

ЧЕМ ОТЛИЧАЕТСЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА ОТ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА ФОРМИРУЕТ ИМУННЫЙ ОТВЕТ НЕ НА ЧИСТУЮ ГК, А НА ПРИМЕСИ, НАХОДЯЩИЕСЯ В ПРЕПАРАТЕ НА ЕЕ ОСНОВЕ

В течение трех десятилетий в мире для эстетических целей широко используются препараты на основе гиалуроновой кислоты (ГК) — благодаря ее эффективности и высокому профилю безопасности. И, тем не менее, отдельные случаи осложнений и нежелательных побочных явлений заставляют многих специалистов задумываться и искать ответы на вопросы: «Почему на отдельные препараты бывает реакция? А вся ли гиалуронка одинакова?».

Так, Патрик Тревидик (как описано в его статье «A randomised, evaluator blinded comparison of the 3 most common european hyaluronic acids. Histological results in a rabbit model») исследовал три самых распространенных в Европе филлера, вводя их кроликам и наблюдая за клеточной реакцией в месте введения. **Несмотря на одинаковую основу — гиалуроновую кислоту, все филлеры дали разный результат.** После введения одного филлера наблюдалась проходящая воспалительная реакция (в течение 1 месяца). Другой спровоцировал 4-й тип воспаления с появлением гигантско-клеточной реакции, которая проходила только после полного выведения препарата, при этом в месте инъекции после полного выведения препарата оставался фиброз. И только третий филлер дал полностью удовлетворительный результат, не вызвав реакции в месте введения. Из чего закономерно делался вывод: разные препараты на основе ГК имеют различные характеристики и различную морфологическую реакцию тканей. Что же вызывает эту нежелательную реакцию?

Если учесть, что **чистая гиалуроновая кислота, имея абсолютно одинаковое строение, не является антигеном** и не формирует воспалительный или иммунный ответ у организма на ее введение, то очевидно, что дело не в самой ГК. Реакцию дают те дополнительные примеси, загрязнители, которые остаются в ГК после технологического процесса ее синтеза. И хотя на смену получению ГК из петушиных гребешков пришли более современные способы, но проблема очистки гиалуроновой кислоты по-прежнему остается острой.

В настоящее время основным методом синтеза ГК является метод бактериальной ферментации. Основан он на способности бактерий ферментировать ГК в процессе своей жизнедеятельности. Производственный процесс, условно говоря, состоит из трех этапов.



Первый — этап синтеза. Бактерии, помещенные в питательную среду, продуцируют гиалуроновую кислоту. При этом в питательном субстрате, помимо бактерий и ГК, находятся еще и различные примеси: продукты жизнедеятельности бактерий, грибы и т.д.

Второй этап заключается в очистке ГК от всех биологических примесей. Сначала субстрат необходимо очистить от бактерий и грибов. Но при их массовом разрушении появляются белки и нуклеиновые кислоты. Вот почему непринципиально, из чего синтезируется ГК — в любом случае в результате остается белок.

А самым технологически сложным и финансово затратным является **процесс удаления белка.** Это связано с тем, что гиалуроновая кислота

с белком формируют химические связи, разрушить которые, не повредив саму ГК, тяжело. Белок имеет специфическую антигенную структуру, поэтому всегда будет вызывать иммунный ответ при парантеральном введении. Выраженность иммунного ответа зависит от уровня антигенности и от состояния иммунной системы пациента. Уровень антигенности зависит от структуры белка, но соединение белка с полисахарами — гликопротеиды — обладают на порядок более сильным уровнем антигенности. Поэтому для парантеральных препаратов на основе ГК количество белка — это критически важный показатель, который определяет их безопасность. Именно наличие белка и приводит к гигантско-клеточным реакциям на препарат, что впоследс-

твии может приводить к формированию гранулем, фиброза и даже рубца.

Не менее важным является **степень очистки ГК от нуклеиновых кислот**. Они, являясь носителем чужеродного генного материала, способны встраиваться в собственный генный код человека, что, в свою очередь, может привести к развитию аутоиммунных и неопластических процессов в зоне воздействия.

Для удаления белков и нуклеиновых кислот используют ферменты и различные растворители: ацетон, этиловый и изопропиловый спирты. Поэтому на **третьем технологическом этапе**, после удаления белкового загрязнения, ГК очищают еще и от тех средств, которыми удаляли белки.

Растворители, особенно ацетон, при парентеральном введении оказывает выраженное повреждающее действие, что может вызвать развитие гиперэргической реакции и даже контактный дерматит. Наличие остаточных растворителей может провоцировать воспалительную реакцию вокруг препарата в течение первого месяца после введения.

В конечном продукте сохраняются определенное количество вышеперечисленных загрязнителей. При этом даже самые жесткие в мире, европейские требования к чистоте гиалуроновой кислоты (**таблица 1**) подразумевают наличие в препаратах на основе ГК тех веществ, которые и могут стимулировать реакцию окружающих тканей.

Таблица 1. Европейский стандарт по качеству ГК для парентерального введения

БЕЛОК (метод Лоури)	≤0.1%
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ	≤0.5 AU
ХЛОРИДЫ	≤0.5%
КАЛЬЦИЙ	норматива нет
ЖЕЛЕЗО	≤80 промилле
ОСТАТКИ РАСТВОРИТЕЛЕЙ: • этиловый спирт • ацетон • изопропиловый спирт	до 0.2% общее содержание
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ: • общий счет аэробных микробов • общий счет плесени и дрожжей • обычные патогены	≤10 ² КОЕ/г ≤10 ¹ КОЕ/г отсутствует/1 г

Поэтому для пациентов, в анамнезе которых имеются данные об аллергических, аутоиммунных процессах, атопии либо об гиперэргических реакциях, косметологам необходимо отдавать предпочтение препаратам, содержащим минимальное количество примесей в ГК. С этой целью необходимо запрашивать у компаний, представляющих продукцию, сертификаты анализов, которые проводятся производителем на каждую партию продукции и прикладываются

при ввозе на таможенную территорию Украины.

Даже если пациенту уже неоднократно проводилась процедура с использованием конкретного препарата, никогда нельзя быть уверенным до конца, что неблагоприятной реакции не будет, если сам препарат низкого качества. И при этом необходимо всегда помнить, что дешевые препараты никогда не смогут соответствовать жестким требованиям максимальной безопасности вашего пациента.

Компания Phitogen в качестве иллюстрации вышеизложенного предоставила сертификат анализа производителя препаратов **Ial-System** и **Ial-System ACP** концерна Fidia (**таблица 2**).

Таблица 2. Сравнение показателей чистоты продукции

	Европейский стандарт	Анализ концерна Fidia
БЕЛОК (метод Лоури)	≤0.1%	0.0%
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ	≤0.5 AU	0.0 AU
ХЛОРИДЫ	≤0.5%	0.0%
КАЛЬЦИЙ	норматива нет	≤1 промилле
ЖЕЛЕЗО	≤80 промилле	≤6 промилле
ОСТАТКИ РАСТВОРИТЕЛЕЙ: • этиловый спирт • ацетон • изопропиловый спирт	до 0.2% общее содержание	0.0% 0.0% 0.0%
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ: • общий счет аэробных микробов • общий счет плесени и дрожжей • обычные патогены	≤10 ² КОЕ/г ≤10 ¹ КОЕ/г отсутствует/1 г	<1 КОЕ/г <1 КОЕ/г отсутствует/1 г