

Сочетанное применение трегалозы и ботулинического токсина типа А в программах оздоровления кожи REVITOX

Е.А. Разумовская[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>, razumovskaya@mail.ru

Ренессанс-Косметология; 443001, Россия, Самара, ул. Садовая, д. 199

Резюме

В статье представлен разработанный автором протокол REVITOX, предусматривающий сочетанное применение препаратов REVI (нативная гиалуроновая кислота и трегалоза) и ботулинического токсина типа А (БТА) для лечения розацеа и коррекции возрастных изменений лица. Многочисленные исследования подтверждают, что трегалоза обладает выраженным стабилизирующим эффектом в отношении белков, способствует сохранению целостности клеток, проявляет антиоксидантное и ангиопротекторное действие, а также характеризуется способностью к активации аутофагии. В сочетании с доказанными эффектами гиалуроновой кислоты и БТА данные свойства обеспечивают оптимальные условия функционирования клеточных структур, воздействуя на основные механизмы патогенеза розацеа и способствуя уменьшению выраженности возрастных изменений лица за счет устранения динамических и статических морщин, стимуляции неоколлагеногенеза и улучшения механических свойств дермы. Воздействие на многофакторный процесс формирования морщин, повышение увлажненности и эластичности кожи с помощью протокола REVITOX Beauty способствовало получению гармоничных результатов коррекции возрастных изменений периоральной и периорбитальной области со значительным улучшением качества кожи, подтвержденным результатами 3D-диагностики. У пациентов с розацеа после лечения по программе REVITOX Derma отмечено улучшение состояния кожи лица, заметное уменьшение выраженности эритемы и телеангиэктазий, регресс папулопустулезных элементов, повышение увлажненности и эластичности кожи с отсутствием рецидивов заболевания по результатам последующего наблюдения. Дальнейшие исследования сочетанного применения БТА и REVI позволят изучить возможности использования протоколов при других дерматозах, а также в комбинациях с аппаратными и инъекционными методами эстетической коррекции.

Ключевые слова: трегалоза, гиалуроновая кислота, ботулинический токсин типа А, оздоровление кожи, омоложение кожи, розацеа, сочетанное применение

Для цитирования: Разумовская ЕА. Сочетанное применение трегалозы и ботулинического токсина типа А в программах оздоровления кожи REVITOX. *Медицинский совет*. 2024;18(14):177–185. <https://doi.org/10.21518/ms2024-354>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combination of trehalose and botulinum toxin type A in REVITOX skin treatment protocols

Elena A. Razumovskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>, razumovskaya@mail.ru

Renessans Kosmetologiya; 199, Sadovaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

This article presents the REVITOX protocol, developed by the author, which includes the combination of REVI products (native hyaluronic acid + trehalose) and botulinum toxin type A (BTA) for the treatment of rosacea and correction of age-related changes. A plethora of studies has demonstrated that trehalose, an exceptional stabilizer of proteins, contributes to maintaining cellular integrity, exhibits antioxidant and angioprotective effects, and has been shown to induce autophagy. In combination with the proven effects of hyaluronic acid and BTA, these properties facilitate the optimal environment for cellular structure functioning, influencing the basic mechanisms of rosacea pathogenesis and mitigating the severity of age-related changes through the balanced elimination of dynamic and static rhytides, stimulation of neocollagenesis and improvement of the mechanical properties of the dermis. By targeting the multifactorial processes of facial aging, improving skin hydration and elasticity, the REVITOX Beauty protocol has ensured the balanced rejuvenation of the perioral and periorbital skin, resulting in a significant improvement in skin quality, as confirmed by the results of 3D diagnostics. After 3 treatment sessions of the REVITOX Derma program, the patients showed a general improvement of facial skin, a visible reduction in erythema and telangiectasia severity, regression of papulopustular elements, enhanced skin hydration and elasticity, and no recurrences at the follow-up. Further studies on the combined use of BTA and REVI will investigate the potential for using these protocols in the treatment of other dermatological conditions, including in combination with energy-based devices and beauty injections.

Keywords: trehalose, hyaluronic acid, botulinum toxin type A, skin revitalization, skin rejuvenation, rosacea, combined treatment

For citation: Razumovskaya EA. Combination of trehalose and botulinum toxin type A in REVITOX skin treatment protocols. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):177–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-354>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В течение нескольких десятилетий препараты на основе гиалуроновой кислоты (ГК) уверенно входят в число наиболее популярных средств для инъекционной косметологии¹ [1–3]. Биосовместимость, благоприятный профиль безопасности, низкая степень иммуногенности, а также адаптивные реологические свойства делают ГК одним из самых востребованных средств в арсенале врача-косметолога. Результаты многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают омолаживающий и оздоравливающий эффект ГК, реализуемый за счет ее способности к интенсивному удержанию молекул воды в клетках, стимуляции выработки и организации основных компонентов внеклеточного матрикса – коллагена и эластина, а также восполнению объема мягких тканей [1, 3–5]. Вместе с тем ряд авторов обращают особое внимание на целесообразность комбинирования ГК с другими биологически активными соединениями с целью улучшения ее физико-химических свойств, повышения стабильности и терапевтической эффективности [1, 4, 5].

Особого внимания заслуживают комбинации ГК и трегалозы – стабильного невосстанавливающего дисахарида, в котором две единицы глюкозы связаны α -1,1-гликозидной связью. С момента открытия трегалозы в 1832 г. [6] был накоплен внушительный массив данных, касающихся ее физико-химических свойств, природных источников, методов химического синтеза и перспективных областей практического применения. Установлено, что данный дисахарид, отличаясь крайне высокой стабильностью, способствует сохранению целостности клеток за счет предотвращения денатурации белковых структур и замедления скорости агрегации патогенных белков под воздействием различных стрессовых факторов – высыхания, обезвоживания, тепла, холода, окисления, теплового шока и гипоксии [7, 8]. При этом по сравнению с другим дисахаридом – сахарозой – трегалоза обладает более выраженным стабилизирующим эффектом в отношении белков [9].

Многочисленные исследования подтверждают антиоксидантные свойства трегалозы и ее роль в предупреждении и репарации повреждений клеток и белковых структур активными формами кислорода [6, 8, 10, 11], образующимися в результате действия патологических и физиологических факторов, например, в процессе метаболизма, под действием ультрафиолетового излучения, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов и т. д. В повышенных концентрациях активные формы кислорода вызывают структурные деградации белков и липидов клеточных мембран (фрагментацию пептидных цепей, повреждение белков, модификацию аминокислот и т. д.). Окислительное повреждение компонентов клеток усиливает процесс старения и играет роль в патогенезе воспалительных заболеваний. Трегалоза обеспечивает снижение оксидативного стресса посредством нейтрализации активных форм кислорода и блокирования их взаимодействия с белками и липидами, а также

способствует сохранению антиоксидантной активности фермента супероксиддисмутазы и неферментативного трипептида глутатиона [11]. С помощью трегалозы, инкапсулированной в липосомы, удалось достичь выраженного снижения повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) кератиноцитов человека после воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения средневолнового диапазона (УФ-В), способного вызывать окислительное карбонилирование белков. По сравнению с другими антиоксидантами (карнозином, эрготионином, аскорбиновой кислотой и α -токоферолом) применение трегалозы способствовало более выраженному ингибированию карбонилирования белков и других маркеров окислительного повреждения ДНК [12].

Не менее значимой с точки зрения терапевтического потенциала трегалозы представляется ее способность к активации аутофагии – механизма утилизации поврежденных структур, белковых агрегантов и продуктов обмена с целью обеспечения контроля синтеза, дифференцировки и трансформации клеток, поддержания метаболического гомеостаза и регуляции иммунных процессов. Выявлено два сигнальных пути, посредством которых трегалоза активирует аутофагические процессы: блокирование транспорта глюкозы и фруктозы с активацией Unc-51-подобной киназы 1, инициирующей аутофагию, и активация фактора транскрипции EB (transcription factor EB, TFEB), основного белка, регулирующего процессы биосинтеза лизосом и генов аутофагии [13, 14]. Установлено, что повышение уровня маркеров аутофагии сопровождается ингибированием матриксных металлопротеиназ, которые способны вызывать разрушение компонентов внеклеточного матрикса [15].

В ряде исследований был подтвержден ангиопротекторный эффект трегалозы, которая посредством ингибирования оксидативного стресса и воспаления в сосудах оказывает мощное протективное действие при возрастном нарушении функций артерий. Так, данный дисахарид позволил улучшить показатели эндотелий-зависимой вазодилатации посредством повышения доступности оксида азота и чувствительности гладких мышц стенок артерий как в модели сосудистой дисфункции на животных, так и у добровольцев среднего и пожилого возраста [16, 17]. Вырабатываемая под действием оксида азота гуанилатциклаза катализирует синтез циклического гуанозинмонофосфата, который вызывает расслабление гладких мышц, расширение кровеносных сосудов и улучшение кровоснабжения.

Представленные выше преимущества трегалозы были реализованы при разработке линейки препаратов на основе высокомолекулярной ГК и трегалозы: Гиалуроновый гель РевИ (Revi) стерильный по ТУ 9398-002-85699409-2009, варианты исполнения: РЕВИ (REVI) 1,0%, РЕВИ Стайл (REVI Style) 1,0 %, РЕВИ Силк (REVI Silk) 1,2 %, РЕВИ Стронг (REVI Strong) 1,5 % (ПУ № ФСР 2010/08694 от 15.12.2022 г., ООО «ПРАЙМ ЭСТЕТИК», Россия). Благодаря синергизму данных компонентов, препараты REVI позволяют усилить защитные и репаративные свойства клеток за счет стабилизации клеточных мембран и обеспечения благоприятных условий функционирования клеток. Комплексное действие препаратов REVI открывает возможности для их успешного применения у пациентов с дерматологическими заболеваниями,

¹ International Society of Aesthetic Plastic Surgery. 2023. ISAPS International Survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2023. Available at: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/reports-and-press-releases/global-survey-2023-full-report-and-press-releases/>.

например с розацеа – хроническим дерматозом, сопровождающимся расширением сосудов и усилением кровотока в области поражения, неоваскуляризацией, увеличением проницаемости сосудов, трансэпидермальной потерей влаги и активацией медиаторов воспаления [18]. Противовоспалительные свойства ГК, ее способность к накоплению влаги в клетках наряду с антиоксидантным и ангиопротекторным действием трегалозы позволяют воздействовать на основные механизмы патогенеза розацеа: сосудистые и иммунные нарушения, оксидативный стресс и другие [18–20]. Предусмотренные клиническими рекомендациями [21] методы лечения розацеа с применением топических средств зачастую не дают ожидаемого результата, а прием системных препаратов сопряжен с риском развития побочных эффектов, что определяет целесообразность разработки новых подходов. Например, в ряде исследований была подтверждена эффективность ботулинического токсина типа А (БТА) [20, 22–29]. Благодаря способности регулировать нейротрансмиттеры, снижать дегрануляцию тучных клеток и выработку матриксных металлопротеиназ в фибробластах, а также блокировать высвобождение из периферических нервов ацетилхолина, обладающего сосудорасширяющим действием, БТА способствует уменьшению выраженности эритемы, телеангиэктазий, регрессу папулопустулезных элементов, трансэпидермальной потери влаги, обладая благоприятным профилем безопасности [18, 20, 30]. Высокая эффективность БТА и большой терапевтический потенциал препаратов REVI позволяют говорить о перспективности разработки протоколов комбинированного применения данных методов для терапии розацеа.

Возможности сочетанного применения REVI и БТА в программах оздоровления кожи не ограничены розацеа.

● **Рисунок 1.** Пациентка И. 50 лет, эритемато-телеангиэктатический подтип розацеа, до лечения

● **Figure 1.** 50-year-old female patient, erythematous-teleangiectatic rosacea, before treatment



● **Рисунок 2.** Разрешение эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа после 3 процедур лечения по протоколу REVITOX Derma

● **Figure 2.** Erythematous-teleangiectatic rosacea resolved after 3 sessions of REVITOX Derma treatment



Ингибируя высвобождение нейротрансмиттеров в пространство между мембранами синапсов, БТА вызывает временное расслабление мимических мышц и способствует коррекции морщин, формирующихся вследствие повышенной мышечной активности [31, 32]. С учетом многофакторного процесса формирования морщин благоприятное влияние ГК, трегалозы и БТА на возрастные изменения определяют целесообразность их комбинированного использования.

В настоящей статье представлен разработанный автором протокол REVITOX, включающий сочетанное применение REVI и БТА для лечения розацеа и коррекции возрастных изменений.

ЛЕЧЕНИЕ РОЗАЦЕА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА REVITOX DERMA

Пациентка И. 50 лет (рис. 1) обратилась в клинику с жалобами на покраснение кожи лица в области щек, боковых поверхностей носа и периоральной зоне, сопровождающееся сухостью и шелушением. По результатам клинического осмотра были поставлены диагнозы эритемато-телеангиэктатического подтипа розацеа и периорального дерматита. Со слов пациентки, ранее получала ивермектин и процедуры фотодинамической терапии. В период до начала курса лечения топические средства не использовала. В ходе 3D-диагностики кожи была выявлена гиперемия в области лба, носа, щек и нижней трети лица с выраженным снижением эластичности и увлажненности кожи.

Для лечения данной пациентки была выбрана схема лечения в соответствии с протоколом REVITOX Derma, предусматривающим 3 процедуры внутрикожного введения REVI Silk (ГК 1,2%, трегалоза 0,025%). Во время второй процедуры REVI Silk применялся в комбинации с БТА (abobotulinumtoxinA). 500 ЕД БТА разводили 7,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций и вводили внутрикожно в дозе 2 ЕД на каждую точку. Интервал между процедурами составлял 1 мес. На протяжении курса лечения пациентка не получала системную терапию. Через 1 мес. после 3-й процедуры введения REVI Silk наблюдалось общее улучшение состояния кожи лица, заметное снижение выраженности эритемы наряду с улучшением увлажненности и эластичности кожи (рис. 2). При последующем наблюдении в течение 4 мес. отмечено отсутствие рецидивов заболеваний.

Пациентка О. 37 лет (рис. 3) в течение 5 лет страдает папулопустулезным подтипом розацеа. Работает видеооператором, вследствие чего подвержена

гипертермии. Ранее назначалась местная и системная терапия без продолжительного эффекта. На момент осмотра наблюдались гиперемия и папулопустулезные высыпания в средней и нижней третях лица. Субъективно отмечала жжение и покалывание в области эритемы. По результатам осмотра и на основе анамнеза поставлен диагноз папулопустулезного подтипа розацеа среднетяжелого течения. 3D-диагностика состояния кожи выявила гиперемии лица, наиболее выраженную в области носа и щек, а также недостаточную увлажненность верхней и средней третей лица. Проведено лечение по протоколу REVITOX Derma, включающему 2 процедуры внутрикожного введения REVI Silk в сочетании с БТА (abobotulinumtoxinA) во время второй процедуры с последующим введением REVI Strong (ГК 1,5%, трегалоза 0,03%). На протяжении лечения пациентка не получала системную терапию. Повторная диагностика кожи лица через 1 мес. после лечения выявила улучшение состояния дермы с повышением увлажненности и уменьшением гиперемии кожи (рис. 4). При последующем наблюдении в течение 6 мес. отмечено отсутствие рецидивов заболевания.

КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА REVITOX BEAUTY

Пациентка И. 36 лет обратилась в клинику с целью коррекции возрастных изменений кожи лица (рис. 5). С учетом выраженности динамических морщин и недостаточной увлажненности кожи по результатам осмотра и 3D-диагностики кожи было принято решение о проведении коррекции по протоколу REVITOX Beauty. Протокол предусматривает проведение одной процедуры сочетанного введения REVI 1% (ГК 1%, трегалоза 0,02%) и БТА (abobotulinumtoxinA 16 ЕД с каждой стороны) с последующим введением REVI 1% 2 раза с интервалом 1 мес. Введение БТА в латеральной части круговой мышцы глаза обеспечило коррекцию мимических морщин периорбитальной области («гусиных лапок»). Применение REVI 1% в составе протокола REVITOX Beauty позволило улучшить качество кожи и повысить увлажненность зоны вокруг глаз (рис. 6).

При проведении ботулинотерапии в периорбитальной области следует помнить, что хемоденервация круговой мышцы глаза, выполняющей лимфодренажную функцию, сопровождается риском отека, усугубляющимся введением ГК и трегалозы, обладающими способностью к притягиванию молекул воды. В связи с этим коррекция возрастных изменений в периорбитальной области по программе REVITOX Beauty не рекомендована пациентам со склонностью к отекам, выраженными малярными жировыми

● **Рисунок 3.** Пациентка О. 37 лет, папулопустулезный подтип розацеа, до лечения

● **Figure 3.** 37-year-old female patient, papulopustular rosacea, before treatment



● **Рисунок 4.** Улучшение состояния кожи у пациентки О. через 1 мес. после курса лечения по протоколу REVITOX Derma

● **Figure 4.** Skin condition improvement, 1 month after REVITOX Derma treatment



пакетами, избыточным количеством кожи нижних век и большими объемами филлеров в средней трети лица.

Встречается клиническая ситуация, в которой вследствие возрастного ухудшения капиллярного кровообращения и лимфодренажной функции, разрушения волокон коллагена и эластина статические морщины формируются на фоне выраженного снижения тургора кожи. В этом случае целесообразным является исключение БТА из схемы коррекции и применение протокола только на основе препарата REVI 1%. Например, 3 введения REVI 1% с интервалом 3–4 нед. у пациентки А. 49 лет с низким качеством кожи лица и склонностью к отекам способствовали повышению эластичности и увлажненности кожи, а также снижению выраженности статических морщин (рис. 7).

Пациентка Т. 36 лет обратилась в клинику с жалобами на дряблость и сухость кожи лица. Коррекция препаратом REVI 1% по аналогичной схеме способствовала улучшению качества кожи, уменьшению отека и выраженности гиперпигментации кожи периорбитальной области (рис. 8).

● **Рисунок 5.** Пациентка И. 36 лет до коррекции возрастных изменений кожи периорбитальной области по протоколу REVITOX Beauty

● **Figure 5.** 36-year-old female patient before REVITOX Beauty treatment of periorbital skin ageing



● **Рисунок 6.** Результаты коррекции возрастных изменений кожи периорбитальной области по протоколу REVITOX Beauty

● **Figure 6.** Periorbital area after the REVITOX Beauty treatment



● **Рисунок 7.** Пациентка А. 49 лет до и после 3 процедур коррекции REVI 1%

● **Figure 7.** 49-year-old female patient before and after 3 sessions of REVI 1% treatment



● **Рисунок 8.** Пациентка Т. 36 лет до и после коррекции кожи периорбитальной области препаратом REVI 1%

● **Figure 8.** 36-year-old female patient before and after periorbital skin rejuvenation with REVI 1%



КОРРЕКЦИЯ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕРИОРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТОКОЛА REVITOX BEAUTY

Коррекция губ по протоколу REVITOX Beauty была проведена у 10 пациентов с инволюционными изменениями периоральной области. Применение протокола способствует устранению сухости и шелушения красной каймы губ. Протокол включает введение REVI Style (ГК 1%, трегалоза 0,015%) 1 мл и БТА (abobotulinumtoxinA 4–6 ЕД). Преобладание статической или динамической составляющих в формировании периоральных морщин можно определить как эстетический диссонанс. В случаях, когда основной причиной формирования периоральных морщин является мимическая активность (у более молодых пациентов) требуется 2-этапная коррекция с введением REVI Style (1 мл) и БТА (abobotulinumtoxinA 4–6 ЕД) на первом этапе и REVI Style (1 мл) на втором и третьем этапах (рис. 9).

Если формирование периоральных морщин обусловлено в первую очередь качеством кожи, то при статических морщинах (у возрастных пациентов) коррекция может включать только введение REVI Style в 3 этапа с возможным применением БТА на 2-м или 3-м этапах (рис. 10).

За счет устранения морщин, повышения увлажненности и улучшения качества кожи после применения протокола REVITOX Beauty удалось получить гармоничные

● **Рисунок 9.** Коррекция возрастных изменений в периоральной области по протоколу REVITOX Beauty при выраженной динамической составляющей в формировании морщин
 ● **Figure 9.** REVITOX Beauty protocol of perioral skin rejuvenation (significant dynamic wrinkles)



● **Рисунок 10.** Коррекция возрастных изменений в периоральной области по протоколу REVITOX Beauty при выраженной статической составляющей
 ● **Figure 10.** REVITOX Beauty protocol of perioral skin rejuvenation (significant static wrinkles)



● **Рисунок 11.** Гармоничные результаты коррекции возрастных изменений периоральной области без аугментации губ
 ● **Figure 11.** Balanced perioral skin rejuvenation without lip augmentation



результаты коррекции возрастных изменений периоральной области, которые отвечают запросу пациентов, предпочитающих устранение возрастных изменений без аугментации губ (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Утвержденные клинические рекомендации [21] предусматривают различные методы лечения розацеа, включающие как системную терапию (антибактериальные препараты, препараты группы 5-нитроимидазолов, системные ретиноиды, ангиостабилизирующие средства), так и наружные средства (метронидазол, азелаиновая кислота, антибактериальные препараты, топические ингибиторы кальциневрина, бензоилпероксид, топические ретиноиды). Однако при лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа представленные методы не всегда оказываются эффективными. Например, при изучении эффективности наружного применения метронидазола при эритемато-телеангиэктатическом и папулопустулезном

подтипах розацеа только у 17% пациентов отмечалось полное устранение воспалительных проявлений. Полное разрешение эритемы и телеангиэктазий было зарегистрировано у 50 и 38% субъектов соответственно [33]. М. Berg и D. W. Edström пришли к выводу о недостаточной эффективности импульсного лазера на красителях при лечении папулопустулезного подтипа заболевания [34].

Клинические примеры, представленные в настоящей работе, наглядно демонстрируют высокую терапевтическую эффективность протоколов REVITOX при лечении розацеа и коррекции инволюционных изменений, обусловленную синергетическим действием трегалозы и БТА. У пациентов с розацеа после 3 процедур лечения по программе REVITOX Derma (REVI Silk, далее REVI Silk и БТА, далее REVI Silk) отмечено общее улучшение состояния кожи лица, заметное снижение выраженности эритемы, повышение увлажненности и эластичности кожи с отсутствием рецидивов заболевания по результатам последующего наблюдения. Основными патогенетическими механизмами розацеа считаются сосудистые

нарушения, воспаление, иммунные нарушения и оксидативный стресс [18–20]. REVI Silk содержит трегалозу, обладающую противовоспалительным, ангиопротекторным и антиоксидантным действием, поэтому применение препарата представляется перспективным направлением в лечении данного заболевания, что подтверждается результатами исследований. Так, у 56 пациентов с эритематозно-телеангиоэктатическим и папулопустулезным подтипами розацеа введение REVI Silk после лечения ивермектином (крем 1%, в течение 2 нед.) и импульсным лазером на красителях позволило обеспечить более выраженное уменьшение выраженности симптомов заболевания и более длительную ремиссию по сравнению с лечением без применения препарата на основе ГК и трегалозы. Будучи сильным антиоксидантом, трегалоза обеспечивает надежную защиту эндотелия сосудов от последствий перекисного окисления липидов: повреждения сосудистой стенки, разрушения клеточных мембран эритроцитов, снижения вязкоэластических свойств мембран эндотелия, а также их структурной и функциональной дестабилизации [35]. В другом исследовании трегалоза способствовала уменьшению выраженности воспалительной реакции, предупреждала развитие перекисного окисления липидов в мышинных макрофагах, а также устраняла спазм сосудов на модели субарахноидального кровотечения посредством ингибирования выработки эндотелина-1 [36]. Кроме того, трегалоза проявила себя в качестве индуктора аутофагии в клетках роговицы человека и способствовала снижению стресс-опосредованной экспрессии провоспалительных цитокинов [37].

БТА со своей стороны ингибирует высвобождение ацетилхолина, предотвращая расширение кровеносных сосудов дермы. Кроме того, ботулинический токсин обладает способностью модулировать активацию нейропептидов, среди которых вазоактивный интестинальный полипептид, играющий не менее важную роль в вазодилатации, чем ацетилхолин [26, 27]. На животной модели розацеа было доказано, что в основе противовоспалительного действия БТА лежит его способность подавлять экспрессию биомаркеров розацеа и дегрануляцию тучных клеток, играющих роль в развитии эритематозных и воспалительных проявлений заболевания [30]. В одном из клинических исследований БТА способствовал не только статистически значимому снижению выраженности эритемы ($p < 0,01$ через 4 и 8 нед.), но и повышению увлажненности кожи ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем [26].

Эффективность трегалозы и БТА в коррекции возрастных изменений лица также подтверждена результатами исследований. Так, после 2 процедур введения REVI Strong с интервалом 1 мес. 20 женщинам (средний возраст $45,1 \pm 7,3$ года) было отмечено положительное влияние препарата на клинические признаки старения с повышением упругости кожи, снижением выраженности морщин и увеличением плотности дермы по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) [38]. В исследовании Е.А. Чайковской и др. после коррекции возрастных

изменений препаратом на основе трегалозы и ГК (3 внутривенных инъекции с интервалом в 30 ± 7 дней) показателем удовлетворенности состоянием кожи (общая оценка по шкале удовлетворенности состоянием кожи FACE-Q Satisfaction With Skin) у пациентов со 2–3-й стадиями фотостарения по Глогау увеличился на 46,89% ($p = 0,001$) [39]. Авторы другого исследования также пришли к выводу о положительном влиянии препаратов REVI на увлажненность и эластичность кожи у пациентов с признаками фотостарения и возрастных изменений кожи вокруг глаз [40]. После курсового применения REVI Silk и REVI 1% (по 3 процедуры с интервалом 1 мес.) было отмечено статистически значимое повышение показателей увлажненности и эластичности кожи по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Препараты REVI обеспечивают эффективную коррекцию возрастных изменений кожи, улучшение ее микрорельефа и повышение тонуса за счет дополнительного увлажнения и предотвращения последствий оксидативного стресса. Происходит нейтрализация свободных радикалов, ингибирование процессов перекисного окисления липидов, обеспечение лимфодренажной функции и повышение микроциркуляции [35]. Повышение выработки компонентов внеклеточного матрикса способствует улучшению механических свойств дермы. Образуя межмолекулярные связи с молекулами ГК, трегалоза обеспечивает упорядочивание структуры геля и стабилизации нативной ГК, которая не подвергается сшиванию. Таким образом, трегалоза стабилизирует ГК, способствуя замедлению ее биodeградации и обеспечивая сохранение терапевтического эффекта до 6 мес. [38].

ВЫВОДЫ

Протоколы REVITOX, предусматривающие сочетанное применение БТА и препаратов REVI на основе нативной высокомолекулярной ГК и трегалозы, обеспечивают реализацию комплексного подхода к лечению дерматозов и коррекции возрастных изменений. У пациентов с розацеа применение протокола REVITOX Derma способствовало снижению выраженности эритемы и улучшению состояния кожи с повышением ее увлажненности и эластичности.

Использование протокола REVITOX Beauty позволяло уменьшить выраженность возрастных изменений лица за счет гармоничного устранения динамических и статических морщин, стимуляции неоколлагеногенеза и улучшения механических свойств дермы. 3D-диагностика подтверждает, что сочетание БТА и REVI способствует повышению увлажненности, улучшению микрорельефа и эластичности кожи.

Дальнейшие исследования сочетанного применения БТА и REVI позволят изучить возможности использования протоколов при других дерматозах, а также в комбинациях с аппаратными и инъекционными методами эстетической коррекции.



Поступила / Received 17.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2024
Принята в печать / Accepted 21.06.2024

Список литературы / References

- Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, Loghin F. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021;26(15):4429. <https://doi.org/10.3390/molecules26154429>.
- Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, Cappello AR, Fiermonte G, Dolce V, Capobianco L. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10296. <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>.
- Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol*. 2018;120(Pt B):1682–1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>.
- Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11(10):1518. <https://doi.org/10.3390/biom11101518>.
- Faniani F, Deutsch JJ, Bousquet MT, Boissic S, Andre P, Catoni I et al. A hyaluronic acid-based micro-filler improves superficial wrinkles and skin quality: a randomized prospective controlled multicenter study. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2216323. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2216323>.
- Феофилова ЕП, Усов АИ, Мысякина ИС, Кочкина ГА. Трегалоза: особенности химического строения, биологические функции и практическое значение. *Микробиология*. 2014;83(3):271–283. <https://doi.org/10.7868/S0026365614020074>.
- Феофилова ЕП, Усов АИ, Мысякина ИС, Кочкина ГА. Трегалоза: Chemical Structure, Biological Functions and Practical Value. *Микробиология*. 2014;83(3):271–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0026365614020074>.
- Хорошинина ЛП. Трегалоза – дисахарид, сохраняющий жизнь. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):139–147. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1877>.
- Khoroshinina LP. Trehalose is a Life-Saving Sugar. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):139–147. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1877>.
- Jain NK, Roy I. Effect of trehalose on protein structure. *Protein Sci*. 2009;18(1):24–36. <https://doi.org/10.1002/pro.3>.
- Ahlgren K, Olsson C, Ermilova I, Swenson J. New insights into the protein stabilizing effects of trehalose by comparing with sucrose. *Phys Chem Chem Phys*. 2023;25(32):21215–21226. <https://doi.org/10.1039/D3CP02639F>.
- Kuczyńska-Wiśnik D, Stojowska-Swedrzyńska K, Laskowska E. Intracellular Protective Functions and Therapeutic Potential of Trehalose. *Molecules*. 2024;29(9):2088. <https://doi.org/10.3390/molecules29092088>.
- Benaroudj N, Lee DH, Goldberg AL. Trehalose Accumulation during Cellular Stress Protects Cells and Cellular Proteins from Damage by Oxygen Radicals. *J Biol Chem*. 2001;276(26):24261–24267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101487200>.
- Emanuele E, Bertona M, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Lucia A. Protective effect of trehalose-loaded liposomes against UVB-induced photodamage in human keratinocytes. *Biomed Rep*. 2014;2(5):755–759. <https://doi.org/10.5892/br.2014.310>.
- Maruf A, Milewska M, Varga M, Wandzik I. Trehalose-Bearing Carriers to Target Impaired Autophagy and Protein Aggregation Diseases. *J Med Chem*. 2023;66(23):15613–15628. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01442>.
- Xiao B, Huang H, Li L, Hou L, Yao D, Mo B. Trehalose inhibits proliferation while activates apoptosis and autophagy in rat airway smooth muscle cells. *Acta Histochem*. 2021;123(8):151810. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151810>.
- Li L, Chen H, Chen X, Chen S, Gu H. Trehalose Protects Keratinocytes against Ultraviolet B Radiation by Activating Autophagy via Regulating TIMP3 and ATG9A. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9366494. <https://doi.org/10.1155/2022/9366494>.
- Kaplon RE, Hill SD, Bispham NZ, Santos-Parker JR, Nowlan MJ, Snyder LL et al. Oral trehalose supplementation improves resistance artery endothelial function in healthy middle-aged and older adults. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(6):1167–1183. <https://doi.org/10.18632/aging.100962>.
- LaRocca TJ, Henson GD, Thorburn A, Sindler AL, Pierce GL, Seals DR. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *J Physiol*. 2012;590(14):3305–3316. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.229690>.
- Chen C, Wang P, Zhang L, Liu X, Zhang H, Cao Y, Wang X, Zeng Q. Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates. *Biomedicines*. 2023;11(8):2153. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082153>.
- Дрожжина МБ, Бобро ВА. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):90–97. <https://doi.org/10.25208/vdv1310>.
- Drozhzhina MB, Bobro VA. Mechanisms of rosacea pathogenesis. A phenotypic approach to therapeutic tactics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):90–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv1310>.
- Alsaati AA, Alsaadoun D, Kinkar LI, Alkhamis RS, Ahmed WA, Almathami AH. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(12):e51304. <https://doi.org/10.7759/cureus.51304>.
- Кубанов АА, Аравийская ЕР, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Махакова ЮБ, Ласеев ДИ. Розацеа: клинические рекомендации. М.; 2020. 34 с. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>.
- He G, Yang Q, Wu J, Huang Y, Zheng H, Cheng H. Treating rosacea with botulinum toxin: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):44–61. <https://doi.org/10.1111/jocd.15962>.
- Al-Niaimi F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin TYPE-A in the treatment of rosacea-associated erythema and flushing. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13976. <https://doi.org/10.1111/dth.13976>.
- Friedman O, Koren A, Niv R, Mehrabi JN, Artzi O. The toxic edge – A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg Med*. 2019;51(4):325–331. <https://doi.org/10.1002/lsm.23023>.
- Katoch S, Barua T, Barua K. Role of botulinum toxin in the management of topical corticosteroid induced rosacea like dermatitis: A case report. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(3):395–397. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_495_21.
- Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol Surg*. 2019;45(9):1155–1162. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001819>.
- Lewandowski M, Świerczewska Z, Barańska-Rybak W. Off-Label Use of Botulinum Toxin in Dermatology – Current State of the Art. *Molecules*. 2022;27(10):3143. <https://doi.org/10.3390/molecules27103143>.
- Luque A, Rojas AP, Ortiz-Florez A, Perez-Bernal J. Botulinum Toxin: An Effective Treatment for Flushing and Persistent Erythema in Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(3):42–45. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8021409/>.
- Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Use of Botulinum Toxin in Treating Rosacea: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:407–417. <https://doi.org/10.2147/CCID.S307013>.
- Choi JE, Werbel T, Wang Z, Wu CC, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci*. 2019;93(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.12.004>.
- Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):459–471. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2016.03.003>.
- Carruthers JDA, Glogau RG, Blitzer A. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type A, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies – consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(5 Suppl):5S–30S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31816de8d0>.
- Tirnaksiz F, Kayaş A, Çelebi N, Adışen E, Erel A. Preparation and Evaluation of Topical Microemulsion System Containing Metronidazole for Remission in Rosacea. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2012;60(5):583–592. <https://doi.org/10.1248/cpb.60.583>.
- Berg M, Edström DW. Flashlamp pulsed dye laser (FPDL) did not cure papulopustular rosacea. *Lasers Surg Med*. 2004;34(3):266–268. <https://doi.org/10.1002/lsm.10254>.
- Чеботарева ЮЮ, Тонакян БМ, Привалова ЕГ. Сочетанный протокол лечения розацеа с использованием импульсного лазера на красителях и дермального биорепааранта с трегалозой. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(5):616–624. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322051616>.
- Chebotareva YuYu, Tonakanyan BM, Privalova EG. Combined rosacea treatment protocol using a pulsed dye laser and a dermal bioreparant with trehalose. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2023;22(5):616–624. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202322051616>.
- Echigo R, Shimohata N, Karatsu K, Yano F, Kayasuga-Kariya Y, Fujisawa A et al. Trehalose treatment suppresses inflammation, oxidative stress, and vasospasm induced by experimental subarachnoid hemorrhage. *J Transl Med*. 2012;10(1):80. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-80>.
- Panigrahi T, Shivakumar S, Shetty R, D'souza S, Nelson EJR, Sethu S, Jayabalan N, Ghosh A. Trehalose augments autophagy to mitigate stress induced inflammation in human corneal cells. *Ocul Surf*. 2019;17(4):699–713. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.08.004>.
- Королькова ТН, Амбарцумян ЛЛ, Шепилова ИА. Роль трегалозы в продолжительности клинического эффекта биоревитализантов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(2):240. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021240>.
- Korolkova TN, Ambartsumyan LL, Shepilova IA. The role of trehalose in the duration of the clinical effect of biorevitalizants. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(2):240–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019021240>.
- Чайковская ЕА, Родина ЮА, Мантурова НЕ, Стенько АГ. Оценка пациентами эффективности курса процедур биоревитализации кожи лица: проспективное исследование. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023;4(4):93–100. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304193>.

Chaikovskaya EA, Rodina YuA, Manturova NE, Stenko AG. Patient assessment of effectiveness of facial skin biorevitalization procedures: a prospective study. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2023;(4):93–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202304193>.
40. Кислицына АИ, Наумчик ГА. Интрадермальные инъекции препаратов с трегалозой с целью улучшения качества кожи: результаты

клинических наблюдений. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(3):361–367. <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031361>.
Kislitsyna AI, Naumchik GA. Intradermal injections of trehalose products to improve skin quality: clinical findings. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(3):361–367. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202221031361>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Разумовская Елена Александровна, врач-косметолог, пластический хирург, главный врач, Ренессанс-Косметология; 443001, Россия, Самара, ул. Садовая, д. 199; razumovskaya@mail.ru

Information about the author:

Elena A. Razumovskaya, Aesthetic Physician, Plastic Surgeon, Medical Director, Renaissance Kosmetologiya; 199, Sadovaya St., Samara, 443001, Russia; razumovskaya@mail.ru