



NEOGEN™

CLINICAL REVIEW



ENERGIST
MEDICAL GROUP



ПРОИЗВЕДЕНО
В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

ВВЕДЕНИЕ

Данный текст представляет обзор научно-медицинской литературы, посвященной роли монооксида азота в физиологических и патофизиологических процессах организма человека.

Проблемой, послужившей триггером к написанию данного материала послужило отсутствие русскоязычного теоретического обзорного описания нового клинического направления в дерматологии – лечение газообразным плазменным потоком монооксида азота, реализованного в технологии английского аппарата Neogen компании Energyst.

Цель данного литературного исследования:

Изучение роли монооксида азота в физиологических и патофизиологических процессах.

Задачи исследования:

1. Описание молекулярной роли эндогенного монооксида азота в физиологической регуляции различных клеточных структур.
2. Изучение дозозависимых эффектов монооксида азота в патофизиологических процессах кожи.
3. Обоснование клинических эффектов NO-терапии в лечение болезней дерматологического профиля.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ АППАРАТА АЗОТНО-ПЛАЗМЕННОЙ ТЕРАПИИ NEOGEN

В основе работы аппарата азотно-плазменной терапии лежит технология химического получения молекулы монооксида азота.

Монооксид азота – это бесцветный газ. Плохо растворим в воде. Является двухвалентным оксидом азота. Монооксид азота является нестабильным соединением при нормальных условиях.

При комнатной температуре и атмосферном давлении происходит окисление монооксида азота кислородом из воздуха:



Опираясь на это физико-химическое свойство молекулы монооксида азота обнажается ряд проблем его клинического применения. В первую очередь – нестабильность соединения в атмосфере. Это создает необходимость проектирования либо технологии стабилизации данной молекулы, либо технологии, дающей возможность ее использовать в коротком промежутке времени. Последняя реализована в аппарате Neogen.

Обозначая компонентный состав исследуемого прибора стоит остановиться на основных его деталях.

1. Основной блок

- генератор-высокочастотных радиоволн
- электронно-вычислительные элементы
- экран пользователя

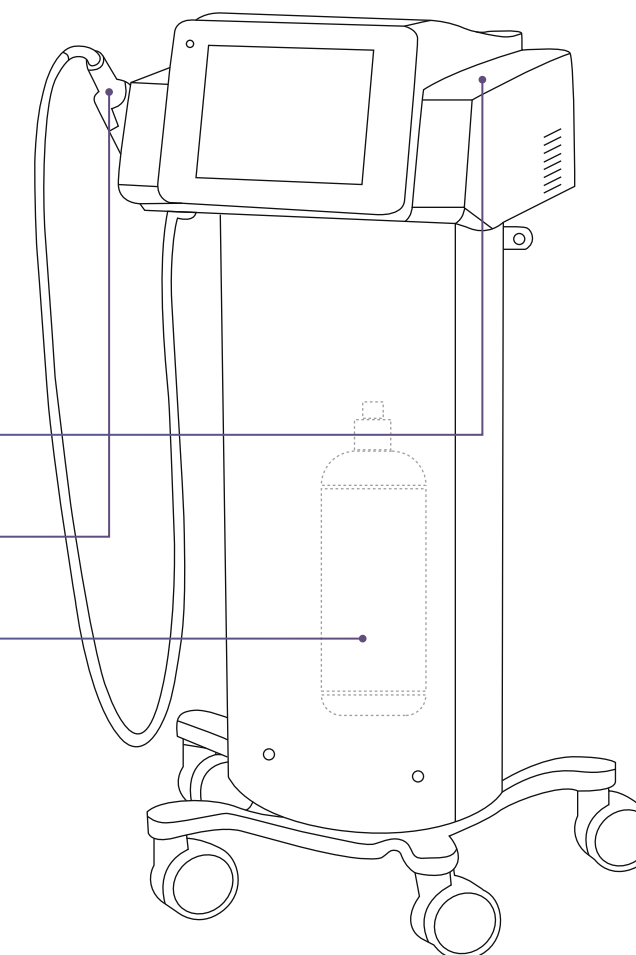
2. Газовый баллон (с азотом)

3. Рукоятка аппарата

С функциональной точки зрения, устройство аппарата представляет из себя совместную работу ряда ключевых элементов:

1. Генератора высокочастотных радиоволн
2. Компрессорного регулятора подачи газообразной смеси
3. Электронно-вычислительного блока

- Основной блок
- Рукоятка
- Газовый баллон



Единство работы данных элементов реализовано в рукоятке прибора.

Первым этапом технологического процесса выступает регулируемая компрессором дозируемая подача газообразного азота (N₂) в рукоятку.

Одновременно с подачей газа, вторым этапом, происходит воздействие на молекулы азота высокочастотным радиоволновым излучением. В результате которого происходит ионизация азотно-газовой смеси и повышение ее температуры. Данное физическое состояние молекул азота называют холодной плазмой.

Стоит отметить, что одновременное упоминание повышения температуры газовой смеси и термина холодная плазма является преднамеренным. В данном случае изменение состояния вещества с газообразного на плазменное происходит с помощью радиоволн, а не с помощью прямого повышения температуры. Именно этот факт создает необходимость указать, что наблюдаемое состояние ионизированного азота характеризуется сравнительно низкой температурой, а именно в пределах 70 градусов Цельсия. В тоже время, выделяется горячая плазма, температура которой превышает 1000 градусов.

Третьим этапом идет подача ионизированного азотно-газового потока из рукоятки аппарата на кожу пациента.

Важно отметить, что фундаментальное понимание работы прибора базируется на химической реакции ионизированной молекулы азота с молекулой кислорода и конечным образованием монооксида азота. Данная реакция происходит на втором и третьем этапе работы аппарата Neogen.



МЕХАНИЗМ ЭНДОГЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ И РЕГУЛИРОВАНИЯ МОНООКСИДА АЗОТА

В первую очередь, необходимо обозначить факт того, что в организме человека синтезируется монооксид азота, что позволяет рассматривать данную молекулу с позиции эндогенного звена деятельности различных клеток.

Благодаря современным методам иммуногистохимического анализа были получены данные об обнаружении молекулы NO в клетках сосудистого русла, печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и конечно же, кожи.

Монооксид азота образуется в организме из аминокислоты аргинина в результате присоединения молекулярного кислорода к азоту в структуре аминокислоты.

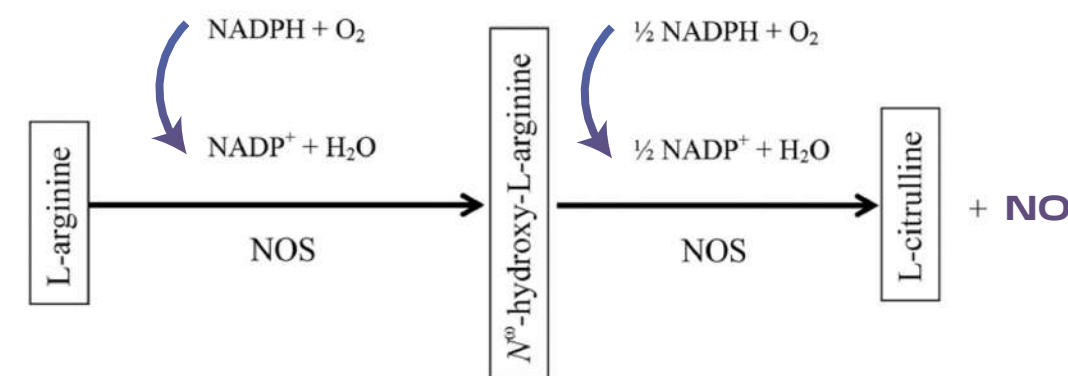


Схема ферментативного получения монооксида азота из L-аргинина.

Первый этап. NO-синтаза катализирует 5-электронное окисление гуанидиновой, азото-содержащей структуры аминокислоты L-аргинина (L-Arg) для получения промежуточной формы N-гидрокси-L-аргинина (NOHLA). Реакция проходит путем активации кислорода в геме и переноса электронов от 1 молекулы никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфата (NADPH) к фавин-аденин-динуклеотиду (FAD).

Вторым этапом реакции идет последующее окисление промежуточного компонента - N-гидрокси-L-аргинина. В ходе реакции расходуется 0,5 молекулы NADPH и 1 молекула кислорода. Конечными продуктами реакции являются аминокислота цитруллин и монооксид азота [1, 2].

Важным компонентом данной реакции служит фермент - синтаза монооксида азота (NOS).

В настоящее время идентифицированы три основные изоформы фермента NO-синтазы, каждая из которых кодируется собственным геном. Это создает предпосылки полагать, что роль монооксида азота переменна и следом по тексту мы установим, что она зависит от клеточной локализации и триггера, служащего запуском экспрессии одной из изоформ фермента.

Три изоформы NO-синтазы подразделяются на две группы - конститутивные и индуцибельные. Термин конститутивный указывает на постоянную экспрессию фермента [3]. К данной группе относят две синтазы монооксида азота:

- 1. Нейрональная NO-синтаза (nNOS)**
- 2. Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS)**

Как мы видим, название указанных ферментов основано на преимущественной клеточной идентификации - эндотелиальные и нейрональные клетки, однако стоит отметить, что присутствие данных ферментов обнаружено и в других клеточных популяциях, хоть и в меньшем количестве.

Второй группой выделяют индуцибельную изоформу синтазы монооксида азота. В данном случае термин индуцибельная означает зависимую активацию генетической экспрессии данного фермента от действия триггерного фактора, которым может являться комплекс цитокинов, а также эндо- или экзотоксинов. Относящийся к данной группе фермент имеет аналогичное название - индуцибельная синтаза монооксида азота (iNOS).

С точки зрения внутриклеточной локализации нейрональная и индуцибельная форма фермента содержится в основном в цитозоле клетки, а эндотелиальная синтаза связана с клеточными мембранами.

Стоит также обозначить, что активность постоянно экспрессируемых изоформ eNOS и nNOS в основном регулируется внутриклеточным кальцием (Ca²⁺).

При этом ионы Ca²⁺ должны предварительно связаться с кальмодулином, который является цитоплазматическим рецептором [4]. Высокий уровень кальция увеличивает связывание кальмодулина с NOS, что приводит к увеличению выработки NO.

В свою очередь, необходимо вспомнить, что факторами стимулирующими вход кальция в клетку и тем самым повышающими кальций-зависимую активность фермента являются ацетилхолин, серотонин, глутамат, АДФ и другие активные вещества [5].

В дополнение к ферментативному синтезу NO из L-аргинина, было обнаружено, что значительное количество монооксида азота в коже может также высвобождаться неферментативными путями из высших оксидов азота, таких как нитриты и нитраты, в реакциях фотолиза. Ряд авторов также отмечал преобладающую концентрацию нитратных соединений в клетках рогового слоя кожи [6].

Одним из установленных факторов образования NO из нитритов является кислая клеточная среда [7]. Проводимые в этом направлении эксперименты с кожей человека и животных показали кислую природу наружного рогового слоя эпидермиса, с pH 4,5 [8,9].

Кроме того, внешние слои кожи являются единственными областями, куда обычно может проникать окружающий свет и ультрафиолетовое излучение [6].

Указанные три параметра, концентрация нитритов в коже, кислотный pH рогового слоя эпидермиса и воздействие ультрафиолетового излучения на кожу, по мнению ряда ученых, говорит о том, что неферментативная продукция NO в коже выполняет защитную роль от ультрафиолетового излучения.

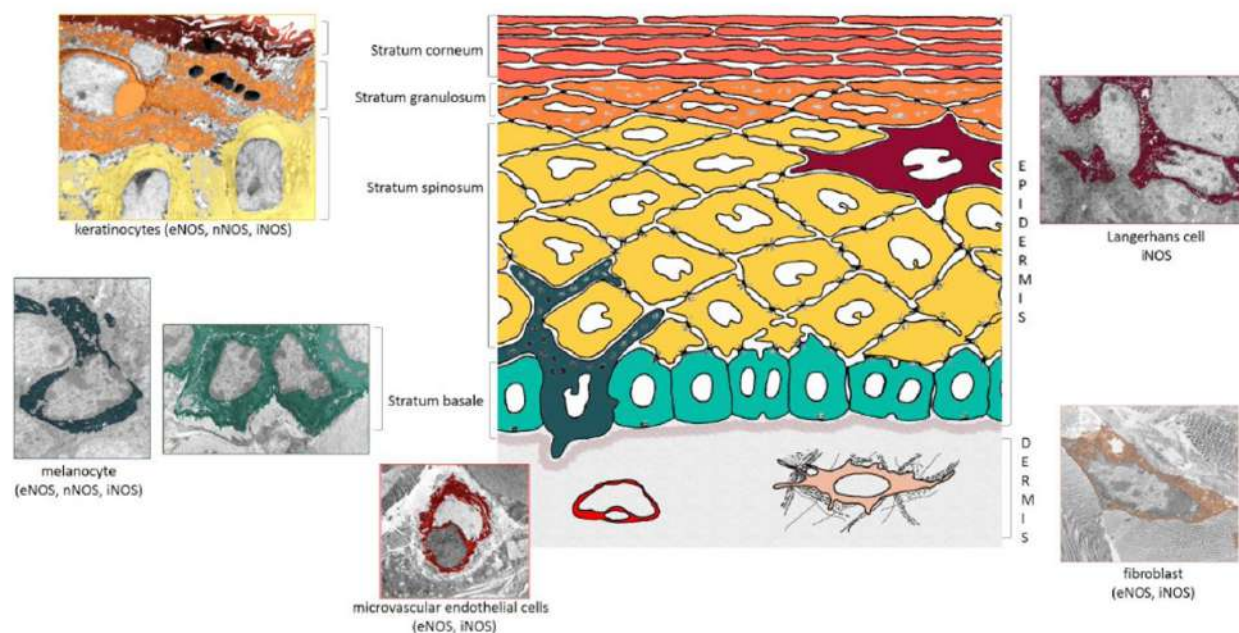
Клеточная локализация эндогенного монооксида азота также является темой ряда научных исследований. Так, опираясь на данные иммуноцитохимического анализа, была подтверждена локализация ферментов NOS и соответственно самого монооксида азота в основных типах клеток кожи: кератиноцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках дермального микроциркуляторного русла, меланоцитах и клетках Лангерганса [10].

Связь клеток Лангерганса с монооксидом азота открывает целую область научных исследований, посвященных роли NO в механизмах местного иммунного ответа [11-15].

Результаты изучения данного направления уже дали возможность говорить о функциональной значимости монооксида азота не только на уровне макрофагальных популяций, как первой линии иммунной защиты, но и на уровне лимфоцитарных клеток.

Приведенные тезисы позволяют сделать предположение о том, что терапия плазменным монооксидом азота имеет множественные точки приложения.

Схема распределения изоформ фермента NO-синтаз в различных типах клеток кожи.



КЛИНИЧЕСКАЯ РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В ИССЛЕДУЕМЫХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

В первую очередь необходимо выделить патофизиологические процессы относительно которых будет исследована воздействие азотно-плазменно терапии и роль NO.

Принимая во внимание быстрое время полураспада молекулы монооксида азота, что результирует в исключительно местное воздействие плазменной терапии в данной работе не будут рассматриваться системные генерализованные патофизиологические процессы.

Роль монооксида азота как противовоспалительного агента

Систематический анализ научной литературы показал интересную роль монооксида азота в воспалительных процессах кожи. В исследованиях отмечалось, что NO может быть как провоспалительным, так и противовоспалительным агентом, корреляция выбора стороны была связана с концентрацией монооксида азота в тканях.

При низких, пикомолярных концентрациях, монооксид азота играл роль провоспалительного агента.

Наномолярные концентрации и выше, показывали противовоспалительную активность молекулы монооксида азота при воспалительных заболеваниях кожи, таких как дерматиты, акне и другие.

Так как плазменная терапия на аппарате Neogen предполагает воздействие высокими концентрациями монооксида азота, то мы будем рассматривать NO, в качестве противовоспалительного агента.

Каким же образом монооксид азота реализует свое противовоспалительное действие?

Анализ научной литературы демонстрирует ряд точек приложения NO в формировании противовоспалительных механизмов.

Так, в работе японских ученых, опубликованной Американской Ассоциацией Иммунологов был определен механизм ослабления воспалительного процесса в коже за счет, индуцируемого монооксидом азота снижения продукции цитокинов и воспалительной инфильтрации.

Цитокины

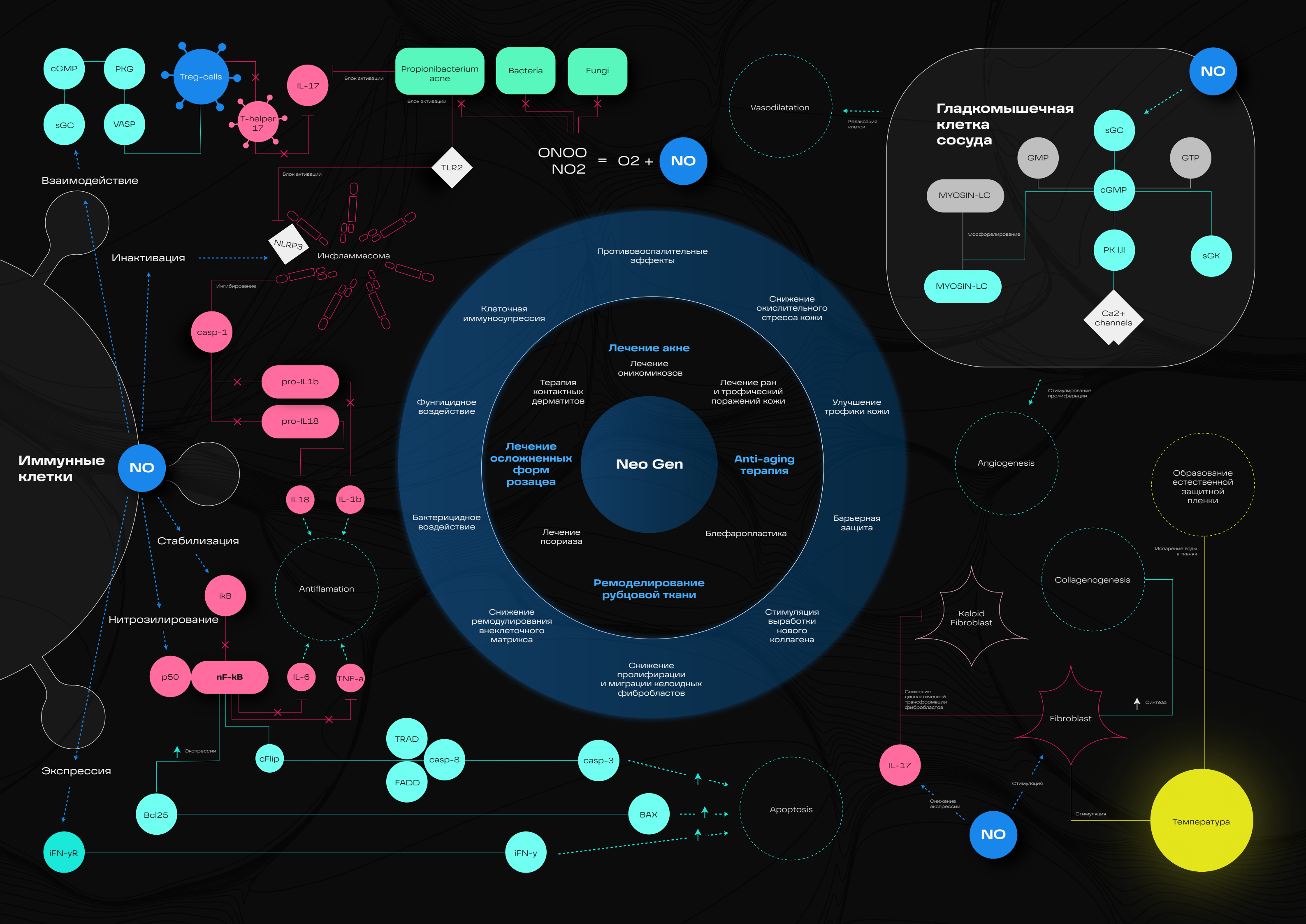
По механизму действия можно разделить цитокины на следующие группы:

- провоспалительные - обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины IL-1b,2,6,12,17,18,22; Фактор Некроза Опухоли-α (TNF-α); интерферон γ (IFN-γ));
- противовоспалительные - ограничивающие развитие воспаления (интерлейкины IL-4,10);

Инфламмасома

- мультибелковый олигомерный комплекс, отвечающий за активацию воспалительных ответов. Инфламмасома способствует созреванию и секреции противовоспалительных цитокинов интерлейкина 1 бета (IL-1b) и интерлейкина 18 (IL-18). Инфламмасома экспрессируется миелоидными клетками и является частью врожденной иммунной системы.

СХЕМА РАБОТЫ NEOGEN



Снижение активности выработки интерлейкинов IL-18 и IL-1В было опосредованно за счет ингибирования мультибелкового провоспалительного комплекса – инфламмосомы. Механизм ингибирования был связан с инактивацией сигнального цитоплазматического Nod-подобного рецептора-P3 (NLRP3) инфламмосомы [16].

В работе Джозе Алвеса-Филхо, опубликованной Национальной академией наук США было показано, что монооксид азота способствовал ингибированию секреции IL-17 и IL-22 [17].

Учеными медицинского центра Кливленда была установлена роль NO в ингибировании аллергической моноцитарной секреции интерлейкина IL-6 [18].

В ряде других исследований был описан механизм ингибирования интерлейкина IL-6 путем снижения активности транскрипционного внутриклеточного фактора NF-κB через стабилизацию белка-ингибитора IκB и нитрозилирования его субъединицы p50. Исследования данного сигнального пути привели к открытию его действия не только на интерлейкин, но и на Фактор некроза опухоли (TNF-α), как еще одного внеклеточного провоспалительного цитокина [19].

С другой стороны, противовоспалительные свойства NO можно объяснить клеточной иммуносупрессией основанной на усилении апоптоза нейтрофилов и Т-клеток [20, 21]. В данном случае механизм апоптоза может быть запущен несколькими ген-ассоциированными путями: через снижение уровня экспрессии белка Bcl-25 и создание сверхэкспрессии цепи IFN-γR, которая активирует интерферон опосредованный путь апоптоза [22].

Помимо усиления апоптотической активности лимфоцитов, монооксид азота по данным другого исследования стимулировал дифференцировку CD4+ Т-клеток в CD25+ регуляторные Т-клетки за счет связывания растворимой гуанилилциклазы-циклического гуанозинмонофосфата (sGC-cGMP) и активации связанного с ней сигнального пути, включающего протеин-киназу G (PKG) и сосудорасширяющий фосфопротеин (VASP). В свою очередь регуляторные Т-клетки запускают механизм иммуносупрессии и тем самым снижают воспалительную активность [23].

Отмеченное в ряде исследований влияние монооксида азота на ингибирование миграции нейтрофилов трактуется разными способами. С одной стороны это объясняется активацией циклической GMP-молекулы межклеточной адгезии, с другой стороны – увеличением выработки пероксинитрита и АДФ-рибозилированием актина. Это в конечном итоге также приводит к уменьшению инфильтрации тканей нейтрофилами [20, 24].

Кроме того, в исследованиях доктора Джеймса Колемана, университета Ливерпуля было установлено, что препараты-доноры NO способствовали ингибированию высвобождения гистамина и дегрануляции тучных клеток. А ингибитор ферментативной активности NOS, наоборот усиливал липополисахарид-индуцированное высвобождение гистамина [25-26].

РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА КАК БАКТЕРИЦИДНОГО АГЕНТА

Монооксид азота играет важную роль в качестве высокореактивного азотного радикала, который, как было показано в ряде исследований, обладает множеством способов осуществить бактерицидное воздействие [27-28].

Механизмы этих процессов основываются на возможности монооксида азота входить в реакции автоокисления с образованием активных окислительных форм – пероксинитрита и диоксида азота. Именно за счет последних реализуются основные антимикробные свойства [49]

Бактерицидное действие реализуется за счет ингибирования бактериальной адгезии путем разрушения бактериальной мембраны. Механизм обозначенной деструкции опосредован нитрозилированием белковых мембранных включений, что приводит к их функциональному ингибированию.

С другой стороны с помощью монооксида азота осуществляется перекисное окисление мембранных липидов, что также ведет к разрушению и повышению проницаемости бактериальных мембран с последующим развитием осмотического дисбаланса и возможным развитием лизиса клеток [27-28].

Мишени антибактериального эффекта NO не ограничиваются исключительно клеточной мембраной. Монооксид азота и его производные, попадающие в цитоплазму микроорганизмов, необратимо связываются с гемовой частью металлоэнзимов. Это вызывает истощение запасов железа в бактериях, необходимого для бактериального дыхания, что, в свою очередь, способствует снижению энергетического потенциала микроорганизмов [28].

Стоит также отметить, что бактериальная ДНК – еще одна биомолекула, которая входит в потенциальные точки приложения монооксида азота. Попадая в цитоплазму бактерий, NO способствует развитию необратимого окислительного повреждения ДНК [30].

Обозначенные антибактериальные свойства монооксида азота также отмечаются в рамках эндогенных иммунно-клеточных реакций [28]. В научных исследованиях демонстрировалось выделение монооксида азота макрофагальными клетками в местах развития раневой инфекции.

Наряду с этим, исследования эффективности применения гидрогелевых повязок с NO, продемонстрировали антимикробную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов: Золотистого стафилококка (включая устойчивые к метициллину штаммы [MRSA]), *Streptococcus* spp группы B, *Propionibacterium acnes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Clostridium difficile*, *Trichophyton* spp., *Candida albicans*, *Leishmania* spp. и *Trypanosoma cruzi* [29,31,32-38]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА В ТЕРАПИИ АКНЕ

Современные научные исследования демонстрируют антагонизм противовоспалительных эффектов монооксида азота и провоспалительного эффекта *Propionibacterium acnes*. С этим связывают положительное влияние NO-терапии в лечении акне.

Понимание патофизиологии акне значительно возросло за последние десятилетия благодаря значительным достижениям в области фундаментальных научных технологий, таких как иммуногистохимия, анализ генного массива и полимеразная цепная реакция [39-42].

По имеющимся данным подтверждается, что фолликулярная пролиферация провоспалительных штаммов *Propionibacterium acnes* играет значительную роль в прогрессировании воспаления при угревой сыпи за счет взаимодействия этих бактерий с различными компонентами иммунной системы [43-47].

На сегодняшний день описаны следующие механизмы этого процесса:

Взаимодействие *P. acnes* с Toll-подобными рецепторами (TLR). Активация рецепторных комплексов на мембранах воспалительных клеток с последующим запуском высвобождения провоспалительных цитокинов IL-1, IL-8, IL-12, TNF α .

Иммуногистохимическое обнаружение повышенного перифолликулярного окрашивания Toll-подобных рецепторов сигнализировало о повышении их плотности, что положительно коррелировало с тяжестью течения акне.

Второй механизм влияния *P. acnes* на течение воспалительного процесса можно связать с индукцией инфламмосомы, опосредованной активацией цитоплазматического Nod-подобного рецептора-P3 (NLRP3) и дальнейшей стимуляцией протеолитического фермента CASP-1 (каспаза-1). В конечном итоге эффект бактериального воздействия увеличивает выработку интерлейкинов IL-1 β и IL-18 воспалительными клетками, что также способствует усилению комедогенеза и образованию воспалительных очагов.

Помимо обозначенных интерлейкинов в ходе воспалительного процесса значимую роль играет повышенная экспрессия интерлейкина IL-17 CD4+ T-лимфоцитами.

Принимая во внимание обозначенные патофизиологические механизмы, ассоциированные с *Propionibacterium acnes* становится очевидным их антагонизм с монооксидом азота в развитии воспалительного процесса.

Таким образом предположение о результативности применения местной терапии NO при акне становится менее дискутабельным и более научно-обоснованным.

Это также подтверждается другим рандомизированным клиническим исследованием, в ходе которого применялась местная терапия монооксидом азота [48].

ПРИМЕНЕНИЕ МОНООКСИДА АЗОТА В ANTI-AGING ТЕРАПИИ И КОРРЕКЦИИ РУБЦОВОЙ ТКАНИ

Старение кожи - многогранный процесс, проходящий в организме человека в течение всей жизни и включающий в себя, как локальные факторы внешней среды, так и системные возрастные перестройки. Одним из главных механизмов старения кожи выделяют возрастное снижение ее кровоснабжения. Это реализуется, как через снижение просвета артериол и венул гиперлипидемического генеза, так и через нейрогуморальные факторы, вызывающие местный вазоспазм. К таким факторам относят снижение нейрональной стрессовой реактивности и возрастное снижение гормонов, в частности эстрогена.

В свою очередь недостаточность дермального кровоснабжения ведет к растущему влиянию окислительного стресса на гомеостаз клеток кожи.

Его роль в рамках научного изучения процессов старения растет с каждым годом [29,49]. Тем самым провоцируя то, что термин "окислительный стресс" все чаще воспринимается как имеющий негативную коннотацию.

С другой стороны к ключевым проблемам возрастной трансформации кожи относят снижение активности механизмов обновления коллагенового матрикса. На решение последней проблемы направлено большинство эстетических аппаратных методик.

Суть работы которых заключается в температурно-ассоциированном стимулировании коллаген-репаративной и коллаген-синтезирующей функций фибробластов, путем создания асептического воспалительного процесса.

В свою очередь применение технологии азотно-плазменного омоложения на аппарате Neogen включает в себя, как механизм температурного воздействия, присущий и другим аппаратным методикам, так и совершенно новый путь воздействия – монооксидом азота.

Роль NO в механизмах вазодилатации была изучена в начале двадцатого века и сегодня активно применяется в проблемах кардиологического спектра. Реализация воздействия монооксида азота на сосудистое русло опосредована NO-зависимым регулированием Ca-каналов гладкомышечных клеток. В то же время, за последние двадцать лет была открыта способность NO стимулировать неангиогенез путем активации гуанилилциклязного сигнального пути.

Суммируя полученную информацию о вазодилатационной активности монооксида азота можно предположить положительную клиническую динамику при его использования в вопросах anti-aging терапии.

Влияние монооксида азота на рубцовую ткань связано с механизмами регулирования вазодилатации и активностью фибробластов.

На сегодняшний день результаты ряда рандомизированных клинических исследований говорят о положительной динамике при использовании различных методов терапии монооксидом азота в модификации рубцовой ткани. В том числе в рамках лечения келоидных рубцов.

Ряд авторов предполагает, что NO-опосредованное противовоспалительное ингибирование цитокинов, таких как интерлейкин IL-17 также способствует снижению диспластической трансформации фибробластов, что является одним из главных факторов развития келоидной рубцовой ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость монооксида азота в терапии дерматологических заболеваний и в решении вопросов омоложения кожи растет с каждым годом. Научные институты активно расширяют спектр применения данной молекулы. Уже сегодня мы наблюдаем растущую тенденцию проведения клинических исследований, доказывающих значимую роль монооксида азота в проблемах псориаза, диабетических ангиопатий, заболеваний неврологического спектра.

Однако мы уже можем сказать, что за монооксидазотной терапией стоит будущее дерматологии, и лечение азотно-плазменным аппаратом Neogen скоро станет для нас еще одним незаменимым инструментом практикующего врача.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Modified from Knowles, R.G., and S. Moncada. 1994. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal*; 249–58.
2. Stuehr, D., S. Pou, and G.M. Rosen. 2001. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. *Journal of Biological Chemistry*; 14533–14536.
3. Förstermann, U., J.P. Boissel, and H. Kleinert. 1998. Expressional control of the “constitutive” isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *The FASEB Journal* 12; 773–790.
4. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. 2001 Aug 1; 593-615.
5. Moncada S., Palmer R.M.J. Higgs E.A. 1991 Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmac. Rev.*; 109-142.
6. Suschek, C.V., Opländer, C., van Faassen, E.E., 2010. Non-enzymatic NO production in human skin: effect of UVA on cutaneous NO stores. *Nitric Oxide*; 120-135.
7. Braida, W., Kee Ong, S., 2000. Decomposition of nitrite under various pH and aeration conditions. *Water Air Soil. Poll.*; 13-26.
8. Ohman, H., Vahlquist, A., 1998. The pH gradient over the stratum corneum differs in X-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: a clue to the molecular origin of the “acid skin mantle”? *J Invest. Dermatol.*; 674-677.
9. Hanson, K.M., Behne, M.J., Barry, N.P., Mauro, T.M., Gratton, E., Clegg, R.M., 2002. Two photon fluorescence lifetime imaging of the skin stratum corneum pH gradient. *Biophys. J.*; 1682-1690.
10. Sirsjo, A., Karlsson, M., Gidlof, A., Rollman, O., Torma, H., 1996. Increased expression of inducible nitric oxide synthase in psoriatic skin and cytokine-stimulated cultured keratinocytes. *Br. J. Dermatol.*; 643-648.
11. Wang, R., Ghahary, A., Shen, Y.J., Scott, P.G., Tredget E.E., 1997. Nitric oxide synthase expression and nitric oxide production are reduced in hypertrophic scar tissue and fibroblasts, *J. Invest. Dermatol.*; 438-444.
12. Bull, H.A., Hothersall, J., Chowdhury, N., Cohen, J., Dowd, P.M., 1996. Neuropeptides induce release of nitric oxide from human dermal microvascular endothelial cells. *J. Invest. Dermatol.*; 655-660.
13. Hoffmann, G., Schobersberger, W., Rieder, J., Smolny, M., Seibel, M., Furhapter, C., Fritsch, P., Sepp, N., 1999. Human dermal microvascular endothelial cells express inducible nitric oxide synthase in vitro. *J. Invest. Dermatol.*; 387-390.
14. Rocha, I.M., Guillo, L.A., 2001. Lipopolysaccharide and cytokines induce nitric oxide synthase and produce nitric oxide in cultured normal human melanocytes. *Arch. Dermatol. Res.* 293, 245-284.
15. Qureshi, A.A., Hosoi, J., Xu, S., Takashima, A., Granstein, R.D., Lerner, E.A., 1996. Langerhans cells express inducible nitric oxide synthase and produce nitric oxide, *J. Invest. Dermatol.* 107, 815-821.
16. Hernandez-Cuellar, E., K. Tsuchiya, H. Hara, R. Fang, S.Sakai, I. Kawamura, S. Akira, and M. Mitsuyama. 2012. Cutting edge: Nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome. *The Journal of Immunology*; 5113–5117.
17. Niedbala, W., J.C. Alves-Filho, S.Y. Fukada, S.M. Vieira, A. Mitani, F. Sonogo, A. Mirchandani, D.C. Nascimento, F.Q. Cunha, and F.Y. Liew. 2011. Regulation of type 17 helper T-cell function by nitric oxide during inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*; 9220– 9225.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

18. Wishah, K., A. Malur, B. Raychaudhuri, A.L. Melton, M.S. Kavuru, and M.J. Thomassen. 2002. Nitric oxide blocks inflammatory cytokine secretion triggered by CD23 in monocytes from allergic, asthmatic patients and healthy controls. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 78–82
19. L. Connelly, M. Palacios-Callender, C. Ameixa, S. Moncada, A. J. Hobbs; Biphasic Regulation of NF- κ B Activity Underlies the Pro- and Anti-Inflammatory Actions of Nitric Oxide. *Immunol* 15 March 2001; 3873–3881.
20. Armstrong, R. 2001. The physiological role and pharmacological potential of nitric oxide in neutrophil activation. *International Immunopharmacology*; 1501–1512.
21. Tripathi, P. 2007. Nitric oxide and immune response. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*; 310–319.
22. Allione, A., P. Bernabei, M. Bosticardo, S. Ariotti, G. Forni, and F. Novelli. 1999. Nitric oxide suppresses human T lymphocyte proliferation through IFN- γ -dependent and IFN- γ -independent induction of apoptosis. *The Journal of Immunology*; 4182–4191.
23. Yu, C., A. Fitzpatrick, D. Cong, C. Yao, J. Yoo, A. Turnbull, J. Schwarze, M. Norval, S.E.M. Howie, R.B. Weller, and A.L. Astier. 2017. Nitric oxide induces human CLA+CD25+Foxp3+ regulatory T cells with skin-homing potential. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 1441–1444.
24. Dal Secco, D., A.P. Moreira, A. Freitas, J.S. Silva, M.A. Rossi, S.H. Ferreira, and F.Q. Cunha. 2006. Nitric oxide inhibits neutrophil migration by a mechanism dependent on ICAM-1: Role of soluble guanylate cyclase. *Nitric Oxide*; 77–86.
25. Coleman, J.W. 2001. Nitric oxide in immunity and inflammation. *International Immunopharmacology*; 1397–1406.
26. Coleman, J.W. 2002. Nitric oxide: A regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*; 4–10.
27. Charville GW, Hetrick EM, Geer CB, Schoenfish MH. Reduced bacterial adhesion to fibrinogen-coated substrates via nitric oxide release. *Biomaterials* 2008; 4039–4044.
28. MacMicking J, Xie Q, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997; 323–350.
29. Schairer DO, Chouake JS, Nosanchuk JD. The potential for nitric oxide releasing therapies as antimicrobial therapies. *Virulence*. 2012; 271–279.
30. Tamir S, Burney S, Tannenbaum SR. DNA damage by nitric oxide. *Chem Res Toxicol* 1996; 821–827.
31. Adler BL, Friedman AJ. Nitric oxide therapy for dermatologic disease. *Future Science OA*. 2015; 438–451.
32. Friedman A, Rico MJ. Updates on nitric oxide as a topical anti-infective. *Practical Derm*. December 2015; 48–50.
33. Privett BJ, Broadnax AD, Bauman SJ, et al. Examination of bacterial resistance to exogenous nitric oxide. *Nitric Oxide*. 2012; 169–173.
34. Martinez LR, Han G, Chacko M, et al. Antimicrobial and healing efficacy of sustained release nitric oxide nanoparticles against *Staphylococcus aureus* skin infection. *J Invest Dermatol*. 2009; 2463–2469.
35. Richardson AR, Payne EC, Younger N, et al. Multiple targets of nitric oxide in the tricarboxylic acid cycle of *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Cell Host Microbe*. 2011; 33–43.
36. Qin M, Landriscina A, Rosen JM, et al. Nitric oxide-releasing nanoparticles prevent *Propionibacterium acnes*-induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. *J Invest Dermatol*. 2015; 2723–2731.
37. Finnen MJ, Hennessy A, McLean S, et al. Topical application of acidified nitrite to the nail renders it antifungal and causes nitrosation of cysteine groups in the nail plate. *Br J Dermatol*. 2007; 494–500.
38. Ahmadi MS, Lee HH, Sanchez D, et al. Sustained nitric oxide-releasing nanoparticles induce cell death in *Candida albicans* yeast and hyphal cells, preventing biofilm formation in vitro and in a rodent central venous catheter model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 2185–2194.
39. Del Rosso JQ, Kircik LH. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to the clinician? *J Drugs Dermatol*. 2013; 109–115.
40. Krishna S, Kim C, Kim J. Innate immunity in the pathogenesis of acne vulgaris. In: Shalita AR, Del Rosso JQ, Webster GF. *Acne Vulgaris*. Informa Healthcare, London, United Kingdom, 2011; 12–27.
41. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J EADV*. 2015; 3–11.
42. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot D. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol*. 2006; 1071–1079
43. Thiboutot D, Layton A, Eady A. IL-17: a key player in the P acnes inflammatory cascade. *J Invest Dermatol*. 2014; 3017–310.
44. Niedbala W, Alves-Filho JC, Fukada SY, et al. Regulation of type 17 helper T cell function by nitric oxide during inflammation. *Proc Natl Acad Sci (PNAS)*. 2011; 9220–9225.
45. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, et al. IL-1 β drives inflammatory responses to *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*. 2014; 677–685.
46. Bauernfeind F, Horvath G, Stutz A, et al. NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*. 2009; 787–791.
47. Yu Y, Champer J, Garbán H, Kim J. Typing of *Propionibacterium acnes*: a review of methods and comparative analysis. *Br J Dermatol*. 2015; 1204–1209.
48. Baldwin H, Blanco D, McKeever C, et al. Results of a phase 2 efficacy and safety study with SB204, an investigational topical nitric oxide-releasing drug for the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 12–18.
49. Wink DA, Hines HB, Cheng RY, et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J Leukocyte Biol*. 2011; 873–891.

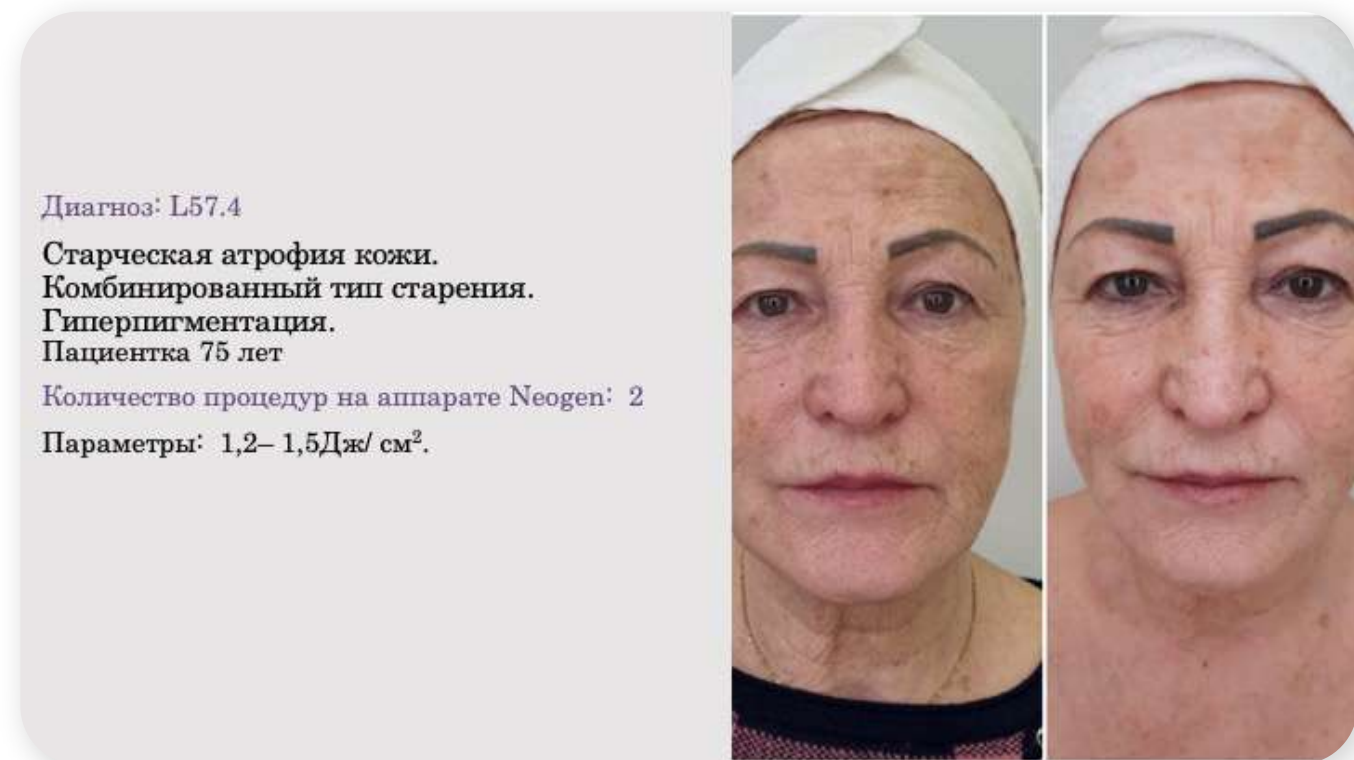
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕРМАТОЛОГОВ РОССИИ

Диагноз: L70
Acne vulgaris
 Сопутствующий диагноз:
Атопический дерматит
 Пациентка 18 лет
 Количество процедур на аппарате Neogen: 5
 От 0,5 - до 0,8 Дж/см²

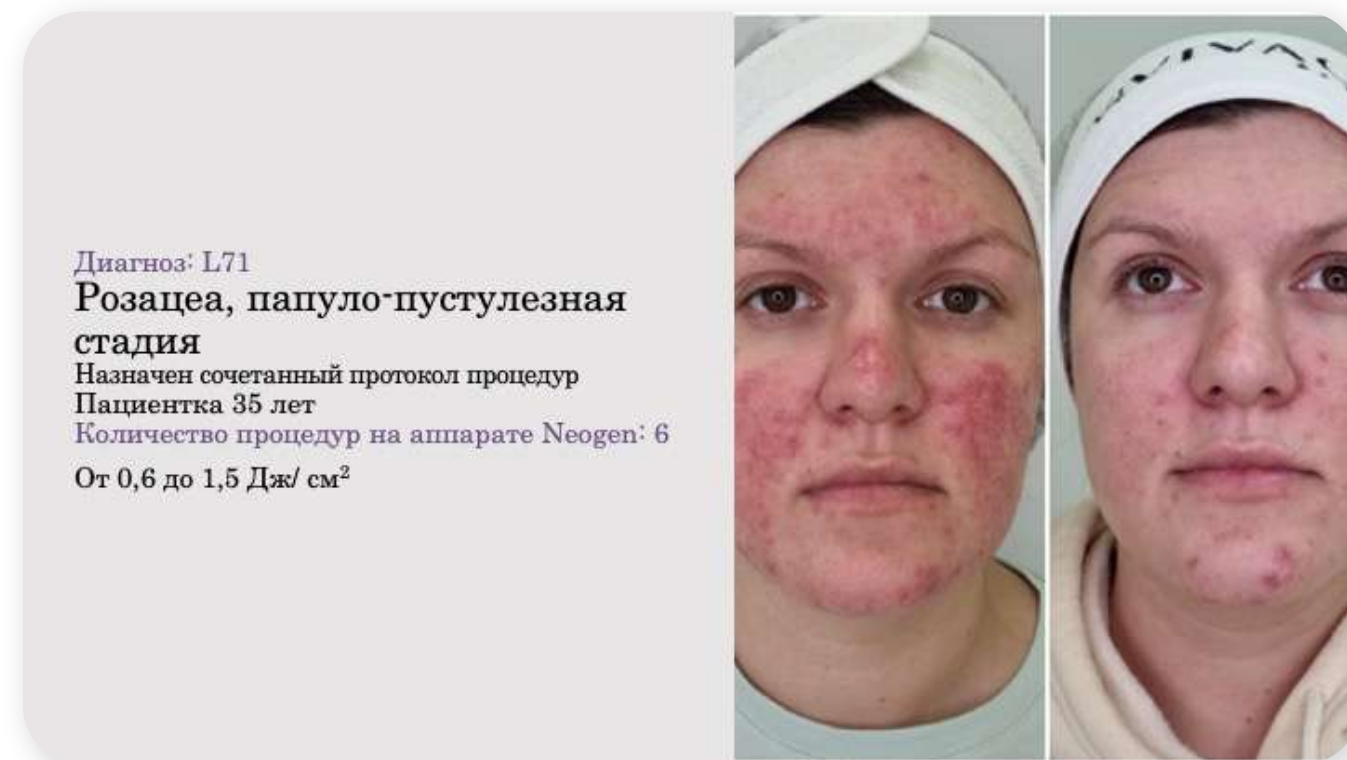


Диагноз: L70
Acne vulgaris
 Пациентка 19 лет
 Результат через две недели после одной процедуры на аппарате Neogen и наружной терапии
 Параметры: 0,8 Дж/см²

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕРМАТОЛОГОВ РОССИИ



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕРМАТОЛОГОВ РОССИИ



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕРМАТОЛОГОВ РОССИИ

Диагноз: В49

Микоз неуточненный.

Количество процедур на аппарате

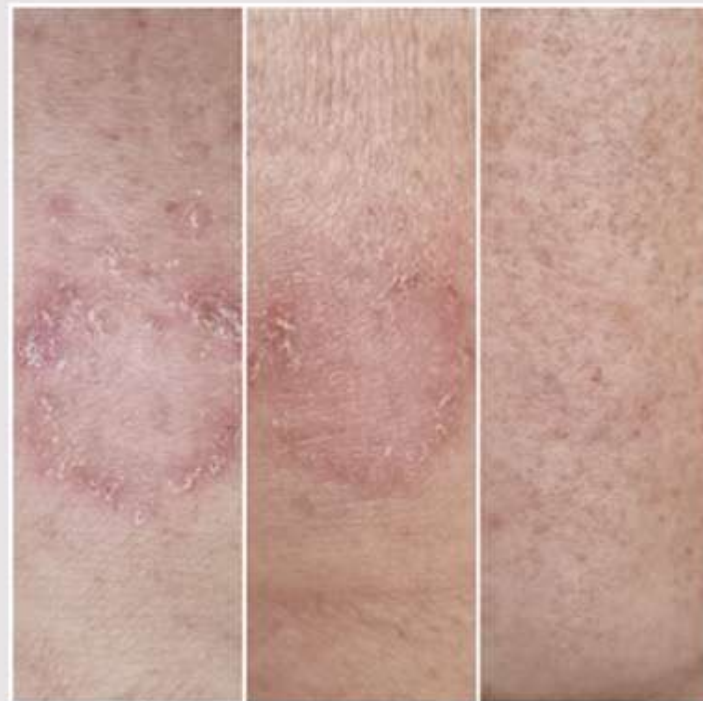
Neogen: 2

(без назначения антимикотических средств)

Пациент 71 год

Параметры:

0,6 - 0,8 Дж/см².



Диагноз: L 91.0

**Келоидный рубец
передней поверхности
живота. Послеожоговый
рубец.**

Размеры: 8,5 * 4,5 см

Пациентка 18 лет

Количество процедур на аппарате
Neogen: 8

Параметры: 0,5 - 1,9 Дж/см².



НАГРАДЫ NEOGEN

**ПОБЕДИТЕЛЬ КОНКУРСА
ПАРАД КЛИНИК 2022
В НОМИНАЦИИ ЛУЧШАЯ МЕТОДИКА**

**ПОБЕДИТЕЛЬ
THE AESTHETIC AWARDS 2022
В НОМИНАЦИИ BEST NONSURGICAL
FACIAL REJUVENATION ENHANCEMENT**



ПУБЛИКАЦИИ



Esthetic Guide
ОБАНИК

До и после. Подготовка и реабилитация

2 (35) 2020

977241249308

Агранович А.В. Авербук А.Г. ОБЛИК
Неоген



ПУБЛИКАЦИИ



Энергетическая работа
Профессор Сайед Хак исследует применение плазмы для омоложения.

Плазменная регенерация кожи (PRK - PRU) является инновационным методом для улучшения поверхности кожи через использование тепловой энергии, которая рассеивается на различных энергетических уровнях и глубинах поврежденности в эпидермисе и дерме. Данная технология не зависит от наличия кровотока, а также не является в этом отношении абляционной, фракционной или инвазивной. Уникальные свойства этой технологии позволяют клиенту избежать иссечения и образования эрозивных, и тем самым избежать создания открытой раны.

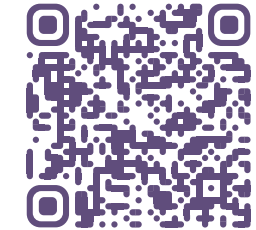
После высвобождения тепловой энергии плазмы наступает стимуляция регионального коллагена, которое способствует коррекции тканей, выведению рубцов и обеспечивает быстрое выведение. Постепенная обработка через несколько недель приводит к постепенному омоложению кожи за 12 месяцев. Использование более высокой энергии импульсно обеспечивает более глубокое проникновение в кожу и ремоделирование цитоскелетогенеза. Клинически это отмечается как подтяжка кожи.

Использование PRK можно достигнуть эквивалентных или даже улучшенных результатов по сравнению с абляционной процедурой на коже, но, что очень важно, с уменьшением вдвое времени потери трудоспособности. Это позволяет врачам выбирать установку для того, чтобы ускорить процесс заживления на результате и вернуть трудоспособность, с прогнозируемым лечением в диапазоне от лечения "без боли", без потери трудоспособности "к эквиваленту полной абляционной обработки".

Прецизионная терапия по нескольким показаниям с помощью PRK способна помещаться в узком терапевтическом окне.

Профиль безопасности плазменной регенерации кожи превосходит - отсутствуют сообщения о наличии демаркационных линий в зонах обработки, которые часто появляются при сильной абляционной технологии шлифовки, а именно, при шлифовке CO₂-лазером. В дополнение к этому PRK может использоваться не только на традиционных глобальных зонах лица, но и в более деликатных областях, таких, как периметральные (Fitz II) периорбитальные области (Fitz 2A и 2B) вместе с шеей, линией подбородка, декольте, тыльной стороной руки, кистей и области локтей. Помимо применения абляционных лазеров на коже не в области лица (например, на шее, груди, тыльной стороне руки), были отмечены замечательными эстетическими результатами и большими рисками безопасности из-за ограниченного числа пико-секундных импульсов в этих областях. Наконец, неабляционная лазерная процедура с использованием длинноволновой части инфракрасной области (например, 1320 нм лазера Nd:YAG, 1450 нм диодного лазера) способны создавать контролируемые кожные рубцы без эстетического нарушения. Это обеспечивает минимальную болезненность, неабляционное лазерное лечение кожи часто приводит к снижению клинической эффективности при минимальном видимом улучшении атрофических рубцов и морщин (Tanzl и соавт. 2003a; Tanzl и соавт. 2003b; Tanzl и соавт. 2004).

S. Haq.
Aesthetic Medicine
Энергетическая работа



Возможности азотно-плазменной терапии на аппарате «Neogen» в дерматологии

1 ВВЕДЕНИЕ

Плазма – ионизированный газ – одно из четырех классических агрегатных состояний вещества, наряду с твердым, жидким и газообразным. Естественная плазма в природе (солнце, молния, северное сияние и др.) составляет более 99% видимой материи во вселенной. Впервые ее описал как «чистую материю» британский физик и химик Уильям Крукс в 1879 году. Сам термин «плазма» происходит от греческого «вылетеленное» и был предложен в 1928 году Ирвингом Ленгмюром для обозначения многокомпонентной смеси ионизированных газов, напоминающей ему плазму крови.

Плазма – это частично ионизированный газ, который состоит из большого числа различных частиц – ионов, электронов, свободных радикалов, молекул и атомов (O₂, NO, H₂O₂, OH).

Одно из основных и самых интересных веществ, которые находятся в составе плазмы, – оксид азота (NO). Оксид азота представляет собой физиологически активную частицу (свободный радикал), широко известную в биологии и медицине своим сигнальными и регуляторными функциями в физиологических и патологических процессах. Монооксид азота присутствует абсолютно в каждой клетке организма (эндогенный монооксид азота). Молекулы NO, генерируемые клетками одного типа, могут проникать через мембрану и регулировать функции других.

2 NO И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Дальнейшее изучение эндогенного NO и его влияния на биологические процессы привело к следующему заключению. Это соединение обладает антибактериальными свойствами в отношении всех грамположительных и грамотрицательных бактерий, спор, бактерий, продуцирующих биопленку, и бактерий, устойчивых к действию антибиотиков, а также вирусов, грибов и простейших (Leishmania). Таким образом, можно утверждать, что оксид азота – универсальное антимикробное средство, не требующее предварительной диагностики инфекции, как в случае применения традиционных лекарственных средств.

Преимущества использования NO в медицине:

- NO оказывает мощное противовоспалительное действие за счет ингибции фосфолипазы бактерий и продуктов воспаления нейтрофилами и макрофагами;
- вызывает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов;

М. Скосарев, врач-дерматолог, врач-косметолог, специалист по лазерной косметологии, кандидат медицинских наук, врач клиники KallistoMed, Санкт-Петербург, Россия
<https://kallistomed.ru/>

Статья Скосарева М.Ю.

Возможности азотно-плазменной терапии на аппарате «Neogen»



СОЧЕТАННЫЕ МЕТОДИКИ

Программа омоложения век азотной плазмой

Результаты исследования эффективности совместного действия новой методики плазменной регенерации кожи на аппарате Neogen и препаратов Hyaial.

Введение

В России в 2018 году был впервые зарегистрирован новый метод плазменного воздействия аппаратом NeoGel. Эту технологию все чаще выбирают пациенты для омоложения век. С чем это связано? Азотная плазма позволяет эффективно лечить морщины, восстанавливать и реабилитировать и с минимальной травматичностью проводить эффективную плазменную биореструкцию.

В нашем исследовании мы представили результаты совместного воздействия азотно-плазменного омоложения NeoGen (Plazma) и препаратов для ревитализации от компании Hyaial.

Плазма представляет собой ионизированный газ, содержащий активные компоненты (O₂, NO, H₂O₂, OH). Низкотемпературная плазма из-за высокой эффективности и избирательности действия воздействует на более широком применении в различных областях медицины, в особенности в эстетике и дерматологии. Это связано с тем, что происходит одномоментное воздействие на организм таких факторов, как УФ-лучение, тепловые эффекты, оптического и инфракрасного излучений, активных форм кислорода, озона, реактивных форм азота, участвующих в активации сложных биологических реакций в организме. Это воздействие вызывает противовоспалительный, антибактериальный эффект, приводит к стимуляции тканей, активации микроциркуляции. На сегодняшний день доказаны бактерицидные свойства плазмы, что позволяет применять плазменную терапию при лечении дерматитов.

Плазменная регенерация век – это новый метод омоложения кожи, который использует аутологичный молекулярный азот в качестве посредника и энергетического резервуара для преобразования энергии в аппарате.

Энергия азотной плазмы быстро передается на поверхность кожи и постепенно нагревает более глубокие слои тканей за счет ее теплопроводности. Тем самым создается зона повреждения с меньшей (поверхностной) зоной необратимого термического повреждения и интрадермальной (более глубокой) зоной термической модификации.

Воздействие азотной плазмы на ткани не зависит от типа кровотока и характеризуется контролируемым объемом поданной на кожу энергии, позволяя при этом избежать некоторых осложнений (в том числе чрезмерной сопутствующей термической травмы), характерных для абляционной технологии лазерного омоложения на ткани (зависимого от типа кровотока). Еще одним отличием от абляционных лазеров является тот факт, что сразу после плазменной регенерации структура кожи остается неизменяемой, открытая рана отсутствует. Реабилитация протекает быстро и обычно завершается в течение 5-7 дней после обработки. Структура кожи сразу же восстанавливается естественной защитной реакцией и с появлением нового эпидермиса постепенно омолаживается.

Цели исследования

- Изучить эффективность и безопасность применения новой методики регенерации кожи с помощью низкотемпературной азотной плазмы на аппарате NeoGel.
- Изучить эффективность и безопасность применения препаратов Hyaial как средств подготовки и реабилитации и пациентов, получивших процедуру азотно-плазменной регенерации на аппарате NeoGel.

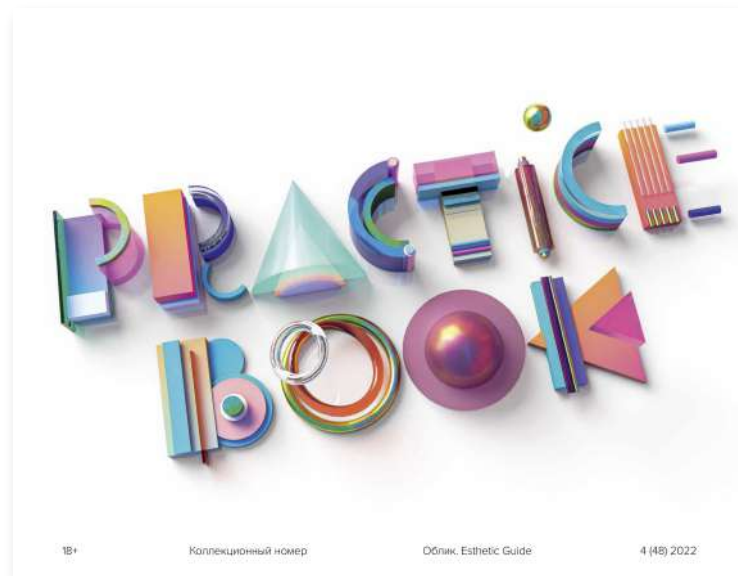


Ларса Астраханцева
врач-дерматолог, дерматолог, Санкт-Петербург

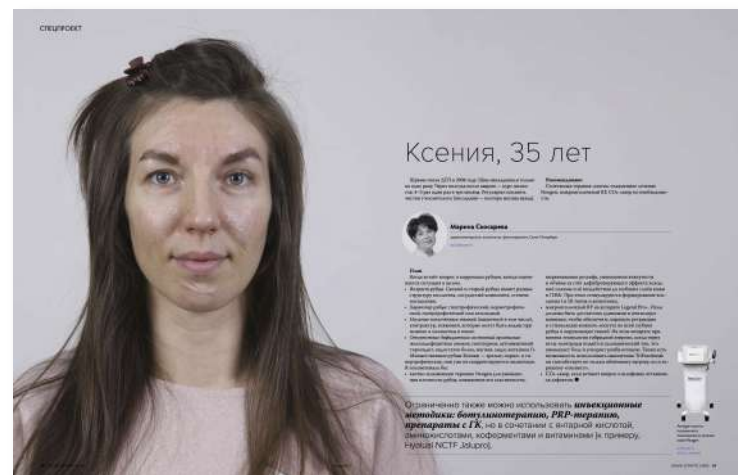
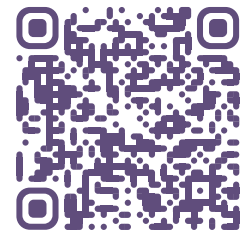
Л.Астраханцева СМ
Плазменная регенерация
(исследование по векам, antera 3d)



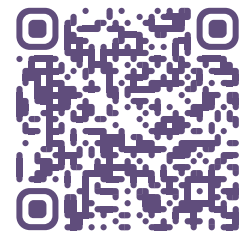
ПУБЛИКАЦИИ



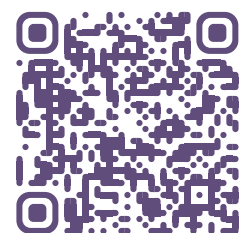
Practice book 2022 MST



Публикация Скосарева М.



Л.Астраханцева AM Нео плазма



КОНТАКТЫ



Екатерина Линева
Head of cosmetology department



e.lineva@medsyst.ru
+7 911 763 21 45

Егор Черных
Clinical consultant



e.chernykh@medsyst.net
+7 931 003 01 00

Маргарита Суслова
Sales-manager



m.suslova@medsyst.ru
+7 950 022 63 93

Мистюнина Наталья
Sales-manager



n.mistunina@medsyst.net
+7 961 767 51 08

