НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ОБЗОР • ИННОВАЦИИ В ИНЪЕКЦИОННОЙ КОСМЕТОЛОГИИ

От BDDE к PEG: эволюция гиалуроновых филлеров и технологическая платформа ATLANTIS

Переход от простого восполнения объёма к прецизионно спроектированному биоматериалу: сравнительный анализ сшивающих агентов, реологическое поведение гидрогелей и клинический опыт применения PEGDE-сшитых имплантатов.

Дагар Алёна Александровна

Кандидат медицинских наук, врач-косметолог со стажем клинической работы 20 лет, главный врач и учредитель клиники эстетической косметологии «Дом красоты Ювента» (г. Саранск)

Клинический опыт 20 лет практики | «Дом красоты Ювента» | Экспертная практика ATLANTIS

Рынок гиалуроновых филлеров продолжает динамично развиваться вместе с изменением требований врачей и пациентов. Сегодня филлер рассматривается не только как средство восполнения объёма, но и как биоматериал, характеристики которого определяются его молекулярной структурой, технологией стабилизации и реологическим поведением. Для врача это означает, что одной концентрации гиалуроновой кислоты (ГК) уже недостаточно для оценки препарата. Важны тип и степень сшивки, архитектура полимерной сети, когезивность, вязкоэластичность, способность противостоять деформации и особенности интеграции в тканях. Именно эти характеристики во многом определяют клиническое поведение филлера [1].

От нестабилизированной гиалуроновой кислоты к первым филлерам

Нативная гиалуроновая кислота — естественный компонент внеклеточного матрикса, обладающий высокой гидрофильностью и способностью связывать воду. Однако в свободном виде она быстро подвергается ферментативной деградации под действием тканевых гиалуронидаз и свободных радикалов, имея очень короткое время пребывания в тканях (период полураспада от 24 до 48 часов). Поэтому для создания долговременного имплантируемого гидрогеля потребовалось химически стабилизировать полимерную цепь [1, 2].

Сшивка позволяет соединить отдельные цепи ГК в пространственную трёхмерную сеть. При этом меняются не только сроки биодеградации, но и механические свойства материала: упругость, вязкость, когезивность, степень набухания и способность сопротивляться внешней деформации [1, 3]. Так началась эра современных гиалуроновых филлеров.

BDDE — основа современной филлерной технологии

Первым широко применяемым сшивающим агентом для коммерческих филлеров стал 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир — **BDDE**. Именно BDDE-сшитые препараты сформировали основу современной индустрии и остаются наиболее распространённым классом гиалуроновых филлеров [1].

Одним из первых коммерчески успешных препаратов стал Restylane, представленный в Европе в 1996 году. В технологии NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid) использовалась стабилизированная ГК, формирующая преимущественно *бифазную структуру*: частицы сшитого геля находились в среде несшитой ГК. Такая архитектура позволяла создавать устойчивый объём и корректировать выраженные морщины и складки.

Следующим этапом стали *монофазные когезивные гели*. В отличие от классической бифазной системы, они представляли собой более однородную массу сшитой ГК без отдельных частиц геля. Изменение архитектуры позволило управлять пластичностью и интеграцией препарата в тканях.

Развитие BDDE-технологии привело и к появлению филлеров с комбинацией гиалуроновых кислот различной молекулярной массы. Такие решения стали основой дальнейшей оптимизации плотности, когезивности и вязкоэластических характеристик гелей и создания технологии **Vycross**, используемой в линейке препаратов Juvéderm.

Исследования физических свойств коммерческих филлеров показали, что препараты с одинаковой заявленной концентрацией ГК могут существенно различаться по степени модификации, концентрации геля, степени сшивки, модулю упругости, набуханию и размеру частиц. Поэтому клиническое поведение филлера невозможно предопределить только по концентрации гиалуроновой кислоты [3].

Отдельным направлением развития BDDE стала технология **CPM — Cohesive Polydensified Matrix**, реализованная в линейке Belotero. Её принцип заключается в создании единой когезивной матрицы с различной плотностью внутри геля. Такая архитектура позволила сочетать участки с большей структурной стабильностью и более мягкие зоны, повышая способность препарата адаптироваться к тканям. Клинические исследования Belotero Basic и Restylane также продемонстрировали различия в характере коррекции поверхности кожи при сопоставимой переносимости препаратов [4].

Таким образом, развитие BDDE-технологий постепенно сместило акцент от простой задачи «удержать ГК в ткани» к созданию гидрогеля с заданными биомеханическими характеристиками.

DVS — альтернативная ветвь развития

Следующим историческим направлением стало использование другого химического сшивающего агента — **дивинилсульфона (DVS)**. DVS способен образовывать ковалентные связи с гидроксильными группами гиалуроновой кислоты, формируя пространственную сеть. Историческими примерами DVS-сшитых филлеров стали Hylaform и Captique [1, 5]. В настоящее время в России уже представлено несколько новых брендов с технологией DVS-сшивки.

Для DVS-сшитых гидрогелей показана зависимость механических характеристик от степени сшивки: увеличение количества связывающего агента повышает вязкоэластичность и сопротивление деформации, одновременно уменьшая способность материала к набуханию [6].

Таким образом, DVS продемонстрировал возможность создания достаточно стабильных гидрогелей, но эта ветвь развития не стала доминирующей на рынке современных дермальных филлеров. Сегодня основным

коммерческим направлением остаются BDDE-технологии, тогда как поиск альтернативных способов стабилизации продолжается [1].

Сшивающий агент	Технологии и Препараты	Биомеханические и химические характеристики	Клинический статус
BDDE 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир	NASHA (Restylane, 1996), Монофазные гели, Vycross (Juvéderm), CPM (Belotero)	Формирование бифазных или монофазных матриц. Регулировка жесткости фракциями молекулярных масс. Зависимость свойств от степени сшивки и чистоты отмывки.	«Золотой стандарт» индустрии на протяжении 25+ лет. Постоянный поиск путей снижения провоспалительной реактивности.
DVS Дивинилсульфон	Hylaform, Captique (исторические и новые линейки)	Формирование жестких ковалентных связей. Высокое сопротивление деформации, стабильность при сниженном набухании.	Альтернативная ветвь. Ограниченное распространение из-за специфики технологического цикла.
PEGDE Полиэтиленгликоль-диглицидиловый эфир	SXT (Neauvia, 2012), **Технологическая платформа ATLANTIS (2021)**	Бионическая полимерная сеть. Высокая упругость (***G′***), эластичность и когезивность. Выраженная тканевая ареактивность (отсутствие активации ПМЯ-лейкоцитов).	**Новейший вектор:** создание «умных» биомеханических гидрогелей с программируемым поведением.

Реология гидрогелей: Фундаментальные параметры выбора

Важным объектом исследования стала **реология** — изучение поведения геля под действием механических нагрузок. В подвижных тканях лица филлер ежесекундно испытывает силы сдвига, растяжения и сжатия. Клиницисту необходимо ориентироваться на следующие ключевые параметры:

G′ (Модуль упругости)

Способность гидрогеля сопротивляться механической деформации и сохранять заданную проекцию. Высокий G′ необходим для супрапериостальной поддержки, скул и подбородка.

Вязкость и Вязкоэластичность

Способность материала противостоять течению и гармонично сочетать упругое и вязкое поведение при экструзии через канюлю/иглу и внутри ткани.

Когезивность и Пластичность

Способность сохранять внутреннюю целостность и структуру без растекания, а также адаптироваться к естественным сокращениям мимической мускулатуры.

Филлеры с более высоким ***G′*** способны лучше противостоять деформации и обеспечивать структурную поддержку, тогда как более мягкие гели легче адаптируются к подвижным и поверхностным тканям. Поэтому современный филлер выбирают не только по плотности, но и в соответствии с анатомическим уровнем имплантации и характером механической нагрузки [3, 7].

PEG-сшитые гиалуроновые гидрогели: Новое поколение технологий

Именно здесь появляется следующее поколение технологий — **PEG-сшитые гиалуроновые гидрогели**. Молекулы полиэтиленгликольдиглицидилового эфира (PEGDE) соединяют цепи гиалуроновой кислоты, формируя пространственную полимерную сеть. При этом характеристики получаемого гидрогеля можно изменять за счёт состава, концентрации ГК и параметров сшивки [8].

В отличие от простого увеличения степени сшивки, современный подход заключается в управлении всей архитектурой гидрогеля. Исследование *Zerbinati и соавт.* показало, что PEGDE-сшитые филлеры имеют выраженные когезивные и эластические свойства, а различные составы демонстрируют различные реологические профили [7]. Другая работа продемонстрировала возможность химической и механической характеристики PEG-сшитых гидрогелей, а также их превосходной интеграции в мягких тканях [9].

PEG имеет высокую биосовместимость в тканях и широко используется в фармацевтических и биомедицинских технологиях. В исследованиях PEGDE-сшитых гиалуроновых гидрогелей оценивались их химические характеристики, биодеградация и взаимодействие с клетками. В частности, исследование *Marino и соавт.* изучало влияние PEG-сшитого гидрогеля на основе ГК на функции человеческих полиморфноядерных лейкоцитов. Авторы не выявили активации исследуемых воспалительных процессов в покоящихся клетках и отметили потенциальное благоприятное влияние препарата на воспалительные ответы *in vitro* [10].

Одним из первых коммерческих примеров применения PEGDE в дермальных филлерах стала линейка NEAUVIA, появившаяся на европейском рынке в 2012 году, в которой используется технология Smart Cross-Linking Technology (SXT) [1]. Исследования PEGDE-сшитых препаратов показали возможность создания гидрогелей с различными уровнями эластичности, когезивности и механической стабильности. Химическая характеристика ряда коммерческих PEGDE-филлеров выявила содержание сшивающего агента в диапазоне 2,8–6,2% относительно ГК в исследованных образцах [8].

Таким образом, PEGDE стал не просто альтернативным химическим сшивателем, а частью нового направления в развитии филлеров — создания гидрогелей с заранее заданным биомеханическим поведением.

ATLANTIS: развитие PEG-платформы

Поиск новых способов сочетать стабильность, управляемую реологию, пластичность и интеграцию препарата в ткани лёг в основу создания бренда **ATLANTIS** — линейки гиалуроновых филлеров нового поколения, разработанной с использованием PEGDE-технологии стабилизации ГК.

Линейка объединяет современные разработки в области биоматериалов и концепцию максимально физиологичной интеграции препарата в ткани. Бренд позиционирует свою философию как *«синергию швейцарских технологий и природной чистоты»*.

Идейным вдохновителем и основателем бренда ATLANTIS стал врач-косметолог и дерматовенеролог **Сергей Николаевич Иванов** — специалист с большим опытом в области инъекционной косметологии, международный тренер и эксперт по эстетической медицине. Работая много лет с различными технологиями контурной пластики, в том числе являясь тренером бренда Neauvia, Сергей Иванов глубоко изучал возможности гиалуроновых филлеров нового поколения и перспективы альтернативных технологий стабилизации гиалуроновой кислоты. Опыт работы с инновационными подходами к сшивке ГК сформировал идею создания собственного препарата, в основе которого будет лежать технология PEG-сшивки.

Разработка формулы ATLANTIS началась в 2019 году совместно со специалистами из Базеля (Швейцария). Уже в 2020 году были выпущены первые препараты в шприцевой форме, а в 2021 году бренд получил регистрацию на территории России. Следующим этапом стало масштабирование проекта: открытие международного представительства в Дубае в 2022 году, расширение дистрибьюторской сети по России в 2023 году, выпуск новых форм препаратов в 2024 году, а также развитие международного присутствия в странах СНГ и получение европейского CE-сертификата в 2025 году. Таким образом, ATLANTIS прошёл путь от исследовательской разработки до международного бренда эстетической медицины.

От лабораторной разработки к производственной платформе

Производство филлеров осуществляется на базе современного научно-производственного комплекса, объединившего исследовательские разработки, производство медицинских изделий и систему контроля качества полного цикла.

Производственная площадка включает собственный R&D-центр, где разрабатываются технологии работы с биополимерными материалами, включая гиалуроновую и полимолочную кислоты. Такой подход позволяет осуществлять полный технологический цикл: разработку рецептуры, подбор сырья, лабораторную отработку процесса, масштабирование производства, выпуск серийной продукции и контроль качества уровня ISO 13485. Концептуально этот подход соответствует современной тенденции: управлять не только длительностью присутствия препарата в тканях, но и его структурой и биомеханическим поведением.

ATLANTIS как «умный» гидрогель

Философия ATLANTIS строится вокруг трёх ключевых характеристик:

- **Когезивность** — способность геля сохранять целостность и внутреннюю структуру;
- **Вязкоэластичность** — способность сочетать сопротивление деформации с адаптацией к движениям тканей;
- **Пластичность** — способность распределяться и адаптироваться в соответствии с анатомическими особенностями зоны коррекции.

Такой подход позволяет рассматривать филлер не просто как «объём в шприце», а как биоматериал с определённым механическим поведением.

Линейка препаратов ATLANTIS

Сегодня ATLANTIS представляет собой сбалансированную линейку препаратов для контурной пластики мягких тканей лица, разработанную для восстановления возрастных объёмов, коррекции пропорций и создания естественных изменений внешности. Все три препарата используют высокотехнологичную PEGDE-сшивку:

ATLANTIS SURF

ПОВЕРХНОСТНЫЙ ДЕРМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ

Содержит в своём составе 2,2% высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и является наиболее мягким препаратом линейки. Основной уровень введения — поверхностный дермальный. По материалам бренда, предполагаемый срок биодеградации составляет около 8–10 месяцев.

Препарат предназначен для поверхностной коррекции мелких морщин лба и глабеллы, периорбитальной зоны, поверхностных щёчных морщин, «кисетных» морщин, «марионеточных» линий и «колец Венеры». **Важно знать:** классическая техника «бланширования» в данном случае не рекомендована к использованию, так как особенность PEGDE-сшивки препарата ATLANTIS SURF подразумевает имплантацию этого филлера под уровень базальной мембраны дермы (коротко-линейная и линейно-ретроградная техники, канюльное армирование). Благодаря низкой плотности препарат может использоваться для деликатной коррекции возрастных изменений губ и улучшения их гидратации.

Состав: Высокомолекулярная ГК 2,2% (22 мг/мл) • сшивающий агент PEGDE.

Рекомендуемые инструменты: Игла 29–30G × 13 мм и канюля 25G × 50 мм.

ATLANTIS DIVE

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ / ДИНАМИЧЕСКИЙ ОБЪЕМ

Содержит в своём составе 2,4% высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и занимает промежуточное положение между поверхностной дермальной коррекцией и более глубокой работой с мягкими тканями. Основные уровни имплантации — глубокая дерма и поверхностная подкожно-жировая клетчатка. По материалам бренда, срок биодеградации составляет около 10–15 месяцев.

Препарат предназначен для создания динамичного объёма в подвижных зонах лица: губах, носогубных и губоподбородочных складках, «марионеточных» линиях, а также для коррекции височной области. Техники, рекомендуемые для имплантации препарата — линейно-ретроградная, болюсная, канюльное армирование.

Состав: Высокомолекулярная ГК 2,4% (24 мг/мл) • сшивающий агент PEGDE.

Рекомендуемые инструменты: Игла 27G × 13 мм и канюля 25G × 50 мм.

ATLANTIS DEEP

ГЛУБОКАЯ ВОЛЮМИЗАЦИЯ И ЛИФТИНГ

Содержит в своём составе 2,6% высокомолекулярной гиалуроновой кислоты и является наиболее плотным препаратом линейки, предназначенным для выраженной волюмизации и структурной коррекции. Основные уровни имплантации — глубокие жировые компартменты и супрапериостальный уровень. По материалам бренда, предполагаемый срок биодеградации составляет около 16–24 месяцев.

Препарат используется для формирования объёма средней и нижней третей лица, коррекции скул, щёк, подбородка и углов нижней челюсти, а также для выполнения методик латерального лифтинга в соответствующих анатомических векторах. Техники, рекомендуемые для имплантации препарата — линейно-ретроградная, болюсная, канюльное армирование.

Состав: Высокомолекулярная ГК 2,6% (26 мг/мл) • сшивающий агент PEGDE.

Рекомендуемые инструменты: Иглы 27–25G × 13–25 мм и канюли 22G × 50–70 мм.

Клинический случай

Пациентка Ю., 35 лет. Комплексная контурная пластика филлерами ATLANTIS

Диагноз: L90.8. Другие атрофические изменения кожи. Деформационный птоз II степени.

Жалобы: Пациентка предъявляла жалобы на снижение тонуса кожи, углубление носогубных складок, провисание овала лица после снижения веса на 15 кг.

Объективно: Наблюдается снижение тонуса кожи, выраженные носогубные складки III степени по Глогау, сглаживание линии Оджи, усталый морфотип старения, II степень деформационного птоза.

Назначение и протокол процедуры: Рекомендована процедура контурной пластики с применением инъекционных имплантов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты. В нашем случае препаратами выбора стали филлеры ATLANTIS, в частности **ATLANTIS DEEP** и **ATLANTIS DIVE**.

Препараты инъецировались в области латеральных частей скуловых зон, проекции углов нижней челюсти, подбородка и носогубных складок. **Общий объём введённого препарата составил 4,0 мл.** Введение наполнителей проводилось без использования какой-либо анестезии, так как использовалась гибкая атравматичная канюля **22G × 50 мм**.

Фото до проведения процедуры контурной пластики

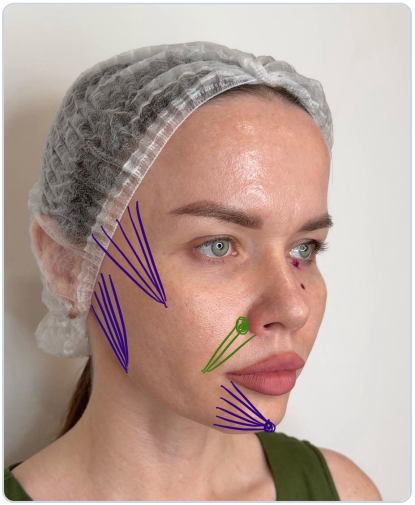

Схема имплантации: синим — DEEP, зелёным — DIVE

Фото сразу после проведения процедуры контурной пластики

Сразу после проведения процедуры пациентка отметила положительный результат — разглаживание носогубных складок, появление более чёткого овала и визуального «отдохнувшего» лица.

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что применение филлеров нового поколения ATLANTIS рекомендовано для коррекции одного из наиболее распространённых проявлений возрастных изменений — деформационного птоза. Комфортность применения препаратов позволяет проводить процедуру за короткое время и получать выраженный результат «на кончике иглы». Уникальные свойства и физиологичная интеграция препаратов ATLANTIS создают предпосылки для безопасной интеграции филлеров в ткани и длительной профилактики возрастных изменений дермы.

Заключение

Таким образом, появление новых PEGDE-сшитых систем, включая ATLANTIS, отражает общую тенденцию современной эстетической медицины: переход от филлера как простого объёмного импланта к инженерно спроектированному биоматериалу с заданными физико-химическими и биомеханическими характеристиками.

Для врача это означает новый принцип выбора препарата: важно оценивать не только концентрацию гиалуроновой кислоты, но и тип сшивки, архитектуру геля, реологический профиль, анатомический уровень введения и клиническую задачу. Именно сочетание этих параметров определяет то, насколько предсказуемо филлер будет вести себя в тканях и насколько естественным окажется результат коррекции.

Литература

1. Faivre J, Pigweh AI, Iehl J, et al. Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(12):1175–1187. doi:10.1080/17434440.2021.2014320. (PubMed)
2. Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(4):251–258. (Wiley Online Library)
3. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009;35(Suppl 1):302–312. doi:10.1111/j.1524-4725.2008.01046.x. (PubMed)
4. Prager W, Steinkraus V. A prospective, rater-blind, randomized comparison of the effectiveness and tolerability of Belotero Basic versus Restylane for correction of nasolabial folds. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):748–752. doi:10.1684/ejd.2010.1085. (PubMed)
5. Sundaram H, et al. Hyaluronic acid fillers with cohesive polydensified matrix for soft-tissue augmentation and rejuvenation: a literature review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016. (PubMed)
6. Lai JY, et al. The crosslinking degree controls the mechanical, rheological, and swelling properties of hyaluronic acid microparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2014. doi:10.1002/jbm.a.35225. (PubMed)
7. Zerbinati N, Sommatis S, Maccario C, et al. Toward Physicochemical and Rheological Characterization of Different Injectable Hyaluronic Acid Dermal Fillers Cross-Linked with Polyethylene Glycol Diglycidyl Ether. *Polymers*. 2021;13(6):948. doi:10.3390/polym13060948. (MDPI)
8. Monticelli D, Martina V, Mocchi R, et al. Chemical Characterization of Hydrogels Crosslinked with Polyethylene Glycol for Soft Tissue Augmentation. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(7):1077–1081. (PubMed Central (PMC))
9. Zerbinati N, Esposito C, Cipolla G, et al. Chemical and mechanical characterization of hyaluronic acid hydrogel cross-linked with polyethylene glycol and its use in dermatology. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13747. doi:10.1111/dth.13747. (Wiley Online Library)
10. Marino F, Cosentino M, Legnaro M, et al. Immune profile of hyaluronic acid hydrogel polyethylene glycol crosslinked: an in vitro evaluation in human polymorphonuclear leukocytes. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13388. doi:10.1111/dth.13388. (Wiley Online Library)