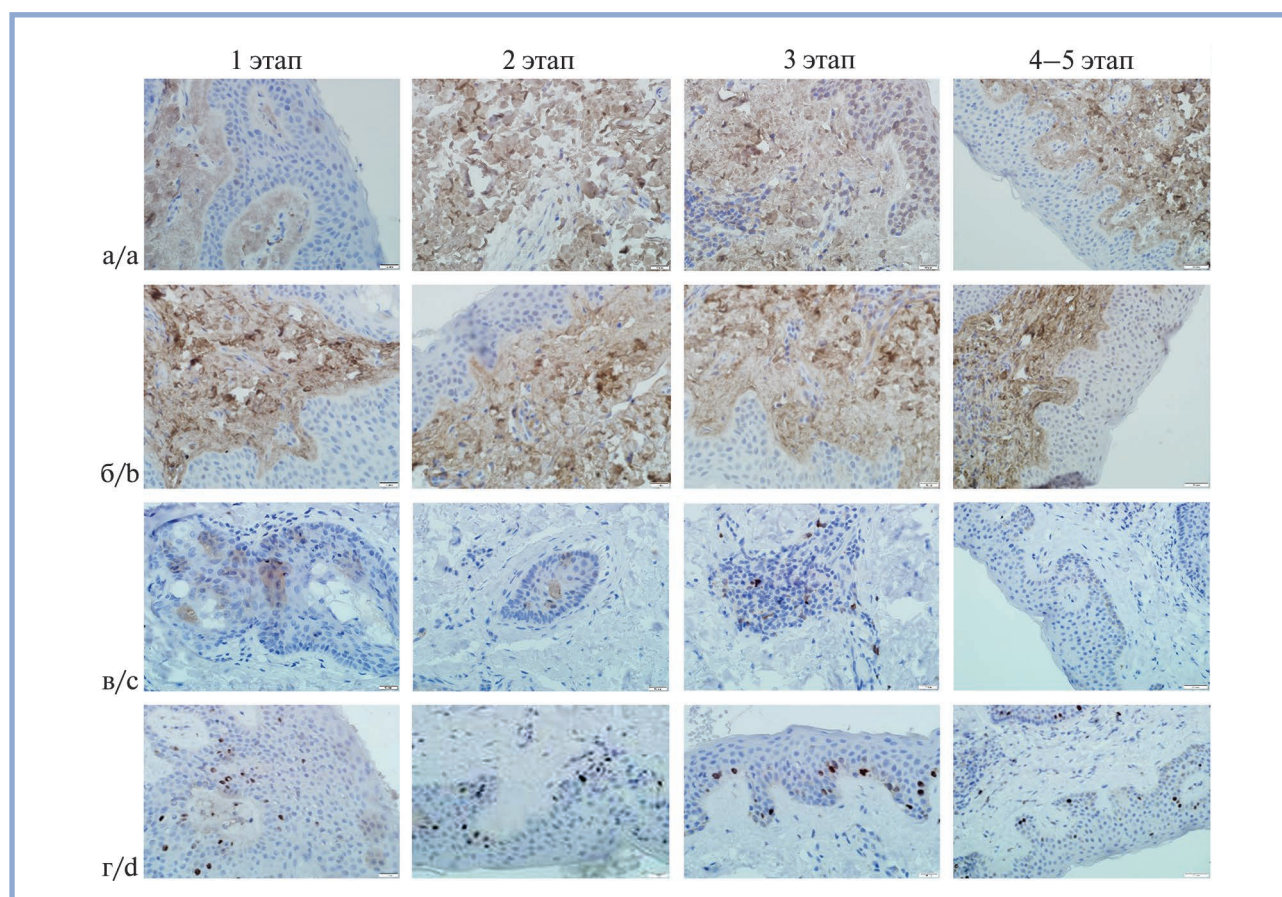


Рис. 2. Изменения в коже при введении препарата *Femegyl R БИОЛИФТ* на разных этапах воздействия, по данным иммуногистохимических исследований (иммунопероксидазная реакция с ДАБ, $\times 200$).

а — экспрессия коллагена I типа; б — экспрессия коллагена III типа; в — экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF; г — экспрессия маркера пролиферативной активности клеток Ki-67.

Fig. 2. Changes in the skin upon administration of *Femegyl R BIOLIFT* at different stages of exposure, according to immunohistochemical studies (immunoperoxidase reaction with DAB, $\times 200$).

a — expression of type I collagen; b — expression of type III collagen; c — expression of vascular endothelial growth factor VEGF; d — expression of the marker of proliferative activity of Ki-67 cells.

полисахаридов, что проявлялось в увеличении относительной ширины дермы при окраске по Ван Гизону (см. рис. 1, б). После окончания курса процедур накопление коллагенов в дерме сохранялось, однако содержание нейтральных мукополисахаридов в экстрацеллюлярном матриксе уменьшалось (см. рис. 1, в).

При окраске толуидиновым синим феномена метахромазии не наблюдалось, что свидетельствует о встраивании препарата в клетки на этапе его введения (см. рис. 1, г).

При иммуногистохимических исследованиях биоптатов кожи после введения препарата наблюдалось увеличение экспрессии коллагенов I и III ти-

па (рис. 2, а, б), усиление неоангиогенеза, проявлявшееся в увеличении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF в глубоких слоях дермы (см. рис. 2, в, рис. 3, а, б), рост количества пролиферирующих клеток (Ki-67⁺) в эпидермисе в ответ на введение препарата и уменьшение их числа после окончания курса процедур (см. рис. 2, г, рис. 4, а, б).

Максимальная стимуляция синтеза коллагена I и III типа выявлялась на 3–5-м этапах исследования (таблица).

Следует отметить, что изменения, регистрируемые на 4-м этапе исследования, сохранялись и через 5,5 мес от начала проведения процедур (т.е. на 5-м этапе).

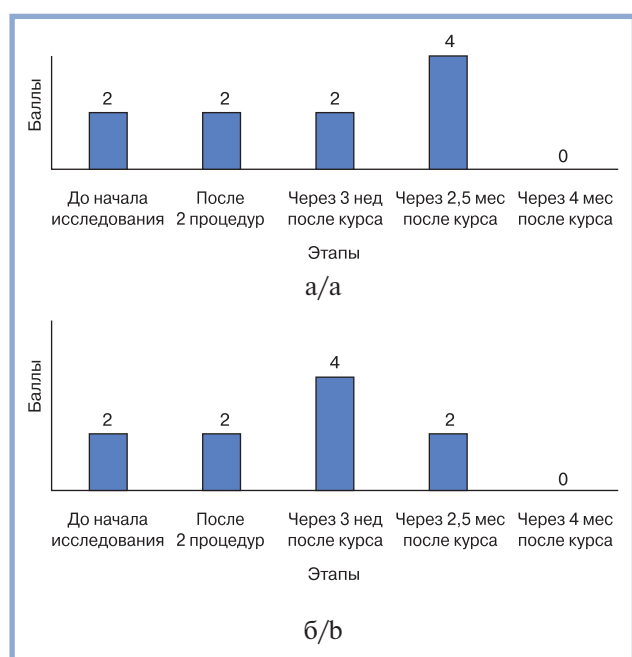


Рис. 3. Динамика экспрессии фактора роста эндотелия сосудов VEGF при введении препарата Femegyl R БИОЛИФТ на разных этапах воздействия.

а — в коже мужчин; б — в коже женщин.

Fig. 3. Dynamics of the expression of the vascular endothelial growth factor VEGF with the introduction of Femegyl R BIOLIFT at different stages of exposure.

a — in the skin of men; b — in the skin of women.

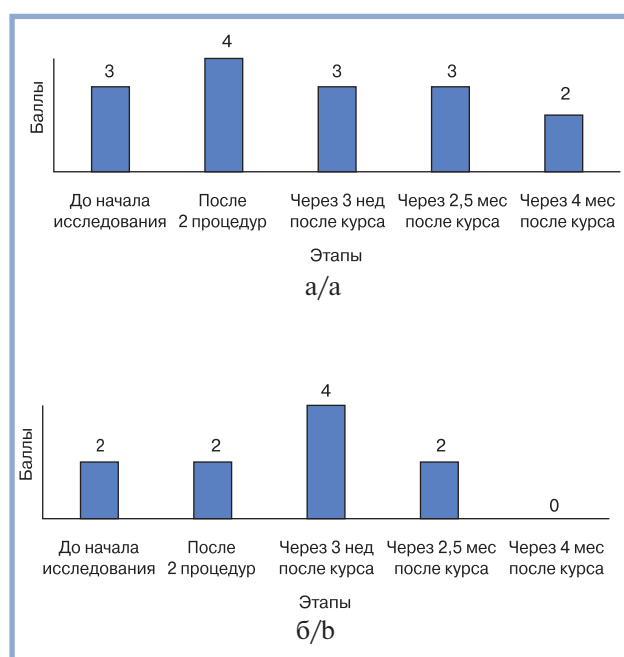


Рис. 4. Динамика экспрессии маркера пролиферативной активности клеток Ki-67 при введении препарата Femegyl R БИОЛИФТ на разных этапах воздействия.

а — в коже мужчин; б — в коже женщин.

Fig. 4. Dynamics of the number of Ki-67 + cells with the introduction of Femegyl R BIOLIFT at different stages of exposure.

a — in the skin of men; b — in the skin of women.

Таблица 1. Динамика экспрессии коллагенов I и III типа в коже на разных этапах исследования, баллы

Table 1. Dynamics of type I and III collagen expression in skin at different stages of the study, points

Тип коллагена	1-й этап	2-й этап	3-й этап	4-й этап	5-й этап
Мужчины					
I	2	2	4	4	4
III	2	4	4	4	3,8
Женщины					
I	4	4	4	6	6
III	2	4	4	6	6

Заключение

Интрадермальное введение препарата *Femegyл R* **БИОЛИФТ** приводит к реструктуризации дермы: уве-

личению образования коллагенов I и III типа и нейтральных мукополисахаридов и усилению неоангиогенеза, что, в свою очередь, способствует укреплению каркаса кожи и предотвращению процессов старения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.Ю. Уколова, С.К. Матело, Е.А. Коган, А.Д. Исаев
Сбор и обработка материала: Н.Ю. Уколова, Е.А. Коган, Е.А. Косткина, Н.В. Жарков
Статистическая обработка: Е.А. Коган
Написание текста: Н.Ю. Уколова, Е.А. Коган
Редактирование: Н.Ю. Уколова, А.Д. Исаев, И.В. Амбросов, А.В. Дирш

Authors' contributions:

The concept and design of the study: N.Y. Ukolova, S.K. Matelo, E.A. Kogan, A.D. Isaev
Collecting and interpreting the data: N.Y. Ukolova, E.A. Kogan, E.A. Kostkina, N.V. Zharkov
Statistical analysis: E.A. Kogan
Drafting the manuscript: N.Y. Ukolova, E.A. Kogan
Revising the manuscript: N.Y. Ukolova, A.D. Isaev, I.V. Ambrosov, A.V. Dirsh

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ахтямов С.Н., Кягова А.А. Клинико-морфологические особенности старения кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;4:60-64. Akhtyamov SN, Kagova AA Clinico-morphological features of skin aging. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2005;4:60-64. (In Russ.).
- Березовский В.А., Богомолец О.В., Деркач Н.Н., Литовка И.Г., Весельский С.П., Лукаш Л.Л., Т.А. Рубан Т.А., Янко Р.В. К вопросу об экзогенной регуляции физиологической регенерации кожи человека. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2011;3(42):9-14. Berezovsky VA, Bogomolets OV, Derkach NN, Litovka IG, Veselsky SP, Lukash LL, TA Ruban TA, Yanko RV. Some question about exogenous regulation of physiological regeneration human skin. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*. 2011;3(42):9-14. (In Russ.).
- Деркач Н.Н., Коржов М.В., Коржов В.И. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*, Вересень. 2009; 3:45-49. Derkach NN, Korzhov MV, Korzhov VI. The possibility of correction some biochemical processes in the skin during aging. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology*, Veresen. 2009;3:45-49. (In Russ.).
- Kavasi RM, et al. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease [Text]. *Food Chem Toxicol*. 2017;101:128-138. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.01.012>
- Ревина А.А. и др. *Новые германийорганические комплексы с поликарбоновыми кислотами: полифункциональные антиоксиданты*. Материалы докладов VIII Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты». М., 2-5 октября 2015 г.; 143-144. Revina AA, et al. *New germanium-organic complexes with polycarboxylic acids: multifunctional antioxidants*. VIII International Symposium «Phenolic Compounds: Fundamental and Applied Aspects». М., October 2-5;143-144. (In Russ.).
- The report on Germanium by Karl Loren*. Life Extension Educational Service, edition 2, USA. 1987:42.
- Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов З.Ф. *Биологическая активность соединений германия*. Рига: Зинатие; 1990. Lukevits EY, Gar TK, Ignatovich LM, Mironov ZF. *Biological activity of germanium compounds*. Riga: Zinatie; 1990. (In Russ.).
- Megumi Kato, Haifeng Zeng, Lihao Gu, Kazuhisa Maeda. Water-Soluble Organic Germanium Promotes Both Cornified Cell Envelope Formation and Ceramide Synthesis in Cultured Keratinocytes. *Cosmetics*. 2017;4(3):33. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4030033>
- Lawrence Theunissen, Francois Courbes. Succinic acid: a promising multi-functional ingredient for cosmetic and personal care applications. *Household and Personal Care Today*. 2018;13(2):42-44. https://www.teknoscienze.com/tks_article/succinic-acid-a-promising-multi-functional-ingredient-for-cosmetic-and-personal-care-applications
- Евглевский А.А., Рыжкова Г.Ф., Евглевская Е.П., Ванина Н.В., Михайлова И.И., Денисова А.В., Ерыженская Н.Ф. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты. *Ветеринария*. 2013; 67-69. Evglevsky AA, Ryzhkova GF, Evglevskaya EP, Vanina NV, Mikhailova II, Denisova AV, Eryzhenskaya NF. The biological role and metabolic activity of succinic acid. *Veterinary*. 2013:67-69. (In Russ.).
- Комплексные соединения германия с аминокислотами и карбоновыми кислотами*. Патент №2476436. 27.02.13. *Complex compounds of germanium with amino and carboxylic acids*. Patent №2476436. 27.02.13. (In Russ.).]

Поступила в редакцию 24.07.2020

Received 24.07.2020

Отправлена на доработку 10.08.2020

Revision received 10.08.2020

Принята к печати 25.09.2020

Accepted 25.09.2020