

На правах рукописи

Борzych Ольга Борисовна

**Предикторы старения кожи и система комплексной коррекции инволюционных
изменений кожи**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Потекаев Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Королькова Татьяна Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой косметологии;

Стенько Анна Германовна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры, АО «Институт пластической хирургии и косметологии», заведующая отделением косметологии;

Капулер Ольга Марселевна - доктор медицинских наук, ООО «Косметологическая лечебница», заместитель главного врача по лечебной работе.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 27 февраля 2024 г. в 14 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.019

кандидат медицинских наук

Острецова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Состояние кожи может влиять на самовосприятие, эмоциональный фон человека, а также является видимым показателем возраста и здоровья. Поиск факторов, влияющих на старение, и стратегий борьбы со старением является одной из наиболее популярных научно-исследовательских тем (Ganceviciene R., et al., 2012; Farage M.A., et al., 2013; Humphrey S., et al., 2021). В современной геронтологической литературе существует два понятия: «физиологическое» (естественное) старение и «преждевременное» старение. Физиологическое старение характеризуется постепенными возрастными изменениями с развитием приспособительных механизмов к возрастным изменениям для поддержания жизнедеятельности различных систем и органов. Преждевременное старение, распространенность которого в России по данным разных авторов до 79,2%, характеризуется более ранним развитием возрастных изменений, а также наличием неоднородности в старении систем и органов (Прощаев К.И., с соавт., 2011; Шарова А.А., 2020; Ильницкий А.Н., с соавт., 2021). Отдельно выделяют раннее сосудистое старение (EVA-syndrome), распространенность которого по данным разных авторов от 15 до 35% (Nilsson P.M., et al., 2008; Zheng M., et al., 2019; Orlov A.V., et al., 2019) и многократно ускоренное старение – прогерия (редкая моногенная патология) (Aliper A.M., et al., 2015).

В этиологии старения выделяют эндогенные и экзогенные факторы. Разными исследованиями показан вклад этих факторов в развитие физиологического и преждевременного старения. Среди экзогенных факторов широко обсуждается роль УФ-излучения в проявлении преждевременного старения, среди эндогенных факторов в настоящее время активно ведется поиск генов-кандидатов, предопределяющих ускорение старения или, наоборот, длительное поддержание функциональной активности у долгожителей (Chang A.L.S., et al., 2014; Xu J., et al., 2016; Vandiver A.R., et al., 2015; Orioli D., et al., 2018; Ansary T.M., et al., 2021).

Наряду с другими факторами старения активно обсуждается влияние соматической патологии, стресса, хронического воспаления, дефицита нутриентов на старение кожи (Chen Y., et al., 2014; Silva S.A.M.E., et al., 2017; Clatici V.G., et al., 2017; Bektas A., et al., 2018; Zhang S., et al., 2018; Vocheva G., et al., 2019; Cao C., et al., 2020; Ильницкий А.Н., с соавт., 2021). Частным случаем соматической патологии является дисплазия соединительной ткани. Ее влияние на преждевременное старение было ранее описано в исследовании Кононовой Н.Ю. и соавт., 2016. Однако работ, посвященных комплексной оценке влияния эндогенных факторов на старение кожи, включающих дисплазию соединительной ткани, недостаточно.

Понимание этиологии и патогенетических механизмов важно для определения персонализированного подхода к ведению пациента с инволюционными изменениями кожи. Такой персонализированный подход включает предикцию скорости и особенностей старения кожи, а также рисков возможных нежелательных явлений в эстетической медицине. Другая часть подхода – партисипативность пациента – пациент, зная особенности своего старения, также

становится активным участником эстетического лечения, выполняя рекомендации врача дома. И третья часть персонализированного подхода – таргетный выбор методик и препаратов для лечения инволюционных изменений кожи. Существует множество подходов и препаратов для коррекции инволюционными изменениями кожи (Prikhnenko S., 2015; Mehta-Ambalal S.R., et al., 2016; Abuaf O.K., et al., 2016; Gennai A., et al., 2017; Alam M., et al., 2018; Королькова Т.Н., и др., 2019; Chaudhary M., et al., 2020; Стенько А.Г., и др., 2022). Однако вопросы их дифференцированного назначения в зависимости от темпа старения кожи остаются не до конца изученными, что делает перспективными дальнейшие исследования в этом направлении.

Степень разработанности темы исследования

Понятие преждевременного старения в настоящее время более четко определено по отношению к биологическому возрасту. При этом определение темпа старения основывается на сопоставлении биологического и календарного возраста (Прощаев К.И., с соавт., 2011). Ряд авторов показывает, что первые «явные» признаки преждевременного старения могут отражаться именно на коже. К таким признакам могут относиться признаки сухости кожи, гиперпигментация, телеангиоэктазии, а также наличие «эстетических маркеров» преждевременного старения в нижней трети лица (Губанова Е.И., 2010; Санчес Е.А., и др., 2020; Wong Q.Y.A., et al., 2021). Однако требует уточнения принцип диагностики преждевременного старения кожи, с уточнением критериев, определяющих физиологическое и преждевременное старение кожи.

Различными исследованиями описано влияние на старение множества экзогенных и эндогенных факторов (Chang A.L.S., et al., 2014; Chen Y., et al., 2014; Xu J., et al., 2016; Vandiver A.R., et al., 2015; Silva S.A.M.E., et al., 2017; Clatici V.G., et al., 2017; Bektas A., et al., 2018; Zhang S., et al., 2018; Orioli D., et al., 2018; Bocheva G., et al., 2019; Ansary T.M., et al., 2021). Однако у пациента всегда присутствует набор таких этиологических и сопутствующих факторов. Таким образом, важно понимание значения «критической массы» таких предикторов для реализации высокого риска преждевременного старения. В этом случае такие факторы можно использовать в качестве индикаторов преждевременного старения, даже если пациент уже имел в анамнезе эстетические вмешательства, нарушающие возможность определения преждевременного старения кожи по критериям инволюционных изменений кожи.

На данный момент существует множество хирургических и нехирургических методов коррекции инволюционных изменений кожи лица. Для безоперационной коррекции старения кожи предложено также множество методик: использование наполнителей, ботулотоксина типа А, физиотерапевтические методики, мезотерапия, биоревитализация и многие другие (Ganceviciene R., et al., 2012; Потекаев Н.Н., и др., 2015; Prikhnenko S., 2015; Mehta-Ambalal S.R., et al., 2016; Abuaf O.K., et al., 2016; Gennai A., et al., 2017; Alam M., et al., 2018; Мантурова Н.Е., и др. 2019; Chaudhary M., et al., 2020). При этом необходимо понимать, что не все методики

патогенетически действуют на морфологические и функциональные инволюционные изменения дермы.

Среди патогенетически обоснованных методов коррекции инволюционных изменений дермы особое место занимает биоревитализация. Препараты для биоревитализации могут создавать условия для работы фибробластов, усиливать сигналинг для стимуляции синтетической и пролиферативной активности фибробластов, доставлять необходимые нутриенты к месту их использования, изменять фенотип фибробластов (Vaspeyras M., et al., 2013; Kanta J., 2015; Deglesne P.A., et al., 2016; Bagalad B.S., et al., 2017; Voferoni M.C., et al., 2021). Несмотря на разные патогенетические механизмы действия, биоревитализанты имеют одинаковые показания – коррекция инволюционных изменений кожи.

Таким образом, в настоящее время вопросы диагностики и ведения пациентов с преждевременным старением кожи остаются недостаточно разработанными, а существующие протоколы эстетического лечения пациентов не предполагают комплексного и персонализированного подхода к таким пациентам.

Цель

Разработать и научно обосновать комплексный подход к ведению пациентов с инволюционными изменениями с учетом клинико-генетических предикторов преждевременного старения кожи.

Задачи

1. На основании комплексного анализа возрастных изменений кожи разработать индекс инволюционных изменений кожи женщин в возрасте 35–45 лет для диагностики темпа старения пациентов.
2. Установить предикторы преждевременного старения и разработать принцип выделения групп риска преждевременного старения кожи у женщин в возрасте 35–45 лет.
3. Изучить у лиц с преждевременным и физиологическим типами старения кожи морфологические особенности строения кожи, реакцию кожи на травму (биопсия кожи) и особенности течения послеоперационного периода (репаративные свойства кожи).
4. Оценить психоэмоциональный статус и реакцию пациенток с преждевременным и физиологическим типами старения кожи на проведение эстетических процедур.
5. Изучить особенности биохимического состава крови (витамин D, общий белок, свободный гидроксипролин), а также частоту носительства однонуклеотидных вариаций генов *COL1A1*, *TNF*, *IL6*, *HTR2A* у женщин 35–45 лет, с физиологическим и преждевременным старением кожи лица.
6. Изучить реакцию кожи на внутрикожное введение изотонического раствора NaCl и нативной гиалуроновой кислоты у женщин 35–45 лет с физиологическим и преждевременным

старением кожи, а также сравнить реакцию кожи на внутрикожное введение нативной гиалуроновой кислоты, комплексного препарата с гиалуроновой кислотой и препарата коллагена у женщин 35–45 лет с преждевременным старением кожи.

7. Разработать систему персонализированного подхода к ведению женщин 35–45 лет с инволюционными изменениями кожи.

Научная новизна

В результате проведенного исследования впервые разработан комплексный подход к ведению пациентов с преждевременными инволюционными изменениями кожи, позволяющий персонализировано проводить косметологическую коррекцию возрастных изменений кожи.

На основании систематизированного комплексного анализа возрастных изменений лица обоснован и разработан индекс инволюционных изменений лица, который может быть использован для диагностики преждевременного старения кожи женщин в возрасте 35–45 лет. Данный индекс может быть применен только к пациентам, не имеющим в анамнезе косметологических и хирургических вмешательств, влияющих на выраженность инволюционных изменений лица. Разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Оценка риска преждевременного старения кожи», учитывающая пациентов, имеющих в анамнезе эстетическую коррекцию и не имеющих.

Установлено, что предикторами преждевременного старения могут быть: дисплазия соединительной ткани и её отдельные фенотипические проявления; соматическая патология (варикозная болезнь, грыжи позвоночника и опущения органов, расстройство вегетативной нервной системы, склонность к простудным заболеваниям); характерный тип инволюционных изменений мягких тканей лица (усталый морфотип старения, тонкая, тусклая, гиперрастяжимая кожа с отеком всего лица и/или только в периорбитальной области). На основании систематизированного комплексного анализа предикторов выделены группы риска преждевременного старения, которые можно использовать в случае, если невозможно применить индекс инволюционных изменений лица (наличие в анамнезе косметологических и хирургических вмешательств, способных повлиять на индекс).

Доказано, что препараты нативной гиалуроновой кислоты (ГК) имеют низкую клиническую эффективность (сравнимую с клинической эффективностью изотонического раствора NaCl) в группе пациентов с преждевременным старением кожи при высокой клинической эффективности в группе с физиологическим старением.

Установлено, что комплексный препарат на основе ГК и препарат на основе коллагена имеют высокий клинический эффект в группе пациентов с преждевременным старением кожи.

Результатами настоящего исследования доказано, что пациенты с преждевременным старением кожи имеют высокий риск нежелательных явлений после агрессивных эстетических процедур и вмешательств на коже лица (биопсия): нарушение заживления раны и нарушение рубцевания, снижение регенерации и склонность к петехиям.

Установлено, что пациенты, с преждевременным старением кожи имеют более высокий балл по шкале тревоги и депрессии, так же, как и пациенты с дисплазией соединительной ткани. Также установлено, что пациенты, имеющие субклиническую и клиническую тревогу и депрессию, чаще занижают оценку клинической эффективности процедур (вне зависимости от темпа старения кожи). Выявление гомозиготной рецессивной мутации гена *HTR2A*, отвечающего за синтез серотониновых рецепторов, может быть использовано для скрининга пациентов с высоким риском психоэмоциональных нарушения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в расширении представлений об этиологических и патогенетических механизмах формирования инволюционных изменений кожи, о факторах, способствующих развитию преждевременного старения кожи, о механизмах действия нативной ГК, комплексного препарата с ГК и препарата коллагена.

В работе дано обоснование персонализированного подхода к ведению пациентов с инволюционными изменениями кожи, заключающегося в предварительной оценке предикторов преждевременного старения, оценке выраженности возрастных изменений при помощи индекса инволюционных изменений, и дифференцированном выборе препаратов для эстетической коррекции, а также оценке психоэмоционального статуса пациентов, для раннего выявления пациентов с высоким риском нарушения комплаентности.

Для практического здравоохранения разработана система комплексного подхода к ведению пациентов с преждевременным старением, позволяющая существенно повысить эффективность проводимой терапии. Также данная система позволяет спрогнозировать высокие риски снижения регенерации и нарушения рубцевания у пациентов, которым планируются агрессивные косметологические и хирургические вмешательства. Данная система достаточно проста в применении, не требует приобретения дорогостоящего оборудования и может быть рекомендована для широкого применения в различных лечебно-профилактических учреждениях дерматологического и косметологического профиля.

Методология и методы исследования

В ходе настоящего исследования был использован широкий клинико-диагностический комплекс исследований, включающий субъективные и объективные методы диагностики состояния кожи.

Клинико-диагностический комплекс включал осмотр, пальпацию, оценку возрастных изменений лица по валидизированным фотографическим шкалам, проведение проб на эластичность и тонус кожи. Также всем пациентам проводились тесты для определения биологического возраста, диагностировались фенотипические признаки дисплазии, проводились

биохимические и генетические анализы, оценка психоэмоционального состояния по шкалам HADS, SIBID, ASI-R. Для оценки клинического результата использовались валидизированные (GAIS, PAIS) и не валидизированные шкалы, фотодокументирование, ультразвуковая сонография, гистологическое исследование и электронная микроскопия биоптата до и после проведения процедур.

Используемая методология и методы диссертационного исследования позволили определить предикторы преждевременного старения кожи, а также подбирать персонализированную эстетическую коррекцию инволюционных изменений кожи пациентов. На основании динамического комплексного обследования пациентов показана целесообразность предварительной диагностики преждевременного старения кожи с последующим дифференцированным выбором методов коррекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан индекс инволюционных изменений кожи, который позволяет проводить диагностику преждевременного старения кожи у женщин 35–45 лет, не имеющих в анамнезе косметологических и хирургических вмешательств, способных повлиять на индекс.
2. Пациентки с преждевременным старением кожи имеют повышенный риск нарушения регенерации и рубцевания кожи, склонны к образованию петехий (при незаметных травмах) за счет нарушения функционирования внеклеточного матрикса, что требует особого подхода к их ведению при агрессивных косметологических и хирургических вмешательствах.
3. Оценка индикаторов преждевременного старения позволяет отнести пациентку в группу высокого риска преждевременного старения кожи в тех случаях, когда невозможно применить индекс инволюционных изменений (пациенты, имеющие косметологические и хирургические вмешательства в анамнезе, влияющие на индекс инволюционных изменений).
4. Препараты на основе нативной гиалуроновой кислоты имеют низкую клиническую эффективность (сравнимую с эффективностью изотонического раствора NaCl) у пациенток с преждевременным старением кожи при сохранении высокой клинической эффективности у пациенток с физиологическим старением.
5. Комплексный препарат на основе гиалуроновой кислоты и препарат коллагена имеют высокую клиническую эффективность в группе пациенток с преждевременным старением кожи (достоверно выше клинической эффективности изотонического раствора NaCl и нативной гиалуроновой кислоты).
6. Нарушение психоэмоционального статуса пациенток связано с высоким риском сниженной оценки результата косметологической коррекции и может нарушать их комплаентность при наблюдении.

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии имени проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (справка о внедрении от 14.09.2023), кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (справка о внедрении от 06.10.2023).

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» (справка о внедрении от 15.05.2023), поликлинического отделения клиники пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт» (Воронеж) (справка о внедрении от 21.02.2023), отделения косметологии «Клиники Данищука» (Москва) (справка о внедрении от 10.04.2023), клиники «Линлайн» (Екатеринбург) (справка о внедрении от 17.04.2023).

Результаты работы представлены в докладах на Российских и Международных конференциях и семинарах для работников здравоохранения. По материалам диссертации разработаны методические рекомендации для врачей дерматологов, косметологов и пластических хирургов «Ведение пациентов с преждевременным старением кожи в эстетической медицине».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной научной литературы. Автором разработан дизайн проведенного диссертационного исследования, поставлена цель и определены задачи исследования. Исследование включало 3 этапа: скрининговый, лабораторный и клинический. На первом этапе автором проводилась оценка степени выраженности инволюционных изменений кожи лица, сбор анамнеза, анкетирование и осмотр пациенток с целью выявления признаков дисплазии соединительной ткани, тесты для определения биологического возраста, ультразвуковое сканирование кожи. На втором этапе автором проводился забор крови для проведения биохимических и генетических исследований. Автором был проведен биохимический анализ крови на общий белок и иммуноферментный анализ для определения концентрации витамина D и гидроксипролина в сыворотке. Автором проанализированы результаты генотипирования.

На третьем этапе автором проводились процедуры эстетической коррекции инволюционных изменений кожи: внутридермальное введение изотонического раствора NaCl, препарата на основе нативной ГК, комплексного препарата на основе ГК и коллагена, проводилось фотодокументирование пациентов и анкетирование пациентов. Автором проводилась ультразвуковая сонография до и после курса процедур, осуществлялось взятие

биопсии кожи в заушной области с последующей фиксацией кусочков кожи для проведения гистологического исследования и электронной микроскопии.

После проведения исследования автором проведен анализ заполненных шкал и опросников пациентов, анализ результатов клинических и специальных методов обследования (в том числе ультразвуковой сонографии, гистологического исследования и электронной микроскопии). Выполнена статистическая обработка результатов с помощью пакета программ для медицинских исследований. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации по применению разработанных методик. Осуществлено внедрение разработанных методик и результатов исследования в клиническую практику.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждается применением в диссертационной работе апробированного научно-методического подхода, обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и проведенных расчетов, а также аналитическими (статистическими) методами описания полученных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 27 российских и международных конференциях и конгрессах: VIII Национальный конгресс «Пластическая хирургия. Эстетическая медицина и косметология». - г.Москва. - 2019г.; XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов. - г.Москва.- 2020г.; Aasurgery. Live demo. Full Face 2020. - г. Санкт-Петербург. - 2020г.; IX Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». - г.Москва. - 2020г.; V Европейский конгресс по эстетической и лазерной медицине (ECALM). - г.Москва. - 2020г.; XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов (IFDC). - г.Москва. - 2020г.- Aasurgery. Акцент на губы. - Санкт-Петербург. - 2021г.; III Международный конгресс Health Age. Активное долголетие. - г.Москва. - 2021г.; Vegas cosmetic surgery and aesthetic dermatology. Las Vegas. – 2021 г.; X Международный курс-тренинг для косметологов (IECTC). - г.Санкт-Петербург. - 2021г.; II Международный конгресс Мультидисциплинарная эстетическая медицина. - г.Санкт-Петербург. - 2021г.; Конгресс по нежелательным явлениям в эстетической косметологии (AEC). - г.Санкт-Петербург. - 2021г.; IV Балтийский конгресс по пластической хирургии и косметологии. - г.Калининград. - 2021г.; Первая междисциплинарная научно-практическая конференция «Эстетическая медицина: взгляд пластического хирурга, аллерголога-иммунолога, косметолога». - г.Москва. - 2021г.; 11 Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов. - г.Москва. - 2021г.; Юбилейный X Национальный конгресс с международным участием «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». - г.Москва. –2021г.; VI Европейский конгресс по эстетической и лазерной медицине (ECALM) 2022. - г.Москва. – 2022г.; 15 Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики». - г.Москва. - 2022г.; III Международная научная конференция РУДН «Современные

тенденции исследования в области пластической хирургии и эстетической медицины». - г.Москва. – 2022г.; XI Международный курс-тренинг для косметологов (IECTC). - г.Москва. - 2022г.; Конгресс по нежелательным явлениям в эстетической косметологии (АЕС). - г.Санкт-Петербург. - 2022г.; 12 Всероссийский Форум Национального альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». - г.Москва. - 2022г.; XI Национальный конгресс имени Н.О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». - г.Москва. – 2022г.; 16 Всероссийский съезд Национального альянса дерматовенерологов и косметологов. – г. Москва. – 14-16 марта 2023г.; XII Международный курс-тренинг для косметологов (IECTC).- г.Москва.- 19-21 мая 2023г.

Апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни. Фтизиатрия. Дерматовенерология» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России 20.06.2023, протокол №03/23.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано: 23 печатных работы в журналах, рекомендуемых ВАК, РУДН и индексируемых международными базами цитирования и RSCI, из них 15 в изданиях из списка журналов ВАК с импакт-фактором выше 0,1 и из категории K1, K2 и индексируемых международными базами цитирования и RSCI; 25 публикаций в иных изданиях; 1 методические рекомендации. Получены 3 патента на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации на программу для ЭВМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология, а именно пунктам 2, 3, 4, 5, 7, 8.

Структура и объем диссертации.

Диссертационное исследование изложено на 301 странице машинописного текста. Содержит введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Работа иллюстрирована 73 таблицами, 91 рисунком и 25 фотоснимками. Список литературы включает 381 источника (70 отечественных и 311 иностранных).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России и клиники пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт» г. Воронеж. За период 2019–2023 гг. диагноз L57.4 (Старческая вялость (атрофия) кожи) был поставлен 1408 пациентам от 23 до 72 лет, из которых была 831 женщина в возрасте 35-45 лет. Для участия в скрининговом и лабораторном этапе исследования были отобраны 93 женщины, согласно критериям включения/исключения. На клиническом этапе было проведено 900 процедур внутридермального введения изотонического раствора NaCl, нативной ГК, комплексного препарата ГК, препарата коллагена, из которых в анализируемую выборку попали 127 пациентов. В длительное наблюдение были включены 45 женщин в возрасте от 33 до 48 лет с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старения кожи.

Основное исследование было проведено в 3 этапа: скрининговый, лабораторный и клинический (Рисунок 1). **На первом этапе** в исследовании было обследовано 93 женщины в возрасте от 35 до 45 лет, средний возраст составил $39,4 \pm 3,14$ лет (медиана 40 лет). **Критерии включения в исследование:** женщины 35-45 лет, с I-III фототипом кожи, отсутствие критериев исключения, подписание информированного согласия на участие в исследовании и на фотодокументирование. **Критерии исключения из исследования:** мужчины; возраст младше 35 и старше 45 лет; IV-VI фототипы кожи, выраженное фотостарение лица; проведение в анамнезе процедур контурной коррекции морщин, складок и объемов лица, нитевого лифтинга и пластической хирургии лица; проведение других косметологических процедур в предшествующий год перед исследованием и в ходе исследования; участие в других исследованиях; нарушение полноценности питания; беременность, период лактации; менопауза; резкая потеря веса; прием изотретиноина в течение предшествующих 6 месяцев; склонность к формированию келоидных рубцов; нарушения свертываемости крови; онкологические заболевания, эндокринные нарушения; острые инфекционные, соматические заболевания и психоневрологические расстройства, ВИЧ, гепатит В и С; дерматозы; системные и аутоиммунные заболевания соединительной ткани с поражением кожи и подкожной клетчатки; моногенные (наследственные) ДСТ; прием глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и других лекарственных средств, влияющих на реактивность кожи; гиперчувствительность к компонентам изучаемых медицинских изделий; отказ от участия в настоящем исследовании или от выполнения полного протокола настоящего исследования.

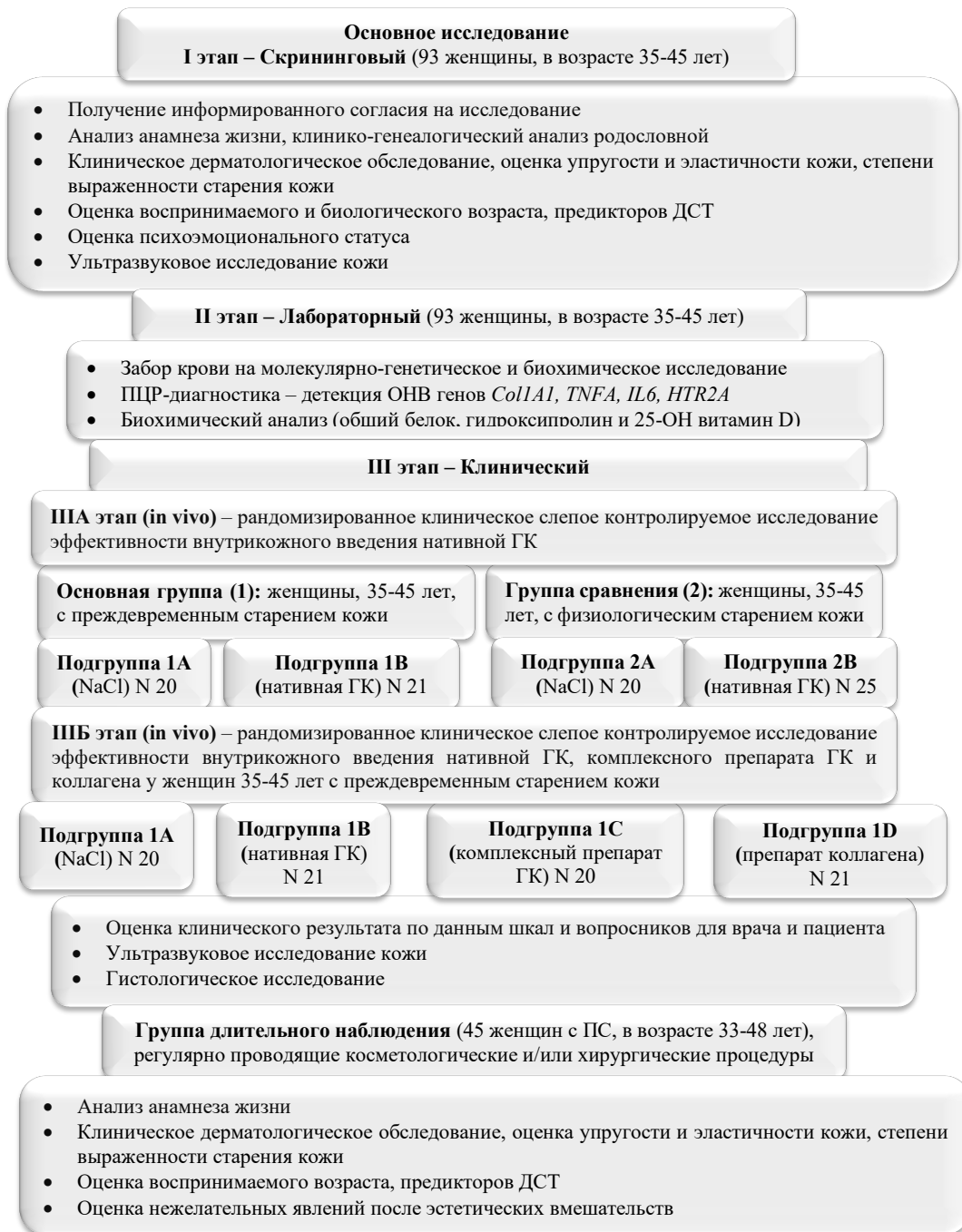


Рисунок 1 – Дизайн основного исследования

Целью первого этапа была **оценка выраженности возрастных изменений кожи** пациентов и распределение пациентов по группам исследования. Всем пациентам проводилось обследование, включающее сбор анамнеза, визуальный осмотр с оценкой упругости, эластичности и растяжимости кожи – по данным физикального исследования, определение фототипа кожи по шкале Фитцпатрика, определение морфотипа типа старения кожи лица. Оценка степени выраженности старения с применением валидированных шкал и опросников: модифицированная шкала морщин по Фитцпатрику, фотографические шкалы для визуальной оценки старения Merz Aesthetics Scale и G. Lemperle, также оценивался тонус, тургор, эластичность и растяжимость кожи, изменение периорбитальной области. Результаты выражались в баллах и заносились в сводную таблицу.

Диагностика дисплазии соединительной ткани осуществлялась на основании выявления трех и более критериев (признаков-фенов) по М.Ж. Glesby и Л.Н. Аббакумовой при осмотре пациентов, а также на основании данных анкет по ДСТ, которые пациенты заполняли в присутствии врача. Отдельно отмечались кожные проявления ДСТ и соматические патологии, характерные для ДСТ.

Определение воспринимаемого возраста (возраст пациента, приписанный другим человеком, при оценивании его внешности) проводилось группой респондентов (10 мужчин и 11 женщин, в возрасте от 28 до 59 лет). Всем респондентам были предложены фотографии пациентов, сделанные в одинаковых условиях, в итоговую оценку воспринимаемого возраста записывался средний результат оценки респондентами. Для оценки темпа старения кожи воспринимаемый возраст сравнивался с календарным.

Определение биологического возраста осуществлялось по методу В.П. Войтенко. Проводились оба возможных варианта тестов (с применением спирометра – с повышенной информативностью, и без применения спирометра – более доступного). Коэффициент старения определялся разницей между фактическим и должным календарным возрастом. При негативном варианте биологического возраста в сравнении с должным диагностировалось преждевременное биологическое старение.

Оценка психоэмоционального статуса пациентов проводилась методом анкетирования и опроса. Для оценки выраженности тревоги и депрессии была использована валидированная шкала – Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Для оценки восприятия своего образа пациенты заполняли опросники по методике исследования образа тела, разработанных Т.Ф. Cash: «Опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела» (SIBID) и «Опросник представлений о внешности» (ASI-R).

Ультразвуковая сонография кожи проводилась на УЗ-сканере экспертного класса Mindray DC-70 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, КНР), высокоплотным линейным датчиком L12-3E, с частотой 3,0-13,5 МГц. Измерение толщины кожи проводилось в 6 стандартных точках лица: в проекции середины скуловой дуги справа и слева, в проекции середины тела нижней челюсти за линией морщины марионетки справа и слева, в субментальной области под линией нижней челюсти, параллельно со вторыми изменениями справа и слева (Рисунок 1).

По результатам обследования (физикальное обследование и оценка воспринимаемого возраста) были сформированы 2 группы пациенток: **1 группа – основная** – 55 женщин 35-45 лет, средний возраст $38,9 \pm 3,13$ лет (Me 39,5 лет), с преждевременным старением кожи (ПС) и **2 группа – сравнения** – 38 женщин, в возрасте 35-45 лет, средний возраст $40,5 \pm 2,92$ лет (Me 40 лет), с физиологическим старением кожи (ФС) ($p > 0,05$).

На втором этапе 93 пациентам проводились биохимические и молекулярно-генетические исследования. Для этого производился забор образцов крови из кубитальной вены в объеме 5 мл в вакутейнер с активатором свертывания (для биохимического исследования), с дальнейшим

центрифугированием и получением сыворотки крови; в объеме 9 мл в вакутейнеры с EDTA (для молекулярно-генетического исследования).

Определение общего белка в сыворотке крови осуществлялось на анализаторе Super Z (Rayto Life and Analytical Sciences, Китай), **уровня сывороточного витамина D (25-ОН)** – при помощи иммуноферментного анализа на анализаторе Уникон (Пикон, Россия) с использованием набора реагентов для определения Витамина D, 25-ОН (DRG, Германия), определение **уровня сывороточного свободного гидроксипролина** проводилось при помощи ИФА на анализаторе Уникон (Пикон, Россия) с использованием набора реагентов для определения Гидроксипролина (Нур) методом ИФА (Cloud-Clone Corp., США). Для **генетического анализа** выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) сорбционным методом. Определение носительства полиморфных аллельных вариантов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan. Для исследования использовали наборы реагентов для определения полиморфизмов C1997A гена *COL1A1* (rs1107946), G1245T гена *COL1A1* (rs1800012), 4682G>A гена *TNFA* (rs1800629), C174G гена *IL6* (rs1800795), A/G гена *HTR2A* (rs7997012), C/T гена *HTR2A* (rs6313) («Синтол», Россия).

На **третьем этапе исследования** было проведено сравнение клинической эффективности препарата на основе нативной ГК у пациенток с ПС и ФС, а также сравнение эффективности препаратов на основе нативной ГК, комплексного препарата на основе ГК и препарата коллагена у пациенток с ПС. На **III этапе** исследования было проведено клиническое слепое контролируемое исследование эффективности внутрикожного введения биоревитализанта на основе нативной ГК у пациенток с ПС (основная группа (1)) и пациенток с ФС (группа сравнения (2)). Для этого были сформированы 4 подгруппы пациентов с ПС и ФС (Таблица 1А). На **IIIБ этапе** исследования пациенткам с ПС было проведено клиническое слепое контролируемое исследование эффективности внутрикожного введения биоревитализантов на основе нативной ГК, комплексного препарата с ГК и коллагена. Для этого были сформированы 4 подгруппы пациентов с ПС (Таблица 1Б).

Таблица 1А – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по подгруппам, в зависимости от проводимой терапии (IIIА этап)

Подгруппа \ Группа	Группа 1 (ПС)	Группа 2 (ФС)
Подгруппа А (изотонический раствор NaCl), Σn 40	n=20, средний возраст 38,4±2,96*	n=20, средний возраст 39,9±3,03*
Подгруппа В (нативная ГК), Σn 46	n=21, средний возраст 39,8±2,58*	n=25, средний возраст 40,5±2,96*

Примечание: сравнение между группами * $p > 0,05$

Таблица 1Б – Распределение пациентов основной группы по подгруппам, в зависимости от проводимой терапии (ШБ этап)

Подгруппа	Группа 1 (ПС)
Подгруппа А (NaCl), Σn 40	n=20, средний возраст 38,4±2,96*
Подгруппа В (нативная ГК), Σn 46	n=21, средний возраст 39,8±2,58*
Подгруппа С (комплексный препарат ГК), Σn 20	n=20, средний возраст 38,7±3,29*
Подгруппа D (препарат коллагена), Σn 21	n=21, средний возраст 39,3±3,51*

Примечание: сравнение между группами * $p > 0,05$

Внутридермальное введение препаратов осуществлялось папульной техникой (с диаметром папул до 2 мм), расстояние между папулами и линиями папул была 1,5 см. Инъекции были проведены в области верхней, средней и нижней трети лица, с дополнительными папулами в периаурикулярной области для пациентов с последующей биопсией кожи. Курс состоял из 3 процедур с интервалом 14-21±2 дня (согласно протоколу препаратов). Пациентам были использованы препараты, имеющие эстетические показания к коррекции возрастных изменений кожи, увядающей кожи, при снижении тонуса и тургора кожи (изотонический раствор NaCl был использован как альтернативный метод сопоставления). В качестве препарата с нативной ГК (содержание ГК 1,8%) был использован препарат Гион (Hyon) 1,8% (Инфарм, Россия), комплексный препарат на основе ГК (содержал нестабилизированную ГК 1,5%, аминокислоты, витамины, антиоксиданты и минералы) – Teosyal Redensity 1 (Теохане (Теоксан), Швейцария), препарат на основе коллагена (содержание коллагена 7%) - Коллост 7% (БиоФАРМАХОЛДИНГ, Россия). Для объективности оценки эффективности и информативности методов во всех группах распределение пациентов по возрасту и полу было равномерным и группы были сопоставимы по всем параметрам. Пациенты могли повторно быть включены в исследование с другим препаратом по истечению 12 месяцев после последней процедуры с препаратом (6 месяцев для изотонического раствора NaCl), при условии возвращения клинических и инструментальных данных к исходным (до проведения процедур) показателям и отсутствию проведения других эстетических процедур в течение этого периода.

Контроль эффективности процедур осуществлялся через 35±4 дня после третьей процедуры внутрикожного инъекирования препарата. Для объективизации оценки эффективности эстетического лечения использовались: фотодокументирование, валидированные и не валидированные шкалы и опросники: PAIS (Patient Aesthetic Improvement Scale) и GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale), шкала изменения состояния кожи, УЗ сонография для определения толщины кожи до и после лечения. УЗ измерение толщины кожи производилось в 6 точках: в проекции средней части скуловой дуги (справа и слева), в области средней части тела нижней челюсти за морщиной марионетки (справа и слева), в субментальной области параллельно второй точке измерения (справа и слева, где инъекций не было (в субментальной области). Оценивалась общая толщина кожи от входного эха эпидермиса до нижней

гиперэхогенной границы между сетчатой дермой и ПЖК. Из полученных данных измерений справа и слева учитывался средний результат. Разница в толщине кожи по данным ультразвуковой сонографии до и после курса внутрикожных инъекций рассчитывалась по формуле: $(T2-T1)/T1*100\%$, где T1 – данные, полученные в точке измерения до курса лечения, T2 – данные, полученные в точке измерения после курса лечения. Разница показателей была выражена в % от исходного показателя толщины. Увеличение толщины кожи было отражено в виде положительных значений динамики, уменьшение толщины – в виде отрицательных.

Гистологическое исследование биоптатов кожи до лечения и через 35±4 дней после последнего введения препаратов было проведено 26 пациентам основной группы и группы сравнения. Для проведения световой микроскопии использовано окрашивание гематоксилином и эозином, окрашивание по методам Ван Гизон и Маллори (для оценки волокнистого компонента соединительной ткани дермы). Для проведения поляризационной микроскопии с целью дифференцировки коллагеновых волокон I типа (зрелый коллаген) и III типа (незрелый коллаген) использовано окрашивание Sirius Red. Коллагеновые волокна I типа имели красное окрашивание, III типа – зеленое окрашивание и были значительно тоньше. Электронная трансмиссионная микроскопия проведена 4 пациентам с ФС и ПС до и после лечения. Для оценки изменений в психоэмоциональном статусе применялись шкалы и опросники HADS, SIBID, ASI-R.

В группу длительного наблюдения были включены пациенты, с ПС или высоким риском ПС, посещавшие клинику на протяжении не менее 3-х лет. Были проанализированы возникшие нежелательные явления после проведения косметологического и хирургического лечения, индикаторы риска ПС, воспринимаемый возраст пациентов, а также индекс инволюционных изменений у пациенток 35-45 лет. Средний возраст пациенток был 40,2±4,31 лет (медиана 41 лет).

Для анализа и обработки результатов была сформирована электронная таблица в программе MS Excel (Версия 16.55). Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (Версия 22.0), Jamovi (Версия 2.3). Для количественных показателей рассчитывали: 95% доверительный интервал (95% ДИ); для нормального распределения – среднее значение и стандартное отклонение; для иного типа распределения – медиану и интерквартильный размах (Q1; Q3), а также частота и доля, корреляционный анализ, достоверность различий (критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера), дисперсионный анализ (критерий Краскела-Уоллиса) и Post-Нос анализ (критерий Тьюки). Оценка распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки ассоциации между степенью старения и потенциальными факторами риска вычислялось отношение шансов (odds ratio) и 95% ДИ.

Все результаты клинических исследований сравнивались с контролем, в качестве контроля использовались данные, полученные после инъекирования изотонического раствора NaCl и контрольные УЗ измерения в субментальной области.

Критериями эффективности препаратов были:

- статистически значимое увеличение толщины кожи по данным УЗ сонографии (при оценке до и после проведения процедур), а также в сравнении с показателями УЗИ в области, где инъекции не проводились (субментальная зона) и показателями толщины кожи в подгруппах после инъекирования изотонического раствора NaCl;
- статистически значимая разница удовлетворенности пациентов эстетического улучшения пациентами после препаратов (по шкале PAIS) с удовлетворенностью пациентов после изотонического раствора NaCl;
- статистически значимая разница самооценки пациентами изменений состояния кожи после препаратов с изменениями после изотонического раствора NaCl;
- статистически значимые изменения по данным гистологического анализа биоптатов кожи (в частности, по данным морфометрии и изменении относительного количества коллагеновых волокон III типа).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расчет индекса инволюционных изменений кожи для определения преждевременного старения

Для оценки выраженности и преждевременности возрастных изменений кожи лица пациентов был рассчитан индекс инволюционных изменений кожи. Для этого в двух группах (пациенты с более выраженными возрастными изменениями (группа 1) и менее выраженными возрастными изменениями (группа 2)) вначале была проведена оценка выраженности разных возрастных изменений кожи лица (Таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность возрастных признаков лица, баллы (Me [Q1; Q3])

Признак	Группы		p (Mann-Whitney test)
	Группа 1	Группа 2	
Тонус кожи	2 [2; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Эластичность кожи	2 [2; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Ротационно-компрессионный тест	2 [2; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Кожные поры	4 [2; 4]	2 [0; 2]	p<0,001
Морщины лба, статика	2 [1; 2]	1 [1; 2]	p=0,016
Морщины межбровья, статика	1 [1; 2]	1 [1; 1]	p=0,018
«Гусиные лапки», статика	2 [1; 2]	1 [1; 1,75]	p<0,001
Положение бровей	1 [1; 2]	1 [0; 1]	p<0,001
Нависание верхнего века	2 [2; 2]	1 [0; 1]	p<0,001
Грыжи нижнего века	2 [1; 2]	1 [1; 2]	p<0,001
Медиальная часть подглазничных борозд	2 [2; 3]	1 [1; 2]	p<0,001
Латеральная часть подглазничных борозд	1 [1; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Средне-щечная борозда	2 [2; 2]	1 [1; 1]	p<0,001

Продолжение Таблицы 2

Носогубные складки	3 [3; 3]	2 [2; 2,75]	p<0,001
Морщины «марионетки»	1 [1; 2]	1 [1; 1]	p<0,001
Губоподбородочная складка	1 [1; 2]	0,250 [1; 1,75]	p=0,020
Морщины «аккордеона»	1 [0; 1,25]	0 [0; 0]	p<0,001
Морщины перед ушами	1 [0,75; 1,25]	0 [0; 0]	p<0,001
Линия овала	1 [1; 2]	1 [1; 1]	p<0,01
Морщины верхней губы	0 [0; 0,25]	0 [0; 0]	p=0,339
Изменение объема губ	0 [0; 3]	0 [0; 0]	p=0,007
Изменение белого валика губ	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p=0,137
Морщины нижней губы	-	-	
Опущение уголка губ	1,50 [1; 2]	1 [0; 1]	p<0,001
Возрастные изменения шеи	2 [1; 2]	1 [1; 1]	p<0,001
Возрастные изменения кистей рук	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p=0,387

После этого признаки были сгруппированы в 3 категории: мимические гиперфункциональные морщины (морщины лба и межбровья, «гусиные лапки», губоподбородочная складка), изменение периоральной области (морщины верхней и нижней губы, объем губ, изменение контура губ (белого валика)) и возрастные признаки, связанные с изменением тонуса кожи и углублением морщин и складок (остальные признаки, не вошедшие в первые две категории, кроме возрастных изменений рук) и для каждой категории признаков просчитана сумма баллов.

Средняя сумма баллов признаков по категориям была проанализирована в основной группе и группе сравнения, с дополнительным подразделением на подгруппы пациентов 35-40 лет и 41-45 лет. На основании оценки степени корреляции суммы баллов признаков по трем категориям с возрастом и достоверности разниц суммы баллов по категориям в качестве индекса инволюционных изменений была выбрана сумма баллов по третьей категории признаков (возрастные признаки, связанные с изменением тонуса кожи и углублением морщин и складок) (Рисунок 2).

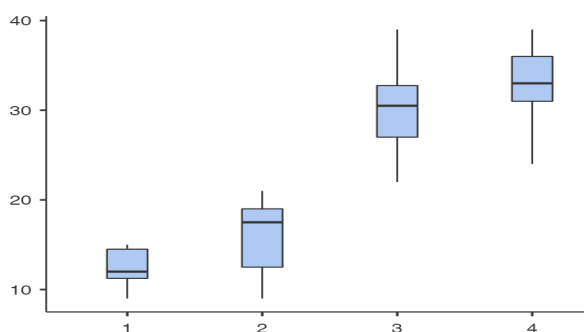


Рисунок 2 – Индекс старения у пациентов основной группы и группы сравнения, где 1 – пациенты 35-40 лет группы сравнения, 2 – пациенты 41-45 лет группы сравнения, 3 – пациенты 35-40 лет основной группы, 4 – пациенты 41-45 лет основной группы. Сумма баллов отражена по вертикальной оси

Таким образом, у пациентов основной группы 35-45 лет индекс инволюционных изменений был от 22 до 39 балла, а у пациентов группы сравнения 35-45 лет – от 9 до 21 балла ($p < 0,001$).

При определении воспринимаемого возраста было установлено, что пациенты основной группы чаще воспринимались старше на 4,2 года (Me), разница возраста была от 0,5 лет до 9,81 лет, а пациенты группы сравнения чаще воспринимались моложе на 1,3 года (Me), разница возраста была от -9,71 лет до 3,67 лет, при этом разница зависела также от наличия избытка массы тела. Поэтому разница воспринимаемого возраста также была посчитана у пациентов с индексом массы тела до 24,9 кг/м² и более 25 кг/м² (Таблица 3).

Таблица 3 – Разница воспринимаемого возраста (в годах) у пациентов основной группы и группы сравнения, (Me [Q1; Q3])

Показатели \ Группы	Основная группа (ПС)	Группа сравнения (ФС)	p (Mann-Whitney test)
Общая выборка (лет)	4,2 [3,13; 5,56]	-1,3 [-2,58; 0,1]	p<0,001
Пациента с ИМТ до 24,9 кг/м ²	3,69 [2,43; 4,74]	-2,84 [-4,86; -2,33]	p<0,001
Пациенты с ИМТ более 25 кг/м ²	4,72 [4,26; 6,29]	0,08 [-0,54; 0,6]	p<0,001

Таким образом, индекс инволюционных изменений может быть использован для определения ПС пациентов – женщин 35–45 лет, которым не проводилось эстетическое лечение, влияющее на выраженность возрастных изменений. Кроме того, при ПС на первом месте по выраженности находятся эстетические недостатки связанные с тонусом кожи (тонус кожи, расширенные поры), а также носогубные складки, подглазничные и средне-щечные борозды, грыжи нижнего века и избыток кожи верхнего века. Поэтому тактика эстетической коррекции таких пациентов должна быть направлена прежде всего на устранение и профилактику указанных изменений.

Оценка нежелательных явлений после эстетических процедур у пациентов с преждевременным старением кожи

Для оценки распространенности возможных нежелательных явлений (НЯ) после эстетических вмешательств собирались анамнестические данные, данные осмотра и динамического наблюдения после биопсии кожи. Пациенты основной группы (ПС) чаще жаловались на склонность к петехиям (без видимых причин) (37; 67,3%), снижение регенерации – длительное заживление после повреждения кожи (21; 38,2%), наличие гипертрофических или широких (атрофических) рубцов (11; 20%) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность нежелательных явлений у пациентов основной группы (ПС) и группы сравнения (ФС), (абс; %)

Показатели \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Склонность к петехиям	37; 67,3%	3; 7,9%	p<0,001
Склонность к отечности лица	28; 50,9%	9; 23,7%	p=0,015

Продолжение Таблицы 4

Снижение регенерации	21; 38,2%	6; 15,8%	p=0,037
Нарушение рубцевания	11; 20,0%	0	p=0,017
Пациенты, имевшие в анамнезе эстетические процедуры			
	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Пост процедурные НЯ	7; 23,33%	0	p=0,042

В основной группе было 30 пациентов, имевшим в анамнезе эстетические процедуры уходов, мезотерапии, биоревитализации, ботулинотерапии, проведение аппаратной косметологии и/или увеличения губ, в группе сравнения таких пациентов было 15. Среди пациентов с ПС было 7 пациентов (23,33%), у которых были отмечены НЯ после проведения эстетических процедур (истончение кожи после шлифовки, длительный отек после ботулинотерапии, неравномерное распределение геля после увеличения губ, аутоиммунная реакция на плазмолифтинг), в группе сравнения НЯ отмечено не было.

В динамическое наблюдение после биопсии (периаурикулярной области) были включены только пациенты, не имеющие нарушение рубцевания по данным анамнеза. Контроль репарации кожи осуществлялся через 6 месяцев после биопсии, при этом было отмечено 3 варианта формирования рубца: нормотрофический, тонкий заживший (белый) рубец; широкий заживший (белый) рубец; рубец в стадии заживления (красный и уплотненный). У пациентов основной группы (ПС) статистически значимо чаще встречалось нарушение рубцевания: у 50% был рубец в стадии заживления (Рисунок 3).

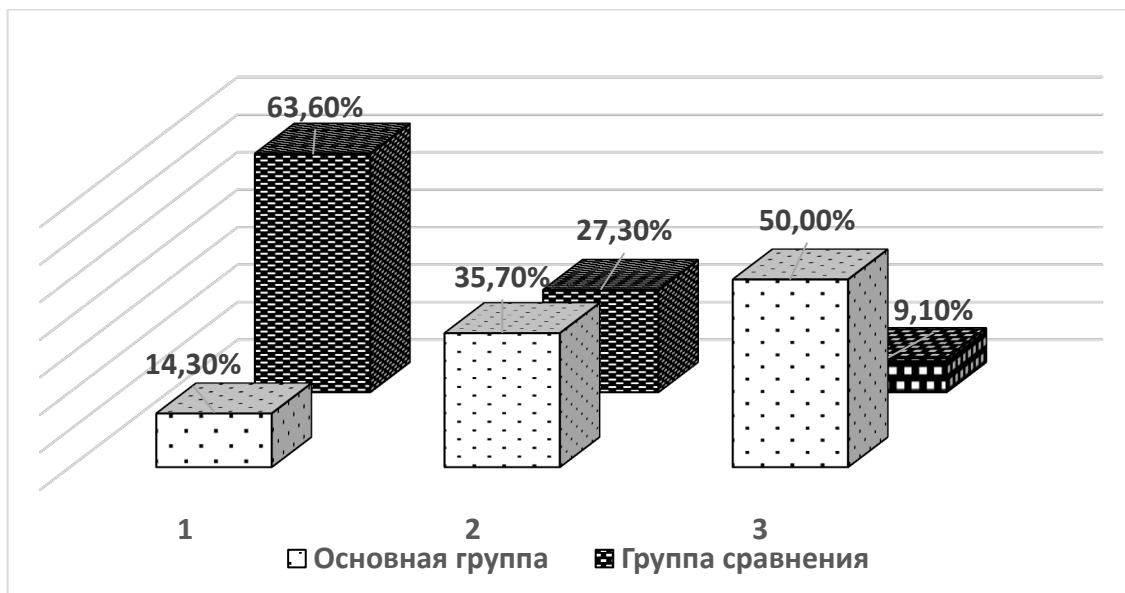


Рисунок 3 – Характер репарации кожи в основной группе (ПС) и группе сравнения (ФС) через 6 месяцев после биопсии, где 1 – нормотрофический, тонкий заживший (белый) рубец, 2 – широкий заживший (белый) рубец, 3 – рубец в стадии заживления (красный) (критерий Фишера p=0,023)

Таким образом, были получены статистически значимые анамнестические данные о снижении регенерации, нарушении процесса рубцевания, склонности к образованию петехий у пациентов с ПС, также для них могут быть характерны и другие НЯ. Это означает, что при

планировании агрессивного вмешательства такие пациенты требуют особого контроля в постпроцедурный период и подготовки к процессу заживления. При этом пациенты с ПС обращаются к врачам косметологам в более раннем возрасте.

Расчет риска преждевременного старения кожи

Индекс инволюционных изменений с целью выявления пациентов с ПС применим только к женщинам 35–45 лет, не имеющим эстетических вмешательств в анамнезе, способных повлиять на оценку инволюционных изменений кожи. Однако риски НЯ существуют и у других пациентов. Поэтому для остальных был разработан принцип прогнозирования рисков ПС. Для поиска индикаторов риска ПС был проведен анализ различных факторов образа жизни, соматической патологии (в частности наличие ДСТ и ее отдельных фенотипических проявлений), данных физикального и лабораторного обследования пациентов, скорости биологического старения в группе пациентов с ФС и ПС.

Статистически значимой разницы по факторам образа жизни, влияющим на старение (таких как неполноценный сон, гиподинамия, употребление большого количества углеводов, частое воздействие стресса, подверженность УФ, курение), у пациентов двух групп отмечено не было. Также не было отмечено корреляции между преждевременным биологическим старением и преждевременным старением кожи, что могло быть связано с одной стороны с разностью среднего ИМТ двух групп, с другой стороны с неравномерностью старения органов, характерной для преждевременного старения.

В целом в группе пациентов с ПС статистически значимо чаще встречался усталый морфотип старения (по И.И. Кольгуненко), бледная с повышенной венозностью кожа, без здорового блеска; пациенты чаще жаловались на отеки, склонность к петехиям, нарушение заживления раны и регенерации кожи (Таблица 5).

Таблица 5 – Распространенность индикаторов и отношения шансов ПС в зависимости от наличия индикаторов в основной группе и группе сравнения

Показатели	Основная группа (ПС)	Группа сравнения (ФС)	Отношение шансов	95% ДИ	Критерий Фишера
Усталый морфотип старения	41; 74,5%	12; 31,6%	6,750	2,379 – 19,153	p<0,001
Наследственная предрасположенность	4; 7,3%	0	–	–	p=0,212
Расстройство вегетативной НС	17; 30,9%	0	–	–	p<0,001
Склонность к простуде	11; 20,0%	0	–	–	p=0,013
Варикозное расширение вен	18; 32,7%	4; 10,5	5,829	1,231 – 27,586	p=0,037
Опухания органов/грыжи позвоночника	15; 27,3%	3; 7,9%	4,421	0,922 – 21,193	p=0,047

Продолжение Таблицы 5

Дисплазия соединительной ткани	40; 72,7%	7; 18,4%	11,400	3,603–36,070	p<0,001
Гипермобильность суставов	28; 50,9%	2; 6,7%	12,000	2,569 – 56,062	p<0,001
Арахнодактилия	21; 38,2%	0	–	–	p<0,001
Индекс Варге менее 1,7*	26; 47,3%	1; 2,6%	23,148	2,917 – 183,725	p<0,001
Бледный, сероватый цвет лица	46; 83,6%	7; 18,4%	23,100	6,736 – 79,219	p<0,001
Отечность лица	28; 50,9%	9; 23,7%	3,600	1,244 – 10,414	p=0,015;
Наличие телеангиоэктазий	35; 63,6%	7; 18,4%	7,295	2,364 – 22,512	p<0,001
Тонкая кожа, с выраженной венозностью	39; 70,9%	4; 10,5%	18,911	4,930 – 72,543	p<0,001
Гиперрастяжимость кожи (>2 см)	42; 76,4%	2; 5,3%	83,333	10,201 – 680,747	p<0,001
Склонность к петехиям	37; 67,3%	3; 7,9%	24,706	5,220 – 116,931	p<0,001
Снижение регенерации	21; 38,2%	4; 10,5%	3,438	1,032 – 11,447	p=0,037
Нарушение рубцевания	11; 20,0%	0	–	–	p=0,017

* Индекс Варге = (масса тела, г /рост², см) - (возраст, годы/100)

Среди пациентов основной группы распространенность ДСТ и ее отдельных фенотипических проявлений (гипермобильность суставов, арахнодактилия, снижение массы тела (индекс Варге ниже 1,7) и гиперрастяжимость кожи) была статистически значимо выше. Также необходимо отметить наличие наследственной предрасположенности (раннее старение у близких родственников), сопутствующую соматическую патологию, выявленную анамнестически (варикозное расширение вен, расстройство вегетативной нервной системы (НС), склонность к простудным заболеваниям (более 4 раз в год), опущение органов и/или грыжи межпозвоночных дисков).

Все предикторы были занесены в сводную таблицу, наличие каждого предиктора оценивалось в 1 балл. В основной группе (ПС) сумма баллов была от 3 до 14, Ме 9 [7; 11]. В группе сравнения (ФС) сумма баллов была от 0 до 4, Ме 2 [1; 3] (p<0,001). Исходя из полученных результатов, можно выделить следующие группы риска преждевременного старения кожи (по сумме баллов предикторов):

- 0 – 2 балла – низкий риск ПС;
- 3 – 6 баллов – средний риск ПС;
- 7 и выше баллов – высокий риск ПС.

Результаты проведения молекулярно-генетического анализа

В исследовании изучалась ассоциация ПС с шестью ОНВ: rs1800012 и rs1107946 гена *COL1A1*, отвечающего за строение $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа; rs180795 гена *IL6*, отвечающего за

синтез ИЛ6; rs1800629 гена *TNFA*, отвечающего за синтез ФНО α ; rs6313 и rs7997012 гена *HTR2A*, отвечающего за серотониновые 2A рецепторы. Для оценки результатов оценивались частоты аллелей (мультипликативная модель) и частоты генотипов.

На основании результатов исследования статистически значимой разницы по носительству мутаций между группами пациентов с ПС и ФС по проанализированным шести ОНВ четырех генов отмечено не было. Данное обстоятельство может подтверждать гипотезу о том, что ПС представляет собой многофакторную патологию с множеством вовлеченных звеньев. В обмене соединительной ткани задействовано множество генов и сигнальных путей, связанных как с обменом коллагеновых волокон, так и других компонентов ВКМ.

Вместе с тем при проведении исследования была выявлена статистически значимая разница в частоте гомозиготных рецессивных аллелей по гену *HTR2A* (rs6313 и rs7997012) у пациентов с наличием и отсутствием субклинической/клинической депрессии. Полученные данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований о влиянии мутаций гена *HTR2A*, отвечающего за серотониновые 2A рецепторы, на риск развития депрессии. Таким образом, данные ОНВ можно использовать для скрининга пациентов с высоким риском нарушения психоэмоционального состояния (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота и отношение шансов наличия одной или двух рецессивных гомозигот (по гену *HTR2A*) у пациентов с наличием и отсутствием субклинической/клинической депрессии, (абс; %)

Генотип	Пациенты с клинической/ субклинической депрессией	Пациенты без клинической/ субклинической депрессией	Отношение шансов	95% ДИ	Критерий χ^2 Пирсона
CC/CT rs6313 и AA/AG rs7997012 гена <i>HTR2A</i>	3; 30,0%	40; 60,6%	0,279	0,066 – 1,176	p<0,001
TT rs6313 или GG rs7997012 <i>HTR2A</i>	5; 50,0%	26; 39,4%	1,538	0,405 – 5,842	
TT rs6313 и GG rs7997012 <i>HTR2A</i>	2; 20,0%	0	–	–	

Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным и физиологическим старением

При гистологическом исследовании – микроскопии срезов кожи пациентов с физиологическим старением кожи визуализировалась сохранность архитектоники кожи. Слои эпидермиса дифференцированы. Дерма образована сосочковым и сетчатым слоями. Граница между эпидермисом и дермой была сглажена, эпидермальные гребни короткие, широкие. Сосочковый слой дермы был образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, волокнистый компонент образован волокнами, расположенными хаотично и неупорядоченно, без тенденции к образованию пучков. Соединительнотканые волокна тонкие. Клеточный компонент гетерогенный по своему составу. Сетчатый слой был образован неоформленной

соединительной тканью, визуализировались пучки коллагеновых волокон, ориентированных в различных направлениях. Волокнистый компонент преобладал над клеточным. Между пучками соединительнотканых волокон визуализировались межволоконные оптически пустые пространства («неструктурированное вещество»). Структурное вещество преобладало над неструктурным. Относительное количество коллагеновых волокон III типа по данным поляризационной микроскопии было 9,18 [2,17, 22,0] %.

Гистологическое исследование срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи выявило уменьшение толщины эпидермиса, преимущественно за счет уменьшения количества рядов клеток шиповатого слоя, при этом толщина рогового слоя была увеличена в 1,4 раза (22,9 [19,6; 42,1] мкм). Зернистый слой дифференцирован неравномерно. Граница между дермой и эпидермисом волнообразная. Морфологическим проявлением более выраженной складчатости кожи являлось увеличение высоты эпидермальных гребней в 1,2 раза (97,3 [91,3; 99,9] мкм), которые выглядели узкими и длинными. В сосочковом слое дермы коллагеновые волокна были более тонкие, наблюдалось уменьшение межволоконных оптически пустых промежутков. Плотность клеточного компонента была несколько выше (23,9 [14,8; 40,5]), чем в группе пациентов с ФС (22,4 [15,1; 23,4]). Граница между сосочковым и сетчатым слоями дермы была более контрастна. Индекс соотношения сосочкового и сетчатого слоя у пациентов с ПС статистически значимо не отличался от индекса у пациентов с ФС (2,39 и 2,36 соответственно). Пучки коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы были грубые и деформированные. Снижена площадь межволоконных оптически пустых промежутков. Отмечено снижение относительного количества коллагеновых волокон III типа до 2,14 [0,570, 5,35] %, в сравнении с пациентами с ФС ($p < 0,01$).

Таким образом в образцах кожи пациентов с ПС выявлено нарушение нормальной архитектоники кожи, с изменением нормального состояния ВКМ.

Сравнительная оценка клинической эффективности применения препаратов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации применялись шкалы PAIS (для пациента) и GAIS (для врача) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженное улучшение) до 5 (ухудшение внешнего вида)), а также разработанная автором шкала изменения состояния кожи (в баллах от 0 до 2). В качестве контроля использовались показатели клинической эффективности в группах с применением изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А и 2А).

По сумме баллов по шкале PAIS статистически значимое различие удовлетворенности пациентов результатом лечения было отмечено:

- у пациентов с ФС после нативной ГК (подгруппа 2В) (48% пациентов имели выраженное улучшение, 44% - очень хорошее улучшение, 8% - улучшение), в сравнении с пациентами с ПС

после нативной ГК (подгруппа 1B), а также в сравнении с пациентами с ПС и ФС после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1A и подгруппа 2A) ($p < 0,001$);

- у пациентов с ПС после комплексного препарата ГК (подгруппа 1C) (25% пациентов имели выраженное улучшение, 40% - очень хорошее улучшение, 35% - улучшение), в сравнении с пациентами с ПС после нативной ГК (подгруппа 1B) ($p < 0,05$), а также в сравнении с пациентами с ПС после изотонического раствора NaCl (1A) ($p < 0,001$);

- у пациентов с ПС после коллагена (подгруппа 1D) (42,9% пациентов имели выраженное улучшение, 38,1% - очень хорошее улучшение, 19% - улучшение), в сравнении с пациентами с ПС после нативной ГК (подгруппа 1B), а также в сравнении с пациентами с ПС после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1A) ($p < 0,001$).

Статистически значимой разницы в удовлетворенности пациентов по шкале PAIS между подгруппами 1C, 1D и 2B отмечено не было ($p > 0,05$), а также статистически значимой разницы в удовлетворенности пациентов по шкале PAIS между подгруппами 1A, 1B и 2A не было ($p > 0,05$). Однако более высокие баллы удовлетворенности были отмечены в подгруппе 1D и 2B (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты анкетирования пациентов (по шкале PAIS) и врача (по шкале GAIS), в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Шкалы	1A	1B	1C	1D	2A	2B
PAIS	1 [1; 1]	1 [1; 2]	2 [1; 2]*	2 [2; 3]*	1 [0; 1]	2 [2; 3]*
GAIS	0 [0; 0]	0 [0; 1]**	3 [2; 3]*	3 [2; 3]*	0 [0; 0]	3 [3; 3]*

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, сравнение с группой после изотонического раствора NaCl

Такой анализ показывает высокую удовлетворенность пациентами с ФС после применения нативной ГК, в то время как у пациентов с ПС применение нативной ГК дает низкую оценку удовлетворенности.

Среди пациентов с ПС наиболее высокая удовлетворенность пациентов была после применения коллагена в качестве эстетического лечения инволюционных изменений. Применение комплексного препарата на основе ГК дало более низкую степень удовлетворенности (но без статистически значимой разницы с подгруппой 1D ($p = 0,544$)).

По большинству параметров изменения состояния кожи после нативной ГК наиболее высокие оценки были в подгруппе 2B (пациенты с ФС), в сравнении с подгруппой 1B (пациенты с ПС). Среди пациентов с ПС наиболее высокие оценки были в подгруппе 1C и 1D (пациенты с ПС после комплексного препарата ГК и коллагена) (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты анкетирования пациентов по шкале изменения состояния кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Шкалы	1A	1B	1C	1D	2A	2B
Цвет	1 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [1; 2]*	1 [1; 2]*	1 [0; 1]	2 [1; 2]*

Продолжение Таблицы 8

Сияние	0 [0; 0]	0 [0; 1]	1 [1; 2]*	1 [1; 2]*	0 [0; 0]	1 [1; 2]*
Увлажненность	1 [0; 1]	1 [1; 1]	2 [1; 2]*	1,5 [1; 2]*	1 [0; 1]	2 [1; 2]*
Мягкость	1 [0; 1]	1 [1; 1]**	2 [1; 2]*	2 [1; 2]*	1 [0; 1]	2 [1; 2]*
Расширенные поры	0 [0; 0]	0 [0; 1]	1 [1; 1,25]*	1 [1; 2]*	0 [0; 0]	1 [1; 2]*
Тонус кожи	1 [0; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 2]*	2 [1; 2]*	0 [0; 0,5]	1 [1; 2]*
Мелкие морщины	0 [0; 0,25]	1 [0; 1]**	1 [1; 2]*	1 [0,75; 2]*	0 [0; 0]	2 [1; 2]*

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$, сравнение с группой после изотонического раствора NaCl

В целом удовлетворенность пациентов по показателям улучшения цвета, сияния, тонуса, увлажненности, мягкости кожи и уменьшения выраженности мелких морщин группе пациентов с ФС после нативной ГК было высоким. В группе пациентов с ПС лишь по показателям увлажненности и мягкости кожи после курса процедур удовлетворенность пациентов была выше, чем в после изотонического раствора NaCl (но ниже, чем у пациентов с ФС).

У пациентов с ПС улучшение цвета, сияния и тонуса кожи были более выраженными в группе пациентов после применения коллагена, повышение увлажненности, мягкости и уменьшение выраженности мелких морщин – в группе пациентов с ПС, после комплексного препарата ГК.

Сравнительные результаты ультразвуковой сонографии после применения препаратов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи

При оценке результатов УЗ сонографии (толщина кожи до и после курса процедур) в качестве контроля были использованы результаты УЗ сонографии в подгруппах пациентов после изотонического раствора NaCl (подгруппы 1А и 2А) и результаты измерений в субментальной области, где инъекции не проводились.

Статистически значимое увеличение толщины кожи после применения нативной ГК было отмечено только у пациентов с ФС (подгруппа 2В). В группе пациентов с ПС статистически значимое увеличение толщины кожи было отмечено после применения комплексного препарата ГК (подгруппа 1С) и препарата коллагена (подгруппа 1D) (Таблицы 9, 10).

Таблица 9 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с преждевременным старением кожи до и после эстетической коррекции, в мм (Me [Q1; Q3])

Группа Область	Подгруппа 1А		Подгруппа 1В		Подгруппа 1С		Подгруппа 1D	
	До	После	До	После	До	После	До	После
Средняя треть лица (мм)	1,8 [1,7; 2,02]	1,83 [1,7; 1,92]	2 [1,8; 2,1]	2 [1,9; 2,15]	1,85 [1,74; 2,05]	2,65 [2,52; 2,92]*	1,8 [1,7; 2,0]	2,55 [2,25; 2,8]*
Нижняя треть лица (мм)	1,4 [1,29; 1,61]	1,48 [1,34; 1,61]	1,65 [1,55; 1,8]	1,7 [1,5; 1,8]	1,52 [1,37; 1,66]	2,15 [2,04; 2,32]*	1,45 [1,4; 1,6]	2,1 [1,9; 2,2]*

Продолжение Таблицы 9

Субментальная область (мм)	1,3 [1,2; 1,46]	1,3 [1,25; 1,36]	1,45 [1,4; 1,55]	1,45 [1,3; 1,55]	1,38 [1,2; 1,45]	1,32 [1,19; 1,42]	1,3 [1,2; 1,45]	1,25 [1,2; 1,35]
----------------------------	-----------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	-------------------------	-----------------------	---------------------

Примечание: * $p < 0,001$, сравнение с показателями до лечения

Таблица 10 – Результаты УЗ сонографии в группе пациентов с физиологическим старением кожи до и после эстетической коррекции, в мм (Ме [Q1; Q3])

Группа Область	Подгруппа 2А		Подгруппа 2В	
	До	После	До	После
Средняя треть	1,95 [1,84; 2,11]	1,92 [1,84; 2,11]	1,90 [1,80; 2,05]	2,45 [2,45; 3,05]*
Нижняя треть	1,55 [1,49; 1,71]	1,55 [1,49; 1,66]	1,55 [1,50; 1,75]	2,15 [1,95; 2,35]*
Субментальная область	1,38 [1,29; 1,45]	1,38 [1,30; 1,45]	1,35 [1,30; 1,45]	1,35 [1,25; 1,45]

Примечание: * $p < 0,001$, сравнение с показателями до лечения

В подгруппах 1А, 1В и 2А в области средней и нижней трети лица, а также в субментальной области во всех подгруппах статистически значимого изменения толщины кожи до и после эстетического лечения отмечено не было. Таким образом, изменение толщины кожи (по данным ультразвукового исследования) в подгруппе пациентов с ПС, после нативной ГК, статистически значимо не отличалось с изменением толщины кожи после плацебо и в точках, где инъекции не проводились (субментальная область).

По динамике показателей УЗИ до и после лечения (в %) статистически значимое изменение толщины кожи (в области средней и нижней трети лица) было отмечено:

- в подгруппе 2В (в сравнении с подгруппой 1А, подгруппой 1В и подгруппой 2А ($p < 0,001$));
- в подгруппе 1С (в сравнении с подгруппой 1А, подгруппой 1В и подгруппой 2А ($p < 0,001$));
- в подгруппе 1D (в сравнении с подгруппой 1А, подгруппой 1В и подгруппой 2А ($p < 0,001$));

Статистически значимой разницы по изменению толщины кожи по данным УЗИ между подгруппами 1С, 1D и 2В отмечено не было ($p > 0,05$), а также статистически значимой разницы не было отмечено между подгруппами 1А, 1В и 2А ($p > 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика толщины кожи у пациентов с преждевременным и физиологическим старением после эстетического лечения, в % (Ме [Q1; Q3])

Подгруппы Область	1А	1В	1С	1D	2А	2В
Средняя треть лица	0 [-2,4; 2,74]	2,38 [-2,56; 7,14]	40 [33,1; 53,3]*	32,6 [27,5; 51,4]*	0 [-2,86; 2,78]	40 [35,5; 48,7]*
Нижняя треть лица	-2,54 [-3,28; 3,33]	2,94 [-3,23; 6,9]	38,9 [32,1; 53,4]*	37,9 [28,1; 50,0]*	1,52 [-3,29; 4,69]	36,7 [33,3; 43,3]*
Субментальная область	0 [-3,45; 4,0]	0 [0; 3,45]	0 [-4,69; 3,36]	0 [-7,15; 4,17]	1,67 [-3,29; 4,26]	0 [-3,45; 3,57]

Примечание: * $p < 0,001$, сравнение с группой после изотонического раствора NaCl

Таким образом, у пациентов с ФС после применения нативной ГК было отмечено статистически значимое увеличение толщины кожи (по данным ультразвуковой сонографии), а в группе пациентов с ПС не было отмечено статистически значимого изменения толщины кожи после введения нативной ГК.

В группе пациентов с ПС статистически значимое увеличение толщины кожи (по данным УЗ сонографии) было отмечено у пациентов после применения комплексного препарата ГК и препарата коллагена. Между ними статистически значимой разницы не было, лишь тенденция к увеличению показателей в группе пациентов, после комплексного препарата ГК. Статистически значимой динамики показателей в группах пациентов, получавших изотонический раствор NaCl, и в точках измерения в субментальной области, где инъекции не применялись, отмечено не было.

Сравнительные результаты гистологического исследования кожи после применения препаратов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением

После введения изотонического раствора NaCl в обеих подгруппах наблюдения пациентов с ФС и ПС (подгруппа 1А и 2А) статистически значимых изменений выявлено не было.

У пациентов с физиологическим старением кожи после введения нативной ГК 1,8% наблюдались выраженные структурные изменения. Отмечалось увеличение толщины эпидермиса преимущественно за счет увеличения количества рядов клеток шиповатого слоя. Граница между эпидермисом и дермой была сглажена, эпидермальные гребни широкие и короткие. В дерме наблюдалось увеличение площади сосочкового слоя в 1,37 раза до 34260 [32960; 39990] мкм², наблюдался плавный переход между сосочковым и сетчатым слоями, со слабо выраженной границей. Соотношение площади сосочкового слоя к сетчатому слою увеличилось и составило 0,54. Плотность клеточных элементов в сосочковом слое была увеличена по сравнению с микросрезами до проведения процедуры. Пучки коллагеновых волокон сетчатого слоя были крупные, также была отмечена тенденция к увеличению межволоконных оптически пустых промежутков. Относительное содержание коллагеновых волокон III типа статистически значимо не менялось (Рисунок 4).

У пациентов с преждевременным старением кожи после введения нативной ГК 1,8% наблюдалась менее выраженная картина морфологических изменений, в сравнении с пациентами с ФС. Наблюдалось уменьшение высоты эпидермальных гребней в 1,08 раза, увеличение их ширины. Эпидермис был утолщен в сравнении с эпидермисом в микросрезах кожи до процедур. В базальном слое эпидермиса визуализировалось значительное количество эпителиоцитов, находившихся в стадии митотического деления. Толщина рогового слоя после применения нативной ГК не изменилась, роговой слой плотно прилежал к зернистому и не отслаивался. В сосочковом слое дермы была увеличена плотность волокнистых структур, однако соотношение структурного вещества к неструктурному было снижено в 2 раза (в сравнении с образцами до процедуры). В сетчатом слое пучки коллагеновых волокон толстые, межволоконные оптически

пустые промежутки расширены. Граница между сосочковым и сетчатым слоями была выражена нечетко. Относительное содержание коллагеновых волокон III типа статистически значимо не менялось.

У пациентов с преждевременным старением кожи после введения комплексного препарата ГК наблюдалась ярко выраженная динамика морфологических изменений. Морфологические изменения после введения комплексного препарата ГК заключались в увеличении толщины эпидермиса преимущественно за счет увеличения количества рядов клеток шиповатого слоя, было отмечено уменьшение рогового слоя эпидермиса в 1,6 раз (14,9 [13,6; 16,4] мкм), роговые чешуйки плотно прилежали к кератиноцитам нижележащих слоев эпидермиса. На границе дермы и эпидермиса отмечено снижение глубины эпидермальных гребней в 1,35 раз (до 81,0 [66,8; 98,6] мкм). Граница между эпидермисом и дермой была более сглажена (в сравнении с границей до процедуры), отмечалось уплощение эпидермальных гребней.

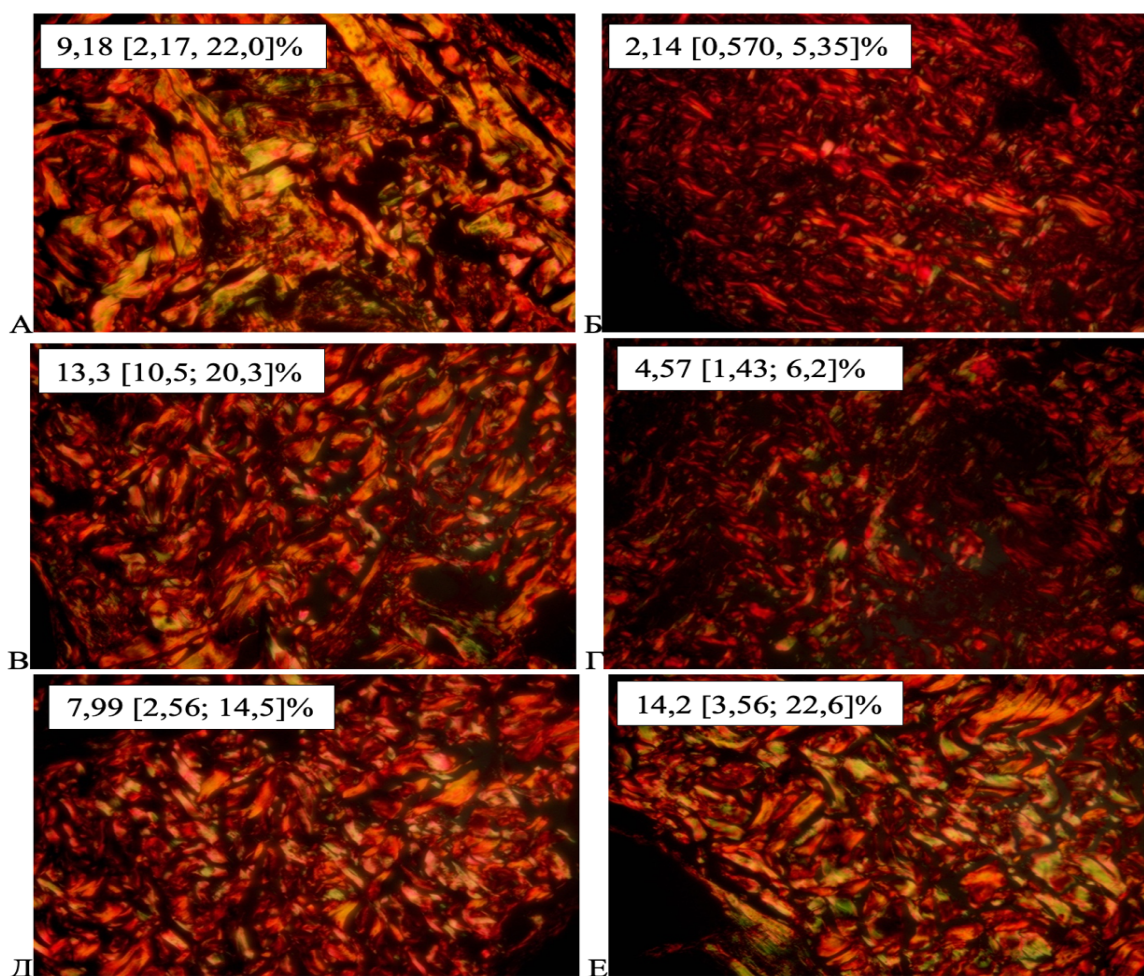


Рисунок 4 – Микрофотографии срезов кожи при проведении поляризационной микроскопии: у пациентки с ФС до лечения (А) отмечено более высокое относительное количество коллагеновых волокон III типа, в сравнении пациентами с ПС (Б) ($p < 0,01$). После курса процедур: у пациентов с ФС после нативной ГК статистически достоверных изменений отмечено не было (В) ($p = 0,25$); у пациентов с ПС – после нативной ГК – не выраженное увеличение (Г) ($p = 0,84$); после комплексного препарата на основе ГК – статистически значимое увеличение (Д) ($p = 0,017$); после коллагена – статистически значимое увеличение (Е) ($p = 0,002$). Окрашено сириусом красным. Поляризационная микроскопия, увеличение $\times 400$

В сетчатом слое дермы наблюдалось увеличение площади поперечного сечения сетчатого слоя в 1,1 раза (77023 [72034; 81839] мкм²) и увеличение скоплений фибробластов в верхних слоях сосочкового слоя дермы, также было отмечено полнокровие сосудов поверхностного сплетения. Наблюдался более постепенный переход от сосочкового к сетчатому слою. В сетчатом слое дермы межволоконные оптически пустые промежутки были более широкими (в сравнении со срезами до процедуры), визуализировалось значительное количество тонких новообразованных волокон между толстыми пучками коллагеновых волокон. Плотность структурированного вещества на единицу площади среза было больше, соотношение структурированного к неструктурированному веществу было увеличено в 1,2 раза. В дерме отмечалось преобладание клеток фибробластического дифферона и макрофагов. Относительное содержание коллагеновых волокон III типа статистически значимо увеличилось до 7,99 [2,56; 14,5] %.

У пациентов с преждевременным старением кожи после введения препарата коллагена отмечено снижение скорости ороговения (более плотное прилегание роговых чешуек эпидермального слоя), толщина рогового слоя уменьшилась в 1,36 раз (13,6 [12,8; 17,1] мкм). Несмотря на извилистость эпидермально-дермальной границы, эпидермальные гребни не глубокие и широкие, отмечено уменьшение высоты эпидермальных гребней в 1,4 раза (77,8 [64,6; 81,5] мкм). После введения препарата коллагена толщина сосочкового слоя уменьшилась в 1,3 раза (до 25438 [25188; 25901] мкм²). В сосочковом слое дермы визуализировались утолщенные коллагеновые волокна, что косвенно свидетельствует об активации коллагеногенеза и снизилась степень выраженности границы между сосочковым и сетчатыми слоями. Введение коллагена приводило к росту соотношения структурного вещества к неструктурному в 1,2 раза, за счет новообразованных коллагеновых волокон. Плотность структурированного вещества больше, преимущественно за счет волокнистого компонента, коэффициент соотношения структурного вещества к неструктурному составил 1,3. В сетчатом слое дермы соединительнотканые волокна были утолщены, образовывали плотные пучки, между которыми визуализировались отдельные тонкие волокна. Наблюдалось повышенное скопление коллагеновых волокон, с определенной структурой и расположением в непосредственной близости к волосяным фолликулам и сальным железам. В клеточном компоненте преобладали элементы фибробластического дифферона. Относительное содержание коллагеновых волокон III типа статистически значимо увеличилось до 14,2 [3,56; 22,6] %. Что может свидетельствовать о более активном неоколлагенезе в группе пациентов с ПС после применения коллагена.

При проведении ультраструктурных исследований кожи были получены схожие результаты: наблюдалась активизация неоколлагенеза в группе пациентов с ПС после комплексного препарата ГК и коллагена.

Отдаленные результаты эстетического лечения пациентов с преждевременным старением кожи

При оценке результатов клинической эффективности через 2 и 6 месяцев было отмечено, что удовлетворенность пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 1В) через 2 и 6 месяцев была статистически значимо ниже, удовлетворенности пациентов с физиологическим старением кожи после ГК (подгруппа 2В) ($p < 0,001$), но при этом статистически значимо выше удовлетворенности пациентов после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) ($p < 0,001$). У пациентов с преждевременным старением кожи через 2 и 6 месяцев статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения препарата коллагена (подгруппа 1D) в сравнении с нативной ГК ($p < 0,001$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$). Также у пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения комплексного препарата на основе ГК (подгруппа 1С) в сравнении с нативной ГК ($p < 0,001$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$).

Пациенты группы наблюдения (с преждевременным старением кожи или имеющие высокий риск преждевременного старения кожи, регулярно проводящие косметологические и хирургические вмешательства) имели индекс инволюционных изменений 15,5 [14,3; 17,8] (для возраста 35–40 лет) и 21 [18; 22,5] (для возраста 41–45 лет), средний воспринимаемый возраст пациентов был ниже на (-) 1,8 [-4,2; -0,4] лет (пациенты воспринимались моложе календарного возраста). Среди нежелательных явлений пациенты наиболее часто отмечали жалобы, связанные с легким образованием гематом, с их последующим длительным разрешением; нарушение заживления кожи после хирургических и агрессивных косметологических вмешательствах, а также нарушение рубцевания кожи после хирургических операций.

Результаты оценки психоэмоционального статуса пациентов

Оценка психоэмоционального статуса пациенток была проведена до всех процедур и после. При оценке психоэмоционального статуса пациенток можно было отметить повышение среднего уровня тревожности у пациенток с ПС и тенденцию к повышению уровня депрессии (но без достоверной статистической значимости ($p > 0,05$)) (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты исследования психоэмоционального статуса у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Показатели психоэмоционального статуса	Основная группа (ПС)	Группа сравнения (ФС)	p (Mann-Whitney test)
Шкала тревоги (HADS)	7 [4,5; 8]	6 [4; 7]	$p=0,071$
Шкала депрессии (HADS)	4 [2; 6,5]	4,5 [2; 6]	$p=0,213$
«Опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела» (SIBID)	1,13 [0,788; 1,81]	1,13 [0,95; 1,45]	$p=0,596$
«Опросник представлений о внешности» (ASI-R)	2,9 [2,64; 3,25]	3,02 [2,55; 3,30]	$p=0,609$

Пациенты двух групп показали сравнимый уровень удовлетворенности собственным телом. В целом среднестатистические показатели соответствовали средне-популяционным нормам. Однако, если сравнить частоту субклинической и клинической тревоги и депрессии, то в группе пациентов основной группы нарушения психоэмоционального состояния встречались чаще (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота субклинической/клинической тревоги и депрессии у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи, (абс; %)

Группы Показатели	Основная группа (ПС)	Группа сравнения (ФС)	Критерий Фишера
Субклиническая и клиническая тревога	24; 43,6%*	7; 18,4%*	p=0,048
Субклиническая и клиническая депрессия	10; 18,2%	3; 7,9%	p=0,25

После проведения эстетического лечения не было отмечено статистически значимой разницы по шкалам, отражающим психоэмоциональное состояние пациентов во всех группах. Однако в рамках проведенного исследования было отмечено, что пациенты, имеющие больший балл по шкале тревоги и депрессии HADS, часто «занижают» оценку удовлетворенности результатом от процедур. В связи с этим были проанализированы анкеты пациентов, получавших препараты, за исключением подгрупп 1А и 2А (получавших плацебо). Так, были выделены 2 группы пациентов: первая группа - «занижающие оценки» - сюда вошли пациенты, чья оценка по шкале PAIS была ниже, чем оценка врачом по шкале GAIS по данным фотодокументирования и УЗ исследования. Во второй группе были пациенты, «не занижающие оценку», чья оценка по шкале PAIS совпала или была выше оценки врача GAIS. Сначала определили средний балл по анкетам, заполненным после процедур (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты оценки психоэмоционального статуса у пациентов, среди пациентов с разной удовлетворенностью результатами процедур, в баллах (Me [Q1; Q3])

Пациенты Шкалы	Пациенты, занижающие оценку	Пациенты, не занижающие оценку	p (Mann- Whitney test)
HADS (тревога)	8 [6,75; 9]	5 [3; 8]	p=0,02
HADS (депрессия)	6 [3; 8]	4 [1; 5]	p=0,04
SIBID	1,38 [0,8; 1,67]	1,2 [0,75; 2,05]	p=0,36
ASI-R	2,85 [2,55; 3,02]	2,95 [2,6; 3,25]	p=0,601

Статистически значимой разницы по шкалам SIBID и ASI-R получено не было, но по шкале HADS показатели у первой группы пациентов были статистически значимо выше.

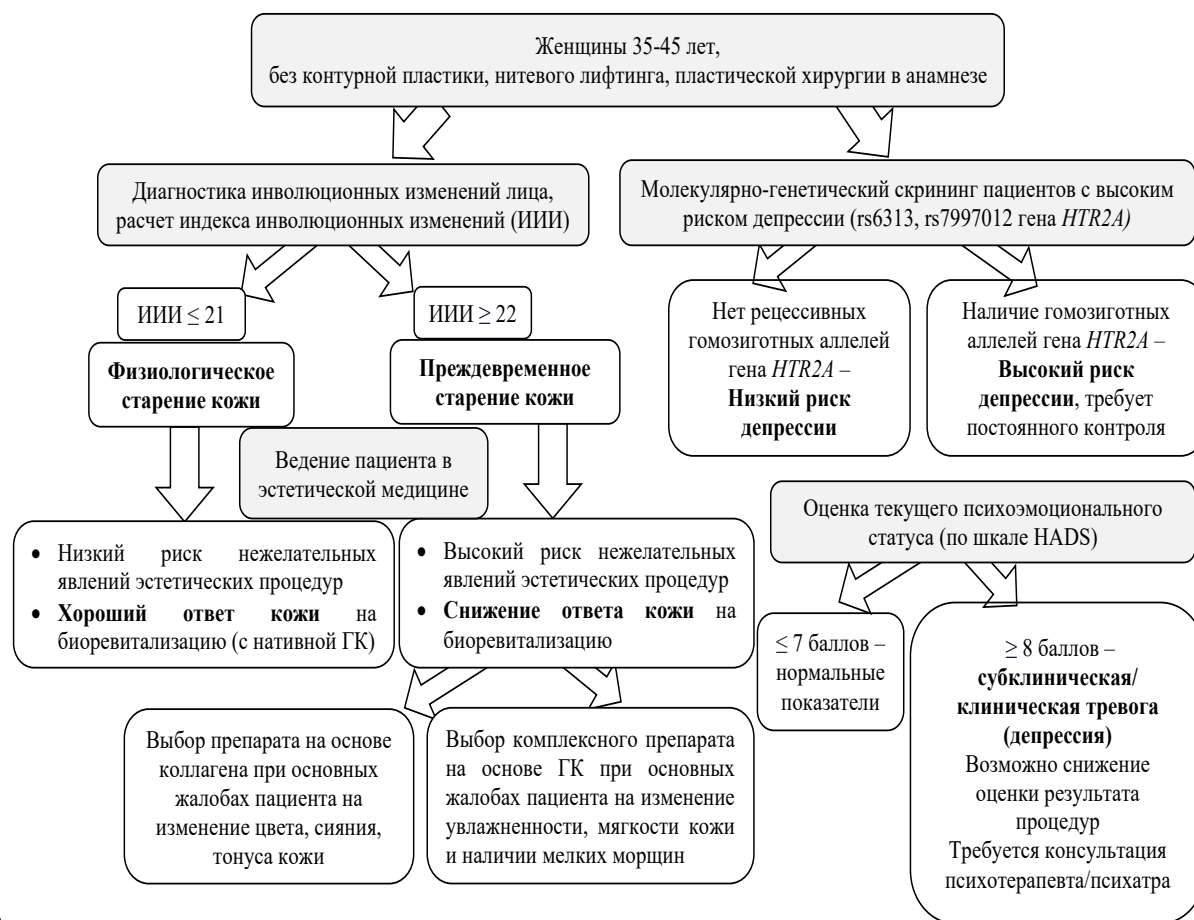
Затем было проанализировано распределение пациентов соответственно критериям субклинической/клинической тревоги и депрессии. Таким образом было показано, что пациенты, находящиеся в клинической или субклинической тревоге и депрессии, чаще не удовлетворены результатами эстетических процедур (Таблица 15).

Таблица 15 – Частота субклинической и клинической тревоги и депрессии среди пациентов с разной удовлетворенностью результатами процедур, (абс; %)

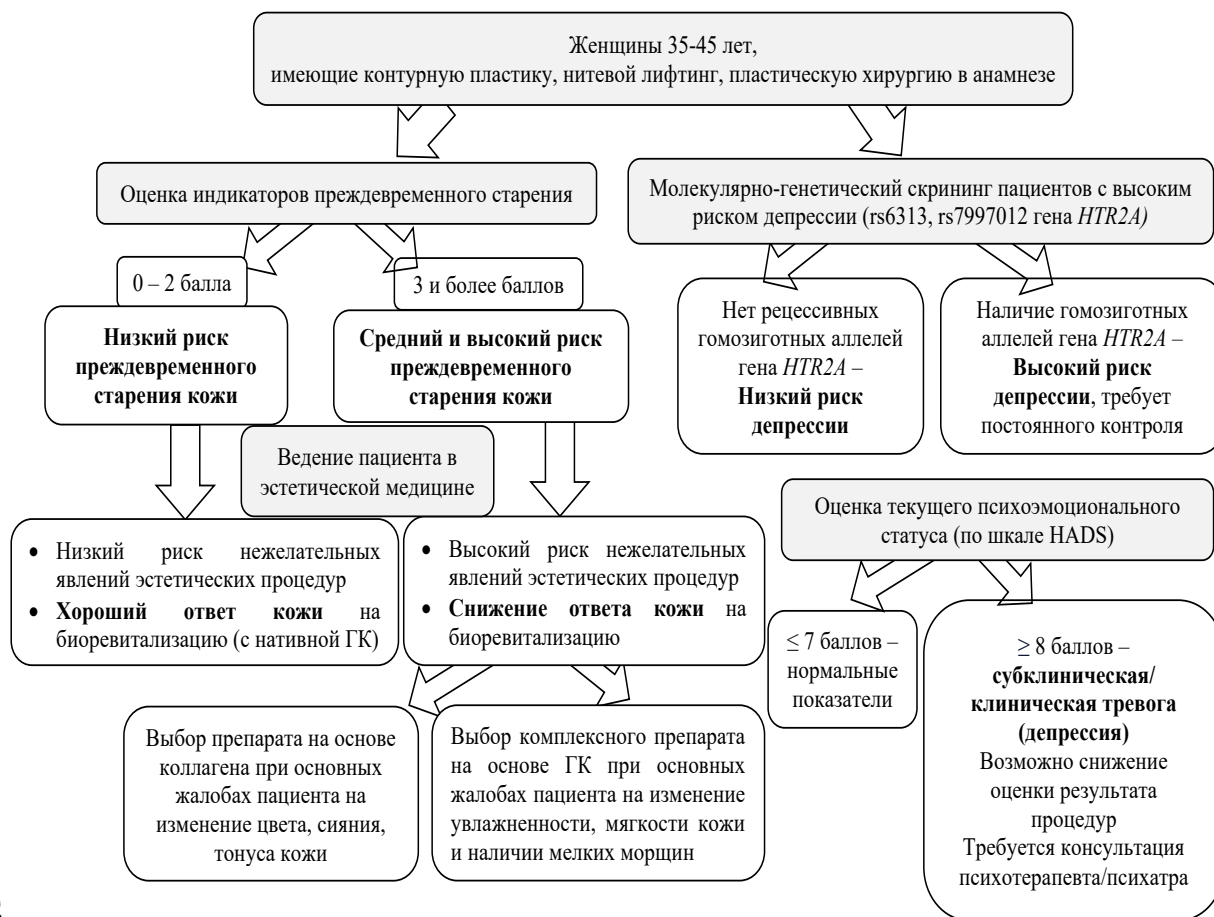
Показатели \ Пациенты	Пациенты, занижающие оценку (n=51)	Пациенты, не занижающие оценку (n=36)	Критерий Фишера
Субклиническая/клиническая тревога	20; 55,6%	14; 27,5%	p=0,008
Субклиническая/клиническая депрессия	12; 33,3%	4; 7,8%	p=0,003

Полученные данные, подтверждающие снижение оценки удовлетворенности результатом от процедур пациентами с повышенным уровнем тревоги и депрессии при общем высоком уровне тревоги и депрессии у пациентов с ПС, говорят о необходимости проведения специализированной консультации психотерапевта для таких пациентов перед эстетическим лечением.

Проведенное исследование и анализ данных позволили разработать систему комплексного ведения пациентов с инволюционными изменениями кожи (Рисунок 5).



А



Б

Рисунок 5 – Система комплексного ведения пациентов с инволюционными изменениями кожи: А – для пациентов, не имеющих в анамнезе косметологические процедуры, влияющие на инволюционные изменения лица; Б – для пациентов, имеющих в анамнезе косметологические процедуры, влияющие на инволюционные изменения лица

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного анализа возрастных изменений кожи разработан индекс инволюционных изменений кожи, который может быть использован для диагностики преждевременного старения кожи женщин в возрасте 35–45 лет и составляет у пациенток с преждевременным типом старения кожи (основная группа) от 22 до 39 баллов (30,5 [27; 32,8] для женщин 35-40 лет и 33,0 [31,0; 36,0] для женщин 41-45 лет) и у женщин с физиологическим типом старения кожи (группа сравнения) от 9 до 21 баллов (12,0 [11,3; 14,5] для женщин 35-40 лет и 17,5 [12,5; 19,0] для женщин 41-45 лет); разница между группами основной и сравнения статистически значима ($p < 0,001$).

2. Установлены предикторы преждевременного старения, на основании комплексного анализа перечисленных предикторов выделены группы риска преждевременного старения кожи: низкий риск – наличие у пациента до 2 индикаторов, риск средней степени - 3-6 индикаторов и высокий риск - 7 и более индикаторов, что может применяться у пациентов с

косметологическими и хирургическими вмешательствами в анамнезе, способными повлиять на индекс инволюционных изменений кожи.

3. В результате проведенных исследований выявлены особенности морфологии кожи у лиц с преждевременным типом старения кожи: уменьшение толщины эпидермиса, при увеличении толщины рогового слоя в 1,4 раза; увеличение высоты эпидермальных гребней в 1,2 раза, уменьшение межволоконных оптически пустых промежутков в дерме, наличие грубых, деформированных пучков коллагеновых волокон в сетчатом слое кожи, снижении относительного количества коллагеновых волокон III типа (2,14 [0,570, 5,35]%, по сравнению с 9,18 [2,17, 22,0]% у пациентов с физиологическим старением кожи). Пациенты с преждевременным старением кожи имеют более высокий риск развития нежелательных явлений после проведения биопсии кожи и агрессивных эстетических процедур: склонность к появлению петехий (67,3% пациентов против 7,9%), снижение процессов регенерации и нарушений заживления раны (у 38,2% пациентов против 15,8%), в том числе через 6 месяцев после проведения биопсии (85,7% пациентов против 36,4%).

4. Установлено, что у пациенток с преждевременным старением кожи более часто наблюдается субклиническая тревога в сравнении с пациентками с физиологическим старением кожи (43,6% против 18,4%; $p < 0,05$). Отмечено, что пациентки, занижающие оценку клинической эффективности эстетических процедур, имеют более высокий уровень тревоги (по шкале HADS: 8 [6,75; 9]) и депрессии (по шкале HADS: 6 [3; 8]) в сравнении с пациентками, удовлетворенными эффективностью эстетических процедур (соответственно, 5 [3; 8] и 4 [1; 5]). Разница между пациентками, удовлетворенными результатами эстетических процедур и занижающими их результат, статистически значима ($p < 0,05$).

5. Отмечена статистически достоверная разница в частоте носительства гомозитных рецессивных аллелей в гене *HTR2A* по двум однонуклеотидным вариациям генов (rs6313 и rs7997012) между пациентами с диагностированной субклинической и клинической депрессией и лицами без депрессии ($p < 0,05$), что можно использовать при скрининге пациентов высокого риска нарушения психоэмоционального состояния. Не установлено статистически значимых различий между группами пациенток с преждевременным и физиологическим типами старения кожи, как в биохимическом составе крови (витамин D, общий белок, свободный гидроксипролин), так и в частоте носительства однонуклеотидных вариаций генов *COL1A1*, *TNF*, *IL6*, *HTR2A*.

6. Показано, что препараты нативной гиалуроновой кислоты (ГК) имеют низкую клиническую эффективность у пациентов с преждевременным старением кожи (увеличение толщины дермы на 2,38-2,94%, низкие оценки удовлетворенности после процедур и низкие оценки изменения состояния кожи) при высокой клинической эффективности среди пациентов с

физиологическим типом старения кожи (увеличение толщины дермы на 36,7-40%, высокие оценки удовлетворенности после процедур и высокие оценки изменения состояния кожи) ($p < 0,05$). Также установлено, что среди пациентов с преждевременным старением кожи выраженный клинический эффект имеют: комплексный препарат с ГК (увеличение толщины дермы на 38,9-40%, высокие оценки удовлетворенности после процедур и высокие оценки состояния качества кожи ($p < 0,05$)) и препарат коллагена (увеличение толщины дермы на 32,6-37,9%, высокие оценки удовлетворенности после процедур и высокие оценки изменения состояния кожи ($p < 0,05$)).

7. Разработана система персонализированного подхода к ведению пациентов с преждевременными инволюционными изменениями кожи, включающая диагностику преждевременного старения кожи или выделение пациентов группы высокого риска, скрининг пациентов с нарушением психоэмоционального состояния, с последующим персонализированным выбором эстетической коррекции возрастных изменений кожи у пациентов с разными типами старения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам 35-45 лет перед началом эстетического лечения рекомендуется определение Индекса инволюционных изменений кожи или выделение пациентов высокого риска преждевременного старения кожи в зависимости от косметологического анамнеза.

2. Пациенты с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старения кожи имеют высокие риски нежелательных явлений: нарушение регенерации кожи, нарушение заживления ран и рубцевания, склонность к петехиям, склонность к отечности. Исходя из данных диагностики пациентов, выбирается тактика эстетического лечения.

3. Для коррекции инволюционных изменений кожи у пациентов с физиологическим старением кожи рекомендуются любые препараты для биоревитализации, включая препараты с нативной ГК. Для коррекции инволюционных изменений у пациентов с преждевременным старением кожи препараты с нативной ГК не рекомендованы, по причине их низкой клинической эффективности; рекомендованы комплексные препараты ГК (с добавлением аминокислот, витаминов, антиоксидантов, минералов) и препарат коллагена. Данные препараты обеспечивают высокую клиническую эффективность с активизацией синтеза компонентов ВКМ, включая коллагеновые волокна.

4. При работе с пациентами с преждевременным старением кожи следует учитывать возможное повышение уровня тревоги и депрессии у данных пациентов. Повышение уровня тревоги и депрессии, в свою очередь, может способствовать снижению уровня

удовлетворенности пациентов результатами эстетического лечения с последующим нарушением комплаентности. Для скрининга психоэмоционального статуса необходимо использовать Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), рекомендованную для применения врачами разных специальностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза преждевременного старения кожи, поиск новых предикторов преждевременного старения, уточнение риска для групп пациентов, не вошедших в настоящее исследование. Все это даст перспективы для совершенствования настоящих методов и разработки новых методов эстетической коррекции лица с учетом персонализированного подхода к ведению пациента;
2. Необходимо дальнейшее изучение генетических полиморфизмов генов, которые будут учитываться при описании риска преждевременного старения кожи, также необходим поиск возможных сцепленных генов, участие которых реализуется в мультифакториальной патологии – преждевременном старении кожи;
3. Необходимо дальнейшее изучение у пациентов с преждевременным старением кожи клинического ответа на внутридермальное введение других препаратов, использующихся при биоревитализации и мезотерапии. А также возможности эффективной и безопасной работы у таких пациентов с аппаратной косметологией;
4. Необходимо дальнейшее изучение принципов ведения пациентов в эстетической косметологии и хирургии: от первоначального скрининга и определения рисков до ведения пациентов после эстетических вмешательств, с целью минимизации рисков нежелательных явлений.

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в изданиях из списка журналов ВАК с импакт-фактором выше 0,1 и из категории K1, K2, индексируемых международными базами цитирования и RSCI

1. Демина, О. М. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога/О. М. Демина, Е. И. Карпова, **О. Б. Борзых** // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 124–134.

2. Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России/**О. Б. Борзых**, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, Р. Ф. Насырова // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2021. – № 2(128). – С. 12–22.
3. Genetic and Epigenetic Aspects of Skin Collagen Fiber Turnover and Functioning / N. N. Potekaev, **О. В. Borzykh**, G. V. Medvedev, М. М. Petrova, О. А. Gavriilyuk, Е. I. Karpova, V. V. Trefilova, О. М. Demina, Т. Е. Popova, N. А. Shnayder // **Cosmetics.** – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 92.
4. The Role of Extracellular Matrix in Skin Wound Healing / N. N. Potekaev, **О. В. Borzykh**, G. V. Medvedev, D. V. Pushkin, М. М. Petrova, А. V. Petrov, D. V. Dmitrenko, Е. I. Karpova, О. М. Demina, N. А. Shnayder // **Journal of Clinical Medicine.** – 2021. – Vol. 10, № 24. – P. 5947.
5. Геномика синтеза эластических волокон. Практическая значимость для врачей дерматологов и косметологов / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Е. И. Карпова, О. М. Демина, О. В. Жукова, Р. Ф. Насырова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 52–59.
6. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности / **О. Б. Борзых**, Н. А. Шнайдер, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, О. М. Демина, Р. Ф. Насырова // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 443–450.
7. Managing Wound Healing with a High-Risk Patient: A Case Report / N. N. Potekaev, **О. В. Borzykh**, G. V. Medvedev, М. М. Petrova, Е. I. Karpova, М. А. Zatolokina, М. Al-Zamil, О. М. Demina, Е. А. Narodova, N. А. Shnayder // **Cosmetics.** – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 28.
8. Contemporary view on thread lifting: Histological and anatomical approaches / **О. В. Borzykh**, Е. I. Karpova, N. А. Shnayder, О. М. Demina // **Russian Open Medical Journal.** – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 107.
9. Регуляция обмена эластина в коже: биологические и генетические аспекты / **О. Б. Борзых**, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Е. И. Карпова, О. М. Демина, М. А. Затолокина // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 435–441.
10. Синтез коллагена в коже: генетические и эпигенетические аспекты / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Е. И. Карпова, Р. Ф. Насырова // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 217–226.
11. Генетические аспекты функционирования и деградации коллагеновых волокон в коже/Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова, Е. И. Карпова, Р. Ф. Насырова // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2022. – № 6. – С. 24–32.
12. Возможности оценки инволюционных изменений кожи в эстетической медицине. Роль ультразвуковой диагностики / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Е. И. Карпова, Н. А. Шнайдер,

М. М. Петрова, О. М. Демина, М. А. Затолокина, Р. Ф. Насырова, И. В. Полеско // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 92–98.

13. A New Approach toward the Management of Patients with Premature Skin Aging Using the Predictor Effect / N. N. Potekaev, **О. В. Borzykh**, E. I. Karpova, M. M. Petrova, N. A. Shnayder, M. A. Zatolokina, O. M. Demina, D. V. Dmitrenko, E. E. Timechko // **Cosmetics.** – 2023. – Vol. 10, № 2. – P. 49.

14. Современный взгляд на патогенетические механизмы возрастных изменений кожи / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, О. М. Демина, М. А. Затолокина // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 98–104.

15. Психоэмоциональные особенности пациентов с инволюционными изменениями кожи / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко // **Современные проблемы науки и образования.** – 2023. – № 3. – С. 1–4.

Статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендуемых Перечнем ВАК, РУДН

1. Значение генетических факторов метаболизма эндогенной гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи / Н. А. Шнайдер, А. В. Дюжакова, Е. Э. Вайман, Е. И. Никитина, **О. Б. Борзых**, Р. Ф. Насырова // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2021. – Т. 97, № 3. – С. 24–38.

2. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов / **О. Б. Борзых**, М. М. Петрова, Е. И. Карпова, Н. А. Шнайдер // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2022. – Т. 98, № 1. – С. 19–32.

3. Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, О. М. Демина, М. А. Затолокина // **Русский медицинский журнал.** – 2022. – № 8. – С. 48–54.

4. **Борзых, О. Б.** Пациент с дисплазией соединительной ткани на приеме у косметолога: особенности диагностики и тактики ведения / **О. Б. Борзых** // **Вестник дерматологии и венерологии.** – 2022. – Т. 98, № 6. – С. 107–112.

5. Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко, О. М. Демина, М. А. Затолокина, Е. Е. Тимечко // **Русский медицинский журнал.** – 2023. – № 2. – С. 52–57.

6. Преждевременное старение кожи: клинические и морфологические характеристики / Н. Н. Потекаев, **О. Б. Борзых**, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко, М. А. Затолокина // **Русский медицинский журнал**. – 2023. – № 6. – С.3–8.
7. Эффективность и безопасность применения биоревитализанта Hyon 1,8% для коррекции инволюционных изменений лица / **О. Б. Борзых**, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, М. А. Затолокина, С.В. Мацаев, К.С. Мацаева // **Русский медицинский журнал**. – 2023. – № 6. – С.9–12.
8. Борзых, О. Б. Преимущество использования препаратов на основе коллагена для коррекции инволюционных изменений кожи у пациентов с дисплазией соединительной ткани (клиническое наблюдение) / **О. Б. Борзых**, Демьяненко И.А., Данилова С.В. // **Русский медицинский журнал**. – 2023. – № 6. – С.25–32.

Публикации в иных изданиях:

1. Борзых, О. Б. Сочетание волюмайзеров Teosyal Ultra Deep и Teosyal RHA4 для создания линии идеального профиля / О. Б. Борзых // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2020. – № 1. – С. 26–31.
2. Борзых, О. Б. Сияние кожи. Выбор программ омоложения в зависимости от потребности пациента / О. Б. Борзых // *Облик*. – 2020. – Т. 35, № 2. – С. 42–45.
3. Борзых, О. Б. Что выбрать? Анатомически обоснованный выбор препарата для контурной пластики овала лица / О. Б. Борзых // *Облик*. – 2020. – Т. 34, № 1. – С. 58–59.
4. Борзых, О. Б. Генетические тесты - первые разочарования и перспективы в косметологии / О. Б. Борзых // XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов. – Москва, 2020. – С. 74–75.
5. Борзых, О. Б. Генетические аспекты синтеза и деградации коллагена в коже и эффективности применения косметологических процедур / О. Б. Борзых, Е. И. Карпова, О. М. Демина // 10 Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов : сборник тезисов. – Москва, 2020. – С. 13.
6. Борзых, О. Б. Мультилеерная техника коррекции средней трети лица при работе с периорбитальной областью: дополнение или необходимость? / О. Б. Борзых // *Инъекционные методы в косметологии*. – 2020. – № 4. – С. 20–27.
7. Борзых, О. Б. Генетика качества кожи и эффективность использования косметологических процедур / О. Б. Борзых, Е. И. Карпова, О. М. Демина // IX Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» : сборник тезисов. – Москва, 2020. – С. 86.

8. Борzych, О. Б. Геномика эластичности и упругости кожи. Возможности для применения в косметологии / О. Б. Борzych, Е. И. Карпова, О. М. Демина // 14 Международный форум дерматовенерологов и косметологов (17-19 марта 2021 года) : сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 111–112.
9. Борzych, О. Б. Периорбитальная область и все зоны вокруг глаз: расставляем акценты. Анатомически обоснованный выбор техники и препаратов / О. Б. Борzych // Косметика и медицина. – 2021. – № 2. – С. 60–67.
10. Борzych, О. Б. Деликатная зона. Комплексный подход к восстановлению средней трети лица и заполнению подглазничной борозды / О. Б. Борzych // Облик. – 2021. – Т. 2, № 41. – С. 56–58.
11. Потекаев, Н. Н. Клинические и генетические предикторы осложнений в эстетической медицине / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борzych, Н. А. Шнайдер // II Международный конгресс «Мультидисциплинарная эстетическая медицина» : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 111.
12. Патогенетическое и анатомическое обоснование применения нитевого лифтинга / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борzych, Е. И. Карпова, Н. А. Шнайдер // II Международный конгресс «Мультидисциплинарная эстетическая медицина» : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 105–111.
13. Потекаев, Н. Н. Менеджмент нежелательных явлений нитевого лифтинга / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борzych, Е. И. Карпова // II Международный конгресс «Мультидисциплинарная эстетическая медицина» : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 104–105.
14. Борzych, О. Б. Предикторы преждевременного старения кожи. Риски в косметологии / О. Б. Борzych, Е. И. Карпова, О. М. Демина // 11 Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов (5-6 октября 2021) : тезисы. – Москва, 2021. – С. 68–69.
15. Потекаев, Н. Н. Снижение рисков развития осложнений в косметологии у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борzych // Юбилейный X Национальный конгресс с международным участием «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (12-14 декабря 2021) : сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 100.
16. Генетические тесты для диагностики коллагенопатий: за или против / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борzych, Н. А. Шнайдер, Е. И. Карпова, М. М. Петрова, О. М. Демина // Юбилейный X Национальный конгресс с международным участием «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (12-14 декабря 2021) : сборник тезисов. – Москва, 2021. – С. 101.
17. Борzych, О. Б. Тонус надолго и без реабилитации / О. Б. Борzych // Облик. Practice book. – 2021. – № 4(43). – С. 130–133.

18. Борзых, О. Б. Нитевая коррекция по правилам и без осложнений / О. Б. Борзых // Облик. – 2021. – № 5(44). – С. 72–73.
19. Концепция 5P-медицины в эстетической медицине / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Е. И. Карпова, О. М. Демина, М. М. Петрова // 15 Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики» (15-17 марта 2022) : сборник трудов. – Москва, 2022. – С. 50–51.
20. Борзых, О. Б. Омоложение кожи области шеи с помощью препарата Collost Micro / О. Б. Борзых // Косметика и медицина. Special Edition 2022. – 2022. – № 3. – URL: <https://www.cmjournal.ru/blogs/mezhdunarodnye-publikatsii-i-novosti/omolozhenie-delikatnoy-oblasti-shei-s-pomoschu-preparata-collost-micro> (дата обращения: 02.02.2023).
21. Борзых, О. Б. Эффективный и безопасный тредлифтинг мягких тканей лица с применением нитевых материалов Dermafil под контролем ультразвуковой сонографии / О. Б. Борзых // Облик. Esthetic Guide. – 2022. – № 49. – С. 62–67.
22. Особенности проведения инвазивных косметологических процедур у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Е. И. Карпова, О. М. Демина // 12 Всероссийский форум Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология : синтез науки и практики» : тезисы. – Москва, 2022. – С. 71.
23. Borzykh, O. V. Pathophysiological and Genetic Aspects of the Brain–Skin Axis: The Role of Stress and Inflammation in Skin Aging / O. V. Borzykh // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2022. – Vol. 2, № 2. – P. 28–33.
24. Борзых, О. Б. Сравнительная оценка эффективности биоревитализации и коллагенотерапии Коллост гелем 7% у пациентки с дисплазией соединительной ткани / О. Б. Борзых // Метаморфозы. – 2022. – № 40. – С. 1–5.
25. Борзых, О. Б. Возможности применения гиалуроновой кислоты у пациентов с дисплазией соединительной ткани / О. Б. Борзых // Новые реалии в эстетической медицине и косметологии. Размышления на пороге будущего косметологии в России. Мужской взгляд : сборник материалов к VI Междисциплинарной научно-практической конференции (1 февраля 2023, Архангельск). – Архангельск, 2023. – С. 22–25.

Методические рекомендации

1. Ведение пациентов с преждевременным старением кожи в эстетической медицине : методические рекомендации для врачей / сост. Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Е. И. Карпова [и др.]. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2023. – 32 с.

Патенты

1. Патент № 2766798 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/04. Способ омоложения кожи области декольте : № 2021124080 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 15.03.2022 / **О. Б. Борzych**, Е. И. Карпова. – 13 с.
2. Патент № 2773364 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ коррекции возрастных изменений мягких тканей нижней трети лица и подбородочной области : № 2021124140 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 02.06.2022 / **О. Б. Борzych**, Н. Н. Потекаев, Е. И. Карпова, Н. А. Шнайдер. – 15 с.
3. Патент № 2771075 С1 Российская Федерация, МПК А61К 8/73, А61М 5/00. Способ коррекции V-образной деформации подглазничной области : № 2021124139 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 26.04.2022 / **О. Б. Борzych**, Н. Н. Потекаев, Е. И. Карпова, О. М. Демина. – 18 с.

Программа для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023614476 Российская Федерация. Программа оценки риска преждевременного старения кожи : № 2023613350 : заявл. 20.02.2023 : опубл. 02.03.2023 / О. Б. Борzych. – 1 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФК – активные формы кислорода
ВКМ – внеклеточный матрикс
ГАГ – гликозаминогликаны
ГК – гиалуриновая кислота
ГКС – глюкокортикостероиды
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ИИИ – индекс инволюционных изменений
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
ММП – матриксные металлопротеазы
НЯ – нежелательное явление
ОНВ – одонуклеотидные вариации
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
ПС – преждевременное старение кожи
РНК – рибонуклеиновая кислота
РУ – регистрационное удостоверение
ФНО – фактор некроза опухоли альфа
ФС – физиологическое старение кожи
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФО – ультрафиолетовое облучение
ASI-R – опросник представлений о внешности
GAIS – Global Aesthetic Improvement Scale (шкала глобального эстетического улучшения)
HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)
PAIS – Patient Aesthetic Improvement Scale (шкала глобального эстетического улучшения)
SIBID – опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела

АННОТАЦИЯ

Диссертационное исследование посвящено изучению инволюционных изменений кожи, разработке принципов диагностики преждевременного старения кожи и выделение групп рисков преждевременного старения кожи, разработке системы персонализированного ведения пациентов с инволюционными изменениями кожи, с учетом рисков нежелательных явлений.

Разработан и обоснован индекс инволюционных изменений кожи лица, который может быть использован для диагностики преждевременного старения кожи, а также разработана методика выделения групп риска, на основании предикторов, пациенток 35-45 лет. Доказано, что пациенты с преждевременным старением кожи имеют высокий риск развития нежелательных явлений после эстетических процедур.

Доказано, что у пациентов с преждевременным старением кожи препараты нативной гиалуроновой кислоты имеют низкую клиническую эффективность при их высокой клинической эффективности у пациентов с физиологическим старением. Также установлено, что для пациентов с преждевременным старением кожи высокой клинической эффективностью обладают препараты на основе коллагена и комплексный препарат на основе гиалуроновой кислоты (содержащий также аминокислоты, витамины, антиоксиданты и минералы).

Установлено, что у пациенток с преждевременным старением кожи более часто регистрируется тревога и депрессия, в свою очередь наличие тревоги и депрессии у пациенток с нормальным и преждевременным старением кожи является фактором, способствующим неудовлетворенности проведенными эстетическими процедурами. На основании проведенного исследования разработана система ведения пациентов с преждевременным старением кожи, позволяющая диагностировать преждевременное старение или риск преждевременного старения кожи, а также осуществлять персонализированное ведение пациентов в эстетической медицине.

Ключевые слова: инволюционные изменения кожи, преждевременное старение кожи, дисплазия соединительной ткани.

SUMMARY

The research is devoted to the study of involutinal skin changes, the development of principles for the diagnosis of premature skin aging and the identification of risk groups of premature skin aging, the development of a personalized management system for patients with involutinal skin changes, taking into account the risks of adverse events.

The index of involutinal changes of the facial skin has been developed and substantiated, which can be used to diagnose premature skin aging, and a method for identifying risk groups based on predictors of 35-45-year-old patients has been developed. It has been proven that patients with premature skin aging have a high risk of developing adverse events after aesthetic procedures.

It has been proved that in patients with premature skin aging, native hyaluronic acid products have low clinical efficacy with their high clinical efficacy in patients with physiological aging. It has also been established that collagen-based product and a complex product based on hyaluronic acid (also containing amino acids, vitamins, antioxidants and minerals) have high clinical efficacy for patients with premature skin aging.

It was found that anxiety and depression are more often registered in patients with premature skin aging, in turn, the presence of anxiety and depression in patients with normal and premature skin aging is a factor contributing to dissatisfaction with the aesthetic procedures performed. Based on the conducted research, a system for managing patients with premature skin aging has been developed, which allows diagnosing premature aging or the risk of premature skin aging, as well as carrying out personalized patient management in aesthetic medicine.

Key words: involutinal skin changes, premature skin aging, connective tissue dysplasia.