

Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при инволюционных изменениях кожи: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка

Е.А. Разумовская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>, razumovskaya@mail.ru

О.М. Капулер², <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>, olga_kapuler@icloud.com

С.В. Мураков^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>, Stanislav@doctor.com

А.М. Главнова⁴, <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>, stepanicheva.anastasia@yandex.ru

¹ Ренессанс-Косметология; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н

² Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37

³ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

⁴ Лотос 288; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1

Резюме

Введение. Применение поли-L-молочной кислоты (PLLA) оказывает многофакторное воздействие на инволюционные изменения кожи, способствуя увеличению содержания основных структурных элементов внеклеточного матрикса. Высокомолекулярная гиалуроновая кислота (ГК) обладает способностью к обеспечению высокого уровня увлажненности кожи и ингибированию выработки матриксных металлопротеиназ. Сочетание PLLA и ГК представляется перспективным с учетом синергизма их действия.

Цель. Оценить эффективность и безопасность гибридного протокола одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК при инволюционных изменениях кожи с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологической диагностики.

Материалы и методы. PLLA в стандартном разведении вводили на глубину 3–4 мм в области передней брюшной стенки 6 здоровым женщинам с последующим внутрикожным введением ГК на глубину 2–3 мм. Эффективность и безопасность оценивали через 24 ч и 6 нед. на основе визуального осмотра, фотодокументирования, УЗИ и гистологического исследования.

Результаты. Через 6 нед. после процедуры наблюдалось уплотнение и выравнивание рельефа кожи. По результатам УЗИ выявлены зоны различной акустической плотности, свидетельствующие о постепенном увеличении плотности соединительнотканых структур. Повышение эхогенности свидетельствовало о структурной перестройке и увеличении количества соединительнотканых компонентов. Гистологическое исследование биоптатов подтвердило активный процесс реструктуризации более плотной сети коллагеновых волокон на уровне дермы и подкожной жировой клетчатки.

Выводы. Разработанный гибридный протокол характеризовался благоприятным профилем клинической эффективности и безопасности на фоне гистологически и сонографически подтвержденной структурной реорганизации соединительной ткани с накоплением коллагеновых волокон на уровнях дермы и подкожной жировой клетчатки.

Ключевые слова: поли-L-молочная кислота, гиалуроновая кислота, УЗИ, гистологическое исследование, эстетическая медицина, косметология

Для цитирования: Разумовская ЕА, Капулер ОМ, Мураков СВ, Главнова АМ. Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты при инволюционных изменениях кожи: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка. *Медицинский совет.* 2025;19(2):125–134. <https://doi.org/10.21518/ms2025-087>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hybrid one session treatment with poly-L-lactic acid and high-molecular weight hyaluronic acid for skin rejuvenation: Clinical, ultrasound and histological assessment

Elena A. Razumovskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7879-6625>, razumovskaya@mail.ru

Olga M. Kapuler², <https://orcid.org/0000-0001-5714-5495>, olga_kapuler@icloud.com

Stanislav V. Murakov^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0003-4330-2570>, Stanislav@doctor.com

Anastasia M. Glavnova⁴, <https://orcid.org/0009-0008-6734-1674>, stepanicheva.anastasia@yandex.ru

¹ Rennans Kosmetologiya; 106n, Novo-Sadovaya, Samara, 443068, Russia

² Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37 Komsomolskaya St., Ufa, 450037, Russia

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia

⁴ Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia

Abstract

Introduction. Poly-L-lactic acid (PLLA) has a multifactorial effect on skin aging. It stimulates extracellular matrix components synthesis. High-molecular weight hyaluronic acid (HA) offers the advantage of maintaining optimal skin hydration and inhibiting matrix metalloproteinases. The combination of these agents appears to be promising, as evidenced by the synergistic effect observed in their actions.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a hybrid one session treatment with PLLA and high-molecular weight HA for skin rejuvenation using both ultrasound (US) and histological diagnosis.

Materials and methods. Reconstituted PLLA was injected to a depth of 3–4 mm into the anterior abdominal wall in six healthy females. Intradermal injections of HA were conducted to a depth of 2–3 mm. The efficacy of the injection treatments was assessed after 24 hours and 6 weeks based on visual assessment, photography, US, and histologic examination.

Results. Six weeks after the treatment, the clinical signs included skin thickening and visual smoothing of the skin relief. Ultrasound results demonstrated zones of varying acoustic density, indicative of a gradual increase in connective tissue density. Areas of hyper-echogenic density indicated structural reorganization and an increase in the number of connective tissue components. Histological examination of biopsy specimens confirmed active connective tissue restructuring. A comparison with the pre-treatment histology confirmed the formation of a denser network of collagen fibers at the level of dermis and subcutaneous adipose tissue.

Conclusions. The developed hybrid protocol was characterized by a favorable clinical efficacy and safety profile. These results were confirmed by histology and US, and were characterized by structural reorganization of connective tissue, with an accumulation of collagen fibers in the dermis and subcutaneous fat.

Keywords: poly-L-lactic acid, hyaluronic acid, ultrasound, histological examination, esthetic medicine, cosmetology

For citation: Razumovskaya EA, Kapuler OM, Murakov SV, Glavnova AM. Hybrid one session treatment with poly-L-lactic acid and high-molecular weight hyaluronic acid for skin rejuvenation: clinical, ultrasound and histological assessment. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(2):125–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-087>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инъекционная коррекция представляет собой одно из наиболее популярных и быстро развивающихся направлений эстетической медицины, ориентированных на устранение возрастных изменений и бютификацию. С момента появления на рынке первых препаратов было проведено значительное усовершенствование их составов и методов введения, что позволило повысить эффективность и безопасность процедур, а также расширить спектр применения препаратов, обеспечивая получение естественных результатов и сводя к минимуму риск осложнений. Основные задачи инъекционной косметологии заключаются не только в устранении внешних дефектов, но и в повышении качества жизни пациентов, укреплении уверенности в себе и улучшении психоэмоционального состояния.

Среди инъекционных имплантатов лидирующие позиции по количеству выполняемых процедур занимает гиалуроновая кислота (ГК), за которой следуют стимуляторы синтеза коллагена, например поли-L-молочная кислота (Poly-L-Lactic Acid, PLLA)¹. Являясь основным полисахаридным компонентом внеклеточного матрикса, ГК играет важную роль в организации микроархитектуры тканей. За счет взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности ГК обеспечивает регуляцию клеточных функций и активацию внутриклеточной передачи сигналов,

участвующих в процессах морфогенеза [1]. Помимо аугментации мягких тканей и увлажнения кожи, ГК, как свидетельствуют результаты гистологических исследований, способствует повышению экспрессии трансформирующего фактора роста бета (Transforming Growth Factor β , TGF- β), основного регулятора синтеза коллагена, эластина, протеогликанов, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса [2, 3]. В частности, механизм регуляции процесса неоколлагеногенеза в фибробластах реализуется посредством сигнального пути TGF- β , опосредованного транскрипционными модуляторами SMAD (Small Mothers Against Decapentaplegic Homolog), играющими существенную роль в процессах клеточного роста, апоптоза и морфогенеза [4]. При исследовании надосадочной жидкости культивированных дермальных фибробластов человека установлено, что концентрация TGF- β 1 статистически значимо коррелирует с уровнем коллагена I типа [5]. Кроме того, подтверждена способность ГК к ингибированию выработки матриксных металлопротеиназ (Matrix Metalloproteinase, MMP), в частности MMP-1, которая активируется в процессе старения, являясь одним из основных факторов возрастной деградации коллагеновых волокон [3, 6].

Коллаген-стимулирующий эффект PLLA реализуется за счет опосредованного провоспалительными цитокинами (IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа – TNF- α) субклинического воспалительного ответа на микросферы препарата, распознаваемые иммунной системой как

¹ Global Survey 2023: Full Report and Press Releases. Available at: <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/global-statistics/global-survey-2023-full-report-and-press-releases>.

инородное тело. Данный воспалительный ответ, характеризующийся увеличением экспрессии IL-10, включает повышение выработки TGF- β за счет макрофагов M2, активацию фибробластов и, как следствие, синтез коллагена I типа во внеклеточном матриксе на фоне ингибирования экспрессии MMP и стимуляции выработки их тканевых ингибиторов [7–10]. Воспалительный ответ сопровождается усилением процессов образования новых сосудистых структур на фоне активации различных факторов роста, в т. ч. фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), который способствует выработке TGF- β и формированию компонентов внеклеточного матрикса. Так, трансдермальное введение крысам микрочастиц PLLA сопровождалось повышением экспрессии TGF- β и активацией фибробластов с последующей интенсификацией процесса неокollaгенеза [11]. Кроме того, недавние исследования подтвердили, что сигнальные пути киназ Akt, p38 и JNK, осуществляющих регуляцию клеточных процессов в условиях стресса, играют немаловажную роль в стимуляции выработки коллагена фибробластами. Помимо усиления процесса неокollaгенеза, опосредованная макрофагами M2 выработка TGF- β и активация фибробластов являются одним из пусковых механизмов пролиферации адипозных стволовых клеток, которые с возрастом утрачивают способность к адипогенезу (рис. 1) [12].

Несколько лет назад на российском рынке инъекционных имплантатов появилась линейка MiraLine (Южная Корея). В их число входят препараты на основе PLLA (MiraLine PLLA 28) и высокомолекулярной нестабилизированной ГК (MiraLine HYDRO). Биоревитализант MiraLine HYDRO, содержащий высокомолекулярный гиалуронат натрия в концентрации 13 мг/мл, обеспечивает восполнение объема мягких тканей и способствует значительно повышению увлажненности кожи. Гиалуронат натрия регулирует диффузию питательных веществ, метаболитов и гормонов между клетками, а также стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, что приводит к последующей продукции коллагена. Это обеспечивает эффективную коррекцию дефектов кожи, возникших в т. ч. в процессе старения. MiraLine PLLA 28, стимулятор естественной выработки коллагена, предназначен для введения в глубокие слои дермы или подкожную клетчатку с целью инъекционной коррекции морщин и восполнения объема за счет стимуляции синтеза коллагена фибробластами. Препарат содержит 150 мг PLLA и 50 мг натрия карбоксиметилцеллюлозы в качестве суспензирующего агента, который обеспечивает равномерное распределение микросфер при добавлении воды. Благодаря сферической форме частиц PLLA размером 25–50 мкм достигается легкость введения через иглу или канюлю, снижается риск агрегации компонентов препарата, обеспечивается предсказуемый макрофагальный ответ, а также минимизируются болезненные ощущения во время процедуры.

В одном из исследований была представлена высокая клиническая эффективность MiraLine PLLA 28, подтвержденная ультразвуковой картиной и гистологической диагностикой [13]. Препарат вводился в различных разведениях и на разную глубину пациенткам в возрасте

40–70 лет с возрастными изменениями кожи живота. Через 6 нед. после процедуры более выраженные результаты были достигнуты при введении 150 мг PLLA, восстановленной 10 мл воды для инъекций, на уровне границы дермы и гиподермы, а также при введении на уровне гиподермы с использованием 20 мл воды для инъекций.

Авторы другого исследования подтвердили синергетический эффект коррекции PLLA и воздействия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) в рамках одной процедуры у пациентов с инволюционными изменениями кожи [14]. Воздействие осуществляли в 4 зонах внутренней части плеча. По сравнению с аппаратной коррекцией в виде монотерапии введение PLLA как отдельно, так и в сочетании с HIFU демонстрировало статистически значимо более высокие показатели увлажненности, эластичности и эхогенности кожи. Гистологические исследования показали более высокую плотность коллагеновых волокон.

Препараты на основе ГК и PLLA являются одними из наиболее широко изученных инъекционных имплантатов. Их эффективность и безопасность подтверждены многочисленными исследованиями и эмпирическими данными, однако вопрос о синергизме их действия при комбинированном применении освещен ограниченно. В связи с этим представляется перспективным оценить эффективность и безопасность препаратов в рамках гибридного протокола, сочетающего введение PLLA и высокомолекулярной ГК за одну процедуру. Для подтверждения клинического результата гибридной коррекции, основанного на визуальном осмотре и фотодокументировании, может применяться ультразвуковое и гистологическое исследование. Это позволит объективно оценить структуру мягких тканей и выявить морфологические изменения после применения исследуемых имплантатов.

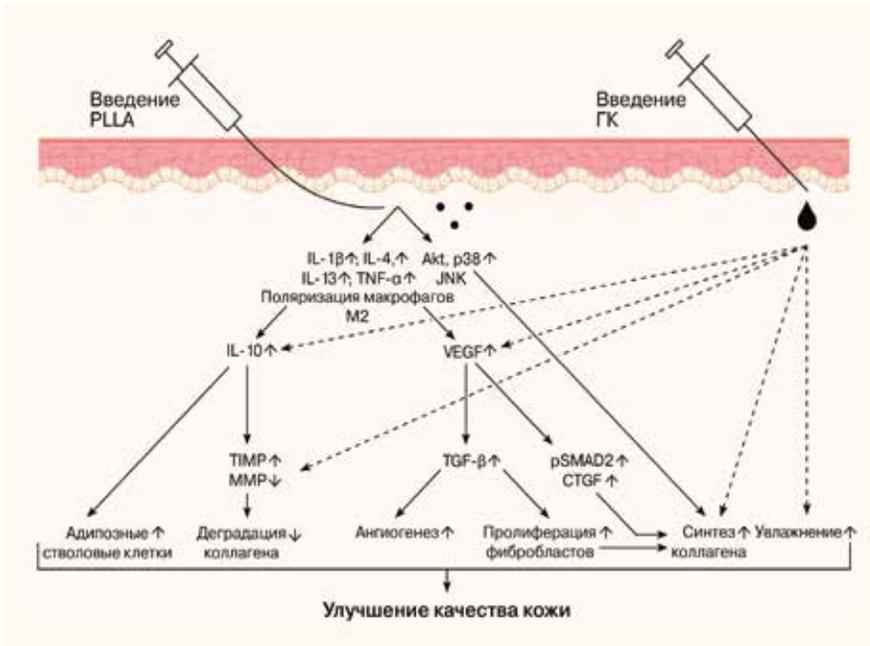
Цель – оценить эффективность и безопасность гибридного протокола одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК при инволюционных изменениях кожи с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) и гистологической диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 6 здоровых женщин в возрасте от 53 до 65 лет, предоставивших информированное согласие на участие и обработку персональных данных. Субъектам исследования вводили 75 мг (1/2 флакона) PLLA (MiraLine PLLA 28) в стандартном разведении в две зоны передней брюшной стенки, каждая размером 15 × 20 см. PLLA восстанавливали 20 мл воды для инъекций и 2 мл 2%-ного раствора лидокаина. Препарат вводился в векторной технике канюлей 25G или 23G на глубину 3–4 мм (уровень гиподермы). После введения PLLA выполняли инъекции нестабилизированной ГК (MiraLine HYDRO) на глубину 2–3 мм в каждую из двух зон передней брюшной стенки (размером по 15 × 20 см), используя две техники введения («Роса юности» или «K-beauty») по следующей схеме:

■ Зона I: передняя брюшная стенка (справа), техника «K-beauty», по сетке с размером ячейки 5×3 см из точек,

● **Рисунок 1.** Механизм действия поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты в составе гибридного протокола коррекции инволюционных изменений кожи
 ● **Figure 1.** Mechanism of action of poly-L-lactic acid (PLLA) and hyaluronic acid (HA) as components of the hybrid one session treatment protocol

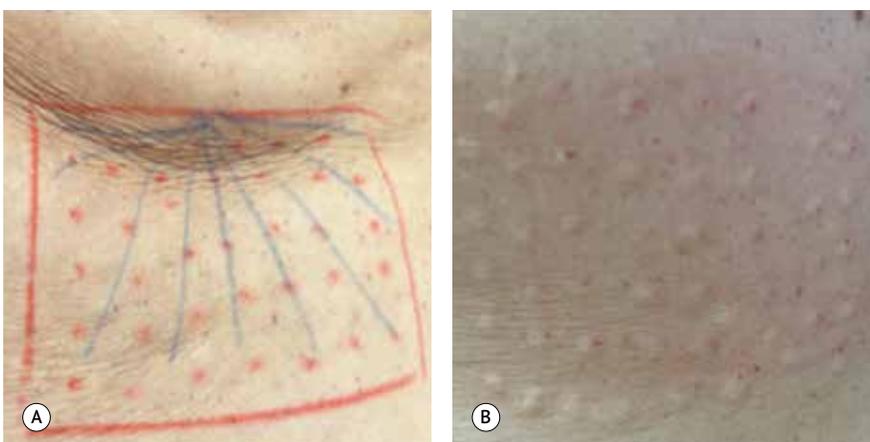


● **Рисунок 2.** Область коррекции в зоне I
 ● **Figure 2.** Treatment area in zone I



A – разметка области введения ГК; B – состояние кожи после введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты.

● **Рисунок 3.** Область коррекции в зоне II
 ● **Figure 3.** Treatment area in zone II



A – разметка области введения ГК; B – состояние кожи после введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты

имитирующих 11 точек доступа при выполнении инъекций на одной половине лица (рис. 2). Расход препарата при применении данной техники составил 1 мл.

■ Зона II: передняя брюшная стенка (слева), применялась техника «Роса юности» с множественными инъекциями, расстояние между точками составляло 1 см без визуализации папул (рис. 3). При этом расход препарата составил 1 мл.

Для оценки состояния кожных покровов и мягких тканей до процедуры, а также для контроля процесса восстановления и выявления нежелательных явлений после введения препаратов участники исследования проходили визуальный осмотр дважды: через 24 ч и 6 нед. после инъекций. Для фиксации состояния кожи пациентов до процедуры и отслеживания динамики после инъекционного введения препаратов использовалась цифровая фотокамера (рис. 4).

До выполнения процедуры было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ), направленное на определение характеристик структуры мягких тканей и подтверждение отсутствия инъекционных имплантатов в зонах предполагаемой коррекции. Метод УЗИ отличается высокой достоверностью результатов, позволяет с большой точностью определять наличие препарата в мягких тканях и проводить неинвазивную диагностику структуры кожи в режиме реального времени [15, 16]. Исследование выполнялось на двух уровнях (дерма-гиподерма и гиподерма) с использованием аппарата Mindray MX7 и линейного датчика L20-5s. Повторное УЗИ выполняли через 6 нед. после процедуры с целью оценки степени выраженности структурных изменений.

Гистологическое исследование было проведено для изучения морфологических изменений в тканях после коррекции, выполненной по гибриднему протоколу. Взятие биоматериала проводили до инъекционного введения препаратов, а также через 6 нед. после процедуры из каждой зоны методом панч-биопсии (диаметр биоптата 3 мм, глубина забора 4–5 мм). С целью качественной оценки и характеристики коллагеновых

и эластических волокон проводили окраску биоптатов по Массону и Ван Гизону с последующим изучением микропрепаратов под микроскопом. Границу дермы и подкожной жировой клетчатки на микропрепаратах определяли по присутствию потовых и сальных желез, а также волосных фолликулов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Визуальный осмотр области коррекции через 24 ч после процедуры выявил незначительные остаточные явления, такие как легкий отек, небольшие кровоизлияния и сохранение микроболюсов ГК. Спустя 6 нед. после процедуры период реабилитации был завершен и нежелательные явления полностью разрешились (рис. 5–7).

● **Рисунок 4.** Область коррекции после введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты в зонах I (слева) и II (справа)

● **Figure 4.** Treatment area after injection of PLLA and HA in zones I (left) and II (right)



● **Рисунок 5.** Состояние кожных покровов (пациент 1)

● **Figure 5.** Skin status (patient 1)



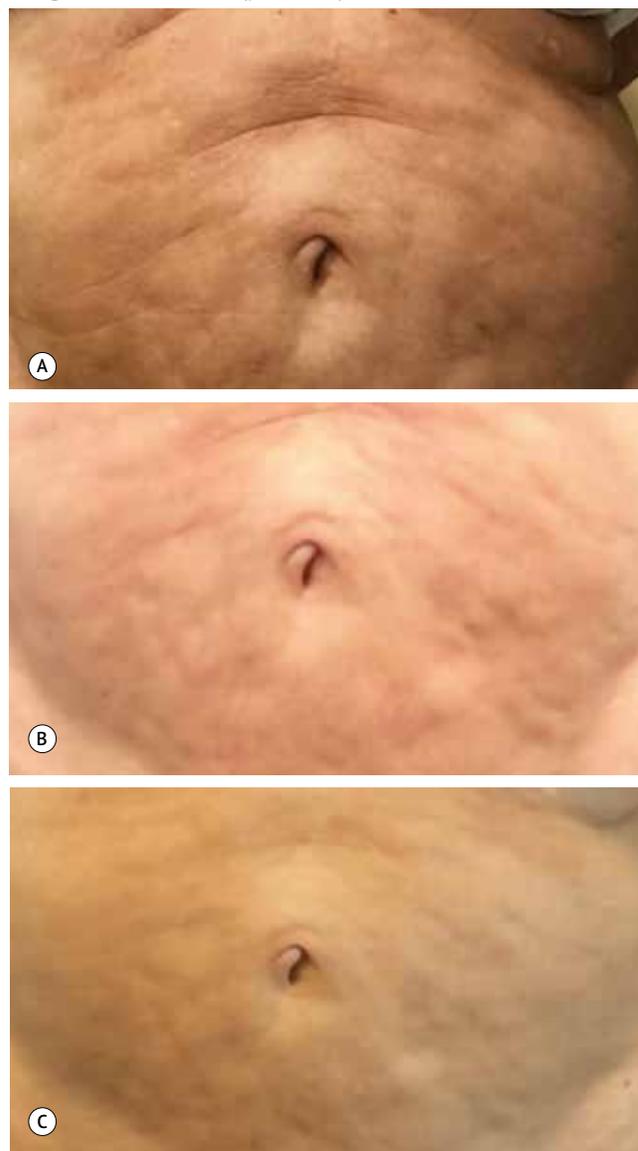
A – до проведения коррекции; B – через 24 часа после процедуры; C – через 6 недель после процедуры.

Участники исследования отметили отсутствие гематом, болезненности и отечности. Клиническая картина характеризовалась уплотнением кожи передней брюшной стенки и визуальным выравниванием ее рельефа.

УЗИ, проведенное у всех участников до процедуры, подтвердило отсутствие инородных тел, в т. ч. инъекционных имплантатов, в области предполагаемой коррекции. Визуализировались морфологические структуры дермы и подкожной жировой клетчатки, а также граница дермы и гиподермы при наличии в последней многочисленных горизонтальных септ (рис. 8А, 9А). Через 6 нед. после процедуры наблюдалось наличие зон с различной акустической плотностью, что, вероятно, обусловлено постепенным увеличением плотности соединительнотканых структур. Области гиперэхогенной плотности указывали на структурную перестройку и увеличение количества соединительнотканых компонентов, т. к. компактно расположенные коллагеновые волокна являются основными

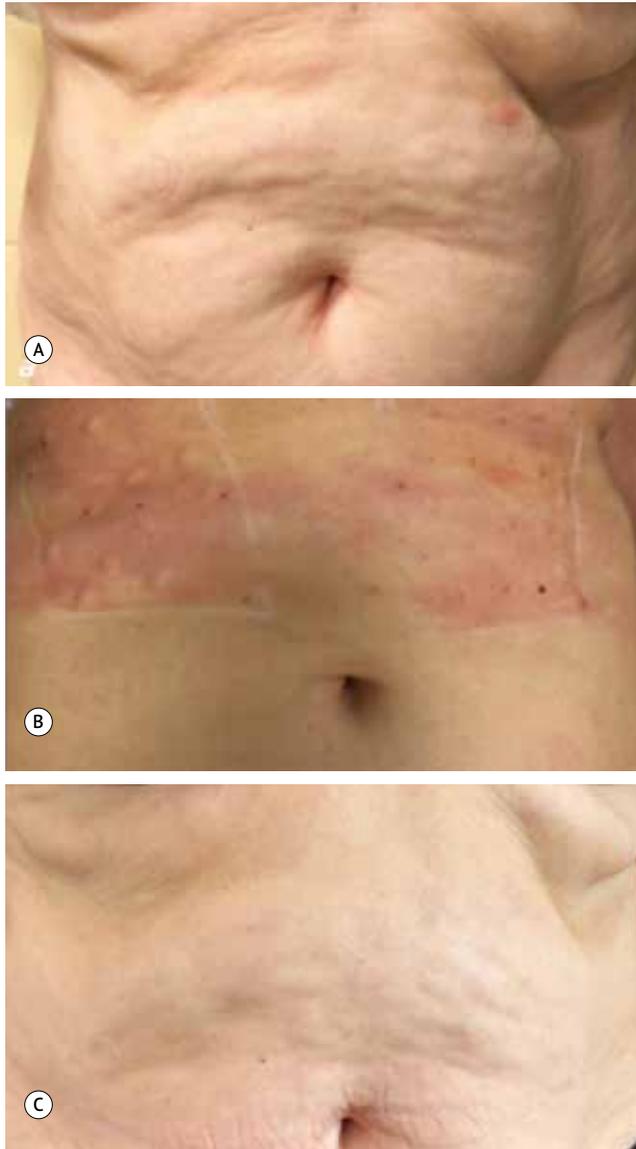
● **Рисунок 6.** Состояние кожных покровов (пациент 2)

● **Figure 6.** Skin status (patient 2)



A – до проведения коррекции; B – через 24 часа после процедуры; C – через 6 недель после процедуры.

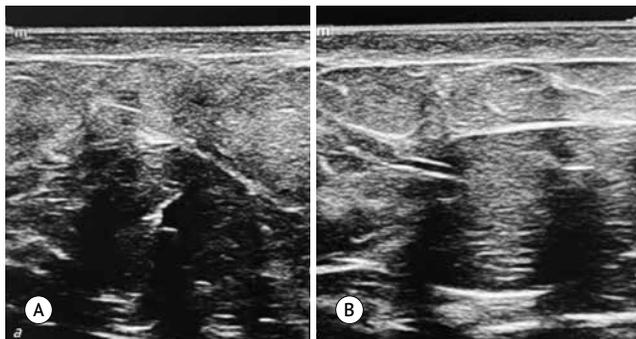
- **Рисунок 7.** Состояние кожных покровов (пациент 3)
- **Figure 7.** Skin status (patient 3)



A – до проведения коррекции; B – через 24 часа после процедуры; C – через 6 недель после процедуры.

- **Рисунок 8.** Динамика изменений акустической плотности соединительной ткани на уровне дермы/гиподермы в месте введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты (зона I)

- **Figure 8.** Dynamics of changes in echodensity of connective tissue at the dermal and subcutaneous levels in zone of injection of PLLA and HA (zone I)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

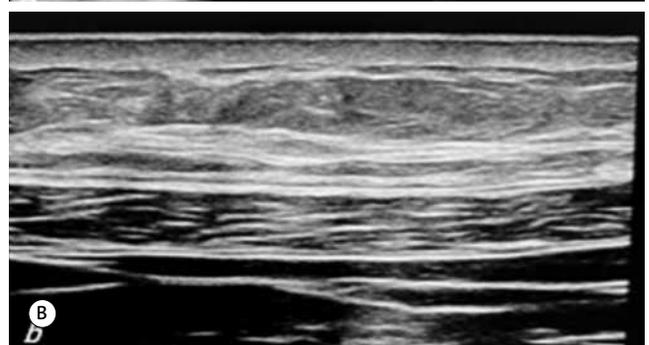
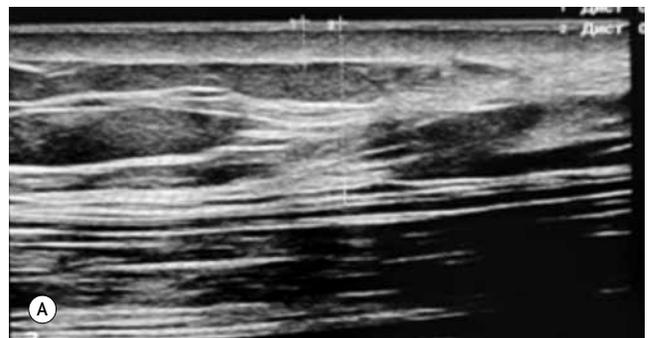
отражающими элементами для ультразвуковых волн (рис. 8B, 9B).

Гистологическое исследование образцов интактной кожи, окрашенных по Массону (рис. 10A, 11A) и Ван Гизону (рис. 12A, 13A), свидетельствовало о четкой выраженности эпидермиса при наличии умеренной складчатости. На исследуемых фрагментах наблюдались уплотненность и равномерность глубины сосочкового слоя дермы. При этом коллагеновые волокна формировали узкопетлистую сеть. Клеточные элементы сетчатого слоя дермы были представлены небольшим количеством фибробластов, единичными макрофагами и лейкоцитами, локализованными вблизи кровеносных сосудов. Пучки коллагеновых волокон среднего диаметра из сетчатого слоя распространялись в подкожную жировую клетчатку, где характеризовались более рыхлой структурой. Нижние слои были представлены адипоцитами.

Исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки, полученных из двух зон коррекции через 6 нед. после введения PLLA и ГК, подтвердило наблюдаемый при УЗИ активный процесс реструктуризации соединительной ткани в зоне введения препаратов. В исследуемых зонах кожного лоскута передней брюшной стенки через 6 нед. после коррекции на основе гибридного протокола наблюдалось максимальное увеличение толщины кожи в верхних слоях гиподермы. Данный уровень характеризовался появлением новых коллагеновых волокон, компактно расположенных в виде широкопетлистой сетки. Микросферы PLLA, визуализированные на уровне

- **Рисунок 9.** Динамика изменений акустической плотности соединительной ткани на уровне дермы/гиподермы в месте введения поли-L-молочной кислоты и гиалуроновой кислоты (зона II)

- **Figure 9.** Dynamics of changes in echodensity of connective tissue at the dermal and subcutaneous levels in zone of injection of PLLA and HA (zone II)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

инъекции, имели различный размер и были окружены соединительнотканскими волокнами. Агрегация воспалительных клеток отсутствовала (рис. 10–13В). Сравнение с гистологической картиной, полученной при исследовании биоптатов кожи до инъекций, подтвердило формирование более плотной сети коллагеновых волокон на уровне дермы и подкожной жировой клетчатки через 6 нед. после введения PLLA и высокомолекулярной ГК (рис. 14).

При проведении клинической, ультразвуковой и гистологической оценки не было выявлено значительных различий между зонами I и II.

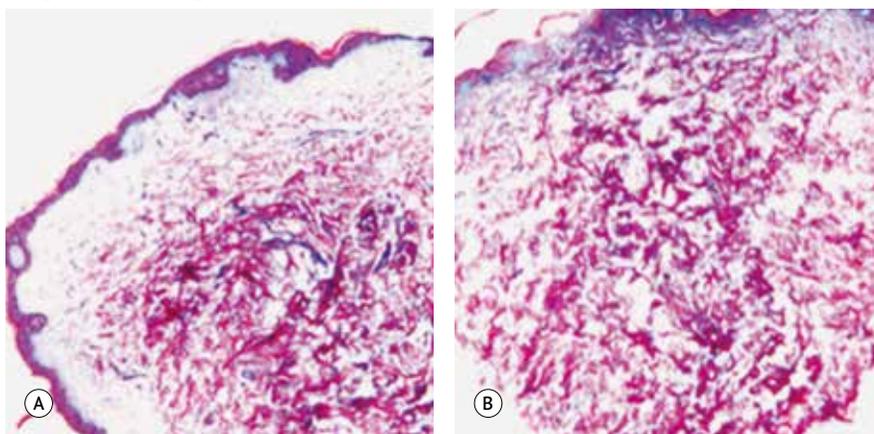
ОБСУЖДЕНИЕ

Старение кожи – это многофакторный процесс, сопровождающийся физиологически обусловленными морфофункциональными изменениями всех слоев кожи и подлежащих тканей. Он происходит на фоне снижения биологической активности клеток и замедления процессов синтеза внутриклеточных и внеклеточных компонентов [17]. Современная концепция естественного и гармоничного омоложения базируется на комплексном подходе, который позволяет воздействовать на различные механизмы старения. Этот подход предусматривает сочетание препаратов и техник для обеспечения коррекции, учитывающей индивидуальные потребности каждого пациента. Исследования показывают, что комбинированные методы коррекции оказывают синергетический эффект, обеспечивая более выраженный и длительный эффект по сравнению с протоколами, основанными на использовании одного препарата или метода при сопоставимом профиле безопасности [18, 19].

Наше исследование, посвященное гибриднему протоколу одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК при инволюционных изменениях кожи, наглядно демонстрирует высокую эффективность комбинации препаратов, обусловленную их синергетическим действием. Клиническая оценка области коррекции подтверждает

● **Рисунок 10.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона I. Окраска по Массону (x220)

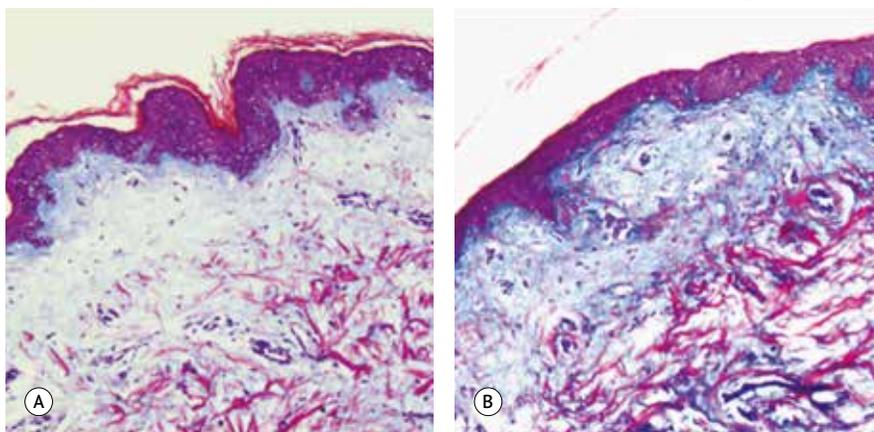
● **Figure 10.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone I. Masson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 11.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона II. Окраска по Массону (x220)

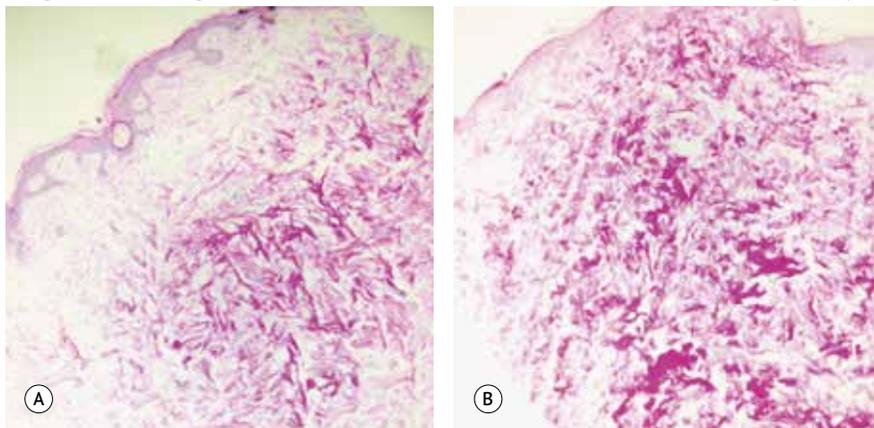
● **Figure 11.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone II. Masson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 12.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона I. Окраска по Ван Гизону (x220)

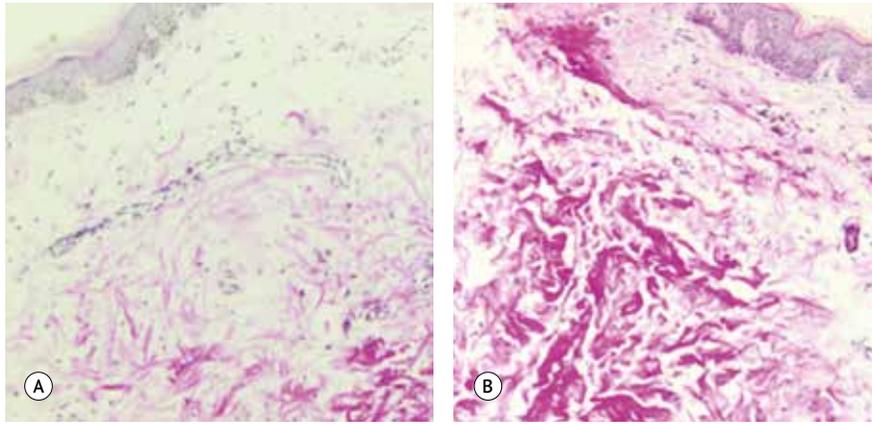
● **Figure 12.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone I. Van Gieson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 13.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Зона II. Окраска по Ван Гизону (x220)

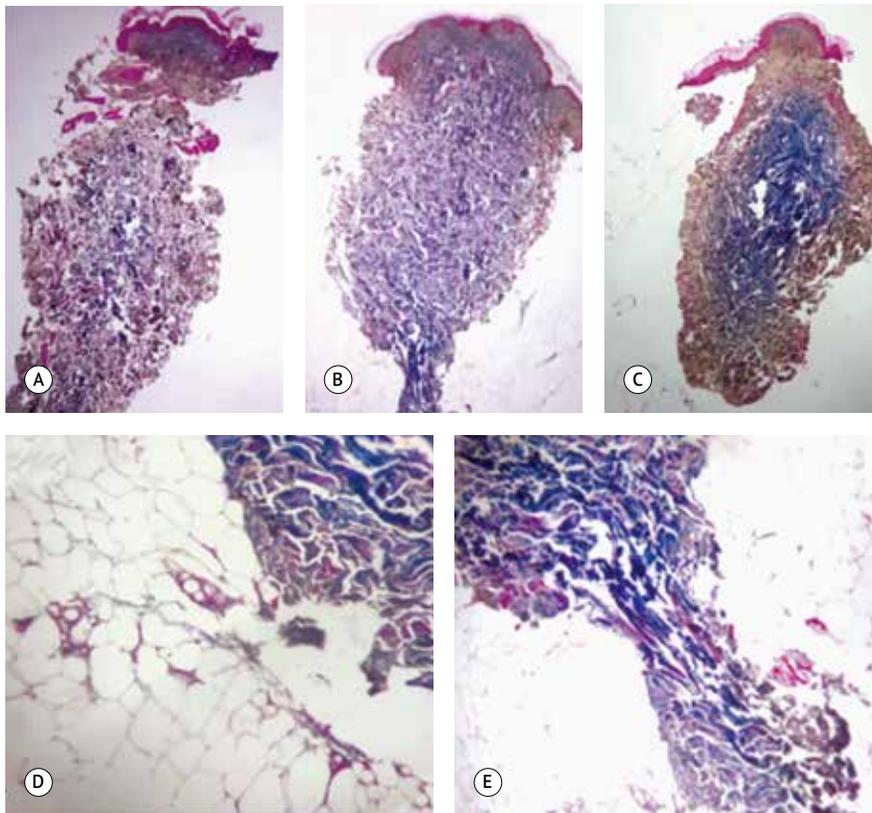
● **Figure 13.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Zone II. Van Gieson's staining (x220)



A – до проведения коррекции; B – через 6 недель после процедуры.

● **Рисунок 14.** Гибридный протокол одномоментного применения поли-L-молочной кислоты и высокомолекулярной гиалуроновой кислоты: гистологическое исследование кожи. Окраска по Массону (x220)

● **Figure 14.** Hybrid one session treatment protocol with PLLA and high-molecular weight HA: histological examination of the skin. Masson's staining (x220)



A – интактная кожа пациента; B – зона I через 6 недель после процедуры; C – зона II через 6 недель после процедуры; D – микросферы PLLA на уровне гиподермы; E – фибробласты, плотная сеть коллагеновых волокон.

уплотнение кожи передней брюшной стенки и визуальное выравнивание ее рельефа через 6 нед. после процедуры. УЗИ показало структурную перестройку области коррекции и увеличение количества соединительнотканых компонентов, что свидетельствует о характерной динамике процессов неокколлагенеза на уровне дермы. Гистологическая диагностика подтвердила процесс активной

физиологической структурной реорганизации соединительной ткани и накопления коллагеновых волокон в составе дермы и подкожной жировой клетчатки. Следует отметить, что при клинической, ультразвуковой и гистологической оценке существенных различий в зонах I и II не наблюдалось. Таким образом, выбор техники введения может определяться индивидуально.

Полученные нами результаты согласуются с выводами, сделанными в ходе других исследований. Так, H. Oh et al. подтвердили эффективность, безопасность и биосовместимость композита с содержанием PLLA и ГК *in vitro* и *in vivo* при сохранении восстановленного объема тканей в течение 24 нед. [20].

Другие авторы представили результаты введения полимеризованных с полиэтиленгликолем микросфер PLLA, взвешенных в ГК. Гистологическое исследование фрагментов тканей, полученных через 4, 12 и 24 нед. после введения комбинированного препарата белым кроликам, показало повышение числа фибробластов и макрофагов, являющихся маркерами воспалительного ответа на микросферы PLLA. Было зафиксировано усиление неокколлагенеза, сопровождающееся повышением плотности сформированных коллагеновых волокон. Клиническую оценку после введения препарата 10 пациентам в различные области лица выполняли через 3 и 12 мес. после процедуры. В указанные временные точки исследователи наблюдали значимое улучшение показателей по шкале Face-Q ($p < 0,05$) и шкале общего эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale, GAIS) при отсутствии серьезных нежелательных явлений. УЗИ подтвердило увеличение объема после введения препарата с достижением плато на 4-й нед. и последующим снижением на 12-й и 24-й нед. [21].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном R. Kolliraga, введение биостимулятора неокколлагенеза на основе PLLA позволило устранить дряблость кожи над коленями у женщин 30–65 лет с сохранением результата до 168 дней после проведения коррекции [22]. В другом исследовании PLLA применялась для устранения дряблости кожи различных

участков тела (ягодицы, бедра, живот, руки) у 45 женщин 29–71 года. Улучшение состояния кожи в области коррекции по результатам оценки по шкале GAIS было зарегистрировано у 90% пациентов [23]. Высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности характеризовалась комбинация ГК с другим биостимулятором неокколлагеногенеза – гидроксиапатитом кальция при коррекции контура нижней челюсти у 41 пациента (средний возраст 47,5 года) с сохранением достигнутых результатов в течение 12 мес. [24].

В представленном нами гибридном протоколе эффективно реализуется способность PLLA к формированию воспалительного ответа на клеточном уровне с активацией процесса неокколлагеногенеза и образованием соединительной ткани. Сочетание PLLA и ГК способствует повышению подвижности и пролиферативной активности фибробластов, ингибированию синтеза MMP и длительному сохранению в тканях синтезируемых коллагеновых волокон. Таким образом, гибридные протоколы коррекции возрастных изменений кожи, основанные на синергизме действия высокомолекулярной ГК и биостимулятора неокколлагеногенеза, в частности PLLA, обеспечивают эффективную коррекцию инволюционных изменений, улучшение механических свойств дермы и микрорельефа кожи за счет непосредственного эффекта аугментации и активации процессов синтеза компонентов внеклеточно-матрикса. На основании полученных нами результатов,

а также данных, представленных другими исследователями, можно сделать вывод о большом потенциале дальнейшего изучения комбинированных методов инъекционной коррекции в ходе более крупных рандомизированных исследований.

ВЫВОДЫ

Разработанный гибридный протокол одномоментного применения PLLA и высокомолекулярной ГК характеризовался выраженными клиническими результатами на фоне гистологически и сонографически подтвержденной структурной реорганизации соединительной ткани с накоплением коллагеновых волокон в составе дермы и подкожной жировой клетчатки. Комфортность процедуры, сокращение периода реабилитации до 1–2 дней, наряду с отсутствием серьезных нежелательных явлений, свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности предложенного гибридного протокола. Этот метод коррекции позволяет сократить количество процедур и визитов в клинику, что является значительным преимуществом. Дальнейшие исследования комбинации PLLA и ГК позволят более глубоко изучить возможности применения гибридного протокола в клинической практике.

Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.02.2025
Принята в печать / Accepted 10.02.2025



Список литературы / References

- Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules*. 2020;10(11):1525. <https://doi.org/10.3390/biom10111525>.
- Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, Voorhees JJ. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):155–163. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.2.155>.
- Chen F, Guo X, Wu Y. Skin antiaging effects of a multiple mechanisms hyaluronan complex. *Skin Res Technol*. 2023;29(6):e13350. <https://doi.org/10.1111/srt.13350>.
- Qin Z, Fisher GJ, Voorhees JJ, Quan T. Actin cytoskeleton assembly regulates collagen production via TGF- β type II receptor in human skin fibroblasts. *J Cell Mol Med*. 2018;22(9):4085–4096. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13685>.
- Vari S, Minoretti P, Emanuele E. Human dermal fibroblast response to hyaluronic acid-based injectable dermal fillers: an in vitro study. *Adv Dermatol Allergol*. 2022;39(6):1088–1092. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.114927>.
- Главнова АМ, Калашникова НГ, Капулер ОМ, Мураков СВ, Разумовская ЕА, Терентьева ЛВ, Тимофеев АВ. Консенсус по применению биоревитализации в составе моно- и комбинированных протоколов эстетической коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(5):601–610. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051601>.
Glavnova AM, Kalashnikova NG, Kapuler OM, Murakov SV, Razumovskaya EA, Terent'eva LV, Timofeev AV. Consensus recommendations on the use of biorevitalization in mono- and combination protocols of aesthetic treatment. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2024;23(5):601–610. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202423051601>.
- Oh S, Seo SB, Kim G, Batsukh S, Son KH, Byun K. Poly-D,L-Lactic Acid Stimulates Angiogenesis and Collagen Synthesis in Aged Animal Skin. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7986. <https://doi.org/10.3390/ijms24097986>.
- Ao YJ, Yi Y, Wu GH. Application of PLLA (Poly-L-Lactic acid) for rejuvenation and reproduction of facial cutaneous tissue in aesthetics: A review. *Medicine*. 2024;103(11):e37506. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037506>.
- Dong Y, Zhang Y, Yu H, Zhou L, Zhang Y, Wang H et al. Poly-L-lactic acid microspheres delay aging of epidermal stem cells in rat skin. *Front Immunol*. 2024;15:1394530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1394530>.
- Oh S, Lee JH, Kim HM, Batsukh S, Sung MJ, Lim TH, Lee MH, Son KH, Byun K. Poly-L-Lactic Acid Fillers Improved Dermal Collagen Synthesis by Modulating M2 Macrophage Polarization in Aged Animal Skin. *Cells*. 2023;12(9):1320. <https://doi.org/10.3390/cells12091320>.
- Chuang FJ, Wang YW, Chang LR, Chang CY, Cheng HY, Kuo SM. Enhanced skin neocollagenesis through the transdermal delivery of poly-L-lactic acid microparticles by using a needle-free supersonic atomizer. *Biomater Adv*. 2023;154:213619. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213619>.
- Byun KA, Lee JH, Lee SY, Oh S, Batsukh S, Cheon G woo, Lee D et al. Piezo1 Activation Drives Enhanced Collagen Synthesis in Aged Animal Skin Induced by Poly-L-Lactic Acid Fillers. *Int J Mol Sci*. 2024;25(13):7232. <https://doi.org/10.3390/ijms25137232>.
- Разумовская ЕА, Капулер ОМ, Мураков СВ, Главнова АМ. Введение поли-L-молочной кислоты при инволюционных изменениях кожи тела: клиническая, ультразвуковая и гистологическая оценка эффективности. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2024;3(3):62–70. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202403162>.
Razumovskaya EA, Kapuler OM, Murakov SV, Glavnova AM. The use of poly-L-lactic acid in case of involutional changes in the body skin: clinical, ultrasound and histological assessment of effectiveness. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2024;3(3):62–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202403162>.
- Калашникова НГ, Мураков СВ. Клиническая оценка эффективности сочетанной стимуляции неокколлагеногенеза с применением высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) и поли-L-молочной кислоты (PLLA) при инволюционных изменениях кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(6):691–702. <https://doi.org/10.17116/klinderma202423061691>.
Kalashnikova NG, Murakov SV. Clinical Evaluation of the Effectiveness of Combined Neocollagenogenesis Stimulation with High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and Poly-L-Lactic Acid (PLLA) in Involutional Skin Changes. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2024;23(6):691–702. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202423061691>.
- Urdiales-Gálvez F, De cabo-Francés FM, Bové I. Ultrasound patterns of different dermal filler materials used in aesthetics. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(5):1541–1548. <https://doi.org/10.1111/jocd.14032>.
- Czajkowska J, Juszczyk J, Bugdol MN, Glenc-Ambroży M, Polak A, Piejko L, Pietka E. High-frequency ultrasound in anti-aging skin therapy monitoring. *Sci Rep*. 2023;13:17799. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45126-y>.
- Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):37–46. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>.
- de Melo F, Carrijo A, Hong K, Trumbic B, Vercesi F, Waldorf HA, Zenker S. Minimally Invasive Aesthetic Treatment of the Face and Neck Using Combinations of a PCL-Based Collagen Stimulator, PLLA/PLGA Suspension Sutures, and Cross-Linked Hyaluronic Acid. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2020;13:333–344. <https://doi.org/10.2147/CCID.S248280>.

19. Tam E, Choo JPS, Rao P, Webb WR, Carruthers JDA, Rahman E. A Systematic Review on the Effectiveness and Safety of Combining Biostimulators with Botulinum Toxin, Dermal Fillers, and Energy-Based Devices. *Aesthetic Plast Surg.* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04627-5>.
20. Oh H, Lee S, Na J, Kim JH. Comparative Evaluation of Safety and Efficacy of a Novel Hyaluronic Acid-poly-nucleotide/Poly-L-lactic Acid Composite Dermal Filler. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45(4):1792–1801. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02295-3>.
21. Su D, Yang W, He T, Wu J, Zou M, Liu X et al. Clinical applications of a novel poly-L-lactic acid microsphere and hyaluronic acid suspension for facial depression filling and rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(11):3508–3516. <https://doi.org/10.1111/jocd.16446>.
22. Kollipara R, Hoss E, Boen M, Alhaddad M, Fabi SG. A Randomized, Split-Body, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Upper Knee Skin Laxity. *Dermatol Surg.* 2020;46(12):1623–1627. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002685>.
23. Mazzucco R, Dal'Forno T, Hessel D. Poly-L-Lactic Acid for Nonfacial Skin Laxity. *Dermatol Surg.* 2020;46(Suppl. 1):S86–S88. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002390>.
24. Fakh-Gomez N, Kadouch J. Combining Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid Fillers for Aesthetic Indications: Efficacy of an Innovative Hybrid Filler. *Aesthetic Plast Surg.* 2022;46(1):373–381. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02479-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, С.В. Мураков, А.М. Главнова**

Написание текста – **Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, С.В. Мураков, А.М. Главнова**

Сбор и обработка материала – **Е.А. Разумовская, О.М. Капулер**

Обзор литературы – **С.В. Мураков, А.М. Главнова**

Анализ материала – **Е.А. Разумовская, О.М. Капулер**

Редактирование – **С.В. Мураков, А.М. Главнова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.А. Разумовская, О.М. Капулер, С.В. Мураков, А.М. Главнова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova**

Text development – **Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova**

Collection and processing of material – **Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler**

Literature review – **Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova**

Material analysis – **Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler**

Editing – **Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova**

Approval of the final version of the article – **Elena A. Razumovskaya, Olga M. Kapuler, Stanislav V. Murakov, Anastasia M. Glavnova**

Информация об авторах:

Разумовская Елена Александровна, врач-косметолог, пластический хирург, главный врач, ООО «Ренессанс-Косметология»; 443068, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106н; razumovskaya@mail.ru

Капулер Ольга Марселевна, д.м.н., профессор, врач высшей категории, главный внештатный специалист Управления здравоохранения г. Уфы по косметологии, внештатный врач-эксперт по косметологии Росздравнадзора по Республике Башкортостан, заслуженный врач РФ; врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, Центр косметологии, пластической и реконструктивной хирургии; 450037, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Комсомольская, д. 37; olga_kapuler@icloud.com

Мураков Станислав Вячеславович, д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; медицинский директор, заведующий косметологическим центром, врач-косметолог, «Лотос 288»; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1; Stanislav@doctor.com

Главнова Анастасия Михайловна, врач-дерматовенеролог, врач-косметолог, медицинский советник, «Лотос 288»; 119313, Россия, Москва, ул. Гарибальди, д. 6, корп. 1; stepanicheva.anastasia@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Razumovskaya, Cosmetologist, Plastic Surgeon, Medical Director of Rennessans Kosmetologiya, Limited Liability Company; 106n, Novo-Sadovaya, Samara, 443068, Russia; razumovskaya@mail.ru

Olga M. Kapuler, Dr. Sci. (Med.), Professor, Board Certified Doctor, Chief Consultant for Esthetic Medicine in the Ufa Health Department, External Medical Officer for Esthetic Medicine in the Bashkortostan Department of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, Distinguished Physician of the Russian Federation; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Center for Esthetic Medicine, Plastic and Reconstructive Surgery; 37 Komsomolskaya St., Ufa, 450037, Russia; olga_kapuler@icloud.com

Stanislav V. Murakov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Clinical Research Centre for Specialized Medical Care and Medical Technologies; 9, Volokolamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia; Medical Director, Head of the Cosmetology Center, Cosmetologist, Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia; Stanislav@doctor.com

Anastasia M. Glavnova, Dermatologist, Venereologist, Cosmetologist, Medical Advisor, Lotos 288; 6, Bldg. 1, Garibaldi St., Moscow, 119313, Russia