الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

بحث علمي أعد لنيل إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بعنوان:

محفزات الكولاجين *Collagen Biostimulators*

إعداد الطالبة:

نبأ مناف مراد

بإشراف الأستاذة الدكتورة

سلاف فرحات مغربي

٢٠٢٥-٢٠٢٦

بسم الله الرحمن الرحيم

وفي نهاية المشوار الأكاديمي كان لابد من كلمة شكر ووقفة امتنان وتقدير لمجموع الدكاترة الذين قاموا بتعليمنا على مر السنوات والذين كونوا شخصيتنا خصلة خصلة حتى وصلنا لآخر المحطات والشكر والتقدير الأكبر لدكاترة الفئة الذين تفانوا بالعطاء ولم يبخلوا علينا بالمعلومة وكانت توجيهاتهم الحكيمة سببا رئيسيا لما توصلنا اليه قواعدكم الصارمة ونقاشاتكم البناءة اثمرت هذا الابداع الذي كان نتيجة عمل جماعي مشترك فيما بيننا . . . . .

وأخص بالشكر الدكتورة **أ . د . سلاف فرحات مغربي**

وإلى اساتذتي ودكاترتي لكم امتناني دائما

الفهرس العام

جدول المصطلحات العلمية (Scientific Terminology) ٨

جدول مسميات الأشكال ((List of Figures)) ٩

ملخص البحث ١٠

الفصل الأول لكولاجين ومحفزات الكولاجين (Collagen Biostimulators) Collagen..... ١٢

الكولاجين: التركيب والأهمية البيولوجية ١٣

٣,٣ تصنيع الكولاجين ((Collagen Synthesis ١٣

٣,٤ التغيرات المرتبطة بالعمر في الكولاجين ١٤

٣,٥ الحاجة إلى محفزات الكولاجين ١٤

البيولوجيا الجزيئية لتكوين الكولاجين ١٤

٢,٢ البنية الجزيئية للكولاجين ١٤

٢,٣ أنواع الكولاجين ١٥

٢,٤ التنظيم الجيني لتصنيع الكولاجين ١٥

٢,٥ مراحل تصنيع الكولاجين ١٦

٢,١٠ تكوين الألياف الكولاجينية..... ١٧

٢,١١ تنظيم استقلاب الكولاجين ١٧

٢,١٢ الشيخوخة وتأثيرها على الكولاجين ١٨

٢,١٣ العلاقة بين البيولوجيا الجزيئية ومحفزات الكولاجين ١٨

الكولاجين وتجميل البشرة: ١٨

من المواد الغذائية التي تساعد في تحفيز إنتاج الكولاجين في الجسم ما يلي: ٢٠
فوائد حبوب الكولاجين وأضرارها ٢٠
محفزات الكولاجين (Collagen Biostimulators) ٢١
تصنيف محفزات الكولاجين (Classification of Collagen Biostimulators) ٢٢
٤,٢ Poly-L-Lactic Acid (PLLA) ٢٢
Calcium Hydroxyapatite (CaHA) ٢٣
Polycaprolactone (PCL): ٢٤
Polynucleotides (PNs) : التعريف : ٢٤
مقارنة شاملة بين محفزات الكولاجين: ٢٥
مقارنة عامة بين الأنواع المختلفة ٢٥
التطبيقات السريرية لمحفزات الكولاجين ٢٥
تجديد شباب الوجه (Facial Rejuvenation) ٢٥
الاتجاهات المستقبلية في الطب التجميلي ومحفزات الكولاجين ٢٨
الفصل الثاني ٢٩
دور مستحضرات التجميل العلاجية في علاج الشيخوخة ٢٩
The Role of Cosmeceuticals in Antiaging Therapy ٢٩
مقدمة Introduction ٣٠
المركبات وأبحاث مستحضرات التجميل العلاجية ٣٠
المركبات: ٣٠
مضادات الأكسدة Antioxidants ٣١
المستخلصات النباتية ٣٢

المرطبات ٣٣

اعتبارات التركيب والاستنتاجات ٣٤

الفصل الثالث ٣٥

تصميم مواد حيوية لمكافحة شيخوخة الجلد ٣٥

Tailoring biomaterials for skin anti-aging ٣٥

الملخص Abstract ٣٦

١ .مقدمة Introduction : ٣٧

٢ .شيخوخة الجلد skin aging ٣٧

٢,١ .آليات شيخوخة الجلد Mechanisms of skin aging ٣٧

٣ . المتطلبات العامة للمواد المتجددة General requirements for regenerative materials ٤١

4.المواد الحيوية التجديدية شائعة الاستخدام Commonly used regenerative biomaterials ٤٣

4.1.البوليمرات الطبيعية Natural polymers ٤٣

4.1.2.السكريات المتعددة Polysaccharides ٤٦

المواد الجزيئية الاصطناعية Synthetic molecular materials ٤٨

المواد غير العضوية Inorganic materials ٤٩

تحفيز إنتاج الكولاجين Promotion of collagen synthesis ٥٠

٧ .دمج مواد أخرى مضادة للشيخوخة Incorporation of other anti-aging substances ٥٧

٧,١ .الخلايا الجذعية Stem cells ٥٧

٨ .الآفاق والعمل المستقبلي Prospects and future work ٥٩

الفصل الرابع ٦٠

علاج مبتكر باستخدام هيدروكسيباتيت الكالسيوم لتجديد شباب الوجه بدون جراحة: تقنية الشد المتجهي ٦٠
مقدمة ٦١
تقنيات الحقن ٦١
تقنية الخطوات الست ٦٢
هيدروكسي أباتيت الكالسيوم كعامل محفز حيوي ٧٠
الوجه ٧٢
تعليمات ما بعد الإجراء، والآثار الجانبية، والمتابعة ٧٣
الفصل الخامس حالات سريرية تطبيقية حول محفزات الكولاجين ٧٤
الحالة السريرية الأولى: فقدان الحجم الوجهي المرتبط بالعمر ٧٤
الحالة السريرية الثانية: تجديد اليدين ٧٥
الحالة السريرية الثالثة: ندبات حب الشباب الضامرة ٧٥
الحالة السريرية الرابعة: منطقة تحت العين (Skin quality improvement) ٧٦
الحالة السريرية الخامسة: علاج مركب متقدم ٧٧
الفصل السادس ربط الحالات السريرية بالدراسات العلمية (PubMed Evidence-Based Discussion) ٧٨
الحالة ١: فقدان الحجم الوجهي المرتبط بالعمر (PLLA) ٧٨
الحالة ٢: تجديد اليدين (CaHA) ٧٩
الحالة ٣: ندبات حب الشباب (PCL + Microneedling) ٨٠
الحالة ٤: تحت العين (Polynucleotides – PNs) ٨١
الحالة ٥: العلاج المركب (Combination Therapy) ٨١
خلاصة علمية للفصل: ٨٢

الفصل السابع استبيان حول الوعي بمحفزات الكولاجين واستخداماتها التجميلية ٨٣

المحور الأول: المعرفة العامة ٨٣

المحور الثاني: المعرفة الطبية ٨٣

المحور الثالث: الاتجاهات نحو الاستخدام ٨٣

النتائج الإحصائية ٨٤

جدول (١): الخصائص الديموغرافية ٨٤

جدول (٢): المعرفة بمحفزات الكولاجين ٨٤

جدول (٣): المعرفة الطبية ٨٤

جدول (٤): الاتجاهات نحو الاستخدام ٨٥

مناقشة النتائج: ٨٥

جدول المصطلحات العلمية (Scientific Terminology)

English Term	الترجمة العربية
Skin Anatomy	تشريح الجلد
Epidermis	البشرة
Dermis	الأدمة
Hypodermis (Subcutaneous Layer)	الطبقة تحت الجلد
Keratinocytes	الخلايا الكيراتينية
Melanocytes	الخلايا الميلانينية
Langerhans Cells	خلايا لانغرهانس
Merkel Cells	خلايا ميركل
Fibroblasts	الأرومات الليفية
Collagen	الكولاجين
Elastin	الإيلاستين
Extracellular Matrix (ECM)	المصفوفة خارج الخلوية
Glycosaminoglycans (GAGs)	الغليكوزأمينوغليكانات
Proteoglycans	البروتيوغليكانات
Triple Helix	البنية الحلزونية الثلاثية
Procollagen	البروكوالجين
Tropocollagen	التروبوكوالجين
Collagen Synthesis	تصنيع الكولاجين
Collagen Biostimulators	محفزات الكولاجين
Poly-L-Lactic Acid (PLLA)	حمض البولي إل لاكتيك
Calcium Hydroxyapatite (CaHA)	هيدروكسي أباتيت الكالسيوم
Polycaprolactone (PCL)	بولي كابرولاكتون
Polynucleotides (PNs)	عديدات النوكليوتيد
Facial Rejuvenation	تجديد شباب الوجه
Tissue Regeneration	تجديد الأنسجة
Growth Factors	عوامل النمو
Transforming Growth Factor Beta (TGF-β)	عامل النمو المحول بيتا
Fibroblast Growth Factor (FGF)	عامل نمو الأرومات الليفية
Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)	عامل النمو المشتق من الصفيحات
Matrix Metalloproteinases (MMPs)	إنزيمات الميتالوبروتيناز المطرسية
Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs)	مثبطات إنزيمات الميتالوبروتيناز
Oxidative Stress	الإجهاد التأكسدي
Ultraviolet Radiation (UV)	الأشعة فوق البنفسجية
Anti-aging Therapy	علاج مكافحة الشيخوخة
Biomaterials	المواد الحيوية
Stem Cells	الخلايا الجذعية

جدول مسميات الأشكال ((List of Figures))

عنوان الشكل	رقم الشكل
تشريح طبقات الجلد ووظائفها	الشكل (١)
البنية التشريحية للبشرة والأدمة	الشكل (٢)
توزيع مكونات الأدمة والمصفوفة خارج الخلوية	الشكل (٣)
البنية الحلزونية الثلاثية لبروتين الكولاجين	الشكل (٤)
مراحل تصنيع الكولاجين داخل وخارج الخلية	الشكل (٥)
أنواع الكولاجين الرئيسية في جسم الإنسان	الشكل (٦)
التغيرات المرتبطة بالعمر في الكولاجين	الشكل (٧)
آلية عمل محفزات الكولاجين	الشكل (٨)
تصنيف محفزات الكولاجين	الشكل (٩)
حمض البولي إل لاكتيك ((PLLA))	الشكل (١٠)
هيدروكسي أباتيت الكالسيوم ((CaHA))	الشكل (١١)
بولي كابرولاكتون ((PCL))	الشكل (١٢)
عديدات النوكليوتيد ((PNs))	الشكل (١٣)
مقارنة بين أنواع محفزات الكولاجين	الشكل (١٤)
تطبيقات محفزات الكولاجين السريرية	الشكل (١٥)
تجديد شباب الوجه باستخدام محفزات الكولاجين	الشكل (١٦)
علاج ندبات حب الشباب بمحفزات الكولاجين	الشكل (١٧)
تصميم المواد الحيوية المضادة لشيخوخة الجلد	الشكل (١٨)
آلية تعزيز تصنيع الكولاجين بواسطة المواد الحيوية	الشكل (١٩)
تقنية الشد المتجهي باستخدام هيدروكسي أباتيت الكالسيوم	الشكل (٢٠)
نتائج سريرية قبل وبعد العلاج بمحفزات الكولاجين	الشكل (٢١)

ملخص البحث

شهد الطب التجميلي والطب التجديدي خلال العقود الأخيرة تطورًا ملحوظًا في فهم آليات شيخوخة الجلد والأنسجة الرخوة، مما أدى إلى ظهور استراتيجيات علاجية جديدة تهدف إلى استعادة البنية الطبيعية للجلد بدلاً من إخفاء علامات التقدم في العمر بشكل مؤقت. ويُعد الكولاجين أحد أهم المكونات البنيوية المسؤولة عن المحافظة على سلامة الجلد ومرونته وقوته الميكانيكية، لذلك أصبح الحفاظ على مستوياته أو تحفيز إنتاجه هدفًا رئيسيًا في العديد من التطبيقات الطبية والتجميلية.

يُشكّل الكولاجين ما يقارب ٣٠% من إجمالي البروتينات الموجودة في جسم الإنسان، كما يُمثل البروتين البنيوي الأساسي في الجلد والعظام والأوتار والأربطة والغضاريف والأوعية الدموية. وفي الجلد بشكل خاص، يساهم الكولاجين في الحفاظ على سماكة الأدمة ومرونتها ومقاومتها للعوامل الميكانيكية المختلفة. ومع التقدم في العمر ينخفض إنتاج الكولاجين تدريجيًا نتيجة مجموعة معقدة من التغيرات الخلوية والجزيئية، الأمر الذي يؤدي إلى ظهور التجاعيد والترهل وفقدان الحجم الجلدي.

تشير الدراسات إلى أن إنتاج الكولاجين يبدأ بالتراجع اعتبارًا من العقد الثالث من العمر، حيث يفقد الجلد ما يقارب ١% من محتواه الكولاجيني سنويًا. كما تؤدي العوامل البيئية المختلفة مثل التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية والتدخين وسوء التغذية والتوتر النفسي إلى تسريع هذه العملية، مما يؤدي إلى ظهور علامات الشيخوخة المبكرة.

في الماضي، اعتمدت معظم الإجراءات التجميلية على استخدام الحشوات الجلدية التقليدية التي تؤمن تصحيحًا فوريًا لفقدان الحجم أو التجاعيد. وعلى الرغم من فعاليتها، فإن تأثيرها غالبًا ما يكون مؤقتًا ويقتصر على ملء الفراغات النسيجية دون معالجة السبب الأساسي المتمثل بفقدان الكولاجين. لذلك اتجهت الأبحاث الحديثة نحو تطوير مواد قادرة على تنشيط آليات الإصلاح والتجدد الطبيعية داخل الأنسجة، وهو ما أدى إلى ظهور ما يُعرف بمحفزات الكولاجين (Collagen Biostimulators).

تُعرف محفزات الكولاجين بأنها مجموعة من المواد الحيوية القابلة للحقن التي تعمل على تحفيز الخلايا الليفية المسؤولة عن تصنيع الكولاجين داخل الجلد، مما يؤدي إلى زيادة تدريجية في سماكة الأدمة وتحسين مرونة الجلد واستعادة الحجم المفقود بشكل طبيعي. وتتميز هذه المواد بأنها تحقق نتائج طويلة الأمد مقارنة بالحشوات التقليدية، كما أنها تسهم في تحسين جودة الجلد بشكل شامل من خلال إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية وتحفيز عمليات التجدد النسيجي.

وقد أدى نجاح هذه المواد في تحقيق نتائج طبيعية ومستدامة إلى انتشار استخدامها بشكل واسع في مجالات تجديد شباب الوجه، وعلاج الترهل الجلدي، وتصحيح الندبات، وتجديد جلد العنق واليدين، وغيرها من التطبيقات الطبية والتجميلية. كما أصبح دورها يتجاوز الطب التجميلي التقليدي ليشمل العديد من مجالات الطب التجديدي وهندسة الأنسجة.

Research Summary

In recent decades, cosmetic and regenerative medicine has witnessed remarkable progress in understanding the mechanisms of skin and soft tissue aging, leading to the emergence of new treatment strategies aimed at restoring the skin's natural structure rather than temporarily concealing the signs of aging. Collagen is one of the most important structural components responsible for maintaining the skin's integrity, elasticity, and mechanical strength. Therefore, preserving its levels or stimulating its production has become a primary objective in many medical and cosmetic applications.

Collagen constitutes approximately 30% of the total proteins in the human body and is the primary structural protein in skin, bones, tendons, ligaments, cartilage, and blood vessels. In the skin specifically, collagen contributes to maintaining the thickness, elasticity, and resistance of the dermis to various mechanical factors. With age, collagen production gradually declines due to a complex set of cellular and molecular changes, resulting in wrinkles, sagging, and loss of skin volume.

Studies indicate that collagen production begins to decline from the third decade of life, with the skin losing approximately 1% of its collagen content annually. Various environmental factors, such as chronic UV exposure, smoking, poor nutrition, and psychological stress, accelerate this process, leading to premature aging.

In the past, most cosmetic procedures relied on traditional dermal fillers, which provided immediate correction for volume loss or wrinkles. While effective, their impact was often temporary, limited to filling tissue gaps without addressing the underlying cause of collagen loss. Therefore, recent research has focused on developing materials capable of activating natural repair and regeneration mechanisms within tissues, resulting in what are known as collagen biostimulators.

Collagen biostimulators are a class of injectable biomaterials that stimulate fibroblasts, the cells responsible for collagen production within the skin. This leads to a gradual increase in dermal thickness, improved skin elasticity, and a natural restoration of lost volume. These materials offer longer-lasting results compared to traditional fillers and contribute to overall skin quality improvement by remodeling the extracellular matrix and stimulating tissue regeneration processes. The success of these materials in achieving natural and sustainable results has led to their widespread use in facial rejuvenation, skin tightening, scar correction, neck and hand rejuvenation, and other medical and cosmetic applications. Their role has also expanded beyond traditional cosmetic medicine to encompass various fields of regenerative medicine and tissue engineering.

الفصل الأول

الكولاجين Collagens

ومحفزات الكولاجين Collagen Biostimulators

الكولاجين: التركيب والأهمية البيولوجية

يُعد الكولاجين البروتين البنيوي الأكثر وفرة في جسم الإنسان، حيث يشكل المكوّن الأساسي للنسيج الضام. وتكمن أهميته في دوره المحوري في الحفاظ على سلامة الأنسجة وقوتها الميكانيكية وقدرتها على مقاومة الشد والضغط.

يتكون الكولاجين من ثلاث سلاسل بروتينية ملتفة حول بعضها البعض بشكل حلزوني لتشكيل ما يُعرف بالبنية الحلزونية الثلاثية ((Triple Helix، وهي البنية التي تمنحه قوته واستقراره الميكانيكي. وتتكون هذه السلاسل بشكل رئيسي من الأحماض الأمينية غلايسين ((Glycineوبرولين ((Prolineوهيدروكسي برولين (.(Hydroxyproline

تم التعرف حتى الآن على أكثر من ٢٨ نوعًا مختلفًا من الكولاجين، إلا أن الأنواع الأكثر أهمية في الجلد هي:

الكولاجين من النمط الأول ((Type I Collagen))

يمثل حوالي ٨٠–٩٠% من الكولاجين الموجود في الجلد. ويتميز بقوته العالية وقدرته على تحمل الشد، لذلك يُعد المسؤول الأساسي عن تماسك الجلد ومتانته.

الكولاجين من النمط الثالث ((Type III Collagen))

يُوجد بشكل خاص في الجلد الفتي والأنسجة المتجددة حديثًا. ويتميز بمرونته العالية ودوره في عمليات الترميم والالتئام.

الكولاجين من النمط الرابع ((Type IV Collagen))

يشكل أحد المكونات الرئيسية للغشاء القاعدي ((Basement Membrane))الذي يفصل البشرة عن الأدمة.

يعمل الكولاجين بالتعاون مع مكونات أخرى للمصفوفة خارج الخلوية مثل الإيلاستين ((Elastin))والغليكوزأمينوغليكانات ((Glycosaminoglycansوالبروتيوغليكانات ((Proteoglycansللمحافظة على الخصائص البنيوية والوظيفية للجلد.

٣,٣ تصنيع الكولاجين ((Collagen Synthesis

تتم عملية تصنيع الكولاجين بشكل رئيسي داخل الأرومات الليفية ((Fibroblasts، وهي الخلايا الأكثر وفرة في الأدمة.

تمر عملية تصنيع الكولاجين بعدة مراحل متتابعة ومعقدة:

أولاً: النسخ والترجمة

تبدأ العملية داخل نواة الخلية حيث يتم نسخ الجينات المسؤولة عن تصنيع الكولاجين إلى الحمض النووي الريبوزي الرسول ((mRNA، والذي ينتقل بعد ذلك إلى الشبكة الهيولية الخشنة حيث تبدأ عملية تصنيع السلاسل البروتينية الأولية.

ثانياً: التعديلات بعد الترجمة

تخضع السلاسل البروتينية لتعديلات إنزيمية متعددة، من أهمها إضافة مجموعات الهيدروكسيل إلى الأحماض الأمينية البرولين والليزين. وتحتاج هذه العملية إلى وجود فيتامين Cكعامل مساعد أساسي.

ويفسر ذلك سبب حدوث مرض الإسقربوط ((Scurvyعند نقص فيتامين C، حيث يؤدي ضعف تصنيع الكولاجين إلى هشاشة الأوعية الدموية وتأخر التئام الجروح.

ثالثاً: تشكيل البنية الحلزونية الثلاثية

تلتف ثلاث سلاسل بروتينية معًا لتشكيل جزيء البروكولاجين ((Procollagen، والذي يُفرز لاحقًا إلى خارج الخلية.

رابعاً: النضج خارج الخلية

بعد إفراز البروكولاجين إلى المصفوفة خارج الخلوية تتم إزالة النهايات الطرفية له بواسطة إنزيمات متخصصة، مما يؤدي إلى تشكل جزيئات الكولاجين الناضجة.

خامساً: تكوين الألياف الكولاجينية

تتجمع جزيئات الكولاجين مع بعضها البعض لتشكيل ألياف قوية ومتينة تمنح الأنسجة خصائصها البنيوية المميزة.

٣,٤ التغيرات المرتبطة بالعمر في الكولاجين

مع التقدم في العمر تحدث سلسلة من التغيرات البيولوجية التي تؤثر بشكل مباشر في إنتاج الكولاجين واستقلابه.

تشمل هذه التغيرات:

انخفاض عدد الأرومات الليفية

يقل عدد الأرومات الليفية تدريجيًا مع التقدم في العمر، كما تنخفض قدرتها الوظيفية على تصنيع البروتينات البنيوية.

انخفاض عوامل النمو

يتراجع إنتاج العديد من عوامل النمو المهمة مثل:

- Transforming Growth Factor-β (TGF-β)
- Fibroblast Growth Factor (FGF)
- Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)

وهي عوامل ضرورية لتحفيز تصنيع الكولاجين.

زيادة نشاط الإنزيمات المحللة للكولاجين

تزداد فعالية إنزيمات Matrix Metalloproteinases (MMPs)، وهي مجموعة من الإنزيمات المسؤولة عن تفكيك ألياف الكولاجين داخل الأنسجة.

تأثير الأشعة فوق البنفسجية

يُعد التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية أحد أهم أسباب الشيخوخة الضوئية للجلد. إذ تؤدي هذه الأشعة إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة وتحفيز إنزيمات MMPs، مما يسرع من تخريب الكولاجين.

الإجهاد التأكسدي

تساهم الجذور الحرة المتولدة نتيجة العمليات الاستقلابية أو العوامل البيئية في إحداث أذية مباشرة للخلايا الليفية ولألياف الكولاجين الموجودة في الأنسجة.

٣,٥ الحاجة إلى محفزات الكولاجين

أدت المعرفة المتزايدة بآليات فقدان الكولاجين المرتبطة بالعمر إلى تطوير استراتيجيات علاجية تهدف إلى تحفيز إنتاج الكولاجين الذاتي بدلاً من مجرد تعويض الحجم المفقود بشكل مؤقت.

وتُعد محفزات الكولاجين من أهم هذه الاستراتيجيات، حيث تعتمد على تنشيط آليات التجدد الطبيعية داخل الجسم وتحفيز الأرومات الليفية لإنتاج كولاجين جديد قادر على تحسين بنية الجلد ووظيفته على المدى الطويل.

وبذلك تمثل هذه المواد نقلة نوعية في مفهوم الطب التجميلي الحديث، إذ تجمع بين التصحيح الجمالي والتجديد البيولوجي الحقيقي للأنسجة.

البيولوجيا الجزيئية لتكوين الكولاجين
(Molecular Biology of Collagen Formation

٢,٢ البنية الجزيئية للكولاجين

الكولاجين عبارة عن بروتين ليفي يتكون من ثلاث سلاسل متعددة الببتيد تُعرف باسم سلاسل ألفا ((α-Chains، تلتف حول بعضها البعض لتشكل بنية حلزونية ثلاثية مميزة تعرف باسم:Triple Helix وتُعد هذه البنية من أهم الخصائص التي تمنح الكولاجين قوته الميكانيكية العالية. تتكون كل سلسلة ألفا من تكرار منتظم لتسلسل الأحماض الأمينية التالي:

Gly-X-Y حيث:

- Gly = Glycine
- Xغالبًا Proline
- Yغالبًا Hydroxyproline

يشكل الغلايسين نحو ثلث الأحماض الأمينية الموجودة في الكولاجين، ويُعتبر ضروريًا بسبب حجمه الصغير الذي يسمح بتقارب السلاسل الثلاث من بعضها البعض.

أما البرولين والهيدروكسي برولين فيسهمان في استقرار البنية الحلزونية عبر تكوين روابط هيدروجينية داخلية.

٢,٣ أنواع الكولاجين

تم التعرف حتى الآن على أكثر من ٢٨ نوعًا من الكولاجين.إلا أن الأنواع الرئيسية في جسم الإنسان تشمل:

النوع الأول ((Type I)) : يُعد الأكثر شيوعًا.

يوجد في:

- الجلد
- العظام
- الأوتار
- الأربطة

ويشكل ما يقارب ٩٠% من كولاجين الجلد.

النوع الثاني ((Type II))يوجد بشكل رئيسي في: الغضاريفـو الجسم الزجاجي للعين ويمنح الغضروف مقاومته للضغط.

النوع الثالث ((Type III))يكثر وجوده في:الجلد الفتي و الأوعية الدموية و لأعضاء الحشوية ويُعد مهمًا في عمليات التئام الجروح.

النوع الرابع ((Type IV)) يشكل أحد المكونات الأساسية للغشاء القاعدي (.Basement Membrane) ويختلف عن الأنواع الليفية الأخرى بعدم تشكيله أليافًا طويلة.

٢,٤ التنظيم الجيني لتصنيع الكولاجين يتم تصنيع الكولاجين تحت سيطرة مجموعة من الجينات المتخصصة.

على سبيل المثال:

- COL1A1
- COL1A2
- COL3A1
- COL4A1

تحتوي هذه الجينات على المعلومات الوراثية اللازمة لإنتاج سلاسل ألفا المختلفة. تبدأ عملية التصنيع داخل نواة الخلية عندما يتم تنشيط هذه الجينات بواسطة عوامل النسخ المختلفة. ومن أهم العوامل المنظمة: Transforming Growth Factor

Beta (TGF-β) يُعد المنظم الأهم لتصنيع الكولاجين. يقوم بتحفيز التعبير الجيني لجينات الكولاجين وزيادة نشاط الأرومات الليفية.

Connective Tissue Growth Factor (CTGF)

يساعد على تعزيز تصنيع المصفوفة خارج الخلوية.

Fibroblast Growth Factor (FGF)

يحفز نمو الأرومات الليفية وانقسامها.

٢,٥ مراحل تصنيع الكولاجين

تمر عملية تصنيع الكولاجين بعدة مراحل معقدة ومتسلسلة.

أولاً: النسخ ((Transcription)) تبدأ العملية داخل النواة. يرتبط RNA Polymerase بجين الكولاجين ويقوم بنسخ المعلومات الوراثية إلى:

Messenger RNA (mRNA)

ثم يخضع mRNA لعمليات تعديل تشمل:

- إزالة الإنترونات.
- إضافة Poly-A Tail.
- إضافة Cap. '٥

بعد ذلك يغادر النواة نحو السيتوبلازم.

ثانياً: الترجمة ((Translation)) :تحدث داخل الشبكة الهيولية الخشنة (Rough Endoplasmic Reticulum.)

تقوم الريبوسومات بترجمة mRNA إلى سلسلة بروتينية أولية تسمى:Preprocollagen تحتوي هذه السلسلة على ببتيد إشارة يوجهها نحو الشبكة الهيولية.

ثالثاً: تكوين البروكولاجين ((Procollagen Formation))بعد إزالة الببتيد الإشاري يتحول Preprocollagen))إلى:

Pro-α Chain ثم تبدأ سلسلة من التعديلات المهمة.

٢,٦ التعديلات بعد الترجمة :تُعد هذه المرحلة أساسية لإنتاج كولاجين وظيفي طبيعي. هيدروكسلة البرولين والليزين

تقوم الإنزيمات:

- Prolyl Hydroxylase
- Lysyl Hydroxylase

بإضافة مجموعات هيدروكسيل إلى:

- Proline
- Lysine

وتتطلب هذه العملية: فيتامين C و الحديد والأكسجين

الأهمية السريرية

عند نقص فيتامين C تفشل عملية الهيدروكسلة. ويؤدي ذلك إلى مرض:Scurvy (الإسقربوط)

الذي يتميز بـ:

- نزف اللثة
- ضعف التئام الجروح
- هشاشة الأوعية الدموية

الغلكزة ((Glycosylation)): يتم إضافة جزيئات سكرية إلى بعض بقايا الهيدروكسي ليزين. تساعد هذه العملية في استقرار الجزيء وتنظيم تجمع الألياف.

٢,٧ تشكل الحلزون الثلاثي :بعد اكتمال التعديلات تبدأ ثلاث سلاسل Pro-α بالالتفاف حول بعضها البعض. وينتج عن ذلك:

((Procollagen Triple Helix)) تساعد الروابط ثنائية الكبريت الموجودة في النهايات الطرفية على تثبيت هذه البنية. ويُعد تكوين الحلزون الثلاثي خطوة أساسية لاكتساب الكولاجين خصائصه الميكانيكية.

٢,٨ **إفراز البروكولاجين** يُنقل البروكولاجين عبر: جهاز غولجي الحويصلات الإفرازية ثم يُطرح إلى خارج الخلية بعملية الإخراج الخلوي (.(Exocytosis))

٢,٩ النضج خارج الخلية: بعد الإفراز تبدأ المرحلة النهائية.تقوم إنزيمات متخصصة بإزالة النهايات الطرفية للبروكولاجين.ومن أهمها:

- Procollagen N-Proteinase
- Procollagen C-Proteinase

فينتج:Tropocollagen وهو الشكل الناضج للكولاجين.

٢,١٠ تكوين الألياف الكولاجينية

تنتظم جزيئات التروبوكولاجين بشكل متوازٍ ومتداخل. ثم ترتبط مع بعضها بواسطة روابط تشابكية (.(Cross-links

يتولى إنزيم:Lysyl Oxidase هذه العملية.ويحتاج إلى:النحاس ((Copper)) كعامل مساعد.

٢,١١ تنظيم استقلاب الكولاجين

يتطلب الحفاظ على سلامة الأنسجة توازنًا مستمرًا بين:

التصنيع والتحطيم

الإنزيمات المحللة للكولاجين

تشمل:

Matrix Metalloproteinases (MMPs)

وأهمها:

- MMP-1
- MMP-8
- MMP-13

تقوم هذه الإنزيمات بتفكيك ألياف الكولاجين القديمة أو المتضررة.

مثبطات الإنزيمات

Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): تنظم نشاط MMPs وتحافظ على التوازن النسيجي.

٢,١٢ الشيخوخة وتأثيرها على الكولاجين

مع التقدم في العمر يحدث:

انخفاض نشاط الأرومات الليفية وانخفاض تصنيع الكولاجين. زيادة نشاط .MMPs وتراكم الجذور الحرة. فتراجع مستويات عوامل النمو.

ينتج عن ذلك:

- ترقق الأدمة.
- التجاعيد.
- فقدان المرونة.
- الترهل الجلدي.

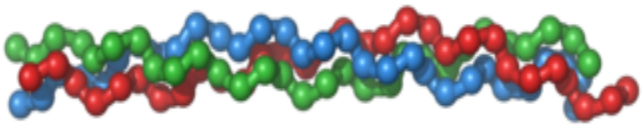
٢,١٣ العلاقة بين البيولوجيا الجزيئية ومحفزات الكولاجين

تعتمد جميع محفزات الكولاجين المستخدمة في الطب التجميلي على استهداف الآليات الجزيئية السابقة.

فهي تعمل على:

- تنشيط الأرومات الليفية.
- زيادة إفراز .TGF-β
- تعزيز التعبير الجيني للكولاجين.
- تحفيز إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية.

وبالتالي فإن فهم البيولوجيا الجزيئية للكولاجين يُعد الأساس العلمي الذي تستند إليه جميع التطبيقات السريرية لمحفزات الكولاجين الحديثة.



شكل٤:الحلقة الثلاثية لبروتين الكولاجين

- **تجديد الأنسجة:** تُستخدم دعائم الكولاجين في تجديد الأنسجة، سواء في الإسفنج، والرقائق الرقيقة، والمواد الهلامية، أو الألياف. يحتوي الكولاجين على خصائص مواتية لتجديد الأنسجة، مثل بنية المسام، والنفوذية، والماء، والاستقرار في الجسم الحي. تدعم بنى الكولاجين أيضًا ترسب الخلايا، مثل بانيات العظم والخلايا الليفية، وبمجرد إدخالها، تسهل عملية النمو للمضي قدمًا بشكل طبيعي.[٧][٨]

الكولاجين للعلاج الطبي والتجميلي: إن تعدد وظائف الكولاجين ودخوله في تكوين العديد من أجزاء الجسم وحدوثه بشكل طبيعي جعل منه ملائمًا للاستخدامات الطبية المختلفة، ومن الممكن أن يكون الكولاجين المستخدم لأغراض طبية آتٍ من الإنسان، أو الأبقار، أو الأسماك، أو قشر البيض، أو حتى الخنازير. [٤،٥،٩]

الكولاجين وتجميل البشرة:

يمكن استخدام الكولاجين في العلاجات التجميلية كما يلي:

حشوات الجلد: تستخدم حقن الكولاجين للوجه حاليًا لعلاج العيوب الطفيفة المتواجدة في جلد الوجه، بما في ذلك الخطوط الدقيقة والتجاعيد. كما تستخدم حقن الكولاجين أيضًا في لأغراض تجميلية أخرى، مثل: [١،٩] --- تكبير الشفاه والخدود. ---

إخفاء -- ندوب حب الشباب. -- تحسين ملامح الوجه والبشرة، وذلك بملئ الأماكن المنخفضة من البشرة. -- علاج علامات التمدد البشرة.

تعد حقن الكولاجين آمنة وسريعة وسهلة الاستخدام، لكن من المهم أخذها تحت إشراف أخصائي تجميل مؤهل وذو خبرة، والذي سيقوم بمناقشة جميع خيارات العلاج المتاحة للفرد واختيار الأفضل له، بالإضافة إلى تحديد عدد جلسات العلاج وفقًا لحاجة الفرد. [٩،١٠]وقبل استخدام حقن الكولاجين، عادة ما يتم حقن كمية بسيطة من الكولاجين في الساعد ومراقبة حدوث أي تحسس أو تفاعل سلبي لمدة شهر على الأقل، حيث يساعد إجراء هذا الفحص المسبق على التأكد من مناسبة الكولاجين للفرد وعدم تسببه لحساسية لديه. [٩،١٠]يمكن أن تظهر بعض الكدمات، أو الانتفاخ والاحمرار الطفيف في منطقة الحقن، والذي يعد أمرًا طبيعيًا. وسوف يحتاج الفرد إلى تكرار استخدام حقن الكولاجين مرتين إلى أربع مرات خلال السنة للمحافظة على نعومة الجلد واستمرار فعاليتها. [٩،١٠]

إنعاش الجلد : تحتوي كريمات البشرة بمختلف أنواعها على نسبة من الكولاجين، ومنها الكريمات الخاصة بمحاربة علامات تقدم سن البشرة، وخاصة التجاعيد، بالإضافة إلى الكريمات المفيدة لترطيب البشرة. [١،٢] حيث يمكن أن تساعد هذه المنتجات على إعادة تنشيط البشرة، من خلال زيادة مستويات الكولاجين في الجسم، ولكن لا يمكن إثبات صحة ذلك، حيث أن كبر حجم الكولاجين يجعل من امتصاصه عبر أنسجة البشرة أمرًا صعبًا للغاية، وبالتالي فإنه لا يمكن زيادة مستوياته من خلال هذه الطريقة. بالتالي إن معظم النضارة التي تظهر على البشرة عند استخدام هذه المنتجات تعود لاحتوائها على مواد مرطبة وغيرها من المكونات المفيدة لصحة البشرة. [١،٢]وكطريقة أخرى للاستفادة من فوائد الكولاجين للبشرة هي تناول حبوب الكولاجين وغيرها من أنواع المكملات الغذائية التي تحتوي عليه. [١،٣]

الاستخدامات الجراحية الترميمية: تستخدم مادة الكولاجين على نطاق واسع في بناء بدائل الجلد الاصطناعية المستخدمة في علاج الحروق والجروح الشديدة. يمكن اشتقاق هذا الكولاجين من الأبقار أو الخيول أو الخنازير أو حتى المصادر البشرية؛ وأحيانًا تستخدم مع السيليكونات والغليكوزامينوغليكان والخلايا الليفية وعوامل النمو ومواد أخرى.

الكولاجين والجروح: يساعد الكولاجين على التئام الجروح من خلال جذب خلايا جديدة لمنطقة الجرح ويعمل كدعامة لنمو الأنسجة الجديدة، كما يساعد الكولاجين على التقليل من الالتهاب والعدوى، والتقليل من النزيف. [١،٣]ومن أجل الاستفادة من فوائد الكولاجين للجروح فإنه يتم تطبيقه موضعيًا على الجروح على شكل ضمادات، أو جل، أو بودرة. [١،٣]كما يمكن أن يستخدم الكولاجين لتوجيه تجديد الأنسجة، حيث يمكن أن يعمل الكلاجين كداعم مؤقت للأنسجة لحين أن ينتج الجسم خلاياه الجديدة، وهذا ما يفيد في علاج الجروح المفتوحة في اللثة. كما يمكن يشكل الكولاجين حاجزًا يمنع الخلايا سريعة النمو التي تتكون حول اللثة من التنقل والوصول إلى الجرح المفتوح في السن، وبالتالي سيحافظ على إبقاء المساحة الكافية لحين أن تتجدد خلايا الأسنان. [١]

التئام الجروح:يعد الكولاجين أحد الموارد الطبيعية الرئيسية للجسم ومكون من أنسجة الجلد التي يمكن أن تفيد جميع مراحل التئام الجروح. عندما يتوفر الكولاجين لسرير الجرح، يمكن أن يحدث الإغلاق. وبالتالي يمكن تجنب تدهور الجروح، الذي يتبعه أحيانًا إجراءات مثل البتر.

الكولاجين منتج طبيعي وبالتالي يستخدم كضماد طبيعي للجروح وله خصائص لا تمتلكها ضمادات الجروح الاصطناعية. يعد الكولاجين مقاوم للبكتيريا، وهو أمر ذو أهمية حيوية في ضمادات الجروح. يساعد على إبقاء الجرح معقمًا، وذلك لقدرته الطبيعية على محاربة العدوى. عند استخدام الكولاجين كضمادة للحروق، فإن الأنسجة الحبيبية الصحية تكون قادرة على التكوّن بسرعة كبيرة فوق الحرق، ما يساعدها على الشفاء بسرعة.[٩]

<u>خلال المراحل الأربع من التئام الجروح، يؤدي الكولاجين الوظائف التالية في التئام الجروح:</u>

وظيفة التوجيه: تعمل ألياف الكولاجين على توجيه الخلايا الليفية. تهاجر الخلايا الليفية على طول مصفوفة النسيج الضام.

الخصائص الكيميائية: مساحة السطح الكبيرة المتاحة على ألياف الكولاجين يمكن أن تجذب الخلايا الليفية التي تساعد في الشفاء.

التنوي: يمكن أن يعمل الكولاجين، في وجود بعض جزيئات الملح المحايدة، كعامل نواة يتسبب في تكوين هياكل ليفية. قد تكون ضمادة الكولاجين بمثابة دليل لتوجيه ترسب الكولاجين الجديد ونمو الشعيرات الدموية.

خصائص مرقئة: تتفاعل الصفائح الدموية مع الكولاجين لتكوين سدادة مرقئة.

الأمراضية:

تم تحديد ألف طفرة في ١٢ نوعًا من أصل أكثر من ٢٠ نوعًا من الكولاجين. قد تؤدي هذه الطفرات إلى أمراض مختلفة على مستوى الأنسجة.[١٠]تكوّن العظم الناقص -ينتج عن طفرة في النوع الأول من الكولاجين، وهو اضطراب وراثي جسمي سائد، ويؤدي إلى ضعف العظام وعدم انتظام النسيج الضام، وقد تكون بعض الحالات خفيفة بينما تكون حالات أخرى مميتة.

تتظاهر الحالات الخفيفة بمستويات منخفضة من الكولاجين من النوع ١ بينما في الحالات الشديدة، تحدث عيوب بنيوية في الكولاجين.[١٠][خلل تنسج عظمي غضروفي -اضطراب في الهيكل العظمي يُعتقد أنه ناجم عن طفرة في النوع الثاني من الكولاجين، وتُجرى المزيد من الأبحاث لتأكيد ذلك.
متلازمة إيلرز دانلوس -ثلاثة عشر نوعًا مختلفًا من هذا الاضطراب، تؤدي إلى تشوهات في النسيج الضام. قد تكون بعض الأنواع النادرة قاتلة، إذ يؤدي إلى تمزق الشرايين. تحدث كل متلازمة بسبب طفرة مختلفة. مثلًا، يحدث النوع الوعائي من هذا الاضطراب بسبب طفرة في النوع الثالث من الكولاجين.[١١]
متلازمة ألبورت -قد تنتقل وراثيًا، عادةً بخلة سائدة مرتبطة بالصبغي إكس، أو تنتقل بخلة جسمية سائدة أو جسمية متنحية، ويعاني المصابون بهذه الحالة من مشاكل في الكلى والعينين، وقد يحدث فقدان سمع أيضًا خلال سنوات الطفولة أو المراهقة.[١٢]
متلازمة نوبلوخ -تحدث بسبب طفرة في جين «سي أوه إل ١٨ إيه ١» الذي يرمز لإنتاج الكولاجين الثامن عشر. يعاني المرضى من بروز في أنسجة الدماغ وتنكس في شبكية العين؛ ويكون الفرد الذي يعاني أحد أفراد عائلته من هذا الاضطراب أكثر عرضة للإصابة به هو نفسه نظرًا لوجود رابط وراثي.

من الممكن أن تساهم بعض الممارسات الخاطئة بتدمير مخزون الكولاجين في الجسم، ومنها:

الإكثار من التعرض لأشعة الشمس دون وقاية

تعد الأشعة فوق بنفسجية ضارة للبشرة، فهي تعمل على تقليل إنتاج الكولاجين في الجسم، وبالتالي يجب عدم التعرض لها لفترات طويلة والحرص على استخدام واقي شمس صحي وفعال عند الخروج من المنزل. [١،٥]
التدخين يعد التدخين من أسوأ العادات الصحية للبشرة، فهو يعمل على تخفيض إنتاج الكولاجين وتقليل جودته بسبب احتوائه على العديد من المواد السامة والضارة، والتي تعمل على زيادة الإجهاد التأكسدي في الجسم، مما يؤدي إلى ظهور التجاعيد بشكل أسرع. [١،٥]
السكرياتيساهم تناول كميات كبيرة من السكر في تقليل قدرة الكولاجين على القيام بوظائفه بشكل صحيح وكامل، فهو يزيد من تشابك ألياف الكولاجين، الأمر الذي يقلل من مرونة البشرة مع مرور الوقت. [١،٥]
الاضطرابات الهرمونية تتضمن الاضطرابات الهرمونية التي من الممكن أن تتسبب بانخفاض الكولاجين في الجسم تلك التي ترتبط بالحمل ودخول سن اليأس. [١]
أطعمة تساعد على زيادة إنتاج الكولاجين:
من المواد الغذائية التي تساعد في تحفيز إنتاج الكولاجين في الجسم ما يلي:
فيتامين سي حيث يعد فيتامين سي مهمًا في عملية إنتاج البروكولاجين في الجسم والذي يتم تحويله لاحقًا إلى الكولاجين. ففي حال انخفضت نسبة فيتامين سي في الجسم، فإنه لن يتمكن من إنتاج كمية كافية من الكولاجين. وهذا هو سبب أن مكملات الكولاجين التي تأتي في شكل كبسولة غالبًا ما تحتوي على فيتامين سي. [٥،٧،٨]ومن الأطعمة الغنية بالفيتامين سي الحمضيات، الطماطم، البروكلي، الفليفلة الحمراء والخضراء. [٥،٧]

النحاس يعد عنصر النحاس أيضًا مهمًا لإنتاج الكولاجين، وتتضمن الأطعمة التي تحتوي على كميات عالية من النحاس المكسرات، وخاصة الكاجو، بالإضافة إلى البقوليات، مثل العدس. [٥،٨]

الجلايسين والبرولين يعد كل من الجلايسين والبرولين من الأحماض الأمينية الأساسية لتكوين الكولاجين، لذا فإنه ينصح بتناول الأطعمة الغنية بالأحماض الأمينية والبروتينات للحصول عليهما، بما في ذلك اللحوم، والدجاج، والسمك، والمحار، والبيض. [٥،٨]كما يمكن للأفراد النباتيين تناول البقوليات للحصول على هذه الأحماض الأمينية. [٨]ويعد مرق العظام من أغنى الشوربات بالكولاجين والذي يتم إعداده عن طريق غلي عظام الدجاج أو البقر بالماء. [٨]

فوائد حبوب الكولاجين وأضرارها
يمكن أن تحتوي حبوب الكولاجين على الكولاجين نفسه المستخرج من عدة مصادر حيوانية، كما يمكن أن تحتوي بعض من أنواعها على ببتيدات الكولاجين أو الكولاجين المحلل، وكلاهما عبارة عن جزيء أصغر من الكولاجين الأساسي والذي يتيح امتصاصه بالجسم بسهولة. [٦]

فيما يلي بعض فوائد حبوب الكولاجين: [١،٢،٦]

a) زيادة الكتلة العضلية، فتناول مكملات الكولاجين التي تأتي على شكل حبوب مع ممارسة التمارين الرياضية في ذات الوقت يمكن أن ؤدي إلى زيادة عضلات الجسم.

b) تساهم حبوب الكولاجين في تكوين الغضاريف التي هي عبارة عن مادة مطاطية تغطي العظام، وتساعد على تحركها بليونة، كما يمكن أن تقلل من آلام المفاصل.
c) تعزيز نمو الشعر والأظافر وتحسين صحة العيون.
d) يمكن أن تساهم حبوب الكولاجين في زيادة كثافة معادن العظام عند النساء بعد انقطاع الطمث، وهو ما يرتبط بتحسينات ايجابية في عظام وفي التقليل من الإصابة بهشاشة العظام.

أضرار حبوب الكولاجين

من أهم الآثار الجانبية للكولاجين: [٦،٢،١]

a) تطور الحساسية، حيث أن الكولاجين المتواجد في هذه المكملات يمكن أن يكون مصدره بيولوجي أو يتم إنتاجه صناعيًا. ويجب عدم تناول حبوب الكولاجين بيولوجية المصدر إذا كان لدى الفرد حساسية تجاه أحد مصادر هذا الكولاجين، مثل المأكولات البحرية أو البيض.
b) يمكن أن تعطي مكملات الكولاجين مذاقاً سيئاً في الفم.
c) يمكن أن تتسبب حبوب الكولاجين ببعض المشاكل الهضمية البسيطة، مثل الإسهال أو عسر الهضم.

نهاية، إن معظم الكولاجين الذي يؤخذ بشكل يومي من الغذاء يمكن أن يفيد الصحة، ولن تحقق جميع مكملات الكولاجين أقصى النتائج والفعالية لعلاج مختلف أنواع الأمراض، حيث أن معرفة أنواع الكولاجين، ومصادر الكولاجين، والمكونات الداعمة لهذه المكملات الغذائية سوف تساعد الفرد على اتخاذ قرار صحيح لاختيار المكملات الغذائية التي تحتوي على الكولاجين المناسبة لاحتياجاته.

الخلاصة تُعد عملية تصنيع الكولاجين واحدة من أكثر العمليات الحيوية تعقيدًا في جسم الإنسان، إذ تشمل تفاعلًا دقيقًا بين الجينات والإنزيمات وعوامل النمو والمصفوفة خارج الخلوية. ويسهم الحفاظ على هذا التوازن في ضمان سلامة الأنسجة ووظيفتها الطبيعية، بينما يؤدي اضطرابه إلى العديد من الأمراض والتغيرات المرتبطة بالشيخوخة. وقد وفرت المعرفة المتزايدة بالآليات الجزيئية لتكوين الكولاجين الأساس العلمي لتطوير محفزات الكولاجين الحديثة، التي أصبحت تشكل أحد أهم ركائز الطب التجديدي والتجميلي المعاصر.

محفزات الكولاجين (Collagen Biostimulators)

آلية عمل محفزات الكولاجين (Mechanism of Action)

تمثل محفزات الكولاجين إحدى أهم تطبيقات الطب التجديدي الحديث، إذ لا تعتمد فعاليتها على ملء الفراغات النسيجية بشكل مباشر فحسب، بل على قدرتها على تنشيط العمليات البيولوجية الطبيعية المسؤولة عن ترميم الأنسجة وإعادة بنائها. ولذلك فإن فهم آلية عمل هذه المواد يُعد أمرًا أساسيًا لفهم نتائجها السريرية طويلة الأمد.

بعد حقن محفزات الكولاجين في الأدمة أو في الطبقات العميقة تحت الجلد، تبدأ سلسلة من التفاعلات الخلوية والجزيئية المعقدة التي تؤدي في النهاية إلى زيادة تصنيع الكولاجين وتحسين بنية الجلد.

الاستجابة الالتهابية المضبوطة:

على عكس الالتهاب المرضي الضار، تعتمد محفزات الكولاجين على إحداث استجابة التهابية خفيفة ومحدودة تُعد ضرورية لتحفيز عمليات الإصلاح النسيجي.

فور حقن المادة الحيوية، يتعرف الجهاز المناعي عليها باعتبارها جسمًا غريبًا قابلًا للتحلل الحيوي، مما يؤدي إلى تجنيد عدد من الخلايا الالتهابية في موضع الحقن، **أهمها**: البالعات (Macrophages) -- الخلايا الوحيدة (Monocytes) -- الخلايا المتغصنة (Dendritic Cells)

تقوم هذه الخلايا بإفراز مجموعة من السيتوكينات وعوامل النمو التي تؤدي إلى تنشيط الأرومات الليفية وتحفيزها على تصنيع الكولاجين. وتتميز هذه العملية بأنها محدودة ومضبوطة، بحيث لا تؤدي إلى أذية نسيجية كبيرة أو تليف مرضي.

تنشيط الأرومات الليفية: تُعد الأرومات الليفية (Fibroblasts) الهدف الرئيسي لمحفزات الكولاجين بعد تعرضها لعوامل النمو والسيتوكينات المختلفة، تبدأ هذه الخلايا بما يلي:

- زيادة معدل الانقسام الخلوي.
- زيادة تصنيع الكولاجين.
- إنتاج الإيلاستين.

- زيادة تصنيع البروتيوغليكانات.
- تعزيز إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية.

وقد أظهرت الدراسات النسيجية زيادة ملحوظة في كثافة الأورمات الليفية في المناطق المعالجة بمحفزات الكولاجين مقارنة بالأنسجة غير المعالجة.

دور عوامل النمو : تلعب عوامل النمو دورًا محوريًا في تحفيز تصنيع الكولاجين. ومن أهم هذه العوامل:

- **عامل النمو المحول بيتا :**((TGF-β))يُعد العامل الأهم في عملية تصنيع الكولاجين.

يقوم بما يلي: ١- تحفيز تكاثر الأورمات الليفية. ٢- زيادة تصنيع الكولاجين من النمطين الأول والثالث. ٣-تثبيط الإنزيمات المحللة للكولاجين

- **عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF)**

يساعد على:١ جذب الأورمات الليفية.٢ زيادة تكاثرها.٣ تعزيز التئام الأنسجة.

- **عامل نمو الأورمات الليفية (FGF)**

يسهم في: تحفيز انقسام الخلايا. وتعزيز إنتاج مكونات المصفوفة خارج الخلوية.

إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية :تتألف المصفوفة خارج الخلوية من شبكة معقدة من:

١-الكولاجين.٢- الإيلاستين.٣- البروتيوغليكانات. ٤-الغليكوزأمينوغليكانات.

ومع التقدم في العمر تتعرض هذه المكونات للتخرب التدريجي. تساعد محفزات الكولاجين على إعادة تنظيم هذه الشبكة من خلال: زيادة إنتاج الكولاجين الجديد. ٢- تحسين توزع الألياف. ٣- تعزيز الترطيب النسيجي. ٤- تحسين الخواص الميكانيكية للجلدوتُعد هذه العملية مسؤولة عن التحسن التدريجي والطويل الأمد الذي يُلاحظ بعد العلاج.

تصنيف محفزات الكولاجين (Classification of Collagen Biostimulators)

يمكن تصنيف محفزات الكولاجين إلى عدة مجموعات رئيسية بناءً على تركيبها الكيميائي وآلية عملها، وتشمل:

- Poly-L-lactic Acid (PLLA)
- Calcium Hydroxyapatite (CaHA)
- Polycaprolactone (PCL)
- Polynucleotides (PNs)

بالإضافة إلى مواد حديثة هجينة تعتمد على حمض الهيالورونيك المحفز حيويًا (Hybrid Biostimulators)

Poly-L-Lactic Acid (PLLA)

التعريف والتركيب الكيميائي: يُعد PLLA بوليمر صناعي قابل للتحلل الحيوي مشتق من حمض اللاكتيك (Lactic Acid)، ويُستخدم منذ عقود في الصناعات الطبية مثل الخيوط الجراحية القابلة للامتصاص والدعامات الحيوية.

يتميز بأنه مادة غير دهنية وغير حيوانية، مما يقلل خطر التحسس المناعي ويزيد من توافقه الحيوي (Biocompatibility).

آلية العمل (Mechanism of Action): لا يعمل PLLA كـ filler تقليدي، بل يعتمد على تحفيز استجابة بيولوجية تدريجية. **<u>بعد الحقن يحدث:</u>**

١. <u>استجابة التهابية خفيفة</u>

تقوم البلاعم (Macrophages) بالتعرف على جزيئات PLLA باعتبارها جسيمات قابلة للتحلل.

٢. تنشيط الأروماتات الليفية

تؤدي السيتوكينات الناتجة إلى تنشيط Fibroblasts.

٣. تحفيز تصنيع الكولاجين

يزداد إنتاج:

Collagen Type I (بشكل أساسي)

Collagen Type III

٤. تحلل تدريجي للمادة

يتحول PLLA إلى حمض اللاكتيك الذي يدخل في دورة كريبس (Krebs Cycle).

النتائج السريرية:

- النتائج ليست فورية. تبدأ بالظهور خلال ٤–٨ أسابيع.
- تتحسن تدريجيًا خلال ٣–٦ أشهر.
- قد تستمر النتائج حتى ٢٤ شهرًا أو أكثر.
- الدراسات النسيجية أثبتت زيادة واضحة في سماكة الأدمة وكثافة الكولاجين بعد العلاج.

الاستطبابات:

- فقدان الحجم الوجهي المرتبط بالعمر.
- ترهل منتصف الوجه (Midface volume loss).
- تحسين الفك السفلي.
- علاج النحافة الوجهية.
- تحسين مظهر الجلد العام.

المزايا: نتائج طبيعية تدريجية. **--** تحفيز قوي للكولاجين. -- مدة طويلة الأمد.-- مناسب للحالات المتقدمة من فقدان الحجم.

العيوب:يحتاج عدة جلسات --تأخر ظهور النتائج. --احتمال تشكل عقيدات إذا أسيء الحقن أو التخفيف.

Calcium Hydroxyapatite (CaHA)

التعريف والتركيب : يتكون CaHA من جسيمات مجهرية من هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (الموجود طبيعيًا في العظام والأسنان) معلقة ضمن جل مائي ناقل.يمتاز بكونه مادة متوافقة حيويًا للغاية بسبب تشابهه مع مكونات العظام البشرية.

آلية العملى يعمل CaHA عبر مرحلتين: أولًا: التأثير الفوري**:** الجل الناقل يوفر امتلاءً فوريًا للأنسجة.

ثانيًا: التأثير الحيوي بعد امتصاص الجل:

تبقى الجسيمات الدقيقة -- تحفز Fibroblasts -- تزيد تصنيع الكولاجين Type I

التطبيقات السريرية : تحديد خط الفك (Jawline contouring)**--** تحسين الخدين و تجديد اليدين (ظهر اليد) وعلاج التجاعيد العميقة وتحسين فقدان الحجم المتوسط

النتائج السريرية تأثير فوري واضح.**-** تحسن تدريجي خلال أشهر. - يدوم عادة ١٢–١٨ شهرًا.

المزايا:يجمع بين filler + biostimulation. **--** عدد جلسات أقل. **---** نتائج فورية.

العيوب: غير مناسب للحقن السطحي. **--** خطر nodules إذا لم يستخدم بشكل صحيح. -- يحتاج خبرة عالية في الحقن.

Polycaprolactone (PCL):

التعريف والخصائصPCL**:** هو بوليمر صناعي قابل للتحلل الحيوي ببطء شديد مقارنة ببقية المواد، مما يجعله من أطول محفزات الكولاجين تأثيرًا.

الخصائص الفيزيائية

- لزوجة عالية.
- تحلل بطيء جدًا (حتى ٣–٤ سنوات).
- يعطي تأثيرًا حجميًا بالإضافة إلى التحفيز الحيوي.
- قابل للتعديل حسب نوع المنتج.

آلية العمل: تأثير حجمي فوري. -- تحفيز مستمر للأرومات الليفية. -- إنتاج تدريجي للكولاجين Type I. إعادة تشكيل طويلة الأمد للأدمة.

التأثير طويل الأمد : يبدأ التحفيز خلال أسابيع. **---** يستمر لسنوات.-- من أطول المواد استدامة في الطب التجميلي.

الاستطبابات : فقدان حجم الوجه. **--** تحسين خطوط الفك. _ترهل الجلد. -- تحسين جودة الجلد بشكل عام.

المزايا :أطول مدة تأثير. --نتائج طبيعية. -- تحفيز مستمر للكولاجين.

العيوب: تكلفة مرتفعة. -- يحتاج خبرة عالية.-- صعوبة تصحيح النتائج إذا حدث خطأ.

Polynucleotides (PNs) : التعريف :**<u>هي سلاسل DNA وRNA منقاة تُستخلص غالبًا من مصادر حيوية، وتستخدم في الطب التجديدي لتحسين إصلاح الأنسجة.</u>**

آلية العمل تعمل عبر :تحفيز Fibroblasts. **--** تحسين ترميم الخلايا. - زيادة الترطيب الجلدي - تقليل الإجهاد التأكسدي. وتحفيز إنتاج Collagen Type I وIII.

الخصائص المميزة: لا تعطي حجمًا مباشرًا. -- تركز على جودة الجلد.-- تأثيرها بيولوجي أكثر من كونه حجمي.

الاستطبابات: تحت العين (Periorbital area). --- تحسين جودة الجلد.---- التجاعيد الدقيقة.--- الجلد المتعب (Skin fatigue).

المزايا : أمان عالي جدًا.**---** مناسب للمناطق الحساسة. **--** يحسن لون وملمس الجلد. **العيوب:** لا يعطي volume effect. **-** يحتاج جلسات متعددة.

محفزات هجينة (Hybrid Biostimulators) :تشمل منتجات تعتمد على حمض الهيالورونيك المعدل مع تحفيز بيولوجي. **ونكون آلية العمل** ترطيب فوري (HA) ، تحفيز كولاجين تدريجي ، تحسين ECM remodeling

مقارنة شاملة بين محفزات الكولاجين:

النوع	التأثير الفوري	تحفيز الكولاجين	مدة التأثير	الأفضل لـ
PLLA	لا	عالي جدًا	٢ سنوات+	فقدان الحجم
CaHA	نعم	عالي	١٢–١٨ شهر	الفك واليد
PCL	نعم	عالي جدًا	حتى ٤ سنوات	long-term rejuvenation
PNs	لا	متوسط	قصير–متوسط	جودة الجلد

مقارنة عامة بين الأنواع المختلفة

الخاصية	***PLLA***	***CaHA***	***PCL***	***Polynucleotides***
تحسين جودة الجلد	***جيد***	***جيد***	***جيد جدًا***	***ممتاز***
ظهور النتيجة	***متأخر***	***فوري + متأخر***	***فوري + متأخر***	***تدريجي***
تحفيز الكولاجين	***مرتفع***	***مرتفع***	***مرتفع جدًا***	***متوسط***
مدة التأثير	***حتى سنتين***	***١٢–١٨ شهرًا***	***حتى عدة سنوات***	***عدة أشهر***
الحاجة لجلسات متعددة	***نعم***	***أقل***	***أقل***	***نعم***

التطبيقات السريرية لمحفزات الكولاجين

مع التطور الكبير في مجال الطب التجميلي والتجديدي، أصبحت محفزات الكولاجين من أكثر الإجراءات استخدامًا نظرًا لقدرتها على تحقيق نتائج طبيعية وطويلة الأمد. ولا يقتصر دورها على تصحيح التغيرات المرتبطة بالتقدم في العمر، بل يمتد إلى تحسين جودة الجلد وإعادة بناء الأنسجة وتحفيز عمليات التجدد الحيوي.وقد توسعت استطبابات هذه المواد خلال السنوات الأخيرة لتشمل العديد من المناطق التشريحية والتطبيقات العلاجية المختلفة.

تجديد شباب الوجه (Facial Rejuvenation)

يُعد تجديد شباب الوجه من أكثر الاستطبابات شيوعًا لمحفزات الكولاجين. مع التقدم في العمر تحدث تغيرات متعددة تشمل:

- فقدان الحجم الدهني.
- ترقق الأدمة.

- انخفاض إنتاج الكولاجين.
- ارتخاء الأربطة الوجهية.
- زيادة ترهل الجلد.

تؤدي هذه التغيرات إلى ظهور:

- انخفاض الخدين.
- تعمق الطيات الأنفية الشفوية.
- فقدان تحديد الفك السفلي.
- ظهور التجاعيد والخطوط الدقيقة.

تساعد محفزات الكولاجين على استعادة الحجم المفقود وتحسين نوعية الجلد من خلال تحفيز إنتاج الكولاجين الجديد، مما يؤدي إلى تحسن تدريجي ومستدام في مظهر الوجه.وقد أظهرت الدراسات السريرية زيادة ملحوظة في سماكة الأدمة وتحسن مرونة الجلد بعد عدة أشهر من العلاج.

١) علاج ترهل الجلد:

يُعتبر الترهل الجلدي من أبرز مظاهر الشيخوخة، وينتج عن فقدان الدعم البنيوي الذي يوفره الكولاجين والإيلاستين.تساعد محفزات الكولاجين على:

زيادة كثافة الأدمة.

تحسين مقاومة الجلد للجاذبية.

إعادة تنظيم الألياف الكولاجينية.

تعزيز تماسك الأنسجة.

وغالبًا ما تظهر نتائج شد الجلد بشكل تدريجي خلال عدة أشهر بعد العلاج.وتُعد مناطق الوجه السفلي والعنق من أكثر المناطق التي تستفيد من هذا النوع من المعالجة.

الدراسات السريرية حول محفزات الكولاجين: شهدت السنوات الأخيرة زيادة كبيرة في الدراسات التي تقيم فعالية وأمان محفزات الكولاجين.وقد أظهرت النتائج بشكل عام: تحسنًا ملحوظًا في جودة الجلد. **--** زيادة سماكة الأدمة. **---** ارتفاع كثافة الكولاجين.---- تحسن مرونة الجلد. --- ارتفاع معدلات رضا المرضى.

أظهرت الدراسات النسيجية بعد استخدام PLLA زيادة ملحوظة في ترسب الكولاجين من النمط الأول والثالث بعد عدة أشهر من العلاج. كما أظهرت الدراسات المتعلقة بـ CaHA زيادة في نشاط الأرومات الليفية وتحسنًا واضحًا في سماكة الأدمة. أما PCL فقد أظهر نتائج طويلة الأمد استمرت لعدة سنوات في بعض الدراسات السريرية. وقد أكدت معظم الدراسات أن النتائج تكون أكثر وضوحًا بعد مرور عدة أشهر من العلاج نتيجة الوقت اللازم لتشكل الكولاجين الجديد.

التأثيرات الجانبية والمضاعفات: على الرغم من اعتبار محفزات الكولاجين آمنة نسبيًا، إلا أن بعض المضاعفات قد تحدث كما هو الحال في أي إجراء طبي.

المضاعفات المبكرة:

تظهر خلال الساعات أو الأيام الأولى بعد العلاج وتشمل:

الألم الموضعي

يُعد الألم الخفيف أكثر الأعراض شيوعًا ويكون عادةً محدودًا وعابرًا.

الاحمرار

ينتج عن الاستجابة الالتهابية الموضعية ويختفي خلال أيام قليلة.

الوذمة

قد يحدث تورم خفيف نتيجة الحقن أو بسبب التفاعل الالتهابي المؤقت.

الكدمات

تنجم عن إصابة الأوعية الدموية الصغيرة أثناء الحقن.

المضاعفات المتوسطة:

تشمل:

عدم التناسق

قد ينتج عن توزع غير متجانس للمادة المحقونة.

التصحيح المفرط

قد يحدث نتيجة استخدام كميات زائدة من المادة.

المضاعفات المتأخرة:

العقيدات (Nodules): تُعد من أكثر المضاعفات المتأخرة المعروفة، وخاصة مع PLLA.

وتنتج غالبًا عن: سوء تخفيف المادة. -- الحقن السطحي. -- عدم تدليك المنطقة بشكل مناسب.

الحبيبومات (Granulomas):وهي تفاعلات التهابية مزمنة نادرة نسبيًا.قد تظهر بعد أشهر أو سنوات من العلاج.

التليف الموضعي :ينجم عن استجابة التهابية مفرطة أو حقن متكرر في المنطقة نفسها.

الوقاية من المضاعفات

تعتمد سلامة العلاج بشكل أساسي على:

الاختيار المناسب للمريض.

معرفة تشريح الوجه.

الالتزام بالتقنيات الصحيحة للحقن.

استخدام الجرعات المناسبة.

المتابعة الدورية بعد العلاج.

وقد أظهرت الدراسات أن معظم المضاعفات يمكن تجنبها من خلال التدريب الجيد والخبرة السريرية الكافية.

مقارنة محفزات الكولاجين مع الإجراءات التجميلية الأخرى:

أولًا: مقارنة مع الفيلر التقليدي:

العنصر	محفزات الكولاجين	الفيلر التقليدي
آلية العمل	تحفيز الكولاجين	تعبئة مباشرة
ظهور النتيجة	تدريجي	فوري
مدة النتائج	طويلة	أقصر نسبيًا
تحسين جودة الجلد	مرتفع	محدود

ثانيًا: مقارنة مع البوتوكس: يعمل البوتوكس على إرخاء العضلات المسؤولة عن التجاعيد الحركية.أما محفزات الكولاجين فتعمل على: تحسين جودة الجلد- استعادة الحجم - زيادة سماكة الأدمة. ولذلك فإن الآليتين مختلفتان ومتكاملتان أكثر من كونهما متنافستين.

ثالثًا: مقارنة مع الليزر:يحفز الليزر تصنيع الكولاجين من خلال إحداث أذية حرارية مضبوطة.بينما تعتمد محفزات الكولاجين على استجابة بيولوجية ناجمة عن المواد المحقونة.وفي كثير من الحالات يتم الجمع بين الطريقتين لتحقيق نتائج أفضل.

الاتجاهات المستقبلية في الطب التجميلي ومحفزات الكولاجين
(Future Trends in Aesthetic and Regenerative Medicine)

مقدمة: يشهد الطب التجميلي والطب التجديدي تحولًا جذريًا خلال العقد الأخير، حيث لم يعد الهدف يقتصر على تحسين المظهر الخارجي أو معالجة علامات الشيخوخة بشكل سطحي، بل أصبح التركيز على إعادة برمجة الاستجابات البيولوجية للأنسجة وتحفيز عمليات التجدد الذاتي على المستوى الخلوي والجزيئي.

هذا التحول أدى إلى انتقال المفهوم من "التجميل" إلى "إعادة بناء النسيج الحيوي" (Tissue Regeneration). وفي هذا السياق، أصبحت محفزات الكولاجين والخلايا الجذعية والعلاجات المركبة والذكاء الاصطناعي ركائز أساسية تشكل مستقبل هذا المجال. إن ما نشهده اليوم ليس مجرد تطور تدريجي، بل هو إعادة تعريف كاملة لطريقة تعامل الطب مع الشيخوخة والأنسجة البشرية.

الطب التجديدي (Regenerative Medicine)

المفهوم العام :الطب التجديدي هو فرع طبي يهدف إلى إصلاح أو استبدال أو تجديد الخلايا والأنسجة والأعضاء المتضررة من خلال تحفيز آليات الشفاء الذاتية للجسم. ويعتمد هذا المجال على فهم عميق للبيولوجيا الجزيئية، وعلم الخلايا، والهندسة النسيجية، والتقنيات الحيوية المتقدمة

التحول من التجميل إلى التجديد: كان الهدف في الطب التجميلي التقليدي هو ملء التجاعيد **و** اخفاء العيوب **وكذلك** تحسين الشكل بشكل مؤقت

أما في الطب التجديدي الحديث، الهدف أصبح: إعادة بناء الكولاجين **و** إعادة تنشيط الأورومات الليفية **و** تحسين ECM (المصفوفة خارج الخلوية) **و** إعادة برمجة الشيخوخة الخلوي وهذا ما يجعل محفزات الكولاجين جزءًا أساسيًا من هذا التحول.

مستقبل محفزات الكولاجين ضمن الطب التجديدي:

- يتجه المستقبل نحو:
- مواد ذكية تستجيب للبيئة النسيجية
- محفزات تطلق عوامل نمو بشكل تدريجي
- دمج محفزات الكولاجين مع الجينات (Gene-activated scaffolds)
- مواد حيوية قابلة لإعادة البرمجة
- وهذا يعني أن محفزات الكولاجين لن تكون مجرد مواد حقن، بل أنظمة بيولوجية تفاعلية.

الفصل الثاني

دور مستحضرات التجميل العلاجية في علاج الشيخوخة

The Role of Cosmeceuticals in Antiaging Therapy

ملخص Abstract

مع تقدم جيل طفرة المواليد في السن، ازداد اهتمامهم بالحفاظ على مظهر شبابي. ونتيجة لذلك، ازداد استخدام مستحضرات مكافحة الشيخوخة الموضعية، والتي تُعرف عادةً باسم مستحضرات التجميل العلاجية. تحتوي هذه المنتجات على عدد هائل من المكونات النشطة الرئيسية، وتدّعي قدرتها على تقليل علامات الشيخوخة و/أو الحفاظ على مظهر شبابي. تستعرض هذه الورقة البحثية المكونات الأكثر شيوعًا في مستحضرات التجميل العلاجية.

مقدمة Introduction

مع اقتراب جيل طفرة المواليد من سن التقاعد، ازداد الاهتمام بمستحضرات مكافحة الشيخوخة، أو مستحضرات التجميل العلاجية، وقدرتها المزعومة على تعزيز المظهر الشبابي. تتصدر مستحضرات مكافحة الشيخوخة الموضعية، بما تتضمنه من ادعاءات متعددة، ومكونات نشطة رئيسية لا حصر لها، وتركيبات معقدة، المشهد في هذه الصناعة المتنامية لمستحضرات التجميل العلاجية، لا سيما مع لجوء هذه الفئة من السكان إلى بدائل أقل توغلاً وغير جراحية لإبطاء آثار الشيخوخة على البشرة. تشير اتجاهات السوق في الولايات المتحدة إلى أن مبيعات مستحضرات التجميل العلاجية ومنتجات مكافحة الشيخوخة ستتجاوز ١٦ مليار دولار بحلول عام ٢٠١٠.[١]

وقد صاغ ألبرت كليغمان مصطلح "مستحضرات التجميل العلاجية" عام ١٩٨٤ للإشارة إلى المواد التي تجمع بين الفوائد التجميلية والعلاجية.[٢] تحتوي العديد من هذه المستحضرات على مكونات نشطة بيولوجيًا، وتخضع عمومًا لاختبارات لتحديد سلامتها، إلا أن مزاعم فعاليتها لا تزال غير مثبتة علميًا إلى حد كبير.[٣] وقد بدأت الجهود مؤخرًا فقط لمعالجة قضايا مراقبة الجودة ووضع معايير ولوائح صناعية. ويصعب إثبات تأثير مستحضرات التجميل العلاجية على البشرة؛ إذ لا وجود لدواء وهمي، لأن أي شيء يُوضع على الجلد سيؤثر عليه.

ولا يُطلق هذا المصطلح على المنتجات نفسها عالميًا (فعلى سبيل المثال، يُعتبر واقي الشمس دواءً يُباع دون وصفة طبية في أمريكا الشمالية، بينما يُصنف كمستحضر تجميل علاجي في أوروبا)، كما أن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لا تعترف بمصطلح "مستحضرات التجميل العلاجية". سيعتمد التصنيف والتنظيم على كيفية عرض ادعاءات المنتج للجمهور.

المركبات وأبحاث مستحضرات التجميل العلاجية

المركبات:

تُعدّ المركبة التي تحمل المادة الفعّالة إلى الجلد من أهمّ مكونات أيّ مستحضر تجميلي علاجي.[٤] ويمكن لأنظمة توصيل المركبات أن:

تعزيز فعالية المادة الفعّالة

تعطيل المادة الفعّالة

تحسين حاجز الجلد

التسبب في التهاب الجلد التماسي التحسسي.[٤]

في بعض الحالات الجلدية، قد تكون المركبة فعّالة كالمستحضر الفعّال نفسه، وقد يستغرق الأمر ثلاثة أشهر أو أكثر لملاحظة الفرق.

أبحاث مستحضرات التجميل العلاجية: يُجرى حاليًا عدد محدود من الأبحاث حول مستحضرات التجميل العلاجية في مجال طب الجلد الأكاديمي، ولم تُقدّم أيّ منح من معاهد الصحة الوطنية الأمريكية (NIH) لأبحاث مستحضرات التجميل العلاجية حتى الآن. ونتيجةً لذلك، فإنّ أفضل الأبحاث تأتي من الدراسات التي ترعاها شركات الأدوية.

بعض الأنواع الشائعة من مكونات مستحضرات التجميل العلاجية

- أحماض ألفا هيدروكسي
- مضادات الأكسدة
- مستخلصات نباتية

- عوامل تفتيح البشرة
- مقشرات
- مرطبات
- ببتيدات
- ريتينويدات
- واقيات الشمس

مقشرات أحماض ألفا هيدروكسي(AHAs)

تُعرف أيضاً باسم أحماض الفاكهة، وهي مكون شائع في مستحضرات التجميل العلاجية. ومن أمثلتها:

- حمض الستريك
- حمض الجليكوليك
- حمض اللاكتيك
- حمض الماليك
- حمض البيروفيك
- حمض الطرطريك

تعمل أحماض ألفا هيدروكسي على تحسين ملمس البشرة وتقليل علامات الشيخوخة عن طريق تعزيز تقشير الخلايا في الطبقات الخارجية للبشرة واستعادة ترطيبها. ولا تزال آلية عملها غير مفهومة تمامًا. تشير إحدى الفرضيات إلى أن أحماض ألفا هيدروكسي تقلل من تركيز أيونات الكالسيوم في البشرة، ومن خلال التخليب، تزيل هذه الأيونات من التصاقات الخلايا، مما يؤدي إلى تفككها وظهور التقشر. ويتعزز هذا التأثير بتحلل إنزيم الكيموتريبسين الموجود في الطبقة القرنية على الكادهيرين، الذي يكون محميًا من التحلل البروتيني بفضل ارتباطه بأيونات الكالسيوم. ويؤدي انخفاض مستويات أيونات الكالسيوم الناتج إلى تعزيز نمو الخلايا وإبطاء تمايزها، مما يمنح البشرة مظهرًا أكثر شبابًا.[٥]

مضادات الأكسدة Antioxidants : تقلل مضادات الأكسدة من أضرار الجذور الحرة، وبالتالي تمنع حدوث تلف على المستوى الخلوي. كما أنها تثبط الالتهاب، الذي يؤدي إلى استنزاف الكولاجين، وتوفر الحماية من أضرار أشعة الشمس وسرطان الجلد. مع ذلك، لا يوجد حاليًا دواء مُرضٍ تمامًا للاستخدام البشري. قد تشمل تفسيرات ذلك ما يلي:

تؤثر أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) على مسارات مختلفة في حالات مختلفة، وقد يكون مضاد الأكسدة المُركز على مسار واحد غير فعال في مسار آخر.قد لا ترتبط حركية أنواع الأكسجين التفاعلية في النسيج المستهدف بحركية مضاد الأكسدة. قد تُمثل التوافر الحيوي وتركيز مضاد الأكسدة في العضو المستهدف عاملًا مُحددًا.[٦]

تشمل مضادات الأكسدة الشائعة :حمض ألفا ليبويك(ALA) ، وحمض الأسكوربيك (فيتامين ج)، والنياسيناميد (فيتامين ب٣)، و-Nأسيتيل جلوكوزامين(NAG) ، وألفا توكوفيرول، واليوبيكوينون.(CoQ10)

حمض ألفا ليبويك .(ALA) :يتميز حمض ألفا ليبويك بخصائص مضادة للالتهابات ويعمل كمقشر. في دراسة أجريت على جانبي الوجه، أدى استخدام محلول موضعي بتركيز ٥% من حمض ألفا ليبويك مرتين يوميًا لمدة ١٢ أسبوعًا إلى تقليل خشونة الجلد والنمش والتجاعيد الدقيقة.[٧] مع ذلك، لا يوفر هذا المستحضر حماية من الاحمرار الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية، ولا يقلل من عدد خلايا حروق الشمس.

حمض الأسكوربيك (فيتامين ج): توجد بيانات سريرية تدعم استخدام فيتامين ج الموضعي لتحسين الخطوط الدقيقة وتقليل التصبغات والالتهابات،[٨] وتحتوي العديد من مستحضرات التجميل العلاجية على هذا المضاد للأكسدة. مع ذلك، فإن العديد من هذه المستحضرات غير فعالة على البشرة للأسباب التالية: ١- انخفاض تركيز حمض الأسكوربيك. ٢- تعرض المنتج للهواء والضوء يؤثر سلبًا على ثباته.

عدم قدرة الجلد على امتصاص أو استقلاب جزيء حمض الأسكوربيك (على شكل إستر أو خليط من المتصاوغات) بكفاءة.بتركيزات عالية كافية (أي ١٠% على الأقل) من النظير الأمثل غير المؤستر، يثبط هذا المضاد للأكسدة أضرار الأشعة فوق البنفسجية.[٩] من المهم ملاحظة أن تثبيت حمض الأسكوربيك يطرح العديد من التحديات في تركيبات الأدوية؛ ومع ذلك، فإن التركيبة ذات درجة حموضة حمضية تبلغ حوالي ٣,٥ قد تُحسّن امتصاص فيتامين سي.[٩] قد تُثبت التركيبات الأحدث لمشتقات حمض الأسكوربيك المُثبّتة أنها أكثر فعالية.

النياسيناميد (فيتامين ب٣):النياسيناميد مضاد أكسدة قوي يتحمله الجسم بشكل عام. يُحسّن حاجز الدهون في البشرة، مما يقلل من فقدان الماء عبرها، ويعمل كمثبط لانتقال الميلانوزومات، ما يؤدي إلى تقليل فرط التصبغ. وقد كشفت الدراسات عن انخفاض ملحوظ في الخطوط الدقيقة والتجاعيد، والبقع الداكنة، والاحمرار، وشحوب البشرة، بالإضافة إلى تحسين مرونة الجلد.[١٠،١١]

إن-أسيتيل جلوكوزامين .(NAG) :يُعدّ NAG شكلاً أكثر استقرارًا من الجلوكوزامين، وقد يمنع ظهور علامات جديدة للتلف الضوئي، ويُخفف من عيوب البشرة الموجودة عن طريق تثبيط الإشارات الكيميائية التي تُحفز إنتاج الميلانين. أظهرت دراسة مضبوطة بالغفل، قارنت بين استخدام ٣,٥% من NAG ومزيج من ٣,٥% من NAG و٣,٥% من النياسيناميد على البقع الداكنة، انخفاضًا ملحوظًا في التصبغ لدى مجموعة العلاج المركب مقارنةً بمجموعتي العلاج الوهمي و NAG فقط. وقد أظهرت النتائج أن الجمع بينهما يُنتج تأثيرات تآزرية.[١٢]

ألفا توكوفيرول (فيتامين هـ): عند تناوله عن طريق الفم، يحمي ألفا توكوفيرول دهون الأغشية من التأكسد. وقد ثبت أنه يقلل من خلايا حروق الشمس بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية، ويُعادل الجذور الحرة، ويعمل كمرطب.[١٣] ويمكن استعادة فعاليته بدمجه مع مستحضر فيتامين ج. وباعتباره مكونًا في المستحضرات الموضعية، فقد أظهر، مثله مثل حمض الأسكوربيك غير المعدل، فعالية محدودة. مع ذلك، عندما توفر تركيبة مستقرة تركيزًا عاليًا من النظير الأمثل غير المؤستر لهذا المضاد للأكسدة، فإن فيتامين (هـ) يثبط الضرر الحاد الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية، كاحمرار الجلد وحروق الشمس واسمرار البشرة، بالإضافة إلى شيخوخة الجلد الضوئية المزمنة وسرطان الجلد.[٩] ولأن فيتامين (ج) يجدد فيتامين (هـ) المؤكسد، فإن الجمع بينهما في تركيبة تجميلية علاجية يكون متآزرًا، لا سيما فيما يتعلق بالحماية من الأشعة فوق البنفسجية.[٩]

يوبيكوينون .(CoQ10) : اليوبيكوينون مضاد أكسدة طبيعي قابل للذوبان في الدهون، وهناك أدلة مخبرية قوية على قدرته على تثبيط إنتاج الكولاجيناز الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية (UVA) في الخلايا الليفية، مما يقلل من تكسر الكولاجين.[١٤] وقد ثبتت فعاليته ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية (UVA) في الخلايا الكيراتينية البشرية. كما تمكن اليوبيكوينون من تثبيط التعبير عن الكولاجيناز بشكل ملحوظ في الخلايا الليفية الجلدية البشرية بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UVA).[15] أظهرت دراسة أخرى أن اليوبيكوينون يُثبّط بقوة الإجهاد التأكسدي في الجلد الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية ب.[١٦] وهو مضاد أكسدة فعال يحمي مصفوفة الأدمة من الشيخوخة الداخلية والخارجية.[١٤]

المستخلصات النباتية تُشكّل المستخلصات النباتية الفئة الأكبر من إضافات مستحضرات التجميل المتوفرة في السوق اليوم. استخدامها غير مُنظّم، وغالبًا ما يكون غير مدعوم علميًا، ولا تزال خصائصها العلاجية المزعومة غير مُستكشفة إلى حد كبير. من بين المستخلصات النباتية التي قد تُفيد البشرة: مستخلص الشاي الأخضر، وحمض الفيروليك، ومستخلص بذور العنب.

مستخلص الشاي الأخضر.: أظهرت الأبحاث أن مركبات البوليفينول الموجودة في الشاي الأخضر (كاميليا سينينسيس) تُثبّط بقوة النشاط المُسرطن الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية، ويمكنها توفير حماية واسعة النطاق ضد الاستجابات الأخرى التي تُسببها الأشعة فوق البنفسجية، مثل حروق الشمس، وكبت المناعة، والشيخوخة الضوئية.[١٧]

حمض الفيروليك. يُعتبر هذا المركب، المستخلص من النباتات، مضادًا قويًا للأكسدة، وقد ثبتت فعاليته في توفير الحماية من أشعة الشمس للبشرة.[١٧،١٨] علاوة على ذلك، عند دمج حمض الفيروليك مع فيتاميني C وE، ثبت أن المنتج يوفر حماية كبيرة من الأشعة فوق البنفسجية للبشرة.[١٩،٢٠] كما أفاد موراي وزملاؤه أن حمض الفيروليك، نظرًا لاختلاف آلية عمله عن واقيات الشمس، يُتوقع أن يُكمّل الحماية من الشمس التي توفرها واقيات الشمس.[٢٠]

مستخلص بذور العنب: ثبت أن هذا المستخلص النباتي مضاد قوي للأكسدة، كما ثبتت فعاليته في تسريع انقباض الجروح والتئامها.[٢١] وقد ثبت أيضًا أن الاستخدام الموضعي لمستخلص بذور العنب يُعزز عامل الحماية من الشمس لدى البشر.[٢٢]

عوامل تفتيح البشرة: أصبحت عوامل تفتيح البشرة المُضافة إلى تركيبات المنتجات شائعة بشكل متزايد. تشمل المكونات الشائعة لتفتيح البشرة: الهيدروكينون، وحمض الأسكوربيك (فيتامين(C ، وحمض الكوجيك، ومستخلص عرق السوس (غلابريدين)

الهيدروكينون: لطالما كان الهيدروكينون الخيار الأمثل لتفتيح البشرة. مع ذلك، ثمة مخاوف بشأن التصبغ الخارجي وفقدان التصبغ الدائم، فضلاً عن احتمالية التسبب بالسرطان،[٢٣] وقد حُظر استخدامه كعامل مزيل للتصبغ يُباع دون وصفة طبية في أوروبا وأستراليا واليابان.[٢٤] اقترحت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تركيزات تتراوح بين ١,٥% و٢% في منتجات تفتيح البشرة.[٢٥] أشار تقرير حديث إلى أن هذا القلق يستند أساسًا إلى دراسات أُجريت على نماذج حيوانية باستخدام التعرض طويل الأمد لجرعات عالية. قد لا يشكل الاستخدام الموضعي الروتيني خطرًا أكبر من المستويات الموجودة في الأطعمة الشائعة.[٢٦]

حمض الأسكوربيك (فيتامين ج) . حمض الأسكوربيك مضاد أكسدة طبيعي موجود في الحمضيات والخضراوات الورقية الخضراء. وهو محب للماء، لذا فإن امتصاصه عبر الجلد ضعيف.

حمض الكوجيك:. حمض الكوجيك عامل تبييض أقل شيوعًا. عند دمجه مع ثنائي بالميتات يُحسّن ثنائي بالميتات امتصاص الجلد ويزيد من ثباته، ولكن الأبحاث التي تدعم فعاليته قليلة.[٢٧]

مستخلص عرق السوس (جلابريدين): أظهرت عدة دراسات على الكلف فعالية جيدة مع تهيج طفيف يزول عند التوقف عن استخدامه.[٢٥]

المقشرات: تُعزز المقشرات تجديد خلايا الجلد عن طريق إزالة الخلايا الملتصقة في الطبقة القرنية. تشمل المقشرات الشائعة في مستحضرات التجميل العلاجية حمض الساليسيليك، وحمض اللاكتيك، وحمض الجليكوليك. هناك مخاوف من أن الاستخدام المتكرر لحمض الساليسيليك وأحماض ألفا هيدروكسي قد يجعل الأدمة والبشرة أكثر عرضة لاختراق الأشعة فوق البنفسجية. لذلك، يُنصح المرضى باستخدام واقي شمس مناسب. خلصت لجنة خبراء مراجعة مكونات مستحضرات التجميل إلى أن حمض الساليسيليك آمن للاستخدام عند تركيبه بطريقة لا تُسبب تهيج الجلد أو حساسية للضوء، أو عند تضمين تعليمات الاستخدام الاستخدام اليومي لواقي الشمس.[٢٨] لا تتوفر بيانات كافية لتحديد حد أقصى لتركيز حمض الساليسيليك أو لتحديد الحد الأدنى لدرجة حموضة المستحضرات اللازمة لمنع تهيج الجلد.

المرطبات تعمل المرطبات على استعادة رطوبة البشرة، وتوفير طبقة واقية ملطفة. كما أنها تُحسّن مظهر وملمس البشرة الجافة والمتقدمة في السن، وتُعيد وظيفة الحاجز الطبيعي للبشرة، وتُقلل من إفراز السيتوكينات الالتهابية. تُعدّ المرطبات عنصرًا علاجيًا هامًا في إدارة العديد من الأمراض الجلدية (مثل الأكزيما، والصدفية، والحكة، وشيخوخة الجلد)[٢٩.]

الببتيدات الموضعية تُعتبر الببتيدات الموضعية رسلًا خلوية تتكون من الأحماض الأمينية، وهي مصممة لمحاكاة أجزاء الببتيدات ذات النشاط البيولوجي الداخلي. تتكون هذه الببتيدات الخماسية (مثل KTTKS) من جزء فرعي من طليعة الكولاجين من النوع الأول، وتلعب دورًا في تحفيز الخلايا الليفية لإنتاج الكولاجين في الجلد،[٣٠] مما قد يُحسّن مظهر التجاعيد. تم اختبار أحد أنواعها، وهو الببتيد الخماسي بالميتويل المعروف باسم™Pal-KKTKS (Matrixyl) ، (Sederma، في دراسة مضبوطة، مزدوجة التعمية، عشوائية، على جانبي الوجه، شملت ٩٣ امرأة تتراوح أعمارهن بين ٣٥ و٥٥ عامًا، من ذوات البشرة من النوع الأول إلى الثالث حسب مقياس فيتزباتريك. كان تركيز Pal-KTTKS 3 جزء في المليون؛ وتلقّت المجموعتان العلاج مرتين يوميًا لمدة ١٢ أسبوعًا. لوحظ تحسن في مظهر التجاعيد وطولها.[٣١]

الريتينويدات تُعدّ الريتينويدات من أكثر المكونات شيوعًا في مستحضرات التجميل العلاجية. في الواقع، هي الأكثر دراسةً والأكثر توافرًا للبيانات. تتكون هذه المستحضرات من مشتقات طبيعية وصناعية لفيتامين أ، تعمل على تقليل فرط التصبغ وتثبيط الإنزيمات التي تُحلل الكولاجين. وتستند العديد من مزاياها التجميلية إلى بيانات مستقاة من دراسات أجريت على التريتينوين وأنواع أخرى من أدوية الريتينويد. ومن أهم الريتينويدات: حمض الريتينويك (التريتينوين)، والريتينول، والريتينالدهيد.

حمض الريتينويك (التريتينوين): توجد دراسات كثيرة حول استخدام التريتينوين، الذي يُعد من أقوى المركبات لعلاج علامات الشيخوخة و/أو تلف الجلد الناتج عن التعرض للشمس، بما في ذلك الخطوط الدقيقة، والبقع الداكنة، والتجاعيد.[٣٢،٣٣،٣٤] ومع ذلك، فإن الآثار الجانبية كالحرقان والتقشر حدّت من انتشاره. وللحد من هذه الآثار الجانبية، يجري تطوير أنظمة جديدة لإيصال الدواء.[٣٤]

الريتينول (فيتامين أ). يتأكسد الريتينول إلى ريتينالدهيد، ثم إلى حمض الريتينويك، وهو الشكل النشط بيولوجيًا لفيتامين أ. أظهرت الدراسات التي أُجريت على الحيوانات الحية أن الريتينول الموضعي يتمتع بنشاط بيولوجي مشابه للريتينويدات، ولكنه أقل فعالية مقارنةً بالريتينالدهيد وحمض الريتينويك الموضعيين.[٣٢] وأفادت تجربتان عشوائيتان مضبوطتان بتحسن ملحوظ في التجاعيد الدقيقة بعد ١٢ و٢٤ أسبوعًا من العلاج، على التوالي.[٣٥،٣٦]

الريتينالدهيد: يُنظر إلى الريتينالدهيد، إلى حد كبير، على أنه شكل وسيط أثناء تحويل الريتينول إلى حمض الريتينويك. وقد أظهرت الدراسات أنه فعال في جلد الإنسان.[٣٣] علاوة على ذلك، أفادت بعض الدراسات أن هذا الريتينويد يمكن أن يُحدث تحسنًا سريريًا ملحوظًا في مظهر التجاعيد الدقيقة والعميقة.[٣٢،٣٧]

واقيات الشمس: تُعد واقيات الشمس أهم مستحضرات التجميل العلاجية، لأنها تحمي البشرة من الإشعاع الشمسي، وهو العامل البيئي الأكثر ضررًا. وبالتالي، فهي تساعد على الوقاية من علامات الشيخوخة. ولتكون فعّالة، يجب أن توفر واقيات الشمس تغطية واسعة النطاق تشمل عوامل حجب الأشعة فوق البنفسجية بنوعيها UVA وUVB لمنع الشيخوخة الضوئية، وأن تكون جزءًا من روتين العناية اليومية بالبشرة. تحتوي واقيات الشمس على مكونات فعّالة تعمل كمرشحات للأشعة فوق البنفسجية. يُوصى باستخدامها بتركيز ٢ ملغم/سم²، مع أن هذا نادرًا ما يتحقق في الواقع العملي.[٣٨] ومن المتوقع صدور تغييرات في ملصقات منتجات واقيات الشمس من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية قريبًا.[٣٩]

اعتبارات التركيب والاستنتاجات :على الرغم من أن بعض الادعاءات المتعلقة بالمكونات الفعالة المستخدمة في تركيبات مستحضرات التجميل العلاجية تستند إلى أدلة علمية، إلا أن المستهلكين غالبًا ما يثقون في ادعاءات الشركة المصنعة. وبدون إجراء اختبارات لتقييم فعالية المكونات الفعالة الرئيسية بالنسبة إلى إجمالي محتوى المنتج، فمن المحتمل أن يختفي **أي تأثير مفيد عند التركيزات غير الكافية. كما أن ضمان اتساق التركيبات مجالٌ أُهمل ويتطلب تنظيمًا.**

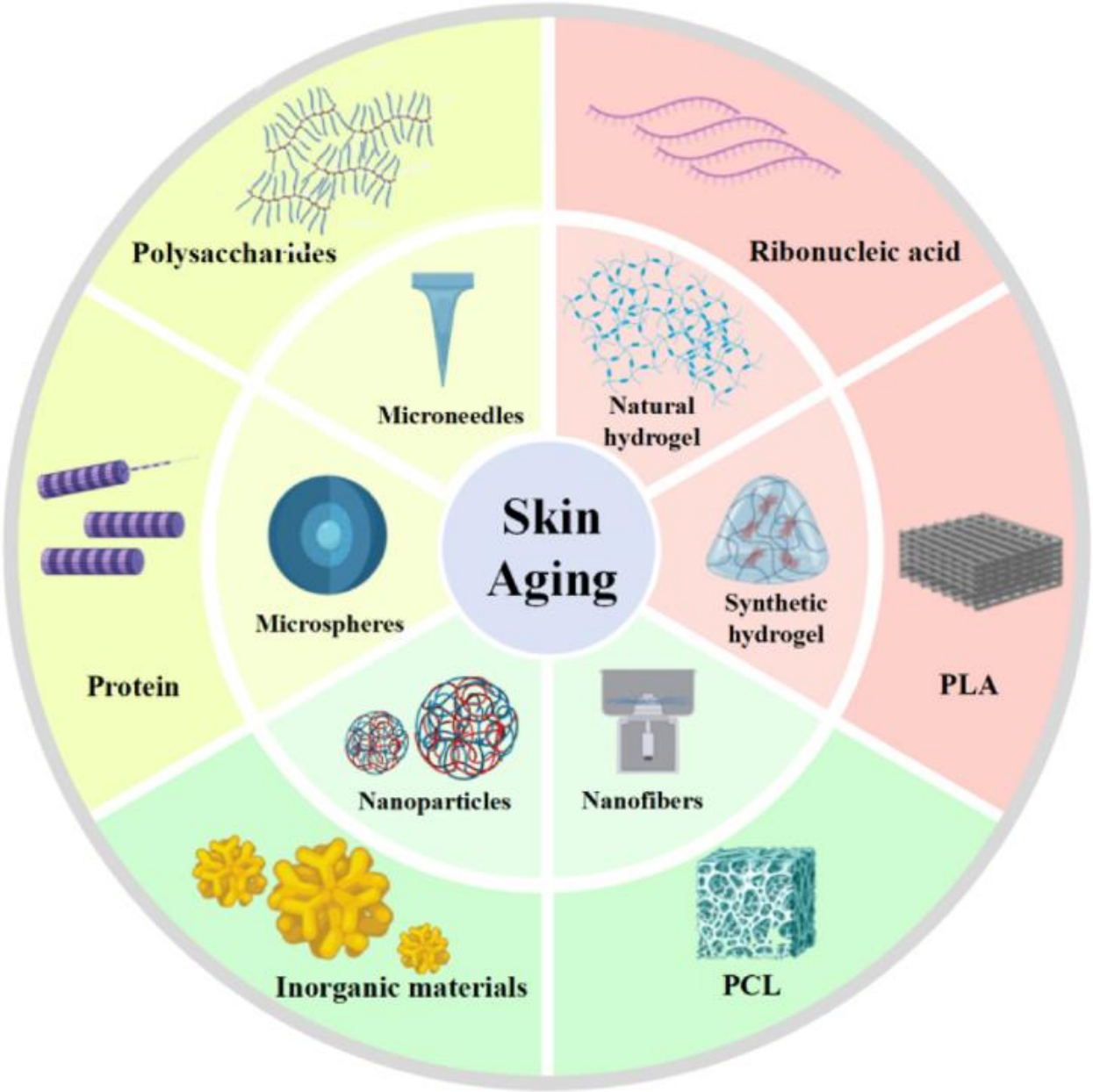
الفصل الثالث

تصميم مواد حيوية لمكافحة شيخوخة الجلد

Tailoring biomaterials for skin anti-aging

الملخص Abstract

شيخوخة الجلد هي ظاهرة التغيرات التنكسية في بنية ووظيفة أنسجة الجلد مع مرور الوقت، وتتجلى في فقدان تدريجي لمرونة الجلد وتماسكه، وزيادة عدد التجاعيد، وفرط التصبغ. يشير مصطلح مكافحة شيخوخة الجلد إلى الحد من ظاهرة شيخوخة الجلد من خلال تقنيات التجميل الطبية. في السنوات الأخيرة، تم تطوير مواد حيوية جديدة باستمرار لتحسين مظهر الجلد من خلال ملء الأنسجة ميكانيكيًا، وتنظيم تخليق الكولاجين وتحلله، وتثبيط التصبغ، وإصلاح حاجز الجلد. تلخص هذه المراجعة الآليات المرتبطة بشيخوخة الجلد، وتصف المواد الحيوية الشائعة الاستخدام في مجال التجميل الطبي وآليات عملها المحتملة، وتناقش استراتيجيات تطبيق المواد الحيوية في هذا المجال. علاوة على ذلك، يتم تقييم التأثيرات التآزرية لهذه المواد الحيوية والمكونات النشطة الأخرى، مثل الخلايا الجذعية، والإكسوسومات، وعوامل النمو، ومضادات الأكسدة، على تجديد الأنسجة ومكافحة الشيخوخة. وأخيراً، تتم مناقشة التحديات المحتملة وآفاق تطوير المواد الحيوية في مجال مكافحة الشيخوخة، ويتم تلخيص الأفكار الجديدة للابتكارات المستقبلية في هذا المجال.



١ .مقدمة Introduction :

نظراً لتزايد الرغبة في الجمال، شهد قطاع التجميل الطبي نمواً سريعاً، حيث يُعدّ مكافحة شيخوخة الجلد مجالاً بحثياً رئيسياً. تتضمن شيخوخة الجلد العديد من التغيرات التي تحدث نتيجةً لتضافر عوامل داخلية (كالطفرات الجينية، وعمليات الأيض الخلوي، والعوامل الهرمونية) وعوامل خارجية (كالأشعة فوق البنفسجية، والملوثات، والمواد الكيميائية، والسموم). وتعود هذه التغيرات بشكل رئيسي إلى فقدان ألياف الكولاجين والإيلاستين، مما يؤدي إلى انخفاض سماكة ومرونة الأدمة، وانخفاض محتوى الماء في الجلد، وتباطؤ عملية الأيض في البشرة، وانخفاض معدل إزالة الخلايا العصبية الدبقية. خلال شيخوخة الجلد، تتدهور المادة الخلوية خارج الخلية (ECM) وتقل قدرتها على التجدد [١]. ونتيجةً لذلك، يفقد الجلد مرونته ونضارته الأصلية، مصحوباً بظهور التجاعيد، والتصبغات، والترهل، واتساع المسام، وغيرها من التغيرات [٢]. لا تؤثر هذه التغيرات التنكسية على مظهر البشرة فحسب، بل قد تُلحق الضرر بالصحة البدنية والنفسية للفرد. تشير الإحصائيات إلى أن حوالي ٩٠% من النساء الصينيات يتبعن إجراءات مكافحة الشيخوخة، مثل روتين العناية بالبشرة والعلاجات التجميلية [٣.[

تركز الأبحاث العلمية الحالية في مجال مكافحة شيخوخة البشرة على مضادات الأكسدة والسيتوكينات والتقنيات المتطورة. يهدف البحث في مضادات الأكسدة إلى إبطاء شيخوخة البشرة عن طريق تحييد المكونات الضارة كالجذور الحرة [٤]. أما أبحاث السيتوكينات، فتركز على الجزيئات الحيوية ووظائفها في إشارات الخلايا، وتستكشف الآليات التي تنظم تكاثر الخلايا وتمايزها، مما يُحسّن بدوره ملمس البشرة ومرونتها [٥]. في الوقت نفسه، تبرز تقنيات مثل تعديل الجينات والعلاجات الخلوية كمجالات بحثية رئيسية [٦]. تسعى هذه التقنيات إلى عكس علامات الشيخوخة من جذورها بالوصول إلى المستوى الجزيئي لشيخوخة البشرة. إحدى هذه التقنيات، وهي تقنية تعديل الجينات، تحمل في طياتها وعدًا بعلاج أو الوقاية من الأمراض الوراثية المرتبطة بشيخوخة الجلد، وذلك من خلال تعديل المعلومات الجينية بدقة [٦]. من جهة أخرى، تعمل المعالجة الخلوية على استعادة نضارة الجلد عن طريق إدخال خلايا نشطة تُعزز إصلاح وتجديد الأنسجة التالفة [٧]. على الرغم من التقدم الملحوظ في هذا المجال، لا تزال هناك تحديات عديدة، منها الاختيار الفعال لأنواع وتركيزات مضادات الأكسدة المناسبة، والفهم المحدود للآليات التنظيمية المرتبطة بالسيتوكينات ونقل الإشارات، وعدم وضوح سلامة وفعالية تعديل الجينات، والآثار غير المتوقعة وغير القابلة للتحكم في تأثيرات هذه العلاجات على الجلد في مكافحة الشيخوخة، نظرًا للاختلافات الفردية والعوامل البيئية [٨.[في الآونة الأخيرة، تم تطوير وتطبيق العديد من المواد الحيوية الجديدة في مجال مكافحة الشيخوخة، بهدف الحد من شيخوخة الجلد عن طريق ملء الأنسجة ميكانيكيًا، وتعزيز تجديد الكولاجين، وتثبيط تحلله، والحد من فرط التصبغ، وإصلاح حاجز الجلد من خلال توصيل الأدوية [٩]. ونتيجة لذلك، أصبحت المواد الحيوية محورًا رئيسيًا للبحث واهتمام السوق في السنوات الأخيرة. تم بالفعل طرح العديد من المواد الحيوية المناسبة للاستخدام في مجال التجميل الطبي، مثل تلك القائمة على الكولاجين المُعاد تركيبه، وحمض الهيالورونيك، وحمض البوليلاكتيك .(PLA) وتشمل المواد الحيوية الأخرى ذات الإمكانات في تطبيقات مكافحة الشيخوخة بروتينات الحرير، وبروتينات بلح البحر، والألجينات، والخزف الحيوي، والتي يمكن زرعها في أنسجة الجلد دون إثارة ردود فعل مناعية أو التهابية [١٠]. وبشكل أكثر تحديدًا، فإن الخصائص الفيزيائية والكيميائية الفريدة والتوافق الحيوي الممتاز لهذه المواد الحيوية، سواءً كانت على شكل كريات مجهرية، أو إبر دقيقة، أو هيدروجيلات، أو جسيمات نانوية، تُسهّل اختراقها المُعزز لأنسجة الجلد [١١]. وبالتالي، تُظهر هذه المواد إمكانات كبيرة للتطوير والتطبيق في مجال المواد الطبية والتجميلية [١٢]. علاوة على ذلك، أشارت العديد من الدراسات إلى إمكانية استخدام المواد الحيوية كحوامل للخلايا الجذعية، والإكسوسومات، وعوامل النمو، ومضادات الأكسدة لتسريع تجديد الأنسجة دون إحداث استجابة التهابية، مما يُبرز قيمتها البحثية العالية وآفاقها التسويقية الواعدة في مجال مكافحة شيخوخة الجلد [١٣.[تُلخص هذه المراجعة آليات شيخوخة الجلد، وتصف المواد الحيوية الشائعة الاستخدام في تقنيات مكافحة شيخوخة الجلد، وآليات عملها المحتملة. كما تُناقش استراتيجيات تطبيق المواد الحيوية في مجال مكافحة شيخوخة الجلد، بالإضافة إلى التأثيرات التآزرية لهذه المواد على تجديد الأنسجة ومكافحة الشيخوخة عند دمجها مع مكونات فعالة أخرى (مثل الخلايا الجذعية، والإكسوسومات، وعوامل النمو، ومضادات الأكسدة). وأخيرًا، تُناقش التحديات والآفاق المحتملة المرتبطة بتطبيق المواد الحيوية في هذا المجال، مما يُقدم أفكارًا جديدة لتطوير مواد حيوية مبتكرة لتطبيقات مكافحة الشيخوخة.

٢ .شيخوخة الجلد skin aging

٢,١ .آليات شيخوخة الجلد Mechanisms of skin aging

٢,١,١ .شيخوخة الخلايا Cellular aging: يمثل شيخوخة الخلايا جانبًا مجهريًا من شيخوخة الجلد، ويشمل عمليات خلوية متنوعة. وتلعب الميتوكوندريا، على وجه الخصوص، دورًا محوريًا في تنظيم استقلاب الطاقة الخلوية، إذ يرتبط خلل وظيفتها بأمراض تُسبب خصائص شيخوخة الجلد [١٤]. فعلى سبيل المثال، يُظهر نموذج الفأر POLGD257A خصائص تُشبه الجلد المُسن، مثل تراكم الخلايا الكيراتينية الهرمة في البشرة [١٥]. ومن المعروف أن تلف الميتوكوندريا يزداد مع التقدم في السن والتعرض للأشعة فوق البنفسجية. ويؤدي هذا التلف إلى ما يُسمى "إشارات الميتوكوندريا العكسية"، التي تؤثر

على تخليق وتحلل المصفوفة خارج الخلوية، فضلًا عن الاستجابات الالتهابية، مما يُغير في نهاية المطاف مظهر الجلد [١٦]. أما الالتهام الذاتي فهو عملية داخل خلوية تُحلل وتُعيد تدوير العضيات المُهملة والمكونات الخلوية المختلة وظيفيًا. كما أشارت دراسات سابقة تناولت حالات مثل الشيخوخة المبكرة، فإنه مع تقدم العمر، تنخفض كفاءة الالتهام الذاتي، وتحديدًا الالتهام الذاتي للميتوكوندريا [١٧]. وقد يُسهم هذا الانخفاض في خلل وظائف الأنسجة وتراجع قدرتها على الحفاظ على التوازن التأكسدي والاختزالي. إضافةً إلى ذلك، تُظهر الأنظمة التي تعاني من نقص في الالتهام الذاتي عادةً علامات الشيخوخة وشيخوخة الخلايا، مما يُشير إلى أن الالتهام الذاتي يمتلك وظيفة مضادة للشيخوخة [١٨].

.2.1.2تلف الحمض النووي DNA damage

من المعروف وجود صلة وثيقة بين تلف الحمض النووي وشيخوخة الجلد. يُعد الجلد أكبر عضو في جسم الإنسان، وهو مُعرَّض باستمرار لمجموعة متنوعة من الضغوط البيئية الخارجية، وخاصة الأشعة فوق البنفسجية، التي تُعد أحد العوامل الرئيسية المؤدية إلى شيخوخة الجلد والسرطان [١٩]. تُسبب الأشعة فوق البنفسجية العديد من أشكال تلف الحمض النووي، مثل الروابط المتقاطعة، وتعديلات القواعد، وانقطاعات السلسلة المفردة. لذلك، تُفعِّل الخلايا آليات استجابة تلف الحمض النووي (DDR) للحفاظ على استقرار الجينوم ومنع التسرطن [٢٠]. تشمل هذه الآليات إصلاح الحمض النووي، والاستماتة الخلوية، ونقاط تفتيش دورة الخلية، والشيخوخة الخلوية. وبشكل أكثر تحديدًا، تلعب نقاط تفتيش دورة الخلية دورًا حيويًا كنظم مراقبة في الخلايا لحماية سلامة الجينوم. عندما تكتشف هذه النقاط هياكل غير منتظمة للحمض النووي الصبغي، فإنها تُوقف الدورة من خلال تنظيم عمليات إصلاح الحمض النووي وتثبيط وظيفة منظمات دورة الخلية [٢١]. مع ذلك، يُحفز نظام نقاط التفتيش أيضًا شيخوخة الخلايا عندما تستشعر الخلية تشوهات كروموسومية غير قابلة للإصلاح أو واسعة الانتشار؛ فعلى الرغم من بقاء الخلية نشطة أيضيًا، إلا أنها تُعاني من خلل وظيفي وتتوقف عن الانقسام الخلوي. يُمكن أن تُؤدي الخلايا الهرمة المُتراكمة في الجلد إلى عواقب وخيمة مثل شيخوخة الجلد [٢٢]، ولذا تُعتبر الشيخوخة الضوئية سمة ظاهرية لإحدى الآليات الرئيسية المُضادة لسرطان الجلد. إضافةً إلى ذلك، تُوفر تعديلات الكروماتين الناتجة عن تلف الحمض النووي، مثل تكوين γ-H2AX، منصةً لاستقطاب مُركبات كيناز الإشارة وبروتينات استجابة تلف الحمض النووي، وهي ضرورية لإصلاح الحمض النووي والإشارة الخلوية. والجدير بالذكر أن مسار إشارة ATR-Chk1 له دور هام في سرطان الجلد والشيخوخة الضوئية. يُعد تنشيط كيناز ATR والفسفرة اللاحقة لكيناز Chk1 ضروريين لتوقف دورة الخلية وإصلاحها عند تلف الحمض النووي. ومع ذلك، فإن التنشيط الشاذ لمسار إشارات ATR-Chk1 يؤدي إلى توقف دائم لدورة الخلية، أي الشيخوخة الخلوية، مما قد يسرع عملية شيخوخة الأنسجة [٢٣].

.2.1.3تغيرات في مكونات المصفوفة خارج الخلوية. Alterations in ECM components :

خلال شيخوخة الجلد، تخضع ألياف الكولاجين لتغيرات كمية وبنيوية كبيرة، وهذه التغيرات هي الأساس الجزيئي لظهور التجاعيد وفقدان مرونة الجلد. الكولاجين هو البروتين البنيوي الرئيسي للمصفوفة خارج الخلوية في الأدمة، ويُظهر بنية شبكية مُرتبة ومنظمة في الجلد الشاب [٢٤]. مع ذلك، بمرور الوقت، تتفتت ألياف الكولاجين وتتوزع بشكل غير متساوٍ، مما يؤدي إلى انخفاض كميتها الإجمالية [٢٥]. ويعود ذلك في المقام الأول إلى زيادة نشاط إنزيمات الماتريكس المعدنية (MMPs)وضعف إشاراتTGF-β ، والتي بدورها تُحفزها أنواع الأكسجين التفاعلية .(ROS) إنزيمات الماتريكس المعدنية هي مجموعة من الإندوببتيدازات التي تُحلل بروتينات المصفوفة خارج الخلوية، بما في ذلك الكولاجين. خلال شيخوخة الجلد، تزداد مستويات التعبير عن إنزيمات الماتريكس المعدنية دون زيادة مقابلة في مستوى مثبطات إنزيمات الماتريكس المعدنية الداخلية، مما يؤدي إلى تجاوز معدل تحلل الكولاجين معدل تصنيعه، وبالتالي إحداث خلل في المصفوفة خارج الخلوية. بالإضافة إلى ذلك، يُحفز تراكم أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) بروتينات كيناز المنشطة بالميتوجين (MAPKs)، والتي بدورها تحفز إنتاج البروتين النشط-١ وعامل النسخ النووي كابا بي(NF-κB) ، اللذين يلعبان دورًا محوريًا في تنظيم نسخ MMP-1 و .[26] MMP-3وبالتالي، يُعدّ اختلال التوازن بين تحلل الكولاجين وتكوينه حدثًا جزيئيًا رئيسيًا يؤدي إلى ظهور علامات شيخوخة الجلد.

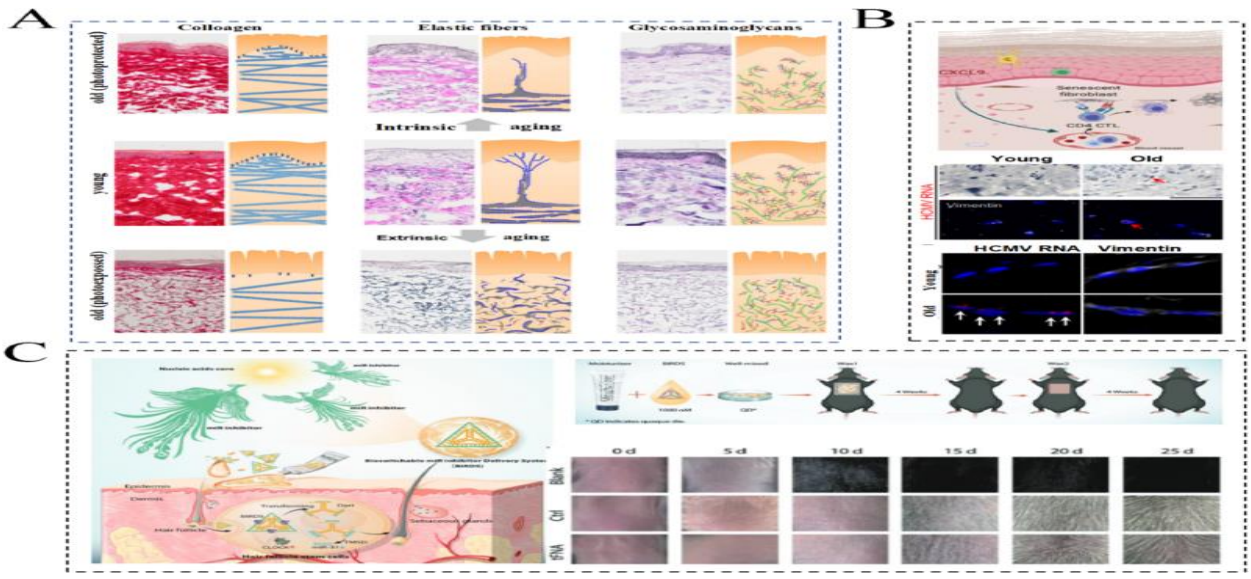
يُعدّ الإيلاستين مكونًا هامًا من مكونات المصفوفة خارج الخلوية للجلد، وهو مسؤول عن الحفاظ على مرونته وقدرته على الصمود. يخضع الإيلاستين لإعادة تشكيل بنيوية كبيرة وتدهور وظيفي أثناء شيخوخة الجلد [٢٧]. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات أنه في الجلد المتقدم في السن طبيعيًا، تتحلل الألياف الدقيقة الغنية بالفيبرونيكتين بشكل انتقائي، بينما في الجلد المتضرر من الشمس، تتراكم ألياف الإيلاستين بشكل غير طبيعي نتيجة لتنشيطMMPs ، مما يؤدي إلى ما يُعرف باسم "التليف المرن الشمسي". يؤدي هذا التغير البنيوي إلى انخفاض في عدد ألياف الإيلاستين الوظيفية، وهو ما يرتبط ارتباطًا وثيقًا بخصائص الشيخوخة، مثل فقدان مرونة الجلد وظهور التجاعيد [٢٨]. في الجلد المتقدم في السن طبيعيًا، يرتبط تحلل ألياف الإيلاستين بتغيرات في بروتينات محددة مرتبطة بألياف الإيلاستين، مثل انخفاض التعبير عن الفيبرونيكتين-٥، مما يؤثر على تكوين ألياف الإيلاستين واستقرارها [٢٧]. في الجلد المتضرر من الشمس، تزيد الأشعة فوق البنفسجية UVA

و UVBمن نشاط إنزيماتMMP ، وخاصةMMP-12 ، وهو إنزيم فعال للغاية في تحلل الإيلاستين. ونتيجة لذلك، يزداد تدمير ألياف الإيلاستين [٢٩].

تُعد البروتيوغليكانات (PG) وحمض الهيالورونيك (HA) مكونات أساسية للمادة الخلوية خارج الخلية (ECM) للجلد، وتلعب دورًا حيويًا في الحفاظ على بنية الجلد ووظيفته. خلال شيخوخة الجلد، يختل التوازن بين تحلل وتكوين هذه المكونات، مما يؤدي إلى انخفاض مرونة الجلد واحتفاظه بالماء [٣٠]. تُشارك البروستاجلاندينات، مثل الديكورين والبيغليكان، في بناء وتثبيت المصفوفة خارج الخلوية من خلال تفاعلاتها مع الكولاجين والإيلاستين. ومع مرور الوقت، قد يتغير التعبير عن هذه البروستاجلاندينات ووظيفتها، مما يؤثر على سلامة المصفوفة خارج الخلوية ويُغير الاستقرار البنيوي للجلد [٣١]. يتميز حمض الهيالورونيك، وهو جليكوزامينوجليكان غير مُكبرت، بقدرة فريدة على ربط الماء، ويُشارك في تنظيم إشارات الخلايا وتكاثرها من خلال ارتباطه ببروتينات المصفوفة خارج الخلوية. أثناء شيخوخة الجلد، قد يتم تثبيط تخليق حمض الهيالورونيك، بينما يتم تعزيز تحلله، مما يؤدي إلى ضعف قدرة الجلد على الاحتفاظ بالماء وانخفاض وظيفة المصفوفة خارج الخلوية. بالإضافة إلى ذلك، يُمكن أن تُساهم نواتج تحلل حمض الهيالورونيك في الشيخوخة من خلال التأثير على سلوك الخلايا، مثل تعزيز الالتهاب وتسهيل تكاثر الخلايا الليفية [٣٢]. تُشير هذه التغييرات إلى أن دور حمض الهيالورونيك والبروستاجلاندينات في شيخوخة الجلد يتجاوز مجرد العمل كحشوات للمصفوفة خارج الخلوية. كما أنها تشارك في تنظيم البيئة الخلوية الدقيقة، مما يؤثر على الوظيفة الخلوية، ويؤثر على الصحة العامة للجلد (الشكل ١أ) [٣٣].

.Fig. 1

Mechanisms of skin aging and progress in anti-aging research. (A) Changes in collagen, elastic fibers, and glycosaminoglycans in normal skin, endogenous aging skin, and photoaging skin. Reprinted from Ref. [33] with permission from Elsevier. (B) One of the latest advances in skin anti-aging: cytomegalovirus immune response actively removes senescent cells. Reprinted from Ref. [34] with permission from Cell Press. (C) One of the latest advances in skin anti-aging: an innovative bioswitchable miRNA inhibitor delivery system based on tetrahedral framework DNA. Reprinted from Ref. [35] with permission from Wiley. Abbreviations: CD4 CTL, cytotoxic CD4+ T cells; HCMV, human cytomegalovirus; miR, microRNA/miRNA



2.1.4.الإجهاد التأكسدي والتلف Oxidative stress and damage

تُعدّ أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مواد كيميائية تُنتَج أثناء عمليات الأيض الخلوي، وتشارك في كلٍّ من الإشارات الخلوية والحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال في الظروف الفسيولوجية الطبيعية. مع ذلك، عندما يتجاوز إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية قدرة نظام مضادات الأكسدة الداخلي في الخلية على التخلص منها، يحدث الإجهاد التأكسدي، وهو مُدمِّر لمكونات الخلية الجزيئية الكبيرة، بما في ذلك الدهون والبروتينات والأحماض النووية [٣٦]. أثناء شيخوخة الجلد، يُنشِّط تراكم أنواع الأكسجين التفاعلية مسارات إشارات متعددة، بما في ذلك مسارات إشارات NF-κB وMAPK، مما يحفز التعبير عن إنزيمات MMPs وتنشيطها [٣٧]. والجدير بالذكر أن التنشيط غير الطبيعي لإنزيمات MMPs يؤدي إلى تحلل مكونات

المصفوفة خارج الخلوية (ECM)، وخاصة ألياف الإيلاستين والكولاجين، مما يؤثر على مرونة الجلد وسلامته، وينتج عنه ظهور علامات الشيخوخة مثل التجاعيد والترهل [٣٨]. علاوة على ذلك، يمكن لأنواع الأكسجين التفاعلية أن تُلحق الضرر مباشرةً بمكونات المصفوفة خارج الخلوية وتُسرِّع عملية شيخوخة الجلد. فعلى سبيل المثال، يمكن أن تعزز أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) عملية التشابك والتحلل السكري للكولاجين، مما يؤدي إلى انخفاض في وظيفته [٣٩]. كما قد يؤدي التعرض المزمن لأنواع الأكسجين التفاعلية إلى انخفاض في نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة، مثل بيروكسيداز الجلوتاثيون (GPX) وديسموتاز الفائق (SOD) في خلايا الجلد، مما يزيد من إضعاف الدفاعات الخلوية ضد الإجهاد التأكسدي [٤٠].

2.1.5. العوامل الالتهابية والالتهاب المزمن Inflammatory factors and chronic inflammation

تلعب السيتوكينات الالتهابية دورًا هامًا في عملية شيخوخة الجلد، ويرتبط ارتفاع مستوياتها ارتباطًا وثيقًا بالالتهاب المزمن. مع التقدم في السن، ترتفع مستويات السيتوكينات الالتهابية في الجلد؛ وتشمل هذه السيتوكينات إنترلوكين-١ (IL-1)، وإنترلوكين-٦ (IL-6)، وإنترفيرون غاما، وعامل نخر الورم ألفا (TNF-α) [41]، والتي تُنتجها خلايا متنوعة، بما في ذلك الخلايا الكيراتينية، والخلايا الليفية، والخلايا المناعية (مثل الخلايا التائية والبلعميات). يؤدي ارتفاع مستويات السيتوكينات الالتهابية إلى تنشيط مسارات إشارات متنوعة، مثل مسارات NF-κB وMAPK، والتي تؤثر على بنية الجلد ووظيفته [٤٢]. إضافةً إلى ذلك، يمكن أن تؤثر السيتوكينات الالتهابية على الاستجابة المناعية للجلد، مما قد يؤدي إلى زيادة الحساسية للمؤثرات الخارجية، وبالتالي تفاقم عملية شيخوخة الجلد. فعلى سبيل المثال، لا يقتصر دور الإنترلوكين-٦ على الاستجابة الالتهابية فحسب، بل يرتبط أيضًا بشيخوخة خلايا الجلد الليفية، حيث يُحفز تحلل المصفوفة خارج الخلوية، مما يؤدي إلى فقدان مرونة الجلد وتماسكه [٤٣]. وقد يؤدي استمرار إنتاج السيتوكينات الالتهابية في حالة الالتهاب المزمن إلى حلقة مفرغة من تلف خلايا الجلد وإصلاحها، مما يُسرّع في نهاية المطاف ظهور علامات الشيخوخة.

٢,٢ .استراتيجيات مكافحة الشيخوخة الشائعة Common anti-aging strategies

تركز الأبحاث الحالية في مجال مكافحة شيخوخة الجلد على عدة مجالات، تشمل مضادات الأكسدة، والسيتوكينات، والتقنيات الحديثة. وبشكل أكثر تحديدًا، تهدف الأبحاث المتعلقة بمضادات الأكسدة إلى إبطاء عملية شيخوخة الجلد عن طريق التخلص من المواد الضارة، مثل الجذور الحرة. وفي هذا السياق، يُعد حمض الأسكوربيك مضادًا مهمًا للأكسدة، إذ يُمكنه القضاء بفعالية على معظم أنواع الأكسجين التفاعلية، ويُمارس تأثيرات مضادة للأكسدة من خلال عمليات الأكسدة وإعادة الأكسدة. فعلى سبيل المثال، يُعد حمض الأسكوربيك عاملًا مساعدًا لإنزيم برولين هيدروكسيلاز، الذي يُعزز هيدروكسيل بقايا البرولين في الكولاجين والإيلاستين للمساعدة في الحفاظ على بنية الجلد ومرونته [٤٤]. وفي السنوات الأخيرة، اكتشف الباحثون وظائف جديدة لحمض الأسكوربيك، بما في ذلك قدرته على تعزيز تمايز خلايا البشرة وتكوين حاجز الجلد [٤٥]. كمثال آخر، لا يقتصر دور التوكوفيرول، وهو شكل مهم من فيتامين هـ، على معادلة فائض أنواع الأكسجين التفاعلية الناتجة عن الإجهاد التأكسدي وتقليل الضرر الذي يلحق بالخلايا، بل يرتبط أيضًا مباشرةً بأغشية الخلايا ويمنع الجذور الحرة من مهاجمة الدهون والبروتينات داخل هذه الأغشية [٤٦]. قارن كامي وزملاؤه تأثيرات نظائر فيتامين هـ المختلفة على تكوين الميلانين، ووجدوا أن بعض أنواع التوكوفيرول يمكن أن تثبط تخليق الميلانين بفعالية مع تقليل سميتها للجلد [٤٧]. لذلك، اقتُرح استخدام هذه النظائر للمساعدة في منع أو تخفيف فرط تصبغ الجلد، وبالتالي إبطاء عملية شيخوخة الجلد الناتجة عن الأشعة فوق البنفسجية. أما فيما يتعلق بالسيتوكينات، فقد استكشفت الدراسات التي أُجريت على هذه المركبات ودورها في نقل الإشارات كيفية تحسين ملمس الجلد ومرونته من خلال تنظيم نمو الخلايا وتمايزها. على سبيل المثال، قام إيدكوياك-بالديس وزملاؤه... أظهرت الدراسات أن عامل التمايز والنمو ١١ يُعزز تكاثر خلايا الجلد، بما في ذلك الخلايا الليفية والخلايا المُكوِّنة للكيراتين، عن طريق تحفيز فسفرة بروتين .Smad2/3 [48] ويؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج الكولاجين الأولي وحمض الهيالورونيك، وبالتالي إلى تقليل ظهور التجاعيد مع التقدم في السن. علاوة على ذلك، تهدف الأبحاث القائمة على التقنيات الحديثة، مثل تعديل الجينات والعلاج الخلوي، إلى عكس عملية شيخوخة الجلد من جذورها. على سبيل المثال، وجد هاسيغاوا وزملاؤه أن الخلايا الليفية الهرمة تُعبِّر عن مستضد البروتين السكري B لفيروس مضخم الخلايا البشري ومستضد الكريات البيضاء البشرية من الفئة الثانية، والتي تستهدفها خلايا +CD4 التائية السامة للخلايا بشكل مباشر. تُلحق خلايا +CD4 التائية السامة للخلايا ضررًا مباشرًا بالخلايا الهرمة من خلال التعرف على مستضد البروتين السكري B لفيروس مضخم الخلايا البشري (الشكل ١ب) [٣٤]. طوّر الباحثون تركيبة ™TriHex المُرمّمة للبشرة والمضادة للشيخوخة، والتي تُقلّل بشكلٍ ملحوظ من تقصير التيلوميرات، وتُحفّز التعبير عن جيني FOXO3 وKLOTHO، وتُظهر خصائص مُضادة للشيخوخة [٤٩]. إضافةً إلى ذلك، ابتكر لي وزملاؤه نظامًا حيويًا مُبتكرًا لتوصيل مُثبّطاتmiRNA ، يعتمد على بنية DNA رباعية الأوجه، حيث يُمكن من خلاله توصيل مُثبّطات miR-31 ذات التأثيرات المُضادة للشيخوخة إلى نموذج لشيخوخة الجلد، ولاحظوا نفاذية جيدة للجلد وقدرة عالية على توصيل الحمض النووي الريبوزي (الشكل ١.[35] (C

على الرغم من التقدّم الكبير المُحرز في هذا المجال، لا تزال هناك تحديات عديدة، منها الاختيار الفعّال لنوع وتركيز مُضاد الأكسدة المُناسب، والمعرفة المحدودة بالآليات التنظيمية المُرتبطة بالسيتوكينات ونقل الإشارات، وعدم معرفة مدى أمان وفعالية تعديل الجينات، وعدم القدرة على التنبؤ بتأثيرات هذه العلاجات المُضادة لشيخوخة الجلد والتحكّم بها، وذلك بسبب الاختلافات الفردية والعوامل البيئية [٥٠]. ومع ذلك، فقد وفر تطوير المواد الحيوية لتطبيقها في مكافحة شيخوخة الجلد أفكارًا جديدة لحل هذه المشكلات، كما هو موضح أدناه.

٣. المتطلبات العامة للمواد المتجددة General requirements for regenerative materials

3.1. التوافق الحيوي Biocompatibility

يُعدّ التوافق الحيوي الجيد، أي قدرة المادة الحيوية على التفاعل مع الكائن الحي دون التسبب في استجابات بيولوجية سلبية، مبدأً أساسيًا في تصميم واستخدام المواد الحيوية لعلاجات مكافحة شيخوخة الجلد. يجب أن تكون المادة المتوافقة حيويًا قادرة على التعايش بانسجام مع أنسجة الجسم البشري دون التسبب في تفاعلات مناعية أو التهابية أو سامة، مع الحفاظ على استقرارها الوظيفي والبنيوي على مدى الفترة المتوقعة [٥١]. على سبيل المثال، كما ذُكر سابقًا، يُعدّ حمض الهيالورونيك (HA)مادة حيوية شائعة الاستخدام في مجال التجميل الطبي، ويُفضّل استخدامه نظرًا لتوافقه الحيوي العالي وقدرته الممتازة على الترطيب. حمض الهيالورونيك هو عديد سكاريد طبيعي موجود في الجسم، ويشمل استخدامه في مجال التجميل الطبي حاليًا حشوات الجلد وتحسين التجاعيد. نظرًا لتشابه تركيب حمض الهيالورونيك مع المصفوفة خارج الخلوية للجسم، فهو يتمتع بتوافق حيوي عالٍ، وعادةً لا يُسبب استجابة مناعية [٥٢]. بالإضافة إلى ذلك، يُستخدم الكولاجين، وهو مُكوّن رئيسي في بنية الجلد، بشكل شائع في منتجات مكافحة شيخوخة الجلد [٥٣]. يمكن عزو التوافق الحيوي للكولاجين بشكل أساسي إلى وجوده الطبيعي في جسم الإنسان، مع إمكانية إنتاجه باستخدام تقنية الحمض النووي المؤتلف للحد من أي مخاطر محتملة للاستجابة المناعية أو انتقال الأمراض [٥٤]. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات أن حشو الكولاجين البشري المؤتلف "VYMIX"يمتلك تسلسلًا مشابهًا للأحماض الأمينية وبنية حلزونية ثلاثية مماثلة للكولاجين البشري، مما يضمن توافقه الحيوي في التطبيقات التجميلية [٥٥]. ولزيادة تحسين التوافق الحيوي للمواد الحيوية، اعتمد الباحثون استراتيجيات متنوعة، تشمل تعديلات السطح، والتعديلات الكيميائية، وتقنيات المواد المركبة. كما يمكن استخدام تقنية النانو وتعديل الجزيئات الحيوية الوظيفية لتحسين استقرار المواد الحيوية ونشاطها الحيوي، وبالتالي تعزيز أدائها داخل الجسم الحي [٥٦].

3.2. الاستجابة المناعية Immunogenicity

عند استخدام المواد الحيوية لمكافحة شيخوخة الجلد، تُفرض متطلبات خاصة على الاستجابة المناعية للمادة. تشير القدرة على إثارة الاستجابة المناعية إلى قدرة المادة على تنشيط جهاز المناعة لدى المضيف، وهي خاصية تخدم غرضين في علاجات مكافحة شيخوخة الجلد. فمن جهة، تحفز الاستجابة الالتهابية المعتدلة إنتاج الكولاجين بواسطة الخلايا الليفية، مما يحسن مرونة الجلد ويقلل التجاعيد. ومن جهة أخرى، قد تؤدي الاستجابة المناعية المفرطة إلى ردود فعل عكسية، مما يؤثر على فعالية العلاج وتجربة المريض (الشكل ٢أ) [٥٧، ٥٨]. على سبيل المثال، عند حقن جزيئات حمض البولي (L-لاكتيك) (PLLA) في الجلد، تُثار استجابة التهابية تحت سريرية تجاه جسم غريب، مما ينشط الخلايا الالتهابية مثل العدلات والبلعميات. وتشارك هذه الخلايا الالتهابية في إزالة جزيئات الجسم الغريب، بالإضافة إلى إطلاق عوامل النمو والسيتوكينات لتحفيز إنتاج الكولاجين بواسطة الخلايا الليفية. ومع تغليف جزيئات PLLA تدريجيًا في النسيج الليفي، فإنها توفر دعامة مستقرة لترسيب الكولاجين، مما يعزز إصلاح وتجديد بنية الجلد ويحسن مرونته وتماسكه. لا تُحسّن هذه العملية النتائج بشكل ملحوظ فورًا بعد حقن الفيلر فحسب، بل تُسهم أيضًا في تحقيق تأثيرات طويلة الأمد لمكافحة الشيخوخة [٥٩]. مع ذلك، قد يُسبب الالتهاب المفرط الناتج عن مادة PLLA سلسلة من ردود الفعل السلبية في الجلد، مثل الاحمرار والتورم والألم والحكة، وحتى نخر الأنسجة الموضعي، مما قد يُعاكس تأثيراتها الإيجابية في مكافحة الشيخوخة [٦٠]. لذا، يجب على الباحثين والأطباء التحكم بدقة في جرعة المادة الحيوية وتقنية الحقن، مع ضمان مراقبة دقيقة للمريض ومتابعة طبية مستمرة.

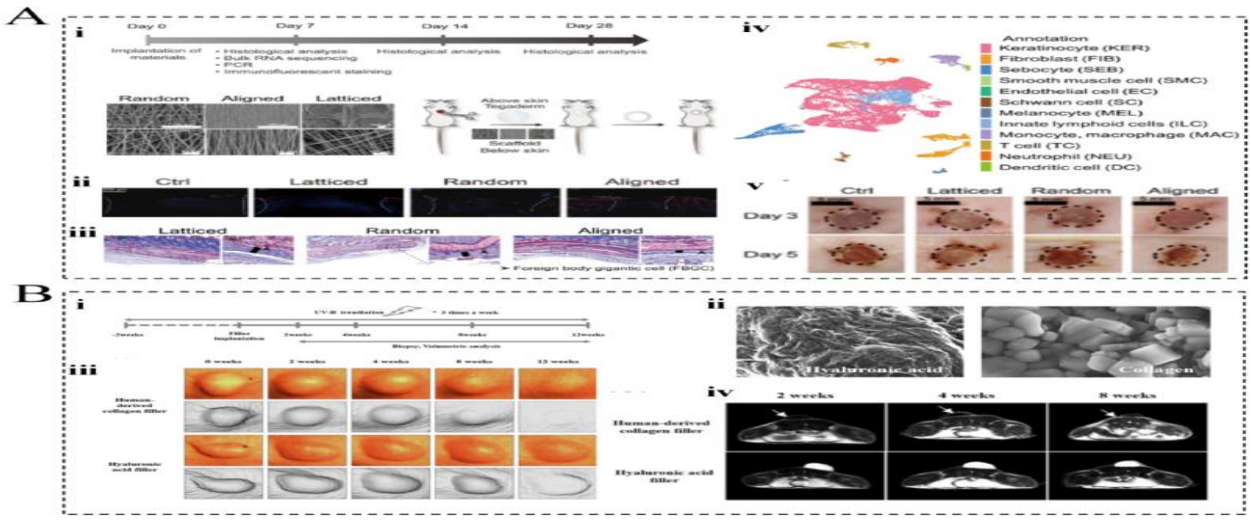


Fig. 2.

Biocompatibility and biodegradability requirements for biomaterials. (A) Electrospun membranes with three different surface topologies (random, aligned, and latticed). (i) Surface morphology and workflow on the mouse surface. (ii) Immunofluorescence staining for foreign body reactions. (iii) Histological staining of foreign body reactions. (iv) Cellular composition of foreign body reactions. v) Observations on the surface of mice. Reprinted from Ref. [58] with permission from the American Association for the Advancement of Science. (B) Hyaluronic acid and collagen injected into mice. (i) Schematic diagram of workflow. (ii) Schematic diagram of hyaluronic acid and collagen under electron microscopy. (iii) Three-dimensional simulation image of degradation rate. (iv) Magnetic resonance imaging performance during degradation. Reprinted from Ref. [61] with permission from Springer.

3.3. قابلية التحلل الحيوي Biodegradability

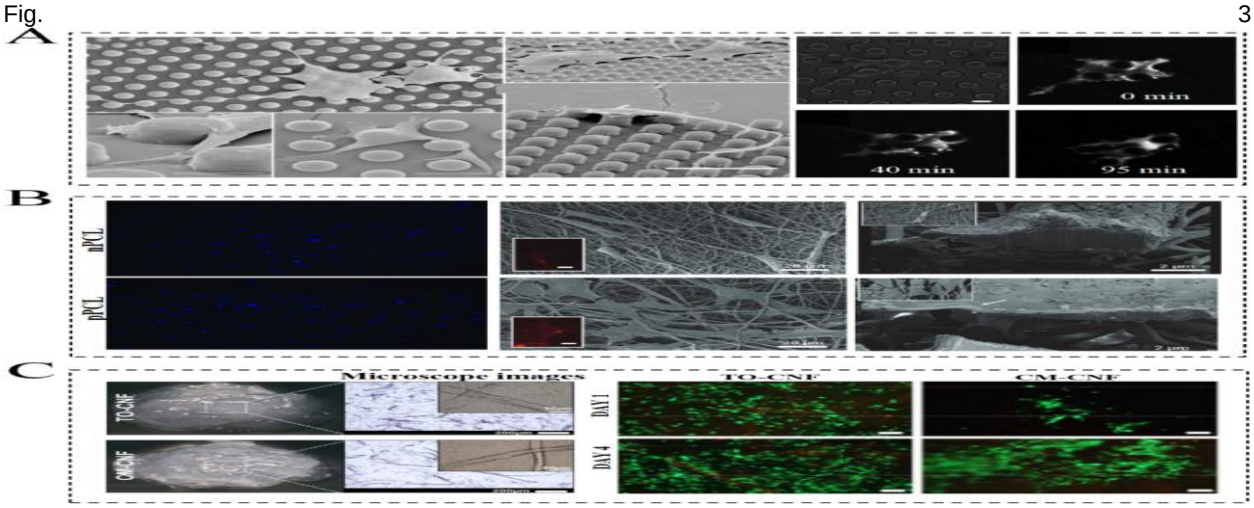
ينبغي أن تكون المواد الحيوية المستخدمة في مكافحة شيخوخة الجلد قابلة للتحلل الحيوي لضمان امتصاصها واستقلابها تدريجيًا في الجسم، وبالتالي تجنب رفضها وتلف الأنسجة [٦٢]. ومن الناحية المثالية، ينبغي أن توفر نواتج التحلل الدعم والتحفيز للأنسجة التالفة، مما يسهل تجديدها وإصلاحها، ويعزز في النهاية استبدالها بأنسجة الجسم نفسه (الشكل ٢ب) [٦١]. تشمل بعض المواد الحيوية الشائعة القابلة للتحلل الحيوي حمض البولي لاكتيك (PLA)، والبولي كابرولاكتون (PCL)، والجيلاتين. غالبًا ما تُصمم هذه المواد الحيوية لتتحلل وتُمتص تدريجيًا في الجسم، ومن المعروف أنها تمتلك معدلات تحلل ومسارات استقلابية مختلفة، مما يسمح باختيارها بعناية ودقة بناءً على الاحتياجات العلاجية المحددة والنتائج المرجوة [٦٣]. في تطبيقات محددة، يمكن تحلل المواد الحيوية من خلال التحكم في خصائصها الميكانيكية، وتركيبها الكيميائي، وبنيتها، وعمليات تحضيرها [٦٤]. على سبيل المثال، يمكن التحكم في معدل تحلل حمض البولي لاكتيك (PLLA) بطرق عديدة. ومن الطرق الشائعة تعديل خصائص سطح السقالة، على سبيل المثال... عن طريق طلاء السطح أو إضافة مركبات أخرى لتعديل نشاطه السطحي أو محبته للماء. يؤثر هذا في نهاية المطاف على التفاعلات بين الأنسجة المحيطة والهيكل الداعم لضبط معدل التحلل. يتمثل نهج آخر في دمج حمض البولي لاكتيك (PLLA) مع مواد حيوية أخرى، مثل بوليمرات الكولاجين أو الجيلاتين، للتحكم في معدل تحلله داخل الجسم الحي. يمكن أيضًا التأثير على معدل تحلل المادة الحيوية من خلال تعديل بنية المسام والشكل المجهري للهيكل الداعم، كما هو الحال عند تحضير هياكل داعمة من الألياف النانوية [٦٥]. في هذا السياق، درس شمسة وزملاؤه التحلل المختبري لهياكل داعمة من الحرير المغزول كهربائيًا بنسبة ٥٠:٥٠ من البولي كابرولاكتون/حمض البولي لاكتيك (PCL/PLLA) على مدى ستة أشهر [٦٦]. لاحظوا أن هذا الهيكل الداعم يتمتع بنشاط تحلل مائي كبير وصلابة أعلى مقارنةً بالهياكل الداعمة المصنوعة من حمض البولي لاكتيك (PLLA) والبولي كابرولاكتون (PCL) النقيين.

3.4. الخصائص الفيزيائية والكيميائية للسطح Surface physical and chemical properties

مع تزايد الأبحاث في مجال مكافحة الشيخوخة، تشير أدلة متزايدة إلى أن خصائص سطح المواد الحيوية تلعب دورًا حاسمًا في تنظيم سلوك خلايا الجلد والكولاجين والخلايا الأخرى ذات الصلة [٦٧]. على سبيل المثال، أشارت التقارير إلى أن خصائص خشونة سطح المواد الحيوية تؤثر بشكل كبير على نمو الخلايا ووظائفها، حيث تعزز خشونة السطح المناسبة التصاق الخلايا وتكاثرها، وتحسن في الوقت نفسه ترميم الجلد وتجديده (الشكل ٣أ) [٦٨، ٦٩]. في هذا السياق، وجد روس وزملاؤه أن المواد الحيوية ذات متوسط خشونة (Ra) يتراوح بين ٧،٧ و١٩،٨ نانومتر لا تعزز فقط تكاثر الخلايا الليفية

ونموها مع إفراز الكولاجين، بل تعزز أيضًا امتصاص الكولاجين [٧٠]. من المتوقع أن يكون لهذا الاكتشاف تطبيقات في مجال مكافحة شيخوخة الجلد نظرًا لقدرته على الحفاظ على تماسك الجلد ومرونته. بالإضافة إلى ذلك، تلعب الشحنة السطحية للمادة الحيوية دورًا حاسمًا في تحديد سلوكيات الخلايا المضادة للشيخوخة [٦٧]. عادةً، تعمل الأسطح ذات الشحنة السالبة على ترطيب وتغذية البشرة، وتعزيز التصاق الخلايا الليفية ونمو الكولاجين. في المقابل، تعمل الأسطح ذات الشحنة الموجبة على تثبيط الاستجابة الالتهابية للبشرة، مع تقليل نشاط تكاثر الخلايا (الشكل ٣ب) [٧١، ٧٢]. على سبيل المثال، وجد مكارثي وزملاؤه تغيرات ملحوظة في تفاعلات الخلايا مع الكولاجين عندما احتوى الكولاجين على أيونات الكوبالت سالبة الشحنة؛ إذ أظهرت الصور الفلورية والاختبارات الحيوية أنه مع زيادة تركيز الكوبالت، انخفض مستوى تكاثر الخلايا وحيويتها، مما حال دون تكوين الكولاجين [٧٢]. تشير هذه النتائج إلى إمكانية تعديل مكافحة شيخوخة البشرة بفعالية من خلال تنظيم الشحنات السطحية للمواد الحيوية. وبالمثل، يمكن للخصائص الكيميائية للسطح، مثل مجموعاته الوظيفية وتركيبه الكيميائي ومحبته للماء، أن تؤثر أيضًا على التصاق الخلايا ونموها وتمايزها. وبشكلٍ أكثر تحديدًا، يمكن للأسطح التي تحتوي على مجموعات وظيفية، مثل مجموعات الكربوكسيل والهيدروكسيل، أن تعزز التصاق الخلايا وتكاثرها، وأن تُحسّن قدرة الجلد على الترميم (الشكل ٦٧٣] (C، 73]. في هذا السياق، قام رشاد وزملاؤه بتحضير هيدروجيلات من ألياف السليلوز النانوية المشتقة من الخشب (CNF) ذات تركيبات كيميائية سطحية مختلفة باستخدام طريقتي أكسدة TEMPO وكربوكسي ميثيل [٧٣]. في حين أن هيدروجيلات CNF المُكربوكسي ميثيلية استطاعت الحفاظ على معدلات حيوية وتكاثر وهجرة الخلايا، إلا أنها أثرت سلبًا على شكل الخلايا وانتشارها. في المقابل، حافظت الهيدروجيلات المؤكسدة بـ TEMPO على خصائص انتشار الخلايا الليفية وشكلها. لذلك، ينبغي أن تكون المواد الحيوية المثالية لتطبيقات مكافحة الشيخوخة قادرة على ترطيب البشرة وشدّها وتغذيتها وترميمها بفعالية، بالإضافة إلى إبطاء عملية الشيخوخة. ومن ثم، فإن إجراء دراسة معمقة للعلاقة بين فعالية مكافحة الشيخوخة والخصائص الفيزيائية والكيميائية السطحية للمواد الحيوية من شأنه أن يُعزز تطوير منتجات مُستهدفة لمكافحة الشيخوخة.

Fig. 3



Surface physicochemical properties of biomaterials. (A) Cells exhibit different proliferation and morphologies on . surfaces with different roughness levels. Reprinted from Ref. [68] with permission from Cell Press. (B) Morphology and adhesion behavior of cells on positive and negatively variable charges. Reprinted from Ref. [71] with permission from Mary Ann Liebert, Inc. (C) Biomaterials modified by different chemical functional groups have different functions for cells. Reprinted from Ref. [73] with permission from the American Chemical Society. Abbreviations: CM-, Carboxymethylated; CNF, cellulose nanofibril; nPCL, negatively charged PCL; pPCL, positively charged PCL; TO-, .TEMPO oxidized

4.المواد الحيوية التجديدية شائعة الاستخدام Commonly used regenerative biomaterials

4.1. البوليمرات الطبيعية Natural polymers

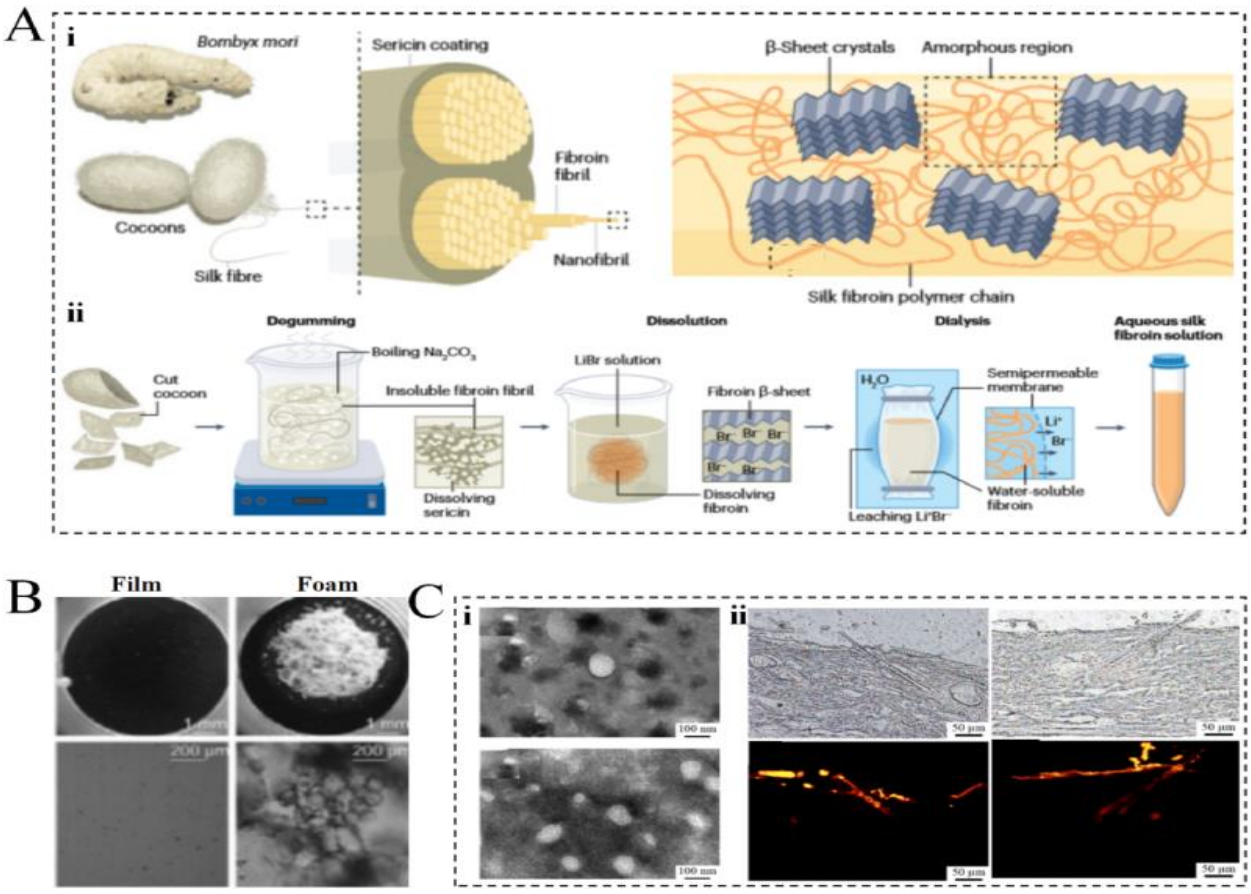
4.1.1. البروتينات . Proteins:

الكولاجين مادة حيوية طبيعية تؤدي أدوارًا هيكلية أساسية في الجلد، بما في ذلك دعم تكوين المفاصل وتعزيز قوة الشد والمرونة. يلعب الكولاجين من النوع الأول دورًا رئيسيًا في دعم الخلايا الليفية والخلايا الكيراتينية، ويتحكم في وظائف

متنوعة تشمل شكل الخلية وتمايزها وهجرتها، بالإضافة إلى تعزيز تجديد الجلد من خلال تسهيل تخليق بروتينات المصفوفة خارج الخلوية في الجلد. تتميز بعض مكملات الكولاجين أيضًا بخصائص مضادة للأكسدة تعزز نشاط إنزيمات SOD وGPX، مما يمنع تلف الجذور الحرة وأنواع الأكسجين التفاعلية الأخرى، فضلًا عن امتلاكها إمكانات ممتازة لمكافحة الشيخوخة [٧٤]. أظهرت دراسات حديثة أن ببتيدات الكولاجين والكولاجين المستخلص من مصادر بحرية تتمتع بتوافر حيوي وفعالية وأمان أعلى مقارنةً بالكولاجين المستخلص من مصادر حيوانية. يُعزى ذلك إلى أن الكولاجين البحري ينشأ من مجموعة واسعة من المصادر الطبيعية، ولا يحتوي على أي إضافات، ويتقبله الجسم البشري بشكل عام. تمنح هذه الخصائص الكولاجين البحري نطاقًا واسعًا من التطبيقات في مجالي التجميل والرعاية الصحية [٧٥]. في هذا السياق، قام هيراواتي وآخرون... تم تحديد الكولاجين القابل للذوبان في البيبسين والكولاجين المتحلل (HC) على جلد الأسقمري، وأُثبتت فعاليتهما في مكافحة الغلكزة، ومضادات الأكسدة، ومضادات التيروزيناز؛ وافتُرض أن هذه الخصائص تُسهم في خصائص مُضادة للشيخوخة [٧٦]. علاوة على ذلك، بعد تناول مكمل الكولاجين البحري المتحلل (Vinh Wellness Collagen) عن طريق الفم، قيّم إيفانز وزملاؤه مرونة الجلد، والتجاعيد، والشيخوخة المُبلغ عنها ذاتيًا في تجربة سريرية عشوائية ثلاثية التعمية على نساء تتراوح أعمارهن بين ٤٥ و٦٠ عامًا باستخدام مقياس التناظر البصري لجودة الجلد (VASQ) ونظام تحليل الجلدVISIA ، .[77] ®Cutometerبعد ستة أسابيع من العلاج، أظهرت المشاركات تحسنًا ملحوظًا في مرونة الجلد على الخدين، بينما بعد ١٢ أسبوعًا، تحسن مظهر بشرتهن من حيث التجاعيد الملحوظة، والمرونة، والترطيب، والإشراق، والتماسك. تشير هذه النتائج إلى أن الكولاجين البحري واعد جدًا في مجال البحث وتطبيقات مكافحة الشيخوخة. إلى جانب الكولاجين البحري، حظيت الببتيدات المشتقة من الكولاجين البشري باهتمام علمي كبير. فعلى سبيل المثال، حدد هوانغ وزملاؤه ووصفوا جزءًا محددًا من بروتين مشتق من الكولاجين البشري .[78] COL1A2 يحفز هذا البروتين نمو الخلايا الليفية وإنتاج الكولاجين من النوع الأول. وأظهرت أبحاثهم أن ببتيدًا مشتقًا من الكولاجين البشري α-2 من النوع الأول يحفز إنتاج الكولاجين من النوع الأول، ونمو الخلايا، وحركتها، وإنتاج الإيلاستين، مما يشير إلى فوائد ملحوظة في الحد من التجاعيد. ولذلك، اعتُبرت دراستهم ذات أهمية بالغة للتطبيق السريري للببتيدات المشتقة من الكولاجين البشري. علاوة على ذلك، يمكن تصميم تسلسل الأحماض الأمينية للكولاجين المُعاد تركيبه، والذي يتم تحضيره من خلال الهندسة الحيوية، وفقًا للتطبيق المطلوب. كما ثبت أن الكولاجين المُعاد تركيبه يتمتع بتوافق نسيجي جيد، وأصبح موضوعًا رائجًا في أبحاث مكافحة شيخوخة الجلد [٦٤]. تم زرع الكولاجين البشري المؤتلف من النوع الثالث (rhCol III) كمادة حيوية فعالة في الجسم الحي، وأظهرت الدراسات قدرة rhCol III على التخفيف من آثار الشيخوخة الضوئية الناتجة عن الأشعة فوق البنفسجية، وذلك عن طريق زيادة إفراز الكولاجين من النوع الأول والثالث، وتقليل سماكة البشرة والأدمة، بالإضافة إلى إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية [٧٩]. مع ذلك، لا تزال تقنية تحضير الكولاجين المؤتلف في مرحلة البحث والتطوير، وتكلفتها مرتفعة نسبيًا، مما يحد من استخدامه على نطاق واسع في مكافحة شيخوخة الجلد. لذا، لا يزال من الممكن إدخال تحسينات إضافية على الكولاجين المؤتلف، بهدف خفض التكاليف وتوحيد تطبيقاته في السوق، مع توفير تأثيرات أكثر فعالية في مكافحة الشيخوخة وتوافق حيوي أفضل [٨٠.]

يُعدّ الفيبروين الحريري (SF) مادة بروتينية حيوية حديثة التطوير، تُحضّر بمعالجة ألياف السيريسين بعد إزالة صمغ الحرير (الشكل ٤أ) [٨١، ٨٢]، ويمكن أن يتخذ أشكالًا مختلفة مثل المسحوق والأغشية والألياف (الشكل ٤ب) [٨٣]. نظرًا لقدرته الفائقة على اختراق الجلد، وتوافقه الحيوي الجيد، وقابليته للتحلل، وانخفاض استجابته المناعية، وسهولة توفره، وتكلفته المنخفضة، يُستخدم بروتين الحرير (SF) على نطاق واسع في مجال مكافحة شيخوخة الجلد (الشكل 84٤] (C، 85]. وبشكل عام، تتمتع بروتينات الحرير بخصائص داعمة جيدة للخلايا الليفية والخلايا الكيراتينية البشرية، مما يعزز تمايز الخلايا وتكاثرها والتصاقها، ويُمكّن من تجديد الجلد وإصلاحه، ويساعد في الحفاظ على بشرة صحية وشابة [٨٦]. ومؤخرًا، أفاد تشوي وزملاؤه أن الفيلاغرين المُشعّع بأشعة غاما (I-filaggrin) يُقلل بشكل فعال من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) الناتج عن الإجهاد التأكسدي، ويُخفض مستويات عوامل الالتهاب الناتجة عن الإجهاد التأكسدي (مثل iNOS وCOX-2 وIL-1β و86] وTNF-α)]. يُؤكد هذا الاكتشاف آلية عمل بروتينات الفيلاغرين في مكافحة الشيخوخة. يمكن أيضًا ربط ألياف الحرير ببوليمرات أخرى، مثل حمض الهيالورونيك والكولاجين، لتشكيل سقالات مركبة قائمة على ألياف الحرير.

تعمل هذه العوامل بشكل تآزري على تعزيز السلوك الخلوي، مما يعزز بالتالي التأثيرات المضادة للشيخوخة [٨٧]. على سبيل المثال، وجد واني وآخرون أن وضع طبقة من ألياف الحرير مع الكولاجين من النوع الأول يعزز قدرة الخلايا المكونة للكيراتين على الالتصاق والانتشار، مما يعزز تجديد الطبقة القرنية ويحسن قدرة الجلد على مكافحة عوامل الشيخوخة الخارجية [٨٨].



.Fig. 4

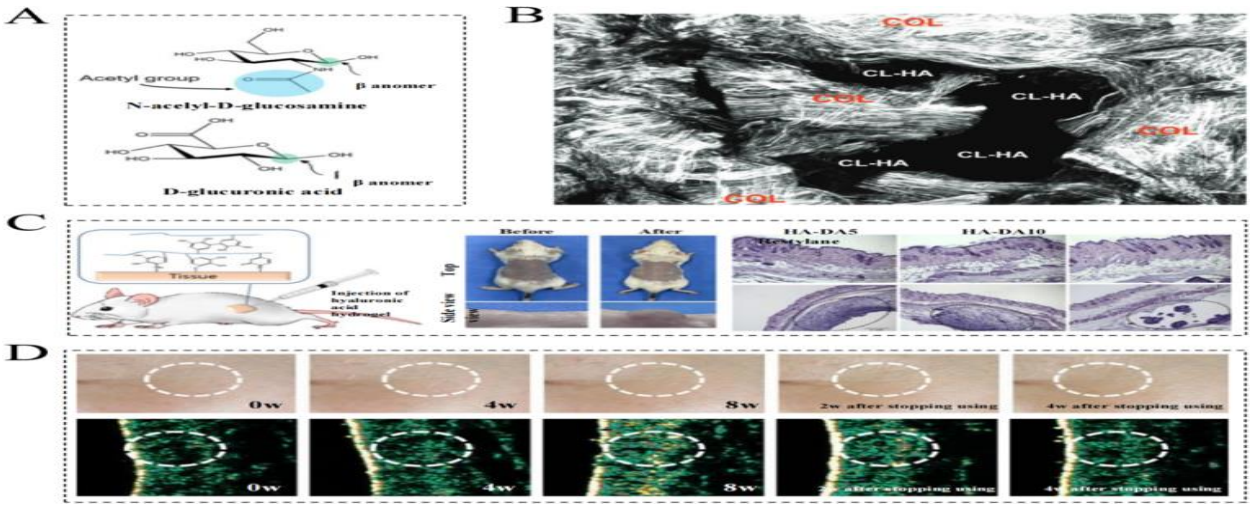
Silk protein. (A) Hierarchical structure of silk fibroin and its processing conditions. (i) Schematic diagram of the hierarchical structure of silk fibroin in different extraction steps. (ii) Extraction of silk fibroin from silkworm cocoons to produce regenerated silk fibroin solution. Reprinted from Ref. [81] with permission from Nature Portfolio. (B) Different forms of filamentous proteins. Reprinted from Ref. [83] with permission from Elsevier. (C) Penetration of silk protein nanoparticles in the skin. (i) Transmission electron microscopy images of silk fibroin nanoparticles and fluorescent fibroin nanoparticles. (ii) Fluorescence micrographs of a cross-section of mouse skin at 2 and 6 h after administration of rhodamine B solution and illumination of the same cross-section in bright and dark fields. Reprinted from Ref. [84] .with permission from Elsevier

يُعرف بروتين الالتصاق Mytilus edulis (MAP)، وهو مجموعة من البوليمرات المتجانسة الطبيعية القائمة على البروتين والتي تفرزها الغدد الخيطية المعنقة لبلح البحر Mytilus edulis، بانخفاض استجابته المناعية، إلى جانب توافقه الحيوي الجيد، وقابليته للتحلل، وخصائصه الالتصاقية [٨٩]. ونظرًا لخصائصها المضادة للالتهابات والمضادة للأكسدة المتميزة، فإن بروتينات بلح البحر لها أيضًا تأثير إيجابي على شيخوخة الجلد، وبالتالي، يُستخدم بروتين الالتصاق Mytilus edulis (MAP) بشكل شائع في هندسة الأنسجة. في هذا السياق، أنشأ تشو وزملاؤه نموذجًا خلويًا لـ MRC-5 مُحفزًا بواسطة بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) للشيخوخة المبكرة [٩٠]. قاموا بعزل وتحديد ببتيدات قليلة من بلح البحر من محلول بروتين بلح البحر المُحلل لدراسة كيفية تأثير هذه الببتيدات على شيخوخة الخلايا. لم تكن هذه الببتيدات قليلة الوحدات قادرة فقط على زيادة تكاثر الخلايا وقدرتها على البقاء بشكل ملحوظ، بل قامت أيضًا بتثبيط نشاط بيتا-جالاكتوزيداز المرتبط بالشيخوخة، وبالتالي منع شيخوخة الخلايا المُحفزة بواسطة بيروكسيد الهيدروجين (H2O2). في دراسة أخرى، وجد تشو وزملاؤه أن مستحضرات ببتيدات بلح البحر تُخفف من التلف التأكسدي، وتُقلل من مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية (مثل بيروكسيد الهيدروجين)، وتُخفض محتوى الليبوفوسين، وتُؤخر موت الخلايا المبرمج [٩١]. في السنوات الأخيرة، وبفضل التطور والتطبيق المستمر لأنظمة التعبير البكتيري وتقنيات الحمض النووي المؤتلف، خضعت مستحضرات ببتيدات بلح البحر لتعديلات عالية الإنتاجية ومتعددة الوظائف، مما يوفر دعمًا تقنيًا لمزيد من تطويرها في مجال مكافحة شيخوخة الجلد [٩٢]. وبشكل أكثر تحديدًا، تم تحضير مستحضرات ببتيدات بلح البحر المؤتلفة على شكل سقالات نانوية ليفية متعددة

الوظائف ذات قوة ميكانيكية محسّنة، وتوافق حيوي، وخصائص التصاق سطحي، مما يُسهل الإدخال السريع لمجموعة واسعة من الجزيئات الحيوية ويعزز تطوير هندسة أنسجة الجلد [٩٣]. علاوة على ذلك، قام كيم وزملاؤه... بحثت دراسة دور حصائر الألياف النانوية الهجينة MAP في تعزيز نمو الجلد، ووجدت أن هذه البنى تُسهّل الانتشار الواسع والنمو السريع للخلايا الكيراتينية، وتُعزز تغلغل الخلايا/الأنسجة، وتُحفز تكوين الصفيحة القاعدية، وتزيد من تغليف عوامل النمو بمقدار ثلاثة أضعاف [٩٤]. ومن المتوقع أن تُساعد هذه الخصائص في إيصال إشارات تُحفز تكاثر الخلايا وتمايزها وإفراز المادة الخلوية خارج الخلية، مع الحفاظ على عوامل النمو الموجودة في المنطقة الطرفية من الجلد.

4.1.2. السكريات المتعددة Polysaccharides

حمض الهيالورونيك (HA) هو سكر متعدد غير متفرع ذو سلسلة طويلة، يتكون من N-أسيتيل-D-جلوكوزامين وحمض D-جلوكورونيك (الشكل ٥أ) [٩٥، ٩٦]. وكما ذُكر سابقًا، ترتبط فعالية حمض الهيالورونيك في مكافحة الشيخوخة ارتباطًا وثيقًا بقدرته على تحسين ترطيب البشرة، وتقوية الأنسجة الرخوة، وتحفيز إنتاج الكولاجين، وتعزيز تجديد شباب الوجه (الشكل ٥ب-د) [[٩٧]، [٩٨]، [٩٩]]. ونتيجة لذلك، يُستخدم حمض الهيالورونيك في مجال مكافحة شيخوخة البشرة، وقد حظي استخدامه باهتمام كبير نظرًا لقابليته الجيدة للتحلل الحيوي وتوافقه الحيوي [٥٢]. ومن الجدير بالذكر أنه تم إثبات انخفاض نسبة حدوث مضاعفات الحشو، على الرغم من إمكانية تصحيحها عن طريق حقن الهيالورونيداز في حال حدوث أي آثار جانبية. ونظرًا لهذه المزايا البارزة لحمض الهيالورونيك في مجال مكافحة الشيخوخة، فقد حظيت تقنيات استخدامه باهتمام بحثي متزايد في السنوات الأخيرة. على سبيل المثال، طوّر لي وزملاؤه رقعة جديدة من حمض الهيالورونيك المتشابك (رقعة CLHA)، والتي قاومت في البداية ظهور التجاعيد بفضل تأثيرات حمض الهيالورونيك المرطبة والمُسببة للتورم [١٠٠]. لاحقًا، وُجد أن هذه الرقعة تُحفز الخلايا الليفية وتزيد من إنتاج الكولاجين، مما يُضفي على البشرة مظهرًا أكثر امتلاءً [١٠١]. علاوة على ذلك، فإن وجود محاليل حمض الهيالورونيك المتشابك في رقعات CLHA ذات البنية المجهرية يُمكن أن يُساعد في التغلب على سرعة تجدد حمض الهيالورونيك الطبيعي في البشرة، ويُحسّن من استدامته [١٠٠]. كما عزز الباحثون فعالية حمض الهيالورونيك من خلال دمجه مع مواد أخرى مضادة للشيخوخة. على سبيل المثال، استكشف أفادهاني وزملاؤه التغليف المشترك لحمض الهيالورونيك ومركب إيبيغالوكاتشين غالات (EGCG) في نظام واحد من حاملات الأدوية النانوية لتحقيق فعالية تآزرية مضادة للشيخوخة ومضادة للأكسدة [١٠٢]. أظهر هذا النظام قدرةً كبيرةً على التخلص من الجذور الحرة، وسميةً خلويةً منخفضة، وتثبيطًا فعالًا لمستويات MDA وROS، وانخفاضًا في التعبير عن MMP، مما أدى إلى تعزيز الحماية من الأشعة فوق البنفسجية وتوفير تأثيرات مضادة للأكسدة ومضادة للشيخوخة. مع ذلك، تُحضّر الحشوات القائمة على حمض الهيالورونيك عادةً باستخدام روابط كيميائية متقاطعة، مثل ثنائي فينيل سلفون وإيثر ثنائي جليسريد بيوتيلين جليكول، والتي لا يتجاوز عمرها في الجسم ٦ أشهر، مما يستدعي تكرار الحقن [١٠٣]. قد يؤدي استخدام عوامل الربط الكيميائي المتقاطع وضرورة تكرار العمليات الجراحية إلى تحفيز تفاعلات التهابية ومناعية ضارة، مما يجعلها غير مريحة ومكلفة [١٠٤]. لذلك، ثمة حاجة ماسة لتطوير مواد حقن جديدة لا تتطلب الربط الكيميائي المتقاطع.



.Fig. 5

Hyaluronic acid. (A) Schematic of the chemical structure of hyaluronic acid. Reprinted from Ref. [95] with permission from Elsevier. (B) Collagen regeneration in skin tissue after injection of hyaluronic acid fillers. Reprinted from Ref. [97] with permission from Lippincott Williams & Wilkins. (C) Schematic and in vivo experimental performance of hyaluronic acid hydrogels as tissue fillers. Reprinted from Ref. [98] with permission from Elsevier. (D) Changes in skin wrinkles at different times after hyaluronic acid injection and after stopping injection. Reprinted from Ref. [99] with permission from Wiley. Abbreviations: CL-, cross-linked; COL, collagen; HA, hyaluronic acid.

الكيتوزان بوليمر مشترك يُستخلص من خلال التحكم في عملية إزالة الأسيتيل من الكيتين [١٠٥]. يُعد الكيتوزان مورداً طبيعياً يتميز بقابلية تحلل بيولوجي ممتازة [١٠٦]، ومقاومة عالية للعوامل البيئية [١٠٧]، وقدرة مضادة للميكروبات [١٠٨]. ونتيجة لذلك، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدامه كمادة حيوية في التطبيقات التي تهدف إلى استعادة وظائف الأنسجة التالفة أو المفقودة [١٠٦]. علاوة على ذلك، يُثبط الكيتوزان نشاط إنزيمات الماتريكس المعدنية (MMPs)أثناء شيخوخة الجلد، مما يحمي ألياف الإيلاستين والكولاجين ويقلل من ترهل الجلد وظهور التجاعيد [١٠٩]. كما يتميز الكيتوزان بخصائص مضادة للأكسدة ونشاط مثبط للإنزيمات (مثل تثبيط إنزيم الهيالورونيداز وإنزيم التيروزيناز)، مما يقلل من تلف الجلد ويعزز صحته [١١٠]. في السنوات الأخيرة، أتاح ضبط معايير مختلفة، مثل تركيز الكيتين ونسبة الكيتين إلى القلوي ودرجة الحرارة، إنتاج الكيتوزان من المنتج النهائي بدرجة دقيقة من إزالة الأسيتيل [١١١]. وعلى وجه الخصوص، أصبح الكيتوزان المُعاد أسيتلته هدفًا بحثيًا رئيسيًا نظرًا لذوبانه العالي في الماء واستقراره. في هذا السياق، أفاد أفونسو وآخرون أن الأغشية المُحضّرة من الكيتوزان المُعاد أسيتلته لم تكن أقل إثارة للاستجابة المناعية وأكثر توافقًا حيويًا فحسب، بل أبطأت أيضًا معدل إطلاق مضادات الأكسدة عند تغليفها، مما يوفر فعالية طويلة الأمد في مكافحة الشيخوخة [١٠٩]. كما دُرست إمكانية دمج الكيتوزان مع مواد حيوية أخرى لتوسيع نطاق استخدامه في تطبيقات مكافحة شيخوخة الجلد [١١٢]. على سبيل المثال، ليبو وآخرون. تم تحضير غشاء من الكيتوزان المتعادل بمحلول سترات (مع حمض الهيالورونيك وبدونه)، وأظهر نموذج جلد خنزيري معالج بهذا الغشاء تحسنًا في تقشير البشرة، بالإضافة إلى زيادة ملحوظة في الترطيب خلال ١٠ دقائق، مما يعزز عملية تقشير الجلد [١١٣]. علاوة على ذلك، قام دانتي وزملاؤه بدمج ألياف الكيتوزان النانوية مع النانولجنين لإنتاج مادة مركبة ذات خصائص فريدة [١١٤]. وقد احتوت هذه المادة المركبة على جزيئات محبة للماء وأخرى محبة للدهون، كما عملت كناقل لتوصيل مكونات مفيدة متنوعة (مثل الفيتامينات والعناصر النزرة ومضادات الالتهاب ومضادات الأكسدة)

يُعد الألجينات بوليمرًا معتمدًا من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، وهو من أكثر المواد الحيوية الواعدة لتطبيقات الطب التجديدي [١١]. يتميز الألجينات بكونه مادة حيوية طبيعية ذات امتصاص ممتاز للرطوبة، وتوافق حيوي، وقابلية للتحلل الحيوي، وخصائص غير سامة ومرنة [١١٥]. يُعرف الألجينات بقدرته على تنشيط مسار إشارات Nrf2، وزيادة مستوى التعبير عن جينات مضادات الأكسدة، وتقليل الإجهاد التأكسدي والاستجابات الالتهابية في الخلايا، وتعزيز تجديد الخلايا وتخليق الكولاجين، مما يُبطئ عملية شيخوخة الجلد [١١٦]. ونتيجةً لذلك، يُعد الألجينات مادة حيوية مضادة للشيخوخة ذات إمكانات كبيرة للاستخدام في تطبيقات متنوعة. في السنوات الأخيرة، سعى الباحثون إلى تحسين خصائص الألجينات (مثل الاستقرار والنفاذية) من خلال تعديلات كيميائية وفيزيائية، كالتشابك، وتغليف الجسيمات النانوية، وغيرها من الطرق [١١٧]. تتفاعل مواد الألجينات المُعدلة هذه بشكل أكثر فعالية مع الجلد، مما يُعزز تأثيرها المضاد للشيخوخة. على سبيل المثال، قام سوبانيان وزملاؤه بتحضير سقالة جلدية من ألياف نانوية من الألجينات باستخدام تقنية الغزل الكهروستاتيكي، ولاحظوا حيوية وتكاثرًا جيدًا للخلايا الليفية في هذه السقالة الجلدية [١١٨]. كما جُرِّب دمج الألجينات مع مضادات أكسدة أخرى. عند تفاعل الألجينات مع مضادات الأكسدة الطبيعية، مثل فيتاميني E وC، تتعزز قدرتها المضادة للأكسدة، مما يقلل من الأضرار الناجمة عن الجذور الحرة والعوامل البيئية [١١٩]. في مثال محدد، قام بوستو وزملاؤه بتحضير غشاء من الألجينات عن طريق ربط الألجينات بصمغ الجيلان، مع إضافة مستخلص زيتون متعدد الفينولات كمضاد للأكسدة [١٢٠]. وقد أثبتوا أن هذا الغشاء لم يقلل فقط من الإجهاد التأكسدي والالتهاب الناتجين عن الضوء، بل ساعد أيضًا في استعادة الشكل الطبيعي للخلايا الليفية وحفز إنتاج بروتينات المصفوفة خارج الخلوية، مما أدى في النهاية إلى إبطاء عملية الشيخوخة الضوئية.

الحمض النووي الريبي Ribonucleic acid

يُعدّ عديد ديوكسي ريبونوكليوتيد (PDRN) مادة حيوية طبيعية تُنتَج عن طريق تحلل الحمض النووي، وهي تُعزز نمو الخلايا وتحفز إنتاج الكولاجين وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية [١٢١]. وقد تمت الموافقة على استخدام PDRN في تجديد الأنسجة في إيطاليا نظرًا لتوافقه الحيوي، وسلامته، وانخفاض تكلفة إنتاجه، وانعدام سميته الجهازية [١٢٢]. وفيما يتعلق بمكافحة شيخوخة الجلد، لاحظ بعض الباحثين تغيرات في نمو الخلايا وتكاثرها، بالإضافة إلى زيادة مستويات أيونات

الكالسيوم داخل الخلايا وإنتاج بروتينات المصفوفة خارج الخلوية، وانخفاض تركيزات MMP13 بعد معالجة الخلايا الجذعية الجنينية المُستخلصة من جلد متبرعين شباب أصحاء بـ 123] PDRN]. كما ورد أن PDRN يلعب دورًا بارزًا في تكاثر وتكوين الخلايا الليفية [١٢٤]، مما يُشير إلى إمكانية تعزيزه لتجديد أنسجة الجلد. نتيجةً لذلك، أُجريت مجموعة من الدراسات الحيوية والمخبرية والسريرية لتقييم تأثيرات PDRN على العديد من الأمراض وتجديد الأنسجة باستخدام طرق مختلفة لإيصال الدواء [١٢٥]. على سبيل المثال، أفاد شين وزملاؤه أن PDRN يعزز تراكم الكولاجين في الخلايا الليفية عن طريق تحفيز تخليق الكولاجين من النوع الثالث والنوع الأول عبر مسار كيناز الإشارة المنظمة خارج الخلية ((ERK 126]]. كما وجد نفس الفريق البحثي أن PDRN له تأثيرات مضادة للالتهابات لأنه يثبط فسفرة ERK. في دراسة أخرى، استنتج كيم وزملاؤه أن PDRN يثبط نشاط التيروزيناز عن طريق كبح التعبير عن عامل النسخ المرتبط بصغر العين (MITF) وجيناته المستهدفة أثناء تكوين الميلانين، وبالتالي يُعاكس فرط التصبغ في الجلد المتقدم في السن [١٢٧]. علاوة على ذلك، قام بيليتي وزملاؤه بتعريض الخلايا الليفية المتضررة من الحمض النووي للأشعة فوق البنفسجية UVB لإنشاء نموذج لتلف 128] UVB]. أدى تطبيق PDRN لاحقًا على هذا النظام إلى تسريع إصلاح الحمض النووي، بالإضافة إلى تقليل عدد ثنائيات البيريميدين الحلقية (التي قد تُسبب تشوهات في الحمض النووي)، وγH2AX (مؤشر على تكسر الحمض النووي)، وP53 (المسؤول عن توقف دورة الخلية وموتها المبرمج). تُظهر هذه النتائج أن PDRN يلعب دورًا إيجابيًا في الحد من تلف الجلد الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية UVB. وبالتالي، تُسلط هذه النتائج الضوء على الدور الأساسي لـ PDRN في الوقاية من شيخوخة الجلد، وتُقدم أفكارًا للدراسات السريرية المستقبلية وتطوير منتجات تجميلية طبية جديدة.

المواد الجزيئية الاصطناعية Synthetic molecular materials

يُعدّ حمض البولي لاكتيك (PLA) بوليسترًا أليفاتيًا حراريًا [١٢٩]، ويُعتبر من أكثر المواد الحيوية الواعدة في مجال الطب التجديدي نظرًا لمرونته وصلابته وتوافقه الحيوي وقابليته للتشكيل الحراري [١٣٠]. إضافةً إلى ذلك، يمكن إضفاء وظائف متنوعة على حمض البولي لاكتيك بإضافة إنزيمات ومضادات حيوية ومركبات طبيعية ومعادن وأكاسيد معدنية مختلفة [١٣١]. وبناءً على بنيته الفراغية، يُصنّف حمض البولي لاكتيك إلى حمض البولي لاكتيك(PLLA) ، أو حمض البولي-DL لاكتيك، أو حمض البولي-D لاكتيك [١٣١]؛ ويُعدّ حمض البولي لاكتيك (PLLA) الأكثر استخدامًا في التطبيقات السريرية لمكافحة الشيخوخة. في الأنسجة البشرية، تُحفّز جزيئات حمض البولي لاكتيك (PLLA) استجابة التهابية تحت سريرية، تتجلى في تغليف الجزيئات، وتكوّن الألياف، وترسب الكولاجين من النوع الأول في المصفوفة خارج الخلوية. مع مرور الوقت، تتلاشى الاستجابة الالتهابية، ويتحلل حمض البولي لاكتيك(PLLA) ، ويتراكم الكولاجين [١٣٢]. يضمن استخدام الكريات المجهرية المصنوعة من حمض البولي لاكتيك (PLA) بقطر يتراوح بين ٤٠ و٦٣ ميكرومترًا أن تكون الجسيمات كبيرة بما يكفي لتجنب البلعمة بواسطة البلاعم الجلدية ومنعها من عبور جدار الشعيرات الدموية؛ كما يضمن هذا النطاق الحجمي أن تكون الجسيمات صغيرة بما يكفي لحقنها بإبرة دقيقة قياس ٢٦ [١٣٣]. يُستخدم منتج) Sculptra™ مختبرات ديرميك، بريدج ووتر، نيوجيرسي)، وهو منتج قائم على الكريات المجهرية المصنوعة من حمض البولي لاكتيك(PLLA) ، على نطاق واسع للحقن في الخدين، والصدغين، والمنطقة تحت الوجنية، والذقن، والتلم الفكي العلوي، وخط الشد، والمنطقة تحت الحجاج، والحاجب الجانبي [١٣٤]. بالإضافة إلى ذلك، أفاد كابيسي أوغلو وآخرون أن حمض البولي لاكتيك (PLLA) يمكن أن يعزز بشكل فعال تجديد شباب الوجه في نموذج الأرانب، مما يزيد من سماكة الجلد ويحفز إنتاج الكولاجين. استمرت هذه التأثيرات حتى بعد ستة أشهر من الاستخدام، مما يدل على متانة حمض البولي لاكتيك (PLLA) في تطبيقات حشو الجلد [١٣٥]. وفي دراسة سريرية لاحقة، عشوائية، مضبوطة، متعددة المراكز، ومزدوجة التعمية، وجد بونرت وزملاؤه أن حمض البولي لاكتيك يحفز تكوين الكولاجين الجديد، مما يؤثر إيجابًا على المعايير الفسيولوجية للجلد، بما في ذلك مستويات الترطيب، والمرونة، وفقدان الماء عبر البشرة(TEWL) ، بالإضافة إلى جودة الجلد بشكل عام (مثل الاحمرار، وفرط التصبغ، وحجم المسام، والإشراق، والنعومة) [١٣٦]. في المقابل، وبعد تحضير جسيمات نانوية من حمض البولي لاكتيك باستخدام زراعة أحادية للخلايا الليفية وزراعة مشتركة للخلايا الليفية والبلعمية، وجد راي وزملاؤه [١٣٧] أن مزارع الخلايا الليفية الأحادية لم تحفز تخليق الكولاجين، بينما بدت مزارع الخلايا الليفية والبلعمية المشتركة نموذجًا جيدًا لدراسة مختلف التفاعلات بين الخلايا وبين المواد الحيوية والخلايا.

يُعدّ البولي كابرولاكتون (PCL) بوليمرًا أليفاتيًا شبه بلوري، يتميز بقوام مطاطي عند درجات الحرارة الفسيولوجية، مما يمنحه متانة استثنائية وخصائص ميكانيكية مميزة، كالقوة العالية والمرونة [١٣٨]. يمكن أن يتحلل PCL بواسطة الكائنات الدقيقة أو عن طريق التحلل المائي لسلاسل الإستر الدهنية فيه لإنتاج حمض ٦-هيدروكسي هكسانويك، الذي يُستقلب طبيعيًا في الجسم، وبالتالي فهو آمن [١٣٩]. نظرًا لوجود خمس مجموعات CH_2 كارهة للماء في وحداته المتكررة، يتميز PCL بفترة تحلل طويلة، وبالتالي يمتلك أطول مدة فعالية بين جميع أنواع البوليستر [١٤٠]. إضافةً إلى ذلك، يمكن استخدام PCL

لتحضير البوليمرات المتجانسة، حيث يمكن تحسين الخصائص الأمفيبية، فضلًا عن الخصائص الميكانيكية والفيزيائية للبوليمر المتجانس، عن طريق تعديل نسبة الوحدات المكونة أو بإضافة وحدات جديدة ذات خصائص مرغوبة [١٤١]. يُستخدم البولي كابرولاكتون (PCL) بشكل شائع كجهاز طبي من الفئة الثالثة على هيئة كريات مجهرية يتراوح قطرها بين ٢٥ و٥٠ ميكرومترًا للزرع تحت الجلد في الوجه، وذلك بفضل قابليته الممتازة للتحلل الحيوي والامتصاص الحيوي، بالإضافة إلى قدرته على تحفيز تجديد الكولاجين [١٤١]. وكما هو الحال مع حمض البولي لاكتيك (PLLA)، تُحفز حشوات PCL الالتهاب والتكاثر وإعادة تشكيل الكولاجين. خلال مرحلة إعادة التشكيل، تهيمن في المراحل المبكرة عملية تكوين النسيج الحبيبي وظهور الكولاجين من النوع الثالث، يليها إنتاج وترسيب الكولاجين من النوع الأول على المدى الطويل [١٤٢، ١٤٣]. علاوة على ذلك، تم رصد العديد من الخلايا الليفية والألياف المرنة الجديدة والشعيرات الدموية بالقرب من كريات PCL المجهرية. كما أظهرت الأبحاث إمكانية استخدام PCL لتصحيح تجاعيد الوجه وغيرها من مشاكل الوجه المرتبطة بالتقدم في السن على المدى الطويل. على سبيل المثال، طورت شركة (Sinclair Ellanse™ Pharmaceuticals، لندن، المملكة المتحدة) حشوًا يتكون من ٣٠% من كريات PCL الاصطناعية الدقيقة و٧٠% من حاملات هلام كربوكسي ميثيل السليلوز (CMC)، ويتراوح مفعوله من ٩ أشهر إلى ٤ سنوات [١٤٤]. علاوة على ذلك، يُطيل FillerX™ (الذي طورته شركة GANA، سيونغنام، كوريا) متوسط فترة استمرار مفعول الحشو من سنتين إلى ٤ سنوات بإضافة كريات PCL الدقيقة إلى الحشوات القائمة على حمض هيدروكسي أباتيت الكلارينيت (145] (CLHA]. مع ذلك، وجدت إحدى الدراسات أن المرضى الذين عولجوا بهذا الحشو قد يعانون من تورم واحمرار طفيفين يستمران من يوم إلى يومين، وقد يكون ذلك ناتجًا عن تعدد مواقع الحقن و/أو عن الجلسرين الموجود في هلام 145] CMC]. ولمعالجة هذه المشكلة، طور هونغ وزملاؤه نوعًا جديدًا من PC خاليًا من الجسيمات

يُعدّ حشو DLMR01، وهو حشو جلدي قابل للذوبان في الماء بشكل متجانس [٦٤]، من المواد الفعالة في هذا المجال. وبعد تقييم سلامته وقابليته للتحلل الحيوي وقدرته على تجديد الكولاجين الجلدي، أثبت الباحثون فعالية معلقات DLMR01 PCL الخالية من الجسيمات في تحفيز تكوين الكولاجين الجديد، وتغلبها على مشاكل عدم انتظام تجديد الأنسجة وإصلاحها التي كانت موجودة في أنواع أخرى من الحشوات الجلدية. وفي الآونة الأخيرة، سعى الباحثون إلى تطوير مركبات جديدة لتجديد البشرة ومكافحة الشيخوخة من خلال دمج PCL مع مواد حيوية أخرى. فعلى سبيل المثال، نجح غوتام وزملاؤه في تطوير سقالة ثلاثية من النوع الأول مكونة من PCL/جيلاتين/كولاجين، والتي عززت التصاق الخلايا الليفية وتكاثرها وتمايزها، مما أدى في النهاية إلى تسريع تجديد الكولاجين واستعادة امتلاء البشرة ومرونتها [١٤٦].

المواد غير العضوية Inorganic materials

من المعروف أن الخزف الحيوي يتميز بتوافقه الحيوي الجيد، وقابليته العالية للانضغاط، وخصائصه المقاومة للشد المنخفضة، بالإضافة إلى تعزيزه لتجديد الأنسجة وإصلاحها. ونتيجة لذلك، يتمتع الخزف الحيوي بتطبيقات واعدة في الطب التجديدي [١٤٧]، ومن المواد الشائعة المستخدمة فيه فوسفات ثلاثي الكالسيوم بيتا وهيدروكسي أباتيت (148] (HAp، 149]. من الناحية الهيكلية، يُصمم الخزف الحيوي على شكل سقالات مسامية ثلاثية الأبعاد توفر الدعم الميكانيكي للأنسجة، وتتحمل الضغوط الخارجية، وتحافظ على سلامة شكل النسيج، وتندمج مع الأنسجة المجاورة لتسهيل نمو الأنسجة الموجه [١٥٠، ١٥١]. في الوقت نفسه، يعزز الهيكل المسامي هجرة الخلايا ونموها، ويحسن توصيل المغذيات والمستقلبات، ويعزز اندماج الأنسجة وإعادة بناء الأنسجة بعد نقل الدم [١٥٢، ١٥٣]. كما أشارت الدراسات إلى أن بعض السقالات قادرة على إطلاق أيونات نشطة بيولوجيًا تعزز السلوك الفسيولوجي للخلايا وتحقق تأثيرات علاجية. لذا، تُظهر المواد الخزفية الحيوية أيضًا إمكانات واعدة في مجال مكافحة شيخوخة الجلد [١٥٠، ١٥٤]. على سبيل المثال، تُستخدم حشوات هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (CaHAp) بشكل شائع لملء تجاعيد الوجه، وتحسين ملمس الجلد وتماسكه بشكل عام. يوفر CaHAp نتائج فورية للحشوات، ويحفز إنتاج الكولاجين، مما يُساعد على تحسين ملمس الجلد وتماسكه بشكل عام. ونتيجة لذلك، ازداد استخدام CaHAp (Radiesse، شركة Merz Pharmaceuticals، فرانكفورت، ألمانيا) في السنوات الأخيرة. أحد المكونات الرئيسية لمنتجات Radiesse هو كريات CaHAp المجهرية (٢٥-٤٥ مم)، والتي تُشكل ٣٠% من المنتج النهائي، مُعلقة في حامل هلامي بنسبة ٧٠% يتكون من كربوكسي ميثيل السليلوز (CMC) والماء المعقم والجلسرين. بعد حقن الهلام، يمتلئ الجلد على الفور، ويتلاشى الهلام تدريجيًا في غضون أسابيع قليلة، بينما يبقى CaHAp في موضع الحقن. بعد ثلاثة أشهر، تُغلّف كريات CaHAp المجهرية في موضع الحقن بشبكة من الفيبرونيكتين والخلايا الليفية والبلعميات، ويعمل CaHAp كدعامة لتكاثر الخلايا الليفية وتكوين الكولاجين الجديد. بعد تسعة أشهر، تبدأ البلعميات بامتصاص الكريات المجهرية والكشف عنها فيها [١٥٥]، مما يشير إلى أن التأثيرات السريرية لـ CaHA تستمر لمدة ١٢-١٨ شهرًا [١٥٦]. ونتيجة لذلك، تُستخدم الخزفيات الحيوية غالبًا كغرسات تجميلية في عمليات تجميل الأنف، وتكبير الذقن، وتكبير الصدغين،

وغيرها [١٥٧]. وكما يتضح من النتائج السابقة، يمكن لهذه الغرسات أن تندمج مع الأنسجة المحيطة لتحسين النتائج التجميلية، مع تجنب المشاكل المرتبطة بمواد الحشو التقليدية، مثل الامتصاص والتشوه والانزياح [١٥٨]. علاوة على ذلك، ازداد استخدام الخزفيات الحيوية شيوعًا نظرًا لقوتها الميكانيكية العالية وثباتها. في هذا السياق، قام كاي وآخرون... صُممت مصفوفة إبر دقيقة مبتكرة على ركيزة من جسيمات نانوية خزفية مرنة ذاتية التمدد لدمج الدعم الهيكلي مع توصيل الدواء [١٥٩]. عند ملامسة سوائل الجسم، تنفصل المصفوفة عن الإبرة، مما يسمح للإبرة بالبقاء في الجلد، ويطيل إطلاق الدواء وتأثيره لفترة أطول، ويحسن من فعاليته.

5. دور المواد الحيوية Role of biomaterials

5.1 تقليل الخطوط الدقيقة والتجاعيد في الجلد Reduction of fine lines and wrinkles in the skin

5.1.1. حشو الأنسجة ميكانيكيًا Mechanical tissue filling

يُعدّ تأثير الحجم الناتج عن الحشو آلية عمل رئيسية. فعند حقن حشو حيوي، يُمكن تكوين حجم معين داخل الجلد، مما يملأ التجاعيد والمناطق المنخفضة، ويُساعد سطح الجلد على الظهور بمظهر أكثر امتلاءً ونعومة. يُحسّن هذا التأثير مظهر الجلد بشكل فعّال، ليمنح الوجه مظهرًا أكثر شبابًا ونضارة [١٦٠]. يجب أن يتمتع حشو الأنسجة المثالي بتوافق حيوي ممتاز، وعدم إثارة استجابة مناعية، وقابلية للتحلل الحيوي، بالإضافة إلى ثباته المطلوب في موضع الحقن، وفعاليته من حيث التكلفة [٨٠]. تشمل منتجات الحشو الشائعة الاستخدام حاليًا الكولاجين، وحمض الهيالورونيك، وبولي ميثيل ميثاكريلات، والدهون الذاتية [١٦١]. ومن بين هذه المنتجات، يُعدّ حمض الهيالورونيك الأكثر استخدامًا في الممارسة السريرية، ويهيمن على السوق نظرًا لثباته شبه الدائم وسلامته. تُعدّ منتجات حمض الهيالورونيك الأكثر شيوعًا في السوق اليوم هي ريستيلان (كيو-ميد، أوبسالا، السويد)، وهيلافورم (سانوفي، باريس، فرنسا)، وجوفيديرم (أليرجان، دبلن، أيرلندا)، وكابتيك (أليرجان) [١٦٢]. تتعرض جميع مواد الحشو الجلدية لقوى ضغط (شد عرضي) وقوى قص عرضية متنوعة من مصادر خارجية وداخلية [١٦٣]. لذلك، تتطلب المستويات التشريحية المختلفة للجلد اختيار مواد حشو ذات خصائص ميكانيكية مختلفة. على سبيل المثال، تُعدّ مواد الحشو الصلبة ذات معامل المرونة العالي أكثر ملاءمةً للحقن العميق في الأنسجة تحت الجلد أو أمام السمحاق، مما يقلل من ملمس جزيئات الجل. أما مواد الحشو الأكثر ليونة ذات معامل المرونة المنخفض، فهي غالبًا ما تكون أنسب للزرعات المتوسطة إلى السطحية، كما هو الحال في تصحيح الخطوط الدقيقة أو طيات الجلد [١٦٣]. بالإضافة إلى ذلك، يُعدّ التقييم الدقيق لخصائص المريض وموقع الحقن أمرًا بالغ الأهمية ليتمكن الطبيب من وضع خطة علاجية مُخصصة وتحقيق أفضل نتائج ممكنة للحشو [١٦٤]. فعلى سبيل المثال، تُعتبر الطبقة العميقة من اللفافة الصدغية السطحية سطحًا انزلاقيًا طبيعيًا، ويمكن للطبيب تنعيم السطح دون أي خشونة عن طريق تدليك الحشو في التجاويف. ونظرًا لغنى المنطقة الصدغية بالأعصاب والأوعية الدموية، يجب على الطبيب استخدام تقنية القنية لتقليل خطر إصابة الأوعية الدموية [١٦٤، ١٦٥]. وفي السنوات الأخيرة، تم تطوير أنواع جديدة من حشوات الجلد بهدف توفير ثبات وأمان فائقين. فعلى سبيل المثال، طوّر تشوي وزملاؤه نظام هيدروجيل ليفان قابل للحقن، وقاموا بتقييم إمكانات الليفان كمادة جديدة لحشوات الجلد [١٠٤]. وبشكل أكثر تحديدًا، قاموا بتحضير هيدروجيل ليفان فيزيائي قابل للحقن عن طريق دمج الليفان مع كربوكسي ميثيل السليلوز (CMC) ومركبات البوليفينول. أظهرت النتائج في الجسم الحي أن هذه الهيدروجيلات القائمة على الليفان تتمتع بتوافق حيوي واستقرار أفضل من الهيدروجيلات القائمة على حمض الهيالورونيك، وفي نموذج تجاعيد الفئران، كان تأثير مكافحة التجاعيد ومحتوى الكولاجين في هيدروجيلات الليفان أفضل من تلك الموجودة في هيدروجيلات حمض الهيالورونيك.

تحفيز إنتاج الكولاجين Promotion of collagen synthesis

أظهرت دراسات عديدة في السنوات الأخيرة أن المواد الحيوية لا تزيد حجم الجلد بشكل فوري فحسب، مما يجعله أكثر امتلاءً، بل تحفز أيضًا تكوين الكولاجين الجديد. فعلى سبيل المثال، تتسبب حقن حمض الهيالورونيك في انتفاخ المصفوفة خارج الخلوية (ECM) وتوليد شد ميكانيكي على الخلايا الليفية، مما يحولها إلى حالة نشطة ومتمددة، وبالتالي يحفز إفراز الكولاجين [١٠١]. وفي هذا السياق، قام كوان وزملاؤه بحقن حمض الهيالورونيك في جلد الأرداف لمرضى مسنين، وأجروا خزعات في أوقات مختلفة [١٦٦]. وأظهرت النتائج زيادة ملحوظة في محتوى طليعة الكولاجين من النوع الأول (الكولاجين الأولي الأول)، وزيادة في التعبير عن مستقبلاتTGF-β ، وزيادة في التعبير عن عوامل النمو، وزيادة في سمك البشرة، وتعزيز التعبير الجيني لمسار TGF-β/Smad المرتبط بالنمو في الجلد المحقون. بالإضافة إلى ذلك، ونظرًا لقدرتها على إحداث استجابة التهابية تحت سريرية للأجسام الغريبة، تستطيع البوليمرات الاصطناعية (مثل جزيئات حمض البولي لاكتيك) تنشيط الخلايا الالتهابية المشاركة في إزالة جزيئات الجسم الغريب وتعزيز عملية الترميم (مثل العدلات والبلعميات). ويتبع هذا التنشيط للخلايا الالتهابية تكاثر الألياف، مما يؤدي إلى تغليف الجزيئات الالتهابية وترسيب الكولاجين [٥٩]. وفي دراسة

أخرى، قام شتاين وزملاؤه بفحص ٢١ امرأة بمتوسط عمر ٥٦,٩ عامًا، تم حقنهن تحت الجلد بحمض البولي لاكتيك في السطح الأمامي للساعد (بإجمالي ١٢٠٠ ملغ مقسمة على أربع حقن يفصل بينها ٣ أشهر) [١٦٧]. وأُجريت خزعات واختبارات جينية بعد أسبوعين من الحقنة الأولى و١٠ أشهر من الحقنة الأخيرة. وكشفت النتائج عن زيادة في إنتاج الكولاجين من النوع الثالث والنوع الأول، بالإضافة إلى زيادة في التعبير الجيني لـ TGF-β وارتفاع مستويات مثبط الأنسجة MMP. بعد مرور ٢٨ شهرًا، لوحظ استمرار وجود جزيئاتPLLA ، مما يشير إلى أن تحلل PLLA أبطأ مما ذُكر سابقًا. وبشكل عام، أبرزت دراستهم الخصائص المحفزة بيولوجيًا طويلة الأمد لـ PLLA على استجابات الجسم الغريب دون السريرية.

5.1.3. الحد من تحلل الكولاجين Reduction in collagen degradation

كما ذُكر سابقًا، فإن ارتفاع مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية وعوامل الالتهاب هو المسؤول الرئيسي عن تحلل الكولاجين، وترهل الجلد، والشيخوخة. لذلك، يُعد تنظيم الإجهاد التأكسدي وتثبيط الاستجابة الالتهابية أمرًا بالغ الأهمية للسيطرة على شيخوخة الجلد [١٦٨]. في هذا السياق، من المعروف أن بعض المواد الحيوية تُظهر نشاطًا قويًا مضادًا للأكسدة ومضادًا للالتهابات، بما في ذلك الكولاجين، الغني بالعديد من الأحماض الأمينية (مثل الجليسين، والهيدروكسي برولين، والميثيونين) التي يمكنها احتجاز الجذور الحرة ومعادلتها للحد من تلف الخلايا [١٤٥]. في السنوات الأخيرة، درس الباحثون تركيبات الببتيدات المضادة للأكسدة الموجودة في الكولاجين بهدف استهداف استخلاص مكونات مضادة للأكسدة لتحضير مواد حيوية جديدة مضادة للأكسدة. على سبيل المثال، درس وو وزملاؤه قدرة هيدروليزات كولاجين جلد السلمون على إزالة ٢،٢-ثنائي فينيل-١-بيكرايل هيدرازيل، وجذور الهيدروكسيل، وأنواع الأكسجين التفاعلية داخل الخلايا في خلايا بطانة الوريد السري البشري [١٦٩]. بعد التنقية باستخدام كروماتوغرافيا الاستبعاد الحجمي، تم تحديد ببتيد ذي تسلسل جديد، Pro-Met-Arg-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Tyr-His-Tyr، والذي أظهر نشاطًا قويًا مضادًا للأكسدة باستخدام اختبار قدرة امتصاص جذور الأكسجين. بالإضافة إلى البوليمرات البروتينية، يمكن أن تعمل بوليمرات السكريات المتعددة أيضًا كعوامل مضادة للالتهابات ومضادة للأكسدة. في هذا السياق، قام فرناندو وزملاؤه... أظهرت الدراسات أن مركب HTT المعزول من الطحلب البني الصالح للأكل Sargassum maritima لا يثبط إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية في الخلايا الليفية الجلدية البشرية فحسب، بل يثبط أيضًا تنشيط بروتينات إشارات NF-κB وMAPK الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية UVB، ويخفض من مستويات السيتوكينات المحفزة للالتهاب (IL-1β، وIL-6، وIL-8، وIL-33، و170] (TNF-α]. وبشكل عام، أظهر هذا النظام قدرة عالية على مكافحة الشيخوخة من خلال التصدي لتدهور الكولاجين. ويمكن أيضًا تعديل المواد الحيوية التي لا تمتلك خصائص مضادة للالتهاب أو مضادة للأكسدة من خلال تعديلات هيكلية، وإضافة مضادات الأكسدة، والتحكم في ظروف تصنيعها، وإضافة مستخلصات طبيعية، مما يمنحها خصائص مضادة للشيخوخة.

تقليل التصبغ Reduction of pigmentation

يُعدّ فرط التصبغ، الذي يظهر سريريًا على شكل كلف وبقع مرتبطة بالتقدم في السن، أحد أهم مظاهر شيخوخة الجلد [١٧١]. يُعتبر إنزيم التيروزيناز، أحد الإنزيمات المشاركة في التصبغ، الإنزيم المركزي والمحدد لمعدل تخليق الميلانين. يلعب التيروزيناز دورًا حاسمًا في مسار استقلاب التيروزين من خلال تحفيز تحويل التيروزين إلى دوبامين أوكسيداز، الذي يُعزز إنتاج الميلانين. وبشكل أكثر تحديدًا، يؤدي النشاط المفرط للتيروزيناز إلى ترسب مفرط للميلانين، مما يُسبب بدوره فرط التصبغ [١٧٢]. بالإضافة إلى ذلك، يُمكن أن تُسبب الجذور الحرة الزائدة الناتجة عن الإجهاد التأكسدي تلفًا للخلايا الصبغية، مما يؤدي إلى إنتاج مفرط للميلانين وفرط التصبغ [١٤]. لذلك، لمواجهة فرط التصبغ الذي يحدث أثناء شيخوخة الجلد، تُعدّ المواد التي تُظهر خصائص مضادة للتيروزيناز ومضادة للأكسدة ضرورية.

يُعرف امتصاص الأدوية عبر الجلد بأنه عملية صعبة نظرًا لدور طبقة الحبل السري كحاجز وقائي. ولذلك، سعى الباحثون إلى تحسين كفاءة توصيل الأدوية عبر الجلد باستخدام مواد حيوية فعّالة [١٧٣]. على سبيل المثال، طوّر يان وزملاؤه إبرة دقيقة من حمض الهيالورونيك لتوصيل مثبط التيروزيناز غلابريدين، محملة بحمض الترانيكساميك المضاد لانحلال الفيبرين (الذي يتميز بخصائص تفتيح البشرة) ومشتق فيتامين سي المضاد للأكسدة (حمض ٣-O-إيثيل-L-أسكوربيك) [١٧٤]. ووجدوا أن نمو خلايا الورم الميلانيني وإنتاج الميلانين انخفضا بشكل مباشر في أسماك الزيبرا بعد استخدام الإبر الدقيقة من حمض الهيالورونيك. بالإضافة إلى ذلك، درس سبارافينا وزملاؤه تأثيرات الجمع بين حمض الهيالورونيك ومركب مضاد للأكسدة مضاد للشيخوخة يتكون من الفيتامينات والمعادن والأحماض الأمينية [١٧٥]. في تجربتهم السريرية، تلقت أربع متطوعات (تتراوح أعمارهن بين ٣٧ و٦٠ عامًا) أربع جلسات من العلاج الحيوي التجديدي على فترات ثلاثة أسابيع. تم حقن عدة حقن في الوجه (زوايا العينين والخدين)، والرقبة، ومؤخرة الرقبة، وظهر اليدين. ونتيجة لذلك، لوحظ تحسن ملحوظ سريريًا وإحصائيًا في نضارة البشرة وأعراض فرط التصبغ لدى المشاركين.

كما أظهرت دراسات حديثة أن بعض المواد الحيوية قادرة على تثبيط التصبغ دون الحاجة إلى أدوية إضافية. فعلى سبيل المثال، درس كيم وزملاؤه تأثيرات PDRNs على تكوين الميتوكوندريا، وتكوين الميلانين، وبروتينات النسيج الضام في المختبر [١٢٧]. ووجدوا أن PDRNs تثبط تكوين الميلانين عن طريق تقليل التعبير عن MITF ونشاط التيروزيناز، والبروتين المرتبط بالتيروزيناز ١، والبروتين المرتبط بالتيروزيناز ٢. وفي دراسة أخرى، درس تشين وزملاؤه تأثيرات الكيتوزان الطبيعي المستخلص من المأكولات البحرية على تخليق الميلانين ونقل الميلانوزومات [١٧٦]. وجد الباحثون أن الكيتوزان يقلل بشكل فعال من تكوين الميلانين القاعدي وتكوين الميلانين المحفز بهرمون ألفا-ميلانوسيت، وذلك عن طريق تثبيط التعبير عن البروتينات المرتبطة بتكوين الميلانين وكبح نشاط التيروزيناز. كما أكدت الدراسة التأثير المثبط للكيتوزان على تكوين الميلانين في الخلايا الميلانينية البشرية.

5.3.إصلاح حاجز الجلد Reparation of the skin barrier

يقع حاجز الجلد بشكل أساسي في الطبقة القرنية، التي تتكون من خلايا كيراتينية محاطة بأغشية دهنية بين خلوية متصلة بسدى القرنية. بالمقارنة مع حاجز الجلد لدى الشباب، يُظهر كبار السن تجددًا أبطأ للخلايا الكيراتينية، ونقصًا عامًا في الدهون الأساسية للبشرة (وخاصة الكوليسترول)، وانخفاضًا موضعيًا في الغشاء الدهني بين الخلايا في الطبقة القرنية، وانخفاضًا في إفراز الأجسام الصفائحية. في نهاية المطاف، ينتج عن ذلك حاجز جلدي أكثر عرضة للتلف، وأبطأ في الترميم، وأكثر تأثراً بالمؤثرات البيئية والإصابات، مما يزيد من حساسية الجلد وهشاشته [١٧٧]. لذا، يُعد تعزيز مقاومة الحاجز الجلدي ضرورياً لإبطاء الشيخوخة. تُظهر نتائج حديثة أنه من خلال استخدام مواد حيوية محددة، مثل هيدروليزات الكولاجين وCLHA، يمكن تعزيز وظيفة الحاجز الجلدي بفعالية لتحسين قدرات الجلد على الحماية والترميم الذاتي. يُعد هذا النهج لتحسين وظيفة الحاجز الجلدي بالغ الأهمية لدى كبار السن، وخاصةً الأفراد الذين يعانون من بشرة معرضة للتلف والجفاف والحساسية. على سبيل المثال، درس شيميزو وزملاؤه تأثيرات هيدروليزات الكولاجين الغذائية، بروليل-هيدروكسي بروليل (PO) وهيدروكسي بروليل-جليسين (OG)، على خلل وظيفة الحاجز الجلدي في فئران HR-1 عديمة الشعر [١٧٨]. أشارت نتائجهم إلى أن تناول زيت النخيل (PO) وزيت الزيتون (OG) أدى إلى انخفاض ملحوظ في فقدان الماء عبر البشرة (TEWL) وزيادة كبيرة في محتوى الماء في الطبقة القرنية (SC). تشير هذه النتائج إلى أن تناول زيت النخيل وزيت الزيتون قد يُحسّن وظيفة الحاجز الواقي للبشرة المتضررة. في دراسة أخرى، قام سوندارام وزملاؤه بتطبيق جرعة موحدة من حمض الهيالورونيك (HA) على سطح عينات من جلد بشري، وقاموا بتحليل محتوى الماء في كل من الطبقة القرنية والطبقة الخارجية للبشرة.

إلى جانب فقدان الماء عبر البشرة [١٧٩]، وجد الباحثون أن حمض الكلوروجينيك (CLHA) أظهر فوائد كبيرة في تقليل فقدان الماء عبر البشرة، والاحتفاظ بالماء داخل البشرة وإعادة توزيعه، والحفاظ على سلامة الجلد، وتحسين بنية ووظيفة حاجز الجلد. ومن المتوقع أن يوفر المزيد من البحث والتطوير للمكونات والمنتجات الوظيفية التي تستهدف حاجز الجلد سبلًا جديدة لتحسين صحة الجلد وتأخير الشيخوخة.

6 - حوامل الزرع للمواد الحيوية Implant carriers for biomaterials

يمكن استخدام حوامل زرع مختلفة لتوصيل المواد الحيوية في علاجات مكافحة شيخوخة الجلد. يوضح الجدول ١ الخصائص التركيبية والمزايا الرئيسية لهذه الحوامل.

الكريات المجهرية Microspheres

الكرات المجهرية، والمعروفة أيضًا باسم الحوامل المجهرية، هي دعامات قابلة للحقن. وهي تختلف عن الهيدروجيلات في أنها تسمح للخلايا بالالتصاق والنمو على أسطحها قبل حقنها في المنطقة المصابة. تتميز الكريات المجهرية بنسبة عالية بين مساحة سطحها وحجمها، مما يوفر مساحة كافية لنمو الخلايا. بالإضافة إلى ذلك، تساعد الفجوات بين الكريات المجهرية على تعزيز هجرة الخلايا وتكاثرها، وبالتالي تسريع تكوين أنسجة جديدة [١٨٠]. يتراوح قطر الكريات المجهرية عمومًا بين ١ و ١٠٠٠ ميكرومتر، ويُفضل أن يتراوح بين ٢٠ و ٢٠٠ ميكرومتر عند استخدامها في هندسة الأنسجة القابلة للحقن [١٩٩]. من الأمثلة على المواد الحيوية المرتبطة بالكرات المجهرية شائعة الاستخدام البوليمرات الطبيعية والاصطناعية القابلة للتحلل الحيوي [١٨١]. علاوة على ذلك، في السنوات الأخيرة، حظيت الكريات المجهرية الوظيفية باهتمام متزايد باعتبارها دعامات حقن مبتكرة لحشوات الجلد [٢٠٠، ٢٠١] نظرًا لسهولة تخصيصها وتصنيعها، ونتيجة لذلك، تحسنت كفاءة توصيل الخلايا والجزيئات النشطة بيولوجيًا بشكل ملحوظ (الشكل ٦أ و٦ب) [١٨٠، ١٩٩، ٢٠١]. المكونات الرئيسية لحشوات الجلد من الجيل الجديد (مثل SculptraVR) هي كريات PLLA المجهرية، التي تحفز تجديد الكولاجين الداخلي والخلايا الليفية الجلدية بعد الحقن، كما ذُكر سابقًا. تُعد هذه الحشوة فعالة في علاج التجاعيد أو الطيات العميقة، ويمكن الحفاظ على نتائجها

لمدة ١٨-٢٥ شهرًا (الشكل ٦ج و٦د) [٦٥، ١٨١، ٢٠٢]. في هذا السياق، أشار ليمبرل وآخرون... قام باحثون بتقييم رد فعل الجسم الغريب الناتج عن الحقن تحت الجلد لمادة نيو-فيل (حشو جلدي مُصاغ من كريات دقيقة من حمض البولي لاكتيك، ويُسوّق تحت اسم سكولبترا®) في منطقة راحة اليد للساعد البشري [٢٠٣]. أظهرت الملاحظات وجود كريات دقيقة من حمض البولي لاكتيك في الأنسجة الرخوة بعد أسبوعين من الحقن. وبحلول ثلاثة أشهر، كانت هذه الكريات الدقيقة مُحاطة بالخلايا البلعمية وعدد قليل من الخلايا الليمفاوية. وبعد ستة أشهر، أظهرت الكريات الدقيقة سطحًا مساميًا أو غير منتظم، وكانت مُحاطة بالخلايا البلعمية. وبحلول الشهر التاسع، اختفت كريات حمض البولي لاكتيك الدقيقة من الأنسجة. في دراسة أخرى، فحص غولدبيرغ وآخرون استجابة الأنسجة لمادة سكولبترا في آر، ووجدوا أن مستويات الكولاجين من النوع الأول والثالث قد زادت بشكل ملحوظ بعد ثلاثة وستة أشهر من الحقن؛ كما وُجد أن مستويات الكولاجين الطبيعية قد زادت بعد اثني عشر شهرًا [٢٠٤]. علاوة على ذلك، قام تشانغ وآخرون... استكشفت دراسة [١٨١] تأثيرات المواد البوليمرية المختلفة (أي الأوزان الجزيئية المختلفة، والتركيبات، والبنى البوليمرية، والتشكيلات) على تحللها الحيوي، والاستجابة الالتهابية، وخصائص تجديد الكولاجين. وقد أكدت دراسات تحلل حشوات الجلد في الأرانب أن هذه الحشوات الحرارية تتمتع بقابلية جيدة للتحلل الحيوي داخل الجسم وتجديد فعال للكولاجين. كما تبين أن الكولاجين المتكون حديثًا، وخاصة الكولاجين من النوع الأول، يوجد بشكل رئيسي حول الكريات المجهرية وداخل الكبسولات الليفية، بينما يوجد الكولاجين من النوع الثالث بشكل رئيسي خارج الكبسولات الليفية. علاوة على ذلك، تم الكشف عن ارتباط قوي بين معدل تحلل الكريات المجهرية واستجابة الجسم الغريب، حيث أدى معدل التحلل الأسرع إلى استجابة التهابية أسرع وأكثر حدة. ونتيجة لذلك، تتكون الكبسولات الليفية بسرعة أكبر، وبالتالي تصبح أقل فعالية في الحفاظ على حجم الأنسجة الرخوة

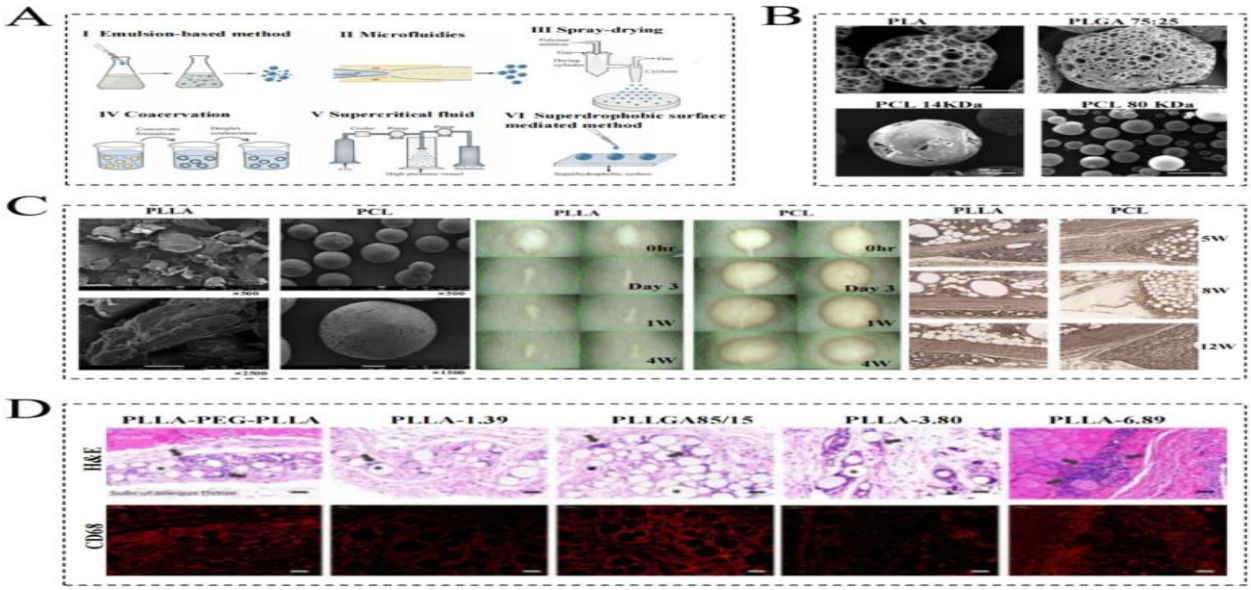


Fig. 6.Microspheres. (A) Schematic diagram of the preparation process of microspheres. Reprinted from Ref. [199] with permission from Keai Publishing ltd. (B) Comparison of the morphology between porous microspheres and non-porous microspheres. Reprinted from Ref. [180] with permission from MDPI. (C) Scanning electron microscopy images of PLLA and PCL microspheres, changes occurring in the dorsal skin of hairless mice after implantation of microspheres, and histological manifestations of type I collagen deposition observed after implantation. Reprinted from Ref. [202] with permission from Wiley. (D) Electron microscopy photos of PLLA microspheres of different sizes/hematoxylin and eosin staining and immunofluorescence staining of microspheres prepared from different biomaterials implanted in the dermis or subdermal tissue. Reprinted from Ref. [181] with permission from Oxford University Press. Abbreviations: PCL, polycaprolactone; PLLA, poly (L-lactic acid.(

٦,٢ .الإبر الدقيقة Microneedles

حظيت الإبر الدقيقة باهتمام واسع النطاق باعتبارها أنظمة جديدة وغير مؤلمة وغير جراحية وفعالة للغاية لإيصال الأدوية عبر الجلد (الشكل ٧أ) [٢٠٥، ٢٠٦]. على عكس العوامل الموضعية الأخرى، تخترق الإبر الدقيقة الجلد لتكوين قنوات دقيقة،

متجاوزةً بذلك حاجز الجلد الواقي. تُسهّل هذه العملية إيصال الأدوية بشكل مُوجّه إلى طبقتي البشرة والأدمة مع تقليل التفاعلات مع الأعصاب وتجنب إصابات الأوعية الدموية [١٨٣]. يُبسّط استخدام الإبر الدقيقة عملية الإدارة الذاتية للمستخدمين، ولأنها أقل توغلاً من الحقن التقليدية، فقد تُحسّن من التزام المريض بالعلاج [١٨٤]. من الناحية المورفولوجية، تتكون الإبر الدقيقة من خمسة أنواع رئيسية، وهي: المجوفة، والصلبة، والمُغلّفة، والهيدروجيلية، والإبر الدقيقة القابلة للذوبان [١٨٥]. تتميز الإبر الدقيقة القابلة للذوبان بسهولة إجراءات الإنتاج والاستخدام، وقدرتها العالية على تحميل الأدوية. بالإضافة إلى ذلك، فهي متوافقة حيوياً ولا تُثير أي مخاوف تتعلق بالسلامة. تذوب رأس الإبرة تمامًا في سائل أنسجة الجلد، مطلقةً الدواء في الوقت نفسه (الشكل ٧ب) [٢٠٧، ١٨٦]، مما يجعل الإبر الدقيقة الموجهة بالأدوية (DMNs) مناسبةً بشكل خاص للتطبيقات التجميلية. وقد أُجريت دراساتٌ عديدةٌ حول المواد المناسبة لتحضير هذه الإبر. فعلى سبيل المثال، استخدم ليف وزملاؤه الهيدروكربونات كمادة أساسية، ودمجوها مع العديد من المواد المتوافقة حيويًا الشائعة الاستخدام للتغلب على ضعف المتانة الميكانيكية للهيدروكربونات وحدها [٢٠٧]. إضافةً إلى ذلك، قاموا بفحص وتحضير رقعة DMN مرنة وقابلة للتكيف مع الجلد لتوصيل الكولاجين. كما أضافوا النياسيناميد إلى الإبر الدقيقة لتحقيق التأثير المزدوج المتمثل في عكس شيخوخة الجلد وعلاج الأمراض الجلدية. وفي دراسة أخرى، استخدم كانغ وزملاؤه مزيجًا من رقع DMN التقليدية وتركيبات الكريم لتوصيل الأدوية المغلفة بفعالية إلى الأدمة [٢٠٨].

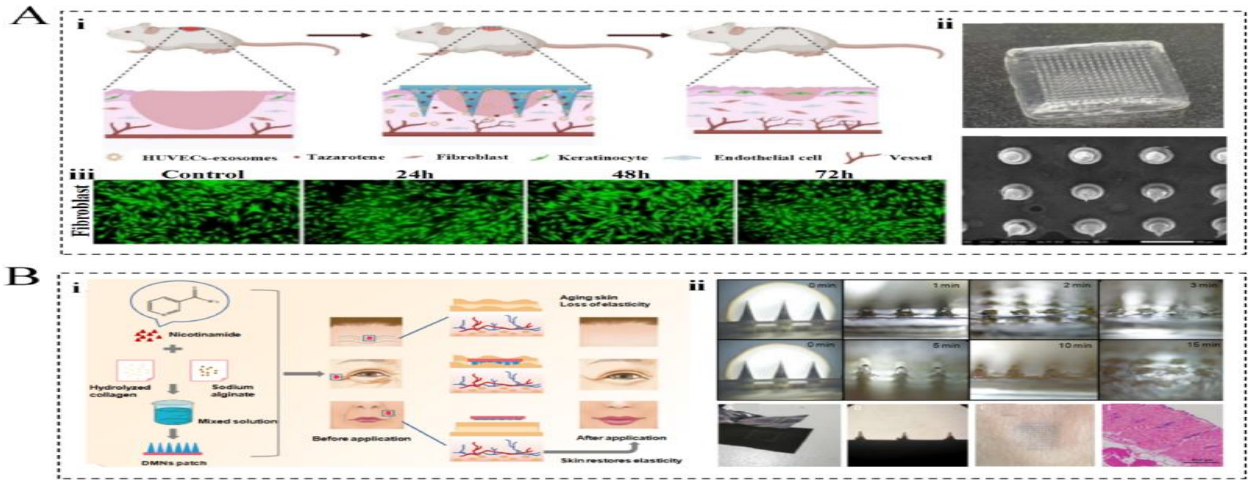


Fig. 7.Microneedles. (A) Microneedle patches loaded with exosomes. (i) Schematic diagram of implantation in mice. (ii) Extracellular matrix image of a microneedle patch. (iii) Fluorescent staining image of skin after implantation. Reprinted from Ref. [205] with permission from BMC. (B) A novel anti-aging microneedle. (i) Schematic diagram of microneedle for anti-aging therapies. (ii) Microneedle penetration and degradation ability. Reprinted from Ref. [207] with permission from Wile

٦,٣ .الهيدروجيلات Hydrogels :تتكون الهيدروجيلات من هياكل شبكية ثلاثية الأبعاد تحمل مجموعات محبة للماء (مثل NH2 وCOOH وOH)، والتي يمكنها امتصاص الماء والانتفاخ فيه. تتألف هذه الشبكات ثلاثية الأبعاد عادةً من سلاسل بوليمرية متشابكة، مثل تلك القائمة على التجمعات الغروية المتشابكة [١٨٧]. نظرًا لمحتواها العالي من الماء، وبنيتها المرنة، ومساميتها الممتازة، يمكن اعتبار الهيدروجيلات مشابهة للأنسجة الحية، إذ تتميز بقدرة جيدة على امتصاص الماء والاحتفاظ به، ومرونة عالية، وسمية منخفضة، وتوافق حيوي جيد، وقابلية تحلل بيولوجي مرغوبة. ونتيجة لذلك، يُعتقد أن للهيدروجيلات إمكانات هائلة للتطبيق في مجال تجديد أنسجة الجلد ومكافحة شيخوخة الجلد (الشكل ٨أ) [[٢٠٩]، [٢١٠]، [٢١١]، [٢١٢]]. على الرغم من أن الهيدروجيلات الطبيعية، مثل السليلوز والكيتوزان والكولاجين، متوافقة حيوياً ونشطة بيولوجياً وقابلة للتحلل الحيوي، إلا أنها تُظهر عموماً استقراراً ضعيفاً وقوة ميكانيكية منخفضة. علاوة على ذلك، ورغم أن هذه الهيدروجيلات الطبيعية آمنة بشكل عام، إلا أنها قد تُسبب الحساسية، مما يُشكل خطراً مناعياً [٢١٣]. تُحضّر الهيدروجيلات الاصطناعية من بوليمرات اصطناعية مثل PCL وPLA والهيدروكسي ألكانوات، مما يُكسبها استقراراً جيداً وقوة ميكانيكية عالية [٢١٤]. في المقابل، تُمثل البوليمرات شبه الاصطناعية فئة من المواد التي تجمع بين خصائص البوليمرات الطبيعية والاصطناعية من خلال التعديلات الكيميائية أو الدمج، كما هو الحال في الجيلاتين المُعدّل بالميثاكريلويل أو حمض الهيالورونيك المُعزز بالأكريلات. والجدير بالذكر أن هذه الهيدروجيلات شبه الاصطناعية أظهرت نتائج واعدة في التغلب على القيود الكامنة في كل من الهيدروجيلات الطبيعية والاصطناعية ضمن أنظمة زراعة الخلايا ثلاثية الأبعاد، مع محاكاة فعّالة للمصفوفة خارج الخلوية للأنسجة الحية [٢١٥]. لذا، أصبح الجمع بين البوليمرات الطبيعية والاصطناعية مثاليًا

لتحضير الهيدروجيلات شبه الاصطناعية. على سبيل المثال، يُعد جيلاتين ميثاكريلويل (GelMA) هيدروجيلًا شبه اصطناعي يُحضّر بتفاعل الأمينات النشطة ومجموعات الهيدروكسيل في الجيلاتين مع أنهيدريد الميثاكريليك (MAA). ومن خلال ضبط كمية MAA، يُمكن التحكم في درجة التوظيف الوظيفي (DoF) لـ GelMA، مما يؤثر بدوره على خصائصه [٢١٦]. إضافةً إلى ذلك، حضّر الباحثون مؤخرًا هيدروجيلات من بوليمرات بارزة في مجال مكافحة الشيخوخة. فعلى سبيل المثال، قام بوستو وزملاؤه بتحميل مستخلصات أوراق الزيتون الغنية ببوليفينولات الزيتون في أغشية هيدروجيل من صمغ الجيلان/ألجينات الصوديوم، وأجروا توصيفًا فيزيائيًا وكيميائيًا شاملًا للهيدروجيلات المركبة الناتجة [١٢٠]. كما قيّم الباحثون توصيل البوليفينولات الموجودة في الزيتون إلى الجلد عبر غشاء الهيدروجيل، ووجدوا أن إضافة مستخلصات أوراق الزيتون الأوروبي (Olea europaea L.) إلى الهيدروجيل لم تُسهم فقط في تقليل تلف الجلد الناتج عن التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UVA)، بل حفّزت أيضًا إنتاج بروتينات المصفوفة خارج الخلوية (ECM) وساعدت في استعادة الشكل الطبيعي للخلايا الليفية. وفي دراسة أخرى، صمّم سروكا وزملاؤه هيدروجيلًا قائمًا على الكيتوزان يحتوي على مستخلصات ثمار التوت البري (Vaccinium myrtillus)، وأثبتوا خصائصه المضادة للأكسدة، والمضادة للهيالورونيداز، والمضادة للتيروزيناز [١١٠]. وبالتالي، أشارت نتائجهم إلى احتفاظ الكيتوزان بخصائصه المضادة للأكسدة، بينما أظهرت مستخلصات التوت البري فعالية مماثلة في مكافحة الشيخوخة لتلك المُستمدة من تركيباته الموضعية. إضافةً إلى ذلك، أنتج سيلفا وزملاؤه هيدروجيلًا هجينًا جديدًا من الألجينات الممزوج بالإيلاستين من أربطة رقبة الأبقار، ووُصفت خصائصه، ووجدوا أنه يُعزز إنتاج الخلايا الليفية الجلدية [٢١٧]. طُوِّر هيدروجيل جديد من الكولاجين المُعاد تركيبه والمُرتبط بروابط متقاطعة باستخدام كلوريد رباعي (هيدروكسي ميثيل) فوسفين (THPC) لتجديد البشرة. بالمقارنة مع عوامل الربط المتقاطع التقليدية، يُحقق THPC ربطًا متقاطعًا فعالًا بتركيزات منخفضة لتشكيل هيدروجيل يتمتع بقوة ميكانيكية عالية وثبات. يتميز هذا الهيدروجيل بتوافقه الحيوي، ويُعزز تكاثر الخلايا وهجرتها، ويُحسّن بشكل ملحوظ كثافة ومرونة الأدمة في جلد الفئران المُتضرر من أشعة الشمس، ويُقلل من فقدان الماء، ويُحسّن نشاط إنزيم سوبر أكسيد ديسميوتاز (SOD)، كما يتمتع بخصائص مضادة للتكلس (الشكل ٨ب) [٢١٨].

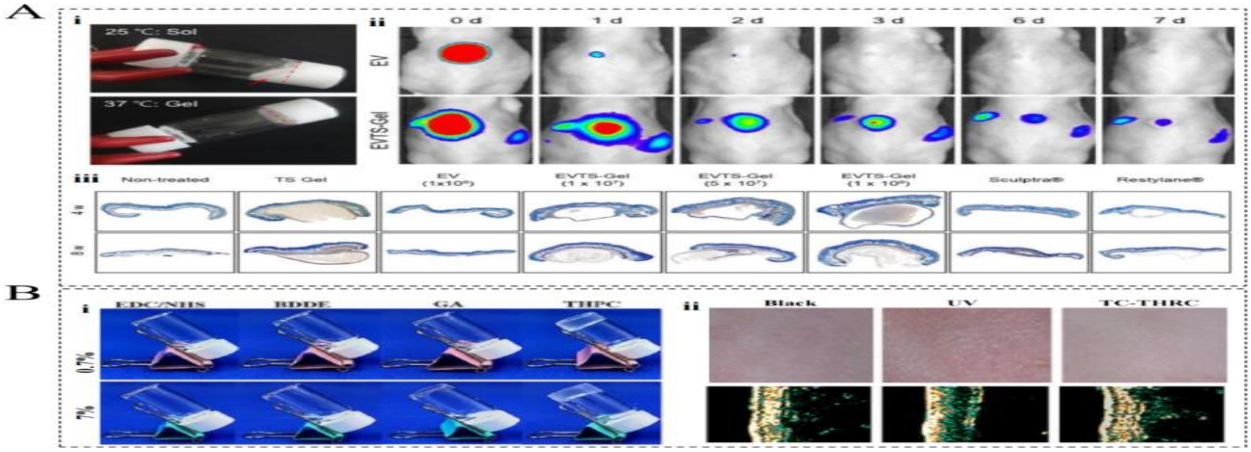
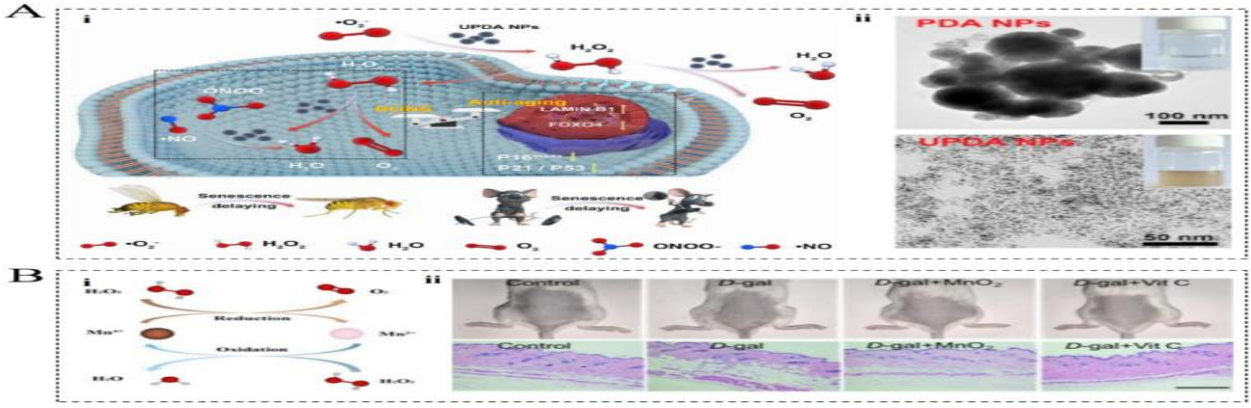


Fig. 8 Hydrogels. (A) A stem cell-derived extracellular matrix injectable hydrogel for collagen production in the dermis. (i) Sol-gel transition images. (ii) Distribution of extracellular vesicles in untreated and hydrogel-treated mice. (iii) Effect of collagen production in mice in vivo. Reprinted from Ref. [211] with permission from ACS Publications. (B) Highly bioactive THPCcross-linked recombinant collagen hydrogel implant significantly improves skin quality after photoaging. (i) Degree of cross-linking. (ii) Skin microscopy and ultrasonic skin imaging after implantation in mice. Reprinted from Ref. [218] with permission from Elsevier. Abbreviations: Sol, solute; Gel, gelation; EV, extracellular vesicle; TS, thermosensitive; BDDE, 1,4-butanediol diglycidyl ether; EDC, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide; GA, glutaraldehyde NHS,N-Hydroxysuccinimide; PEG, Polyethylene glycol; TC-THPC,THPC-crosslinked triplehelical recombinant collagen.

6.4. الجسيمات النانوية Nanoparticles: تُصنف الجسيمات النانوية على أنها مواد جسيمية يقل حجمها عن ١٠٠ نانومتر [١٨٩]. ومن المعروف أنها تتميز بنسب سطح إلى حجم عالية للغاية، بالإضافة إلى مجموعات وظيفية محددة يمكنها ربط مركبات أخرى بأسطحها أو تحقيق تفاعلات موجهة مع الأنظمة البيولوجية (الشكل ٩أ، ٩ب) [٢١٩، ١٩٠، ٢٢٠]. على سبيل المثال، تُعد عديدات السكاريد الطبيعية موادًا مثالية للجسيمات النانوية لاستخدامها في أنظمة توصيل الأدوية أو

البروتينات [٢٢١]، كما يحظى الجيلاتين (ناتج تحلل الكولاجين) والألبومين باهتمام واسع النطاق [٢٢٢]. علاوة على ذلك، لاحظ شنايدر وليم حماية من الأشعة فوق البنفسجية إلى جانب تأثير تفتيح البشرة في حالة جسيمات أكسيد الزنك النانوية المغلفة بالكيتوزان [٢٢٣]، بينما أفاد أديتيا وآخرون أن جسيمات أكسيد الزنك النانوية المغلفة بالببتيدات تُظهر نشاطًا فعالًا مضادًا للالتهابات [٢٢٤]. فيما يتعلق بتوصيل الأدوية، تُعدّ الجسيمات النانوية مرغوبة للغاية نظرًا لمساحة سطحها النوعية الكبيرة وأحجامها القابلة للتعديل، مما يوفر مساحة تلامس أكبر مع خلايا الجلد لضمان توصيل الدواء بفعالية [١٩١]. كما تتميز الجسيمات النانوية بخصائص اختراق ممتازة للجلد نظرًا لصغر حجمها وسهولة اختراقها لحاجز الجلد، وقدرتها على توصيل مضادات الأكسدة مباشرةً إلى الطبقات العميقة من الجلد. يمكن لهذا التوصيل المُوجّه أن يُحسّن بشكل كبير امتصاص مضادات الأكسدة واستخدامها، ويعزز تأثيراتها على الجلد [١٩٢]. علاوة على ذلك، تُشكّل الجسيمات النانوية غشاءً واقيًا يُغلّف مضاد الأكسدة، وبالتالي يحميه من العوامل البيئية (مثل التفاعل مع الأكسجين) ويضمن عدم فقدانه لفعاليته أثناء النقل [٢٢٥]. كمثال محدد، أجرت فيليبي وآخرون تجربة سريرية... استندت الدراسة إلى تغليف المركبات الفعالة (مثل الإنزيم المساعد Q10، بالميتات الريتينيل، أسيتات التوكوفيرول، ومزيج من زيوت بذور العنب والكتان) في جسيمات نانوية لتقييم سلامتها وفعاليتها [٢٢٦]. وقد أظهرت النتائج، من حيث السلامة، أن الجسيمات النانوية لم تُسبب تهيجًا للجلد، أو سمية خلوية، أو إجهادًا تأكسديًا، كما أن تعريضها للأشعة فوق البنفسجية UVA لم يُؤدِّ إلى حساسية ضوئية. أما من حيث الفعالية، فقد أظهرت العينات انخفاضًا ملحوظًا في درجة التجاعيد بعد ٢١ يومًا من استخدام الجسيمات النانوية مقارنةً بالمجموعة الضابطة، مما يُبرز الإمكانات الممتازة لهذا النظام في التطبيقات العملية.



.Fig. 9

Nanoparticles. (A) Dopamine nanoparticles for anti-aging treatment. (i) Schematic representation of a nanoparticle antioxidant and anti-aging cells. (ii) Transmission electron microscopy images of PDA NPs and UPDA NPs. Reprinted from Ref. [190] with permission from Elsevier. (B) A manganese dioxide nanoparticle promotes skin anti-aging. (i) Schematic diagram of the reaction process of MnO2 NPs with H2O2. (ii) MnO2 NPs scavenge ROS in vivo in senescent mice and Masson's trichrome staining. Reprinted from Ref. [220] with permission from Wiley. .Abbreviations: D-gal, D-galactose

٦,٥ .الألياف النانوية Nanofibers: تُعدّ الألياف النانوية من المواد النانوية المرغوبة بشدة لما تتمتع به من خصائص متميزة، مثل نسبة مساحة السطح إلى الحجم الكبيرة، وإمكانية تعديل سطحها، ومسامياتها القابلة للضبط، وتنوع موادها، وخصائصها الميكانيكية الممتازة [١٩٣]، مما يجعلها مثالية للعديد من التطبيقات الطبية الحيوية. فعلى سبيل المثال، لتعزيز نمو أنسجة الجلد، توفر سقالات الألياف النانوية العديد من الخصائص التي تحتاجها الخلايا لتجديد الأنسجة والإطلاق المستدام للأدوية أو عوامل النمو، مثل المسامية العالية [١٩٤، ١٩٥]. إضافةً إلى ذلك، تسمح مساحة السطح الكبيرة للألياف النانوية بتلامسها مع عدد أكبر من الخلايا لتعزيز نمو الأنسجة [١٩٦]. علاوة على ذلك، تسمح طبيعتها القابلة للتحلل الحيوي بتحللها وامتصاصها تدريجيًا من قِبل الجسم دون التسبب في أي ضرر، بينما يضمن توافقها الحيوي الممتاز عدم حدوث تفاعلات مناعية في الغالب [١٩٧]. من حيث الخصائص الميكانيكية، تتحمل هذه الألياف القوى والضغوط العالية المصاحبة للبثق الميكانيكي، مما يجعلها مثالية كمواد داعمة [١٩٨]. وبحسب الاستخدام المقصود للألياف، يمكن استخدام مواد بوليمرية مختلفة، مثل حمض البولي لاكتيك (PLA)، الذي يمكن استخدامه بمفرده أو مع بوليمرات أخرى لإنتاج بوليمرات مشتركة. ونظرًا لقابليته الممتازة للتحلل الحيوي وتوافقه الحيوي، يُستخدم حمض البولي لاكتيك على نطاق واسع في تحضير مواد الألياف في المجال الطبي الحيوي [٢٢٧]. ولزيادة تحسين استقرار حمض البولي لاكتيك وأدائه في إطلاق الدواء بشكل مستدام، بهدف تقليل الجرعة المطلوبة، تم تطوير العديد من البوليمرات المشتركة لحمض البولي لاكتيك، بما في ذلك بولي

(L-بروبيليدين-كو-D،L-بروبيليدين) وبولي (حمض اللاكتيك-كو-حمض ألفا-جليكوليك)، لتحضير ألياف نانوية مغزولة كهربائيًا [٢٢٧]. وفي التطورات اللاحقة، تم تحميل الألياف النانوية القائمة على المواد الحيوية بمضادات أكسدة أخرى لمكافحة الإجهاد التأكسدي والحد من ظهور علامات شيخوخة الجلد. على سبيل المثال، قام سوميا وآخرون... أُضيفت الحلبة إلى ألياف نانوية من بروتين الحرير، ووُجد أن زيادة تركيز الحلبة يؤدي إلى تعزيز خصائصها المضادة للأكسدة [٢٢٨]. وفي دراسة أخرى، أضاف بيريشيه وزملاؤه مادة HC، وهي منتج ثانوي من جلد البقر، إلى زيت الزنجبيل العطري، وأنتجوا أليافًا نانوية نشطة بيولوجيًا باستخدام الغزل الكهروستاتيكي [٢٢٩]. وأظهروا أن النشاط المضاد للأكسدة للألياف النانوية المُحمّلة قد تحسّن بشكل ملحوظ مقارنةً بمادة HC الأصلية.

٧ .دمج مواد أخرى مضادة للشيخوخة Incorporation of other anti-aging substances

يمكن دمج مواد أخرى في علاجات مكافحة شيخوخة الجلد. يعرض الجدول ٢ مقارنة بين مزايا وعيوب مختلف المواد المضادة للشيخوخة ودمجها مع المواد الحيوية.

٧,١ .الخلايا الجذعية Stem cells :تُسهّل الخلايا الجذعية تجديد الأنسجة والأعضاء المتقدمة في السن عن طريق استبدال الخلايا الهرمة أو التالفة بخلايا حية. علاوة على ذلك، تُمارس هذه الخلايا تأثيرات مضادة للالتهاب ومضادة للاستماتة من خلال إفراز عوامل النمو والسيتوكينات، التي تعمل بطريقة نظيرة في الموقع العلاجي المستهدف [٢٣٠]. في هذا السياق، أثبت تاوب وزملاؤه مؤخرًا أن خلايا جذعية محددة موجودة في بصيلات الشعر قادرة على إنتاج خلايا جديدة مُكوِّنة للكيراتين عند تنشيطها بواسطة ببتيدات الديفينسين التي تُفرز أثناء تلف العدلات، مما يُبرز إمكاناتها كنهج علاجي جديد لتجديد البشرة [٢٣٠]. بالإضافة إلى ذلك، وجد تشونغ وزملاؤه أن الخلايا الجذعية الجلدية متعددة القدرات قد تُحفز إفراز وتخليق الكولاجين أو الإيلاستين بواسطة الخلايا الليفية من خلال تنشيط مسارات إشارات P38/MAPK و] ٢٤٧TGF-β/Smad .[ونتيجة لذلك، يتم تعزيز نمو المصفوفة خارج الخلوية، مما يُزيل التجاعيد ويُحسّن مرونة الجلد.على الرغم من أن العلاج بالخلايا الجذعية يُبشّر بآفاق واعدة وإمكانات تطبيقية كبيرة، إلا أنه يواجه قيودًا في الممارسة السريرية نظرًا لضعف بقاء الخلايا المزروعة وتمايزها [٢٣١]. إضافةً إلى ذلك، يُساهم تعقيد تحديد مصدر الخلايا الأنسب، والحفاظ على سلامة الخلايا، والتعامل مع الفروقات السريرية الدقيقة في معالجة الخلايا الجذعية، وتوضيح أدوارها المحددة في سيناريوهات سريرية مُحددة، في التحديات المرتبطة بتطبيق العلاج بالخلايا الجذعية [٢٣٢]. لذا، يُعدّ تطوير المواد المركبة ذا أهمية بالغة. فعلى سبيل المثال، يُمكن للمواد الحيوية محاكاة البيئة الدقيقة داخل الجسم الحي من خلال تفاعلات الخلية مع الركيزة، مع توفير وسائل جديدة لتنظيم الخلايا الجذعية، وتوفير مواقع التصاق لها للحفاظ على قوتها وخصائصها. كما أشارت التقارير إلى أن المواد الحيوية تُوفّر ركائز لالتصاق الخلايا وتكاثرها وتمايزها الوظيفي وهجرتها [٢٤٨]. في هذا السياق، قام نواكي وآخرون... قام الباحثون بحقن نموذج فأر بخلايا جذعية مشتقة من الأنسجة الدهنية (ADSCs) مع حمض الهيالورونيك (HA)، أو مع كولاجين السمك، مع استخدام الكولاجين وحده وحمض الهيالورونيك وحده للمقارنة [٢٤٩]. ووجدوا أن الفئران التي زُرعت فيها خلايا ADSCs أظهرت تأثيرات حشو أعلى وفترات علاج أطول من تلك التي لوحظت في مجموعات التحكم. ولم تُلاحظ أي استجابة التهابية في أي من المجموعات، مما يؤكد سلامة وفعالية مواد الحشو المُصنعة من حمض الهيالورونيك وخلايا ADSCs. درس ألتمان وزملاؤه إمكانية استخدام خلايا ADSCs البشرية مع حمض الهيالورونيك المستقر غير الحيواني كحشو جديد قابل للحقن للأنسجة الرخوة [٢٣٣]. وأظهرت دراستهم أن دمج هذه الخلايا الجذعية مع حمض الهيالورونيك رفع بشكل ملحوظ من مستوى التعبير عن mRNA للكولاجين الأولي ١ و٢ في نموذج فأر مصاب بالشيخوخة الضوئية في الغدة الزعترية. علاوة على ذلك، كشف التصوير بالرنين المغناطيسي أنه بعد ثلاثة أسابيع، وفرت الحشوة المكونة من الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية وحمض الهيالورونيك غير الحيواني المستقر زيادة ثابتة ودائمة في الحجم، مصحوبة بتكوين شبكة ليفية وعائية منظمة. وقد أدت هذه النتيجة إلى فرضية مفادها أن حقن هذا المزيج قد يزيل تجاعيد الجلد الناتجة عن التعرض للضوء لدى البشر.

الإكسوسومات Exosomes :تنتج الخلايا الليفية المتقدمة في السن كميات أكبر من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وإنزيمات الماتريكس المعدنية (MMPs)، مما يؤدي في النهاية إلى شيخوخة الجلد. ومع ذلك، يمكن للإكسوسومات تنشيط مسارات إشارات MAPK وAKT وSTAT3 وERK1/2 لتعزيز تكاثر الخلايا الليفية وهجرتها، وفي الوقت نفسه عكس الشيخوخة الناتجة عن الأشعة فوق البنفسجية UVB] 234]. إضافةً إلى ذلك، يمكن للإكسوسومات تقليل التعبير عن إنزيمات الماتريكس المعدنية (MMPs) وزيادة إنتاج الكولاجين والإيلاستين [٢٣٥]. على الرغم من هذه التطورات في هذا المجال، لا تزال هناك تحديات عديدة فيما يتعلق بتطبيق علاج الإكسوسومات في البيئة السريرية. على سبيل المثال، يُعد عزل الإكسوسومات وتنقيها وإنتاجها على نطاق واسع مكلفًا، وكذلك نقلها وتخزينها، والذي يجب أن يتم في درجة حرارة منخفضة تبلغ -٨٠ درجة مئوية [٢٣٦]. علاوة على ذلك، يمكن إزالة الإكسوسومات بسرعة من الدورة الدموية، كما أنها لا تُحتفظ بها

جيدًا أثناء الإصابات، مما يحد من فعاليتها العلاجية [٢٣٧]. تتميز الإكسوسومات أيضًا بقدرة محدودة على الاختراق والامتصاص في الطبقة القرنية [٢٣٨]؛ ومن المتوقع أن يساهم إدخال تقنيات الهندسة الحيوية في العلاجات القائمة على الإكسوسومات في حل هذه المشكلات العملية. في السنوات الأخيرة، حظي دمج العلاجات القائمة على الإكسوسومات مع المواد الحيوية باهتمام بحثي متزايد، وقد هدفت هذه الدراسات إلى زيادة كفاءة التوصيل وإنتاج أنظمة علاجية بطيئة الإطلاق، مما قد يؤدي في نهاية المطاف إلى تعظيم الوظيفة العلاجية لهياكل الإكسوسومات من خلال زيادة متانتها واستقرارها [٢٥٠]. في هذا السياق، استقطبت الهيدروجيلات اهتمامًا كبيرًا نظرًا لخصائصها متعددة الوظائف المرغوبة، كما نوقش سابقًا [٢٥١، ٢٥٢]. على سبيل المثال، درس نوشابادي وزملاؤه هيدروجيلات الكيتوزان-الجلسرين المحملة بالإكسوسومات كهياكل فعالة لضمادات الجروح الجلدية وتجديد أنسجة الجلد [٢٥٣]. ووجدوا أن هذا الدمج قد حسّن بشكل ملحوظ التوافق الحيوي للإكسوسومات، مما يوفر دليلًا قويًا على تطوير علاجات مبتكرة تعتمد على الإكسوسومات والمواد الحيوية. في دراسة مماثلة، قام ليو وزملاؤه بدمج الحويصلات الخارجية المشتقة من الخلايا الجذعية الدهنية مع حمض الهيالورونيك، وطبقوا هذا المركب على التئام الجروح الجلدية الحادة في الفئران العارية [٢٥٤]. ووجدوا أن هذا المركب عزز بشكل ملحوظ نشاط الخلايا الليفية، وإعادة تكوين الظهارة، وتكوين الأوعية الدموية أثناء التئام الجروح، مما يشير إلى دوره في تعزيز تجديد الكولاجين والحد من ظهور التجاعيد في الجلد المتقدم في السن.

عوامل النمو Growth factors :تتفاعل عوامل النمو مع مستقبلات محددة على سطح الخلية وتتآزر مع البروتينات لأداء وظائف فسيولوجية تحافظ على صحة الجلد، حيث يلعب انخفاض مستويات عوامل النمو دورًا حاسمًا في شيخوخة الجلد [٢٣٩]. وقد أظهرت بعض الدراسات تشابهًا ملحوظًا بين عمليات الأكسدة التي تُسرّع شيخوخة الجلد وتلك التي تُؤخر التئام الجروح [٢٥٥]. في كلتا الحالتين، تتعرض آليات إصلاح الجلد لضغط كبير (مثل انخفاض إنتاج عوامل النمو)، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات الكولاجين والإيلاستين، بالإضافة إلى انخفاض في تجديد المصفوفة خارج الخلوية [٢٤٠]. في الآونة الأخيرة، أظهرت العديد من الدراسات السريرية التي أُجريت باستخدام وسط مُكيَّف من الخلايا الليفية البشرية أنه عند تطبيق عوامل النمو الطبيعية والمتوازنة فسيولوجيًا موضعيًا على الجلد السليم، فإنها قادرة على عكس كل من العلامات الداخلية والخارجية لشيخوخة الجلد [٢٤١]. على سبيل المثال، أظهرت تجربة سريرية أجراها نوتون وآخرون... أظهرت الدراسات أن عوامل النمو قادرة على تثبيط أو عكس عملية الشيخوخة الخلوية، بالإضافة إلى تحفيز تجديد المصفوفة خارج الخلوية وتعزيز وظيفة حاجز الجلد [٢٣٩]. ومع ذلك، فإن تطبيقها سريريًا محدود للغاية بسبب مشاكل تتعلق بسلامتها وفعاليتها من حيث التكلفة. فعلى سبيل المثال، تُستخدم عوامل النمو بمستويات أعلى من المستوى الفيزيولوجي دون دمج أنظمة توصيل مُحسَّنة [٢٤٢]. يمكن لأنظمة التوصيل المُحسَّنة هذه تعزيز الفعالية العلاجية لعوامل النمو من خلال التحكم في معدل إطلاقها وتنظيم خصائصها الكيميائية والفيزيائية، مما يُحسِّن في نهاية المطاف استقرارها ونشاطها الحيوي في الجسم ويقلل من حدوث الآثار الجانبية [٢٤٣]. في الوقت نفسه، يسمح نظام التوصيل المُحسَّن بتوصيل عوامل النمو بشكل أكثر دقة إلى مناطق الأنسجة المُحددة التي تحتاجها، متجنبًا التوزيع غير المُحدد للدواء في الجسم، مما يُحسِّن الفعالية العلاجية ويقلل الجرعة المطلوبة [٢٤٣]. لذلك، أصبح دمج عوامل النمو مع المواد الحيوية لتوفير أنظمة توصيل مُحسَّنة محورًا جديدًا للباحثين. وبشكل أكثر تحديدًا، عند دمج عوامل النمو مع المصفوفة خارج الخلوية، تُطلق هذه المصفوفة جزيئات إشارات عوامل النمو في المواقع المطلوبة وبمعدلات حركية مختلفة تبعًا لظروف الخلية [٢٥٦]. إضافةً إلى ذلك، تُعدّل المركبات الجزيئية المتكونة بين عوامل النمو ومكونات المصفوفة خارج الخلوية إشارات مستقبلات عوامل النمو [٢٥٧]. على سبيل المثال، أظهرت دراسات حديثة أن جليكوزامينوجليكان يُمكنه تعديل نشاط بروتينات أخرى (مثل عوامل النمو والسيتوكينات) من خلال العمل كعامل مساعد أو الحد من توافرها الحيوي [٢٥٨]. قيّم لي وزملاؤه التأثير المضاد للتجاعيد لمستحضر يحتوي على مصل حمض الهيالورونيك وعامل نمو بشري على التجاعيد حول العينين (أقدام الغراب)، وأظهروا انخفاضًا ملحوظًا في التجاعيد بعد العلاج [٢٥٩]. قارن الباحثون بين إسفنجة الكولاجين المتشابكة بالكيتوزان (CCCS) وإسفنجة الكولاجين العادية، وعند دمجها مع عامل نمو الخلايا الليفية الحمضي البشري المؤتلف، أظهروا أن النظام القائم على CCCS يُنتج كميات أكبر من TGF-β1 والكولاجين بسرعة لتعزيز تجديد أنسجة الجلد [٢٦٠.]

مضادات الأكسدة Antioxidants: من المعروف أن الإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) يُسهم بشكل كبير في شيخوخة الخلايا، وموتها المبرمج، ونخرها. خلال هذه العمليات، تتضخم الخلايا المتضررة وتُظهر علامات مرتبطة بالشيخوخة، مثل التيلوميراز، وبيتا-جالاكتوزيداز القلوي، وبروتين الصدمة الحرارية ٧٠ كيلو دالتون، ومثبط كينازات السيكلين المعتمدة p16٢) A)، وبروتين الورم P53] 261]. تلعب مضادات الأكسدة دورًا محوريًا في مكافحة هذه العملية عن طريق إبطاء أو إيقاف أكسدة المواد الخلوية، وقد وُجد حتى الآن أن العديد من المركبات الطبيعية، مثل الأعشاب والتوابل والمستخلصات الفينولية، تُظهر نشاطًا مضادًا للأكسدة ملحوظًا. تشمل هذه المركبات حمض الغاليك، والكاتيكينات،

والأوجينول، ومكونات البوليفينول المختلفة الموجودة في مستخلصات الشاي الأخضر، مثل EGCG. بالإضافة إلى ذلك، تُظهر مستخلصات الفاكهة التي تحتوي على حمض الأسكوربيك (فيتامين ج)، وألفا توكوفيرول (فيتامين هـ)، وبيتا كاروتين تأثيرات قوية مضادة للأكسدة [٢٤٥]. لذا، قد يُوفر استخدام هذه المضادات الطبيعية للأكسدة استراتيجيات وطرائق جديدة لإبطاء عملية الشيخوخة، والحد من تلف الخلايا، وتعزيز صحتها. مع ذلك، تُظهر العديد من مضادات الأكسدة استقرارًا ضعيفًا، مما يُعيق استخدامها ويُقلل من آثارها العلاجية [٢٤٥]. ولمنع تلف مضادات الأكسدة فيزيائيًا وكيميائيًا، تم مؤخرًا دمجها مع مواد حيوية صلبة أو شبه صلبة [٢٤٦]. لا تقتصر وظيفة المواد الحيوية على التفاعل مع مضادات الأكسدة لتعزيز تأثيراتها المضادة للأكسدة فحسب، بل تعمل هذه المواد أيضًا على تحسين اختراق مضادات الأكسدة واستقرارها في الجلد، بالإضافة إلى تسهيل إطلاقها وامتصاصها [٢٤٦]. على سبيل المثال، قام يانغ وزملاؤه بدمج الكركمين مع مواد حيوية حريرية، وأظهروا أن التفاعلات بين الخلايا الجذعية و أظهرت دراسة أن الكركمين المُعرَّض للسطح يثبط بشكل ملحوظ شيخوخة الخلايا [٢٦٢]. وقد تأكد هذا التأثير المثبط من خلال انخفاض التعبير الجيني لـ p16 وP53، وانخفاض تلوين β-gal، مما يشير إلى أن المواد الحيوية الحريرية المُعدَّلة بالفلافين تفتح آفاقًا جديدة للعديد من تطبيقات الخلايا الجذعية وتجديد الأنسجة. وفي دراسة أخرى، وجد تاسكان وزملاؤه أن هلامات حمض الهيالورونيك التي تحتوي على مضادات الأكسدة (٢% حمض الهيالورونيك، ١% مضاد أكسدة، أو إنزيم Q10 المساعد، أو فيتامين E، و٥% بنزوكايين) أنتجت أعدادًا أكبر من الخلايا الليفية، بالإضافة إلى مستويات أعلى من الكولاجين من النوع الأول والثالث [٢٦٣]. علاوة على ذلك، قام لو وزملاؤه بدمج ثلاثة مضادات أكسدة متنوعة كيميائيًا، وهي فيتامين C، وEGCG، والكركمين، في بروتينات الحرير، وحفظوها في محلول ملحي مُخفَّف بالفوسفات عند درجة حموضة ٧,٤ [٢٦٤]. ووجدوا أن التفاعلات القوية بين بروتينات الحرير ومضادات الأكسدة تُحدث تأثيرًا مُثبِّطًا كبيرًا على مضادات الأكسدة. علاوة على ذلك، أجرت ستودزينسكا-سروكا وآخرون دراسة سريرية لتقييم فعالية محاليل حمض الهيالورونيك القابلة للحقن ومركبات مضادات الأكسدة (المعادن والفيتامينات والأحماض الأمينية) في علاج شيخوخة الجلد والشيخوخة الضوئية [١١٠]. وقد لوحظت تحسينات ذات دلالة سريرية وإحصائية من حيث فعالية مكافحة الشيخوخة، ونضارة البشرة، ومعايير قياس محيط الوجه، ومستويات ترطيب البشرة العميقة، والتصبغ.

٨. الآفاق والعمل المستقبلي Prospects and future work

لخصت هذه المراجعة الآليات المرتبطة بشيخوخة الجلد، وحللت العديد من البوليمرات الطبيعية والاصطناعية، بالإضافة إلى المواد الحيوية غير العضوية، لتحديد تأثيراتها البيولوجية، وآليات عملها المحتملة، واستراتيجيات تطبيقها، وتطبيقاتها المحتملة في مجال مكافحة شيخوخة الجلد. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات عديدة في تطبيق المواد الحيوية في هذا المجال، والتي يمكن تصنيفها بشكل عام إلى جوانب بيولوجية، وتقنية، واقتصادية، وجوانب تتعلق بتطوير المنتجات والتنظيم. يجب أن تتكامل المواد الحيوية بشكل كامل مع أنسجة الجسم البشري لتجنب أي رفض مناعي محتمل. كما يجب أن تكون نشطة بيولوجيًا وقادرة على تحفيز نمو الخلايا وتمايزها، وعلى إحداث تأثيرات بيولوجية محددة [٢٦٥]. أما فيما يتعلق بالتحديات التقنية، فتتبع هذه التحديات بشكل أساسي من تزايد متطلبات أداء المواد الحيوية، مثل تحسين التوافق الحيوي، والنشاط الحيوي، والمتانة، وقابلية التحلل. وتُعد تقنية معالجة وتصنيع المواد الحيوية تحديًا رئيسيًا أيضًا، حيث يجب أن يلبي شكل المادة وحجمها وبنيتها احتياجات أي تطبيق طبي محدد [٢٦٦]. علاوة على ذلك، تتبع التحديات الاقتصادية أساسًا من التكاليف الباهظة المرتبطة بالمواد الحيوية نفسها، مما يحد من استخدامها على نطاق واسع في الممارسة السريرية [٢٦٧]. كما أن تحديات تطوير المنتجات والتحديات التنظيمية تتمثل في ضرورة التزام تطوير وتطبيق المواد الحيوية بإطار تنظيمي صارم، يشمل اختيار المواد الخام، ومراقبة عملية الإنتاج، واختبار المنتج النهائي وتقييمه، ورصد الآثار الجانبية المحتملة [٢٦٨]. وتجدر الإشارة إلى أنه يجري البحث في استراتيجيات متنوعة للتغلب على هذه التحديات. فعلى سبيل المثال، يمكن تحسين متانة المادة الحيوية وقابليتها للتحلل من خلال تصميم خصائصها الفيزيائية والكيميائية وتحسينها بعناية، بينما يمكن خفض تكلفتها من خلال التعاون مع الحكومات والشركات ومعاهد البحوث. وقد شرعت الهيئات التنظيمية، مثل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) ووكالة الأدوية الأوروبية (EMA)، في وضع سلسلة من المبادئ التوجيهية والمعايير لتوجيه الدراسات ما قبل السريرية والتجارب السريرية للمواد الحيوية. في المستقبل، ومع تقدم العلوم والتكنولوجيا، سيتسع نطاق استخدام المواد الحيوية في مجال مكافحة شيخوخة الجلد. ومن المتوقع ظهور ابتكارات إضافية تُسهم في تحسين صحة البشرة ونضارتها، وتُضفي حيوية جديدة على قطاع التجميل الطبي. ينبغي أن تركز الأبحاث المستقبلية على عدة محاور رئيسية. أولًا، يجب توضيح آليات شيخوخة الجلد لتحسين استخدام المواد الحيوية. ثانيًا، ينبغي تطوير أنواع جديدة من المواد الحيوية ذات فعالية أقوى في مكافحة الشيخوخة، وتعزيز الدراسات السريرية للتحقق من فعالية هذه المواد وسلامتها. ومن المتوقع أن تُسهم هذه التطورات في تحقيق هدف استخدام المواد الحيوية لمكافحة شيخوخة الجلد لدى البشر.

الفصل الرابع

علاج مبتكر باستخدام هيدروكسيباتيت الكالسيوم لتجديد شباب الوجه بدون جراحة: تقنية الشد المتجهي

An Innovative Treatment Using Calcium Hydroxyapatite for Non-Surgical Facial Rejuvenation: The Vectorial-Lift Technique

خلفية

تتضمن عملية شيخوخة الوجه تغيرات في حجم وشكل وملمس جميع طبقات الجلد مع مرور الوقت. يُعد هيدروكسيباتيت الكالسيوم (CaHA) مادة مالئة جلدية آمنة ومُثبتة الفعالية، تتميز بخصائص فريدة لمعالجة بعض تغيرات الجلد عن طريق تحفيز تكوين الكولاجين الجديد. تستهدف تقنية الشد المتجهي (V-lift) إعادة تموضع بنية الوجه بشكل عام من خلال معالجة مستويات الحقن التشريحية المحددة. وتشمل هذه التقنية تكبير الوجه العميق باستخدام راديس بلس™ للحفاظ على إعادة بناء الأربطة، وتحسين الطبقة تحت الجلد السطحية باستخدام راديس ديو™ المخفف. نعرض هنا حالات توضح استخدام هذا النهج.

مقدمة

اكتسبت الإجراءات طفيفة التوغل شعبيةً واسعةً نظرًا لقصر فترة النقاهة، وعدم وجود ندوب ظاهرة، وإمكانية تصحيح النتائج في حال انحرافها عن الأهداف المرجوة [١]. ونتيجةً لذلك، أصبحت الاستراتيجيات الإجرائية التي تراعي شكل الوجه وبنيته ونسبه، وتأثير التقدم في السن على جمالياته، محورًا أساسيًا في أبحاث طب التجميل [٢]. وقد ركزت الدراسات الحديثة على تحسين موضع حقن مواد الحشو في الوجه، مما يعزز النتائج والسلامة مع استخدام كمية أقل من المنتج للحصول على نتائج نهائية فائقة وطبيعية [٣].[ويُعتقد أن حقن محفزات الكولاجين الحيوية حول مناطق الالتصاقات والأربطة الداعمة للوجه يُحفز انقباضها، مما يُحدث تأثيرًا معلقًا من خلال العمل كمثبتات، وبالتالي رفع الأنسجة وتحسين تأثير الشد [٤-٦]. يحدث هذا لأن أربطة الوجه الداعمة تُشكل نقاط ارتكاز محورية لكل من الجهاز العضلي الليفي السطحي (SMAS) والأدمة المُغطية له على اللفافة العميقة والسمحاق [٧].[علاوة على ذلك، هناك نقص في الدراسات التي تتناول فسيولوجيا وميكانيكا إعادة تموضع أربطة الوجه الداعمة غير الجراحية باستخدام مُحفزات الكولاجين الحيوية [٤، ٥، ٨]. يُعد هيدروكسيباتيت الكالسيوم (CaHA)حشوًا جلديًا آمنًا ومُثبتًا جيدًا، يتميز بخصائص فريدة تُحسّن الخصائص الميكانيكية للجلد. فهو يُحفز إنتاج الكولاجين والإيلاستين، وتكوين الأوعية الدموية، وتكاثر خلايا الأدمة [٩]. ومع ذلك، لا تزال الدراسات المنشورة قليلة حول فسيولوجيا وميكانيكا إعادة تموضع أربطة الوجه الداعمة غير الجراحية باستخدام حقن.CaHA تهدف هذه الدراسة إلى تقديم تقنية تستخدم حشوًا جلديًا قائمًا على هيدروكسي أباتيت الكالسيوم(CaHA) ، استنادًا إلى مبادئ إعادة تكثيف طبقة ما تحت الجلد المحيطة بالأربطة وتحديد ملامح الوجه. تهدف هذه التقنية إلى تحقيق تأثير شدّ الوجه واستعادة ملامحه.

تصميم الدراسة

شملت هذه الدراسة التجريبية ٣٦ مشاركًا في بيئة سريرية. تضمن التحليل ٣٠ مشاركة من الإناث و٣ مشاركين من الذكور، تتراوح أعمارهم بين ٣٧ و٦٨ عامًا. خضع جميع المرضى لجلسة علاج واحدة، والتزمت جميع الإجراءات بالمبادئ التوجيهية الأخلاقية الواردة في إعلان هلسنكي، بصيغته المعدلة عام ٢٠٠٠.

اختيار المرضى وتوثيق البيانات

في هذه الدراسة، تم اختيار النساء والرجال الذين تبلغ أعمارهم ٣٥ عامًا فأكثر ممن يعانون من انحراف في منتصف الوجه. تم استبعاد الأفراد الذين تلقوا حقن حمض الهيالورونيك، أو مُعدِّلات عصبية، أو مُحفِّزات حيوية خلال الأشهر الستة الماضية، أو الذين يخططون للخضوع لأي إجراءات تجميلية أخرى للوجه، مثل الحقن التجميلية، أو حقن إذابة الدهون الكيميائية، أو الأجهزة القائمة على الطاقة، أو العمليات الجراحية في الأشهر القادمة. كما تم استبعاد المرضى النحيفين للغاية، أو ذوي الوجوه الممتلئة جدًا، أو الأفراد الذين لديهم دواعي جراحية. وقدّم جميع المشاركين موافقة خطية (موقعة) مستنيرة.

تم التقاط الصور في وضع الراحة، من الأمام والجانب، قبل حقن هيدروكسيلاباتيت الكالسيوم) (CaHA) اليوم ٠) وبعد ٩٠ يومًا من العلاج (اليوم ٩٠)، باستخدام نفس الكاميرا (Canon EOS T5i بعدسة ٥٠ مم(f/1.8 STM ، مع مراعاة نفس معايير الإضاءة والمسافة.

تقنيات الحقن

لتسهيل التقسيم والتحديد التشريحي، صُنفت المناطق المعالجة كما يلي: الصدغية (من الخط الصدغي إلى الحافة العلوية للقوس الوجني)، والوجنية (تغطي منطقة القوس الوجني)، والماضغة (تمتد من الحافة السفلية للقوس الوجني إلى منطقة الغدة النكفية الماضغة)، والحجاجية، وتحت الحجاجية، والفكية (تمتد من منطقة التلم قبل الذقن إلى زاوية الفك السفلي.(

خضع المشاركون لتقييم سريري لمدى ترهل الجلد، وتدلي الدهون تحت الجلد، وخطوط الظل المرتبطة بتدلي الأربطة. تم حقن تركيبات مختلفة من هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (راديس ليدوكايين™ وراديس ديو™) وفقًا للحاجة إلى إعادة هيكلة الوجه: تم استخدام راديس ليدوكايين™ في طبقة ما تحت السطح العضلي السطحي، وتم إعطاء راديس ديو™ للمناطق السطحية، بينما تم استخدام مزيج من راديس ليدوكايين™ وراديس ديو™ لإعادة هيكلة أربطة الوجه (الشكل ١).



مناطق الحقن في الطبقات تحت الجلد وفوق السمحاقية للوجه. ١: تهدف مناطق حقن راديس ديو في الطبقة تحت الجلد إلى إنشاء متجه لرفع الوجه. ٢: مناطق حقن راديس ليدوكايين في الطبقة فوق السمحاقية. ٣: مناطق حقن راديس ليدوكايين في الطبقة تحت الجلد.

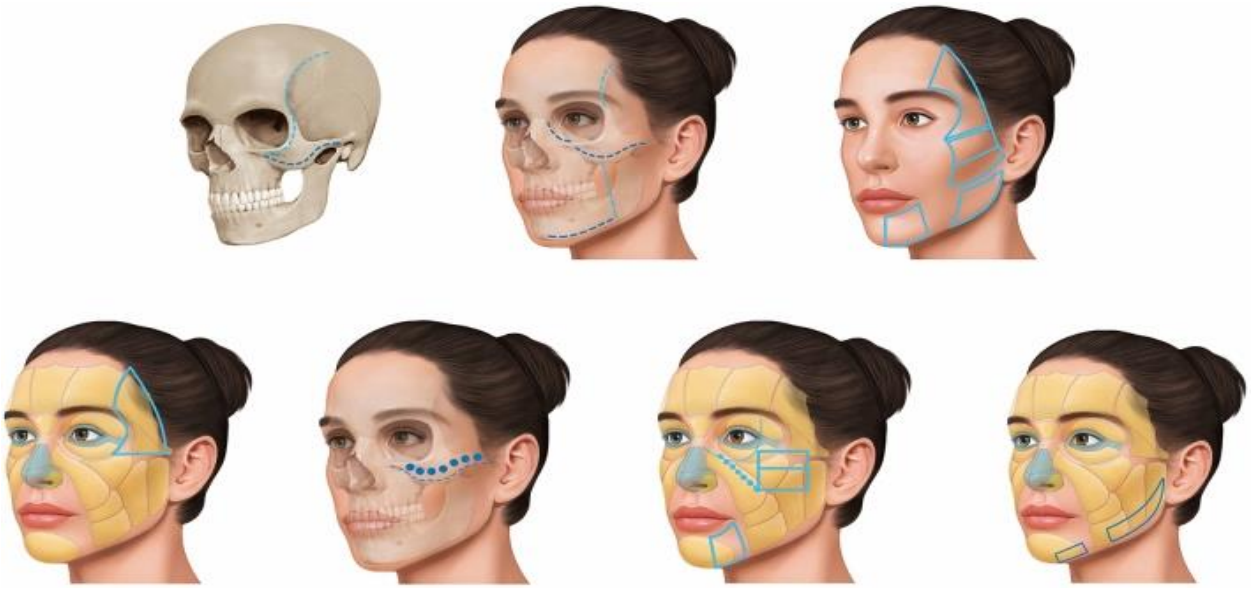
تم إعطاء جميع المشاركين في هذه الدراسة حقنتين من راديس ليدوكايين™ وحقنتين من راديس ديو™، مخففتين بـ ٠,٥ مل من ليدوكايين بتركيز ٢%، وذلك باتباع تقنية الخطوات الست المقترحة باستخدام قنيات دقيقة.

تقنية الخطوات الست

الخطوة ١: تحديد مناطق العلاج

حددنا مناطق الحقن العلوية الإنسية التالية: المنطقة الصدغية (من الخط الصدغي إلى الحافة العلوية للقوس الوجني)؛ المنطقة الوجنية (القوس الوجني)؛ منطقة الغدة النكفية الماضغة (من الحافة السفلية للقوس الوجني إلى منطقة مستطيلة الشكل بقياس ٢-٣ سم في منطقة الغدة النكفية الماضغة)؛ ومناطق انتقال الأربطة (المنطقة تحت الحجاجية والمنطقة الوجنية/الوجني

حددنا مناطق الحقن السفلية التالية: منطقة زاوية الفك السفلي؛ منطقة ما قبل الذقن؛ ومستويات الحقن (الشكل ٢).



رسم تخطيطي للوجه لسلسلة من الحقن. السطر العلوي: علامات وتحديد مناطق العلاج. السطر السفلي: تسلسل الحقن الذي يشمل راديس ديو (الحقنة الأولى)، وراديس ليدوكايين (الحقنة الثانية)، وراديس ديو (الحقنة الثالثة)، وراديس ليدوكايين (الحقنة الرابعة).

الخطوة الثانية: تحضير المحلول

تم مزج محتويات محقنة واحدة من راديس ديو™ (١,٥ مل) مع ٠,٥ مل من ليدوكايين ٢% باستخدام موصل مباشر أو موصل لور-لوك أنثى-أنثى، ليصبح الحجم الإجمالي ٢ مل لكل محقنة.

الخطوة الثالثة: تقنية حقن المحقنة الأولى من راديس ديو™

تم تحديد نقطة الوصول الأولى مباشرةً على الجانب الوحشي لمنطقة الانتقال، مع تثبيت الوجه على الوجه المتحرك، عند منطقة الوجنة لعلاج المنطقة الصدغية، وتحسين المنطقة تحت الحجاجية.

لعلاج المنطقة الصدغية، تم حقن ٠,٨ مل من المحلول في كل جانب باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣ Gلتغطية المنطقة بأكملها. باستخدام تقنيات الحقن الخطي الرجعي أو الحقن المروحي الرجعي في الطبقة السطحية تحت الجلد، بدأنا من الحد الخلفي باتجاه حافة الحجاج، مستهدفين الرباط الصدغي اللاصق والحافة العلوية للقوس الوجني.

لعلاج وتعزيز مناطق التصاق الأربطة (منطقة التصاق الرباط الصدغي، ومن التصاق الحجاج الجانبي إلى سماكة الحجاج الجانبية)، وكذلك المنطقة تحت الحجاج (الرباط الدائري)، استخدمنا نفس نقطة الدخول. حقنّا ٠,٢ مل من المحلول في كل جانب باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣، مع تطبيق عدة جرعات دقيقة رجعية (الشكل ١). يُنصح بتدليك المنطقة المعالجة برفق مباشرةً بعد الحقن لضمان توزيع متجانس لـ.CaHa

الخطوة ٤ : تقنية حقن أول حقنة من راديس ليدوكايين™

لعلاج منطقة الوجنة، تم استخدام نفس نقطة الدخول المذكورة سابقًا. تم حقن ٠,٤٥ مل من راديس ليدوكايين™ لكل جانب باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣ Gعلى طول المستوى المجاور للسمحاق (تحت(SMAS ، لتغطية منطقة الوجنة بأكملها. بالإضافة إلى ذلك، تم حقن ٠,٣ مل لكل جانب في منطقة الوجنة، باتباع المستوى المجاور للسمحاق (حول الرباط الجلدي الوجني)، باستخدام تقنية الحقن الخطي الرجعي مع جرعات صغيرة في الطبقة العميقة (الشكل ١). يُنصح بتدليك المنطقة المعالجة برفق مباشرة بعد الحقن لضمان توزيع متجانس لـ.CaHa

الخطوة ٥: تقنية حقن المحقنة الثانية من راديس ديو™

تم تحديد نقطة الحقن الثانية على الجانب الوحشي لمنطقة الانتقال بين الأجزاء الثابتة والمتحركة من الوجه، على بُعد ٣ سم تقريبًا أسفل الحافة السفلية لقوس الوجنة. تُستخدم هذه النقطة لعلاج منطقة الغدة النكفية الماضغة، بالإضافة إلى مناطق انتقال الأربطة (تحت الحجاج ومنطقة الوجنة/الخد.(

استُخدمت نقطة حقن ثانية لعلاج منطقة الغدة النكفية الماضغة، وذلك بحقن ٠,٦ مل من المحلول في كل جانب باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣، مع تطبيق تقنية الحقن الخطي الرجعي أو تقنية الحقن المروحي الرجعي. وقد ساهم التدليك اللطيف للمنطقة المعالجة مباشرةً بعد الحقن في ضمان توزيع متجانس لهيدروكسيد الكالسيوم.

لتحسين مناطق انتقال الأربطة (المنطقة تحت الحجاجية والمنطقة الوجنية/الخدية)، استُخدمت نفس نقطة الوصول المذكورة سابقًا، لحقن ٠,١ مل من المحلول لكل جانب باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣، مع استخدام جرعات دقيقة متعددة رجعية. وكما في السابق، يُساعد التدليك اللطيف للمنطقة المُعالجة مباشرةً بعد الحقن على توزيع هيدروكسيد الكالسيوم بشكل متساوٍ.

وُضعت نقطة الوصول الثالثة جانبيًا للأربطة الجلدية الفكية لعلاج منطقة ما قبل الذقن ومنطقة زاوية الفك السفلي.

ولعلاج منطقة ما قبل الذقن داخل التلم الذقني، تُستخدم نقطة الوصول الثالثة. ويتضمن ذلك حقن ٠,٣ مل من المحلول لكل جانب باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣، باستخدام الحقن الخطي الأمامي و/أو الرجعي، أو تقنيات الحقن المروحي الأمامي و/أو الرجعي في الطبقة تحت الجلد. يضمن التدليك اللطيف للمنطقة المعالجة مباشرةً بعد الحقن توزيعًا متساويًا لمادة CaHa.

الخطوة ٦: تقنية حقن المحقنة الثانية من راديس ليدوكايين™

للحصول على نتائج أفضل، يمكن معالجة الجزء السفلي من الوجه مع التركيز على إعادة تموضع الرباط الفكي السفلي من خلال التدخل في منطقتي ما قبل الذقن وجانبي الفك السفلي.

لإجراء علاج الفك السفلي، تم استخدام نفس نقطة الوصول المذكورة سابقًا. تم حقن ٠,٤٥ مل من المحلول لكل جانب في منطقة جانبي الفك السفلي و٠,٣ مل لكل جانب في منطقة ما قبل الذقن باستخدام قنية غير حادة قياس ٢٣. تم استخدام تقنيات الحقن الخطي الأمامي و/أو الخلفي أو تقنيات الحقن المروحي الأمامي و/أو الخلفي. بعد الإجراء، يضمن التدليك اللطيف للمنطقة المعالجة توزيعًا متساويًا لمادة CaHa.

النتائج

أفاد ٣٦ مريضًا بتحسن ملحوظ في جودة البشرة وإعادة تموضع منتصف الوجه عند التقييم بعد ٩٠ يومًا. عانى ٢٨ مريضًا من تورم خلال أول ٤٨ ساعة، ونُصحوا بتكثيف تدليك الوجه بعد العملية، مما أدى إلى زوال الأعراض تلقائيًا. ظهر تورم لدى أربعة مرضى بعد ٤٨ ساعة، ووُصف لهم بريدنيزون بجرعة ٢٠ ملغ لمدة ٣ أيام، مما أدى إلى زوال الأعراض. اشتكى ثلاثة مرضى من ألم مستمر في منطقة الوجنتين لمدة ٢٠ يومًا، ونُصحوا باستخدام مسكنات الألم للسيطرة على الأعراض. ظهرت لدى مريضين عُقيدات صغيرة نتيجة تراكم المنتج، والتي زالت بعد حقن محلول ملحي داخل العُقيدات متبوعًا بتدليك موضعي. لم تُلاحظ أي آثار جانبية معدية أو وعائية.

نعرض هنا حالات توضح استخدام هذا النهج.

يُبين الشكلان ٣ و٤ و٥ و٦ و٧ التحسنات العامة في ترهل الوجه وتحديد ملامحه بعد ٩٠ يومًا من عملية شد الوجه بتقنية V-Lift.



.Fig. 3

الجدول الزمني للعلاج، الذي يشمل اليوم صفر (يوم العلاج) واليوم ٩٠ (بعد ٩٠ يومًا من العلاج)، لمريض خضع لتقنية شد الوجه على شكل حرف V. يمكن ملاحظة تحسن عام في ظلال الوجه، واستعادة شكل قوس الوجنة ومنطقة الخدين، وتخفيف الخطوط الأنفية الشفوية، ورفع زاوية الفم بعد ٩٠ يومًا من إتمام تقنية شد الوجه على شكل حرف V.



Fig. 4 الجدول الزمني للعلاج، الذي يشمل اليوم صفر (D0؛ يوم العلاج) واليوم ٩٠ (D90؛ بعد ٩٠ يومًا من العلاج)، لمريض خضع لتقنية شد الوجه على شكل حرف V. يمكن ملاحظة تحسن عام في ظلال الوجه، واستعادة قوس الوجنة، وتخفيف بروز عظم الوجنة مع استعادة منطقة الوجنة، وتخفيف الخطوط الأنفية الشفوية، ورفع منطقة ما قبل الذقن، وذلك بعد ٩٠ يومًا من إتمام تقنية شد الوجه على شكل حرف V.



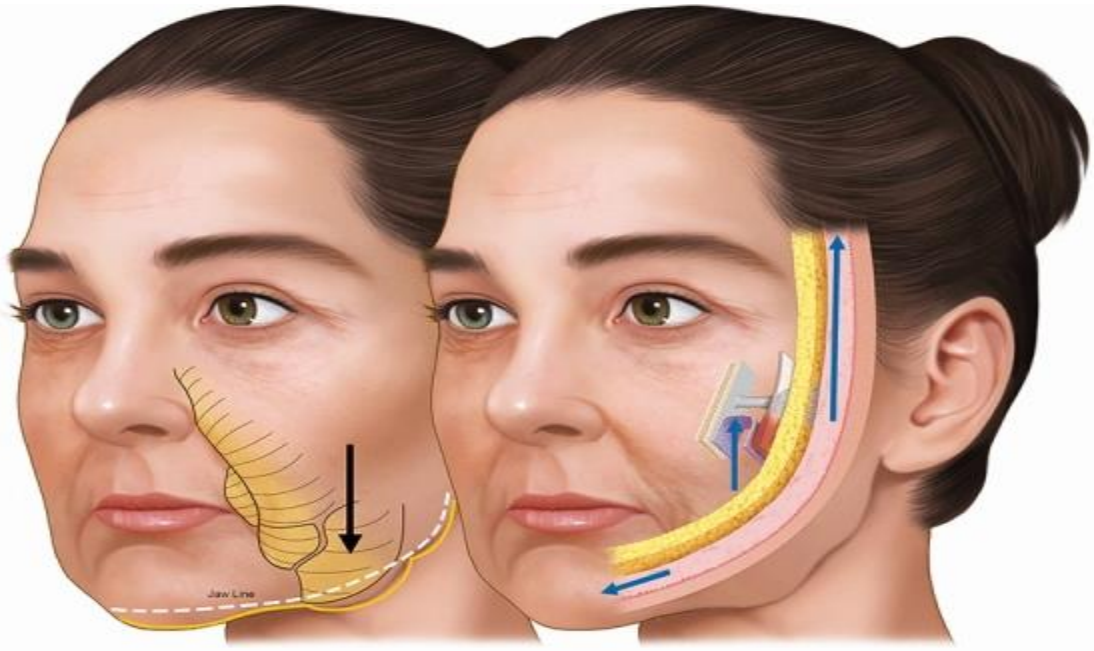
.Fig. 5

الجدول الزمني للعلاج الذي يشمل اليوم ٠ (يوم العلاج) واليوم ٩٠ (بعد ٩٠ يومًا من العلاج) لمريض خضع لتقنية شد الوجه على شكل حرف V. لاحظ إعادة تموضع الأنسجة بشكل عام وما نتج عنه من تعابير وجه أكثر نعومة.



.Fig. 6

مقارنة بين وجه شاب وآخر متقدم في السن تُظهر عملية الشيخوخة ثلاثية الأبعاد. على اليسار: رسم تخطيطي لوجه امرأة شابة بطبقات تشريحية متناسقة. على اليمين: رسم تخطيطي لوجه متقدم في السن مع تغيرات في وضع الأربطة نتيجة لوزن الجاذبية على الأجزاء التشريحية، وهو ما تحدده الشيخوخة.



.Fig. 7

تمثيل تخطيطي لإعادة تموضع الأربطة الجلدية مما يؤدي إلى تأثير التعليق

الحالة الأولى (الشكل ٣) تخص امرأة تعاني من ترهل الوجه وفقدان ملامحه. بعد تسعين يومًا من تطبيق نظام حقن V-lift المكون من ست خطوات، لوحظ تحسن في وضع أنسجة الوجه، مع تحسن في وضع الحاجبين، وزيادة كثافة طبقات الوجنتين، وتخفيف في طيات الأنف والذقن، مع ارتفاع ملحوظ في زاوية الشفة.

في الحالة الثانية (الشكل ٤)، نعرض حالة سيدة ذات وجه "ثقيل"، مع ترهل في كامل الوجه وعلامات عميقة في منطقة الوجنتين. بعد تسعين يومًا من حقنV-lift ، لوحظ انخفاض في عمق هذه الخطوط وتحسن في أعراض الوجه العامة.

في الحالة الثالثة (الشكل ٥)، نعرض حالة امرأة تعاني من ترهل الجلد، وفقدان ملامح الوجه، وظهور "فم حزين". بعد تسعين يومًا من عملية شد الوجه بتقنيةV-lift ، لوحظ تحسن في وضعية الوجه العامة، مع تحسن في وضعية الحاجبين، بالإضافة إلى تعزيز كثافة طبقات عظام الوجنتين، وتخفيف من طيات الأنف والذقن والذقن، وارتفاع ملحوظ في زاوية الفم.

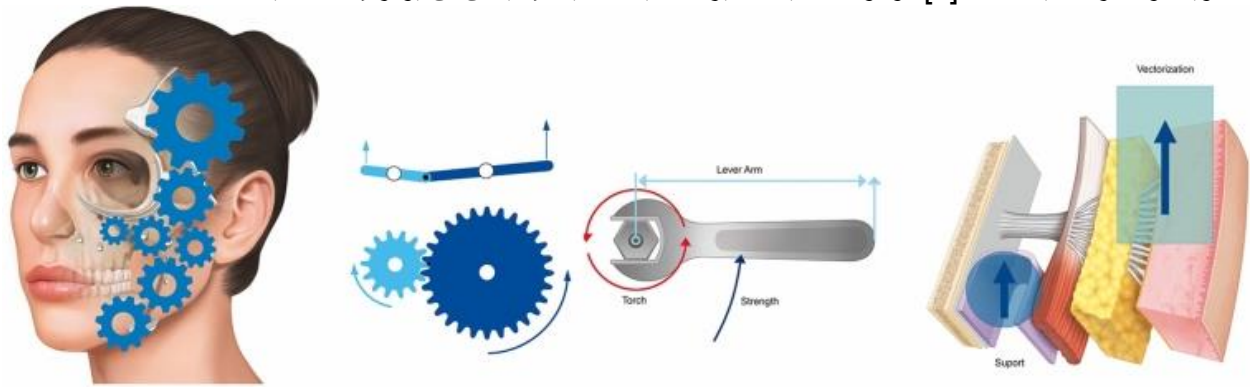
المناقشة: يُعدّ ضمور الأنسجة التشريحية نتيجةً لعملية الشيخوخة التي تُلاحظ في جميع طبقات أنسجة الوجه الرخوة (الشكل ٦)، بالإضافة إلى التغيرات الهيكلية [٢، ١٠-١٤.]

لم يُحدد دور الأربطة الداعمة في عملية شيخوخة الوجه بشكل دقيق [١٠]. يعتقد بعض الباحثين أن ارتخاء هذه الأربطة يؤدي إلى هبوط الأنسجة الرخوة التي تدعمها عادةً [١٢، ١٥، ١٦]. تفترض مجموعات أخرى أن الأربطة تحتفظ بقوتها النسبية، بينما تفقد الأنسجة المحيطة بها الدعم، فتنزلق فوق هذه الأربطة التي تبقى ثابتة نسبيًا في موضعها، مما يؤدي إلى تكوّن أخاديد [٧، ١٧، ١٨.]

على أي حال، فإن التغيرات المرتبطة بالعمر في عظام الوجه والجلد معروفة على نطاق واسع. يؤدي إعادة تشكيل الهيكل العظمي المستمر طوال العمر، بالإضافة إلى ارتخاء الجلد، إلى تشوه نقاط ارتباط الأربطة والتصاقاتها بالجلد. وهذا بدوره يؤثر على البنى المجاورة التي تدعمها هذه الأربطة، حيث يُحدث تغير موضع الأربطة ومسارها تأثيرًا متموجًا [١٩، ٢٠.]

لهذه الأسباب، غالبًا ما تُسفر الطرق التي تركز حصريًا على استعادة حجم الوجه عن نتائج غير مرضية من الناحية الجمالية، لأنها تتطلب أحجامًا إضافية أكبر لتحقيق نتائج ملحوظة في الطبقة السطحية [٢١]. كونغ وآخرون. [٥] وصفوا طريقة تختلف عن تكبير حجرات الدهون في الوجه، إذ لم تكن تهدف إلى استعادة حجم حجرات الدهون المترهلة، بل إلى تحقيق إزاحة عمودية للأنسجة، أي تأثير شد. تعتمد تقنيتنا على مفهوم أن حقن هيدروكسيد الكالسيوم حول مناطق الالتصاق والأربطة الداعمة للوجه يحفز إعادة تموضع الأربطة الجلدية، مما ينتج عنه تأثير تعليق. تعمل هذه الأربطة بفعالية كنقاط ارتكاز للطبقة العضلية السطحية (SMAS) والأدمة، فوق اللفافة العميقة والسمحاق (الشكل ٨) [٨]. وقد تم توثيق دور هيدروكسيد

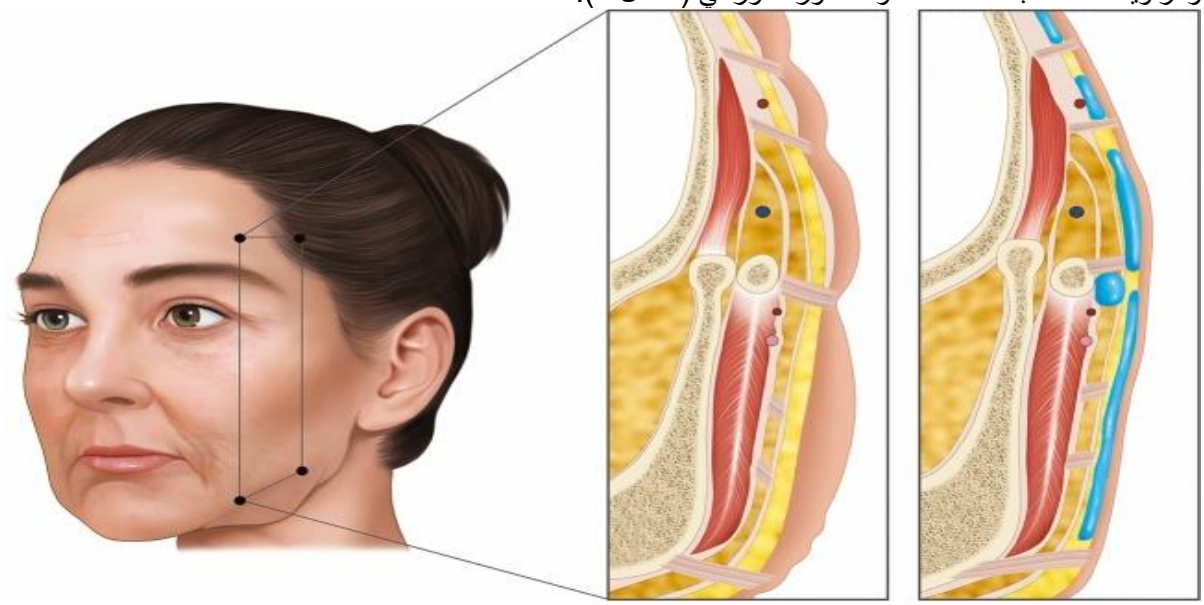
الكالسيوم في تحسين الخصائص الميكانيكية للجلد على نطاق واسع، حيث يحفز إنتاج الكولاجين والإيلاستين، وتكوين الأوعية الدموية، وتكاثر خلايا الأدمة [٨]، وهو ما قد يمثل ميزة للتقنية الحالية، إذ يمكن أن يوفر إعادة تكثيف للطبقات.



.Fig. 8

تُنفذ آليات إعادة تكثيف الطبقة الفرعية للعضلات السطحية (SMAS) وتوجيه أربطة الوجه إعادة التموضع الكلي للوجه كآلية بكرات مترابطة بواسطة نظام العضلات والأوتار السطحي (SMAS) واللفافة الصدغية السطحية.

الأربطة الداعمة للوجه عبارة عن روابط ليفية قوية وعميقة تنشأ من السمحاق أو اللفافة العميقة للوجه. تمتد هذه الأربطة عموديًا عبر طبقات الوجه، وتثبت في الأدمة. يؤدي ضعف هذه الأربطة على جميع المستويات إلى تقليل جودة تثبيت الطبقات (٥). لذا، تشمل تدخلات إعادة تموضع الوجه ثلاثية الأبعاد التعديل الرأسي لهذه الأربطة. يُعاكس هذا النهج بشكل مباشر التأثير الضار لمتجهات الوزن السلبية الناتجة عن عملية الشيخوخة على الوجه [٢٢]. يمكن توضيح هذا المفهوم من خلال نظرية "الشعلة"، حيث تُمكّن قوة مُحفز الكولاجين CaHA من رفع هياكل الوجه (الشكل ٩). الحركة/العزم/الالتواء هو متغير رياضي يُحدد اتجاه الحركة بناءً على توازن القوى. بناءً على المتجهات التي تخفض أو ترفع الوجه، يجب تقييم الأربطة كأذرع رافعة ذات منشأ ثابت (العظم) ونقطة ارتكاز متحركة (الجلد). من الضروري اعتبار الرباط ذراع رافعة، حيث يتأثر موضعه مباشرةً بإعادة التموضع العميق (إعادة تكثيف طبقة SMAS الفرعية - دون تمدد/توسع الحيز) وإعادة التموضع السطحي (التوجيه مع تحسين جودة الجلد) من خلال قوة التعليق السطحية لطبقة SMAS، مع اعتبار القوس الوجني نقطة ارتكاز عظمية. وبالتالي، يتأثر الاتجاه الموجب (عكس اتجاه عقارب الساعة) لعزم الدوران مباشرةً بقوة المتجه والزاوية المتعلقة بنقطة المنشأ أو المحور الدوراني (الشكل ٩).



.Fig. 9

رسم تخطيطي يوضح مستويات الحقن، والمتجهات، واتجاه حقن أنواع مختلفة من هيدروكسي أباتيت الكالسيوم، وفقًا لأهداف الدراسة وتعريف مستويات الوجه.

تهدف هذه التقنية إلى معالجة منشأ الرباط من خلال إعادة تكثيف الأنسجة الكامنة عن طريق حقن هيدروكسيلاباتيت الكالسيوم (CaHa) في الطبقة السمحاقية (subSMAS). في الطبقة تحت الجلدية، يتمثل الهدف في إمكانية تمديد ألياف الرباط السطحية من خلال التوجيه المفترض الذي تُحققه عملية تكوين الكولاجين الجديد. لذلك، لا ينصب التركيز على الرباط نفسه كهدف محدد، بل على المنطقة المحيطة به. على الرغم من أن الدراسة لم تتضمن فحوصات تصويرية لجميع المرضى، فقد أتيحت لنا الفرصة لتقييم مستويات الحقن لدى مريض خضع لفحص بالأشعة المقطعية لسبب آخر (الشكل ١٠)، بعد ٢١ يومًا من حقن CaHa في منتصف الوجه والصدغين. نظرًا لأن CaHa مادة معتمة للأشعة، فقد أمكن تصوير مستوى حقن المنتج وفقًا للتقنية الموصوفة.

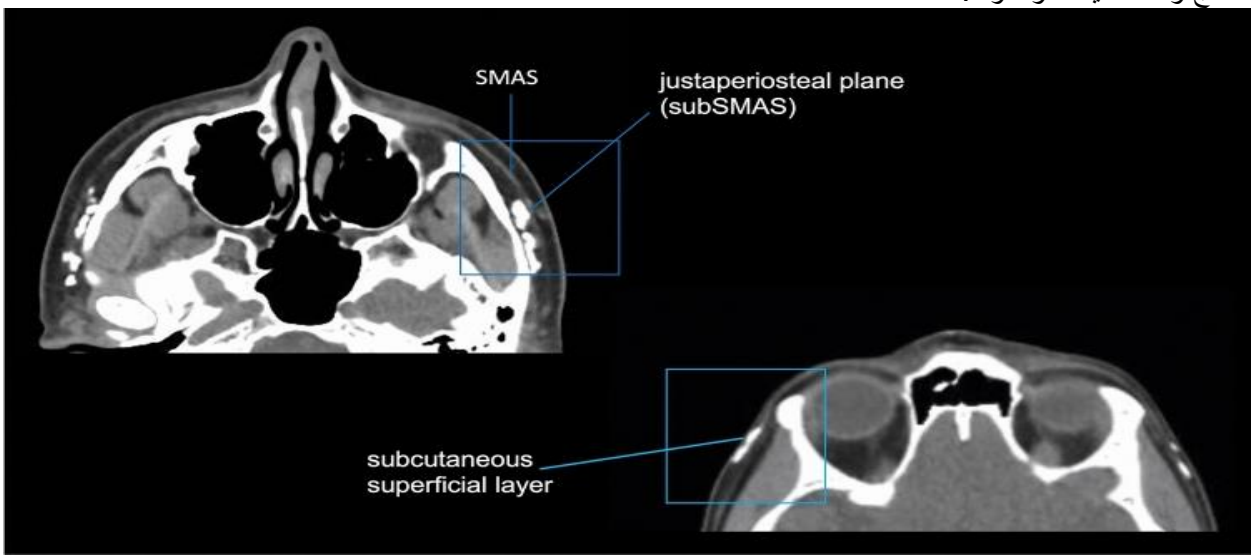


Fig. 10.
أظهرت صورة مقطعية محوسبة للوجه حقن هيدروكسيد الكالسيوم في القوس الوجني في مستوى ما تحت السطح العضلي السطحي (المستوى فوق السمحاقي) وفي المنطقة الصدغية في المستوى تحت الجلد

لهذا السبب، نعتبر مجموعة راديس أداة علاجية قيّمة للمرضى الذين يسعون إلى إعادة تموضع الوجه ثلاثي الأبعاد وتحقيق نتائج تدريجية دون زيادة لاحقة في الحجم، نظرًا لانخفاض تأثيرها المحب للماء مقارنةً بحمض الهيالورونيك؛ وبالتالي، يتم الحصول على نتيجة تجميلية نهائية مستقرة. لا تتطلب هذه التقنية لحقن الأربطة سوى كمية صغيرة، وقد تم اختيار قنية غير حادة قياس ٢٣ Gلإمكانية الوصول إلى الطبقات المطلوبة (فوق السمحاق وتحت الجلد) تم وضع الموضع ١ في منطقة الالتصاق الرباطي الصدغي لرفع ذيل الحاجب، وتم وضع الموضع ٢ في منطقة سماكة الحجاج الجانبية لتقليل تدلي الزاوية الخارجية للعين. كان للحقن في هذين الموضعين تأثير رافع على منطقة ما حول العين، حيث أمكن عكس التدلي المبكر للحاجبين والزاوية الخارجية للعين جزئيًا وبشكل طفيف، مما أعاد المظهر الشبابي. أما بالنسبة لمنطقة منتصف الوجه، فقد استهدفت الحقن في الموقعين ٣ و٤ الرباط الوجني الداعم والرباط الجلدي الوجني على التوالي، لزيادة كثافة الأنسجة الرخوة في منتصف الوجه. وقد انعكس الضوء بشدة على قمة عظم الوجنة، وبدا طول الجفن السفلي أقصر نتيجة لتداخل الضوء والظل، مما ساهم في إضفاء تأثير شد بصري. كما أثرت حقن هيدروكسيد الكالسيوم في هذين الموقعين على الأنسجة الرخوة في الجزء الأمامي الأوسط من منتصف الوجه، مما أدى إلى إخفاء الطية الأنفية الشفوية. وفي الجزء السفلي من الوجه، تم تقليل الطية الأنفية الشفوية والتلم قبل الذقن أيضًا عن طريق الحقن في الموقعين ٥ و٦، واللذين يتوافقان مع منطقتي الرباطين الفكي العلوي والسفلي على التوالي. لذلك، فإن الحقن في المواقع التي تتوافق مع مناطق الرباط الفعلية يمكن أن يعزز بشكل فعال تأثير إعادة تكثيف طبقة ما تحت السطح العضلي السطحي، مما يقلل من تجاعيد الوجه ويخفف من علامات الشيخوخة. بعد إتمام العلاج، الذي يشمل رفع الجزء العلوي والمتوسط من الوجه، لوحظ تحسن ملحوظ في تجويف أسفل العين وإعادة توزيع حجم الوجه بشكل عام. علاوة على ذلك، يتميز هذا العلاج بقدرته على استعادة الحجم ومرونة الأنسجة والتناسق في منطقة زاوية الفم، ومنطقة الضحك، وثنية ما قبل الذقن. يكمن جوهر هذه التقنية في تحقيق نتائج طبيعية بعد إجراءات تجميل الوجه باستخدام كمية أقل من المواد وبمسافات أقصر. تلعب هذه النتائج الطبيعية دورًا محوريًا في تعزيز رضا المريض ودعم ثقته بنفسه، إذ أن النتائج الطبيعية قادرة على تخفيف الوصمة الاجتماعية المرتبطة غالبًا بإجراءات التجميل [٢٢-٢٤].لهذه الدراسة بعض القيود، فهي تستند إلى ملاحظات شخصية من الباحثين، وهو عامل يجب مراعاته عند تفسير البيانات المعروضة. ينبغي أن تستكشف الدراسات المستقبلية الخصائص النسيجية والميكانيكية للأربطة بعد العلاج بمحفزات الكولاجين الحيوية. يمكن تحقيق ذلك من خلال دمج مجموعة ضابطة، واستخدام اختيار عشوائي، وتطبيق مقاييس موضوعية

للنتائج. علاوة على ذلك، تُعدّ الدراسات التي تشمل عددًا أكبر من المشاركين وفترة ما بعد الجراحة طويلة ضرورية لفهم أشمل. وتُعدّ دراسة مستقبلية ضرورية لتقييم مدى تحسّن علامات تقدّم سن الوجه باستخدام تقنية راديس في-ليفت. ينبغي أن تتضمن هذه الدراسة مجموعات ضابطة، وأن تُطبّق أساليب إخفاء المعلومات، وأن تستخدم مقاييس موضوعية للنتائج.
الخلاصةنقدم في هذه الدراسة النتائج الأولية لتقنية حقن ثلاثية الأبعاد تُعرف بتقنية V-lift، والتي تستخدم محفزات الكولاجين الحيوية المصنوعة من هيدروكسيلاباتيت الكالسيوم (CaHA) لمعالجة علامات الشيخوخة. وقد لاقت تقنية V-lift استحسانًا جيدًا، وأسفرت عن نتائج إيجابية طويلة الأمد تُعزى إلى تحفيز إنتاج الكولاجين والألياف المرنة (تكوين الكولاجين). ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى دراسات أكثر دقة لتأكيد هذه النتائج.

هيدروكسي أباتيت الكالسيوم كعامل محفز حيوي

الملخص

الخلفية: يُعدّ هيدروكسيباتيت الكالسيوم (CaHA) محفزًا معروفًا للكولاجين. في السنوات الأخيرة، ازداد استخدامه بتركيز عالٍ كعامل محفز حيوي، بدلًا من استخدامه كحشو لزيادة حجم البشرة، وذلك لتحسين جودة البشرة وشدّها في كلٍ من الوجه والجسم. مع ذلك، لا تزال الإرشادات المتعلقة بالتقنيات اللازمة لتحقيق أفضل النتائج غير متوفرة. هدفت هذه الدراسة إلى وضع توصية توافقية للاستخدام الآمن والفعال لهيدروكسيباتيت الكالسيوم المخفف للغاية لتحفيز البشرة في الوجه والجسم.

المنهجية:اجتمع فريقٌ من عشرة خبراء ذوي خبرة واسعة في حشوات الجلد والعلاجات المحفزة حيويًا لتجديد شباب الوجه والجسم في اجتماع مباشر. تم تعريف التوافق بأنه موافقة ٧٠% إلى ٨٩% من جميع المشاركين، بينما دلّت الموافقة بنسبة ٩٠% أو أكثر على توافق قوي.

النتائج:في معظم البنود، حقق الفريق توافقًا بالأغلبية. تم تقديم توصيات للوجه، والرقبة، ومنطقة أعلى الصدر، والأرداف، والفخذين، والذراعين، والبطن، والركبتين، والمرفقين، مع شرح مفصل لتقنيات الحقن، وتوفير معلومات حول نقاط الإدخال، والجرعات، والأحجام لكل من الحقن بالإبرة والحقن بالقنية، بالإضافة إلى عدد جلسات العلاج والفترات الزمنية بينها.

الخلاصة:يدعم إجماع الخبراء استخدام هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (CaHA) كعامل محفز حيوي لتجديد شباب الوجه والجسم، ويقدم إرشادات في هذا الشأن. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية لتزويد الأطباء بأفضل الأدلة لأفضل ممارسات العلاج.

المقدمة: بعد التوسع الناجح لإجراءات تجديد شباب الوجه غير الجراحية، يتزايد الطلب على خيارات تجديد الشباب غير الجراحية للمناطق الأخرى(Merz North America) Radiesse ،. Raleigh ،(.N.C عبارة عن حشو حيوي محفز متوافق حيويًا وقابل للتحلل الحيوي وقابل للامتصاص يحتوي على كريات دقيقة من هيدروكسيباتيت الكالسيوم (CaHA) والتي يمكنها تحفيز الإنتاج الداخلي للكولاجين. هو منتج فريد يوفر تعويضًا للحجم وتحفيزًا حيويًا للكولاجين كآلية عمل أساسية ¹>.يُحقق التكبير الأولي بفضل وجود جل كاربوكسي ميثيل السليلوز الحامل مع الزرعة نفسها، ولكن بعد حوالي ٩-١٢ شهرًا، تتحلل جزيئات هيدروكسي أباتيت الكالسيوم إلى كالسيوم وفوسفات ويتم التخلص منها عبر الجهاز الكلوي ²⁻⁶>.يوفر حشو هيدروكسي أباتيت الكالسيوم عالي اللزوجة والمرن، سواءً استُخدم غير مخفف أو مخففًا بشكل طفيف، تصحيحًا فوريًا يتبعه تدريجيًا تكوين أنسجة جديدة من خلال تكوين الكولاجين الجديد، وإنتاج الإيلاستين، وتكوين الأوعية الدموية، وتكاثر خلايا الأدمة، وهو مناسب تمامًا للزرع فوق السمحاق وتحت الأدمة⁶>.، ⁷>والنتيجة هي تحسن جمالي طويل الأمد لمدة ١٨ شهرًا أو أكثر، مع بشرة مشدودة ومرنة وزيادة في سماكة الجلد⁶>.،⁷>

عند استخدامه في صورة مخففة للغاية (أي ١,٥ مل من المنتج بالإضافة إلى ١,٥ مل أو أكثر من المخفف)، يكون تأثير راديس الفوري ضئيلًا أو معدومًا. يُعزى تأثير زيادة الحجم إلى تشتت جل كاربوكسي ميثيل السليلوز، مما يُحفز إعادة تشكيل الأنسجة على المدى الطويل بواسطة كريات CaHA المجهرية، ويسمح بحقنها بشكل سطحي لتجديد البشرة وعلاج مساحات أكبر³>.،⁷،⁸>تقدم هذه المقالة توصيات توافقية بشأن استخدام) CaHA راديس) المخفف للغاية في مناطق الوجه وغير الوجه.

المنهجية: اجتمع فريقٌ من عشرة خبراء في مجالي الأمراض الجلدية والجراحة التجميلية، يتمتعون بخبرة واسعة في استخدام حشوات الجلد لتجديد شباب الوجه والجسم، في نوفمبر ٢٠١٧ في اجتماع استمر ليوم كامل في ساو باولو، البرازيل. وقد استُخدم استبيانٌ وُزِّع قبل الاجتماع وأجاب عليه الخبراء كأساسٍ للمعرفة المتعلقة بالإدارة الطبية لهذا المنتج والمناقشة اللاحقة. واتبع الاجتماع نهجًا توافقيًا منظمًا أدارَه مُيسِّرٌ خبير.

تم تعريف "الإجماع القوي" بأنه موافقة بنسبة ٩٠% أو أكثر، بينما تم تعريف "الإجماع" بأنه موافقة تتراوح بين ٧٠% و٨٩% من جميع المشاركين. ركزت الاقتراحات والتوصيات على توفير إرشادات لاستخدام محلول CaHA المخفف للغاية للوجه، والرقبة، ومنطقة أعلى الصدر، والأرداف، والفخذين، والذراع، والبطن، والركبة، والمرفق، مع شرح مفصل لتقنيات الحقن، وتوفير معلومات حول نقاط الإدخال، والجرعات، والأحجام لكل من الحقن بالإبرة والقنية، وعدد جلسات العلاج المطلوبة والفترات الزمنية بينها.

هيدروكسي أباتيت الكالسيوم كعامل محفز حيوي :منذ عام ٢٠٠٤، أشارت الأدلة إلى أن التأثير طويل الأمد لهيدروكسي أباتيت الكالسيوم يعود إلى عملية التهابية مُنظمة تُولد تفاعلًا ليفيًا في الغالب، مع استبدال الهلام المائي بترسب كثيف من الكولاجين.^٩> لاحظ برلين وآخرون^٤ أن النوع الرئيسي من الترسب هو الكولاجين من النوع الأول، المرتبط بتحسين الخصائص الميكانيكية للجلد، وليس الكولاجين من النوع الثالث، الذي قد يرتبط بعمليات التليف. كما لوحظ أن هيدروكسي أباتيت الكالسيوم يُنتج المزيد من الكولاجين من النوع الأول والإيلاستين، مما يؤدي إلى تكاثر أكبر للخلايا الليفية مقارنةً بحمض الهيالورونيك.^{١٠}> لاحظ كوديرو وآخرون^{١١}> أنه بالإضافة إلى تكاثر الخلايا الليفية، يُحسّن هيدروكسي أباتيت الكالسيوم أيضًا

الوظيفة الانقباضية. أشارت دراسة أخرى[12] باستخدام هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (CaHA) بتخفيف ١:١ إلى ذروة في إنتاج الكولاجين من النوع الأول في العينات المعالجة بالمنتج المخفف للغاية وحده أو بالاشتراك مع الموجات فوق الصوتية المركزة الدقيقة مع التصوير .(MFU-V) لاحظت يوتسكوفسكايا وكوجان[7] من خلال التحليل المناعي النسيجي أن راديس، حتى عند استخدامه بتخفيفات كبيرة (من ١:٢ إلى ١:٦)، كان فعالاً في زيادة إنتاج الكولاجين من النوع الأول والإيلاستين بعد ٧ أشهر من الحقن، ووجدا أنه يحسن ارتخاء الرقبة ومنطقة أعلى الصدر بعد جلستين بفاصل زمني ٤ أشهر. لاحظ بافيسيتش[13] تضخم الأنسجة الرخوة في فحص التصوير بالرنين المغناطيسي بعد ٢,٥ سنة من الحقن حتى بعد الامتصاص الكامل لجزيئات هيدروكسي أباتيت الكالسيوم. سريريًا، أظهر سيلفرز وآخرون[6] زيادة في سمك الجلد بنسبة ٥٠% بعد ٣ أشهر من الاستخدام، والتي استمرت لدى ٩١% من الأشخاص خلال فترة التقييم التي استمرت ١٨ شهرًا. أفاد واسيلكوفسكي (١٤) بتحسن في ترهل الجلد وسماكته في منطقة البطن والذراعين والفخذين بعد العلاج بخمسة أسابيع فقط من الإجراء. بالإضافة إلى ذلك، لاحظ أمسليم (١٥) في عام ٢٠١٥ تحسنًا في ترهل الذراعين بعد جلستين علاجيتين يفصل بينهما شهر واحد. وخلاصةً، اقترح اجتماعان توافقيان عُقدا عام ٢٠١٦ حول الجمع بين إجراءات تجميل الوجه والجسم استخدام هيدروكسيباتيت الكالسيوم المخفف للغاية لتجديد شباب الجلد في مناطق واسعة. (٣، ٨(

التخدير والتخفيف يُعدّ التحكم في الألم مسألةً بالغة الأهمية يجب مراعاتها أثناء إجراءات التجميل. في عام ٢٠٠٩، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على بروتوكول لخلط هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (CaHA) مع الليدوكائين بتركيز ٠,٣٪ لتحسين راحة المريض أثناء الحقن^{١٦}.<sup>وقد طوّر العديد من الخبراء تقنيات لاستخدام تراكيز أعلى من هيدروكسي أباتيت الكالسيوم، مستغلين تأثيراته المحفزة للكولاجين لتقليل ترهل الجلد دون زيادة حجمه^٧.<sup>ويمكن معايرة التراكيز بناءً على سُمك جلد المريض ودرجة ترهل الأنسجة لضمان وضع المنتج بسلاسة^٧.<sup>بالإضافة إلى التخفيف بالليدوكائين، يستخدم بعض الخبراء مخدرًا موضعيًا قبل الإجراء.

الإبرة أم القنية؟ تتميز الإبر بدقة حركتها الفائقة. من ناحية أخرى، تُسبب القنيات صدمة أقل وتسمح بمعالجة مناطق أكبر على عمق الحقن المُختار. قارن فان لوغيم وآخرون^{١٧}الفرق في الدقة بين استخدام الإبرة والقنية لوضع الحشو فوق السمحاق في دراسة على الجثث. أدى استخدام القنية إلى حصر المنتج في الطبقات التشريحية العميقة، بينما أدت تقنية الإبرة الحادة إلى وضع المادة في مستويات تشريحية متعددة، من السمحاق إلى طبقات الجلد السطحية. في دراسة أخرى، تم حقن ١٨١٠ جباه رأسية مجمدة حديثًا بمادة معتمة للأشعة باستخدام كل من الإبر والقنيات، تلاها دراسة تصويرية بالتنظير الفلوري والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي. في ٦٠% من الحقن باستخدام الإبرة، غيرت المادة المزروعة مستواها. لذلك، خلصت كلتا الدراستين إلى أن استخدام القنيات أدى إلى وضع أكثر دقة للمادة المحقونة مقارنةً بالإبر. نظر مؤلفو التقرير التوافقي في إمكانية استخدام قنية غير حادة أو إبرة حادة مع الأخذ في الاعتبار أن استخدام الإبر يزيد من خطر وضع المنتج بشكل سطحي؛ لذلك، يجب إجراء هذا الإجراء بعناية فائقة.

بيانات توافق عامة حول أهداف العلاج باستخدام هيدروكسيباتيت الكالسيوم بناءً على آراء أعضاء فريق الخبراء، تم وضع المبادئ التوجيهية العامة التالية للعلاج باستخدام هيدروكسيباتيت الكالسيوم المخفف للغاية. وقد حظيت هذه البيانات بتوافق

قوي (نسبة موافقة ≥٩٠%) بين أعضاء فريق الخبراء (الجدول ١).

General Consensus Statements
For CaHA biostimulation/skin tightening, 2–3 sessions are usually recommended spaced at 1–2 mo intervals.
The preferred CaHA dilution for biostimulation/skin tightening treatment may change according to the treated area, degree of laxity, and skin thickness.
The higher the dilution used, the smaller the immediate volumizing effect.
It is possible that when more diluted CaHA is used and distributed into large areas, further treatment sessions will be required.
It is possible that higher dilutions provide a lower risk of nodule formation due to product accumulation.
The literature shows that CaHA acts as a collagen and elastin biostimulator when used undiluted or diluted up to 1:6 (9 mL of diluent to 1.5 mL of product). However, the existing data are insufficient to certify that one dilution is superior to the other in the final stimulation of collagen.
The relationship between the size of the area to be treated and the amount of product used may vary according to local tissue characteristics, anatomical features, and local degree of laxity. Usually 1 syringe (1.5 mL) is used to treat an area of 100–300 cm^2. When using a cannula, the amount of product per passing is around 0.1–0.2 mL and with needle is of 0.1 mL, with a distance between the linear injection of 2 cm.
For dilution of CaHA, 0.5–1.5 mL of 2% lidocaine with or without epinephrine may be used. If larger dilutions are needed, then saline solution is added to achieve the desired final volume.
The recommended cannulas are usually 22–25 gauge.
The recommended needles are usually 27–30 gauge.

Table 1.

General Consensus Statements

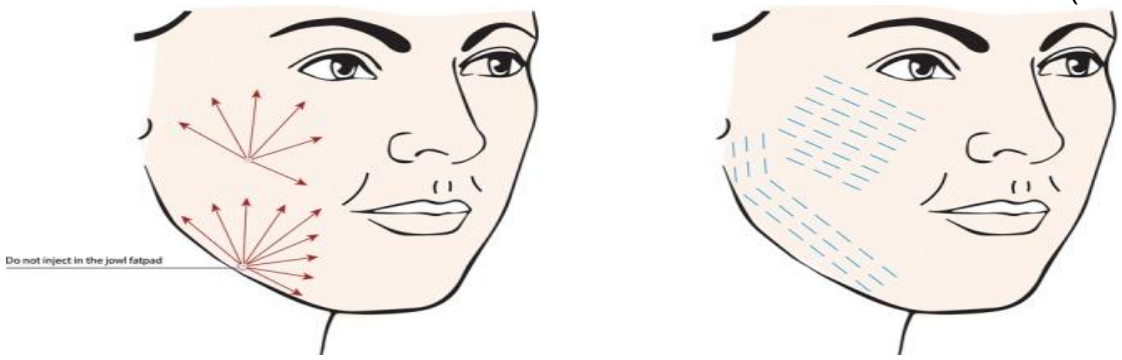
الوجه

توفر حشوات الأنسجة الرخوة خيارًا متعدد الاستخدامات وغير جراحي لتكبير وتحديد ملامح الوجه، مع العديد من التطبيقات التجميلية المحتملة.¹⁹ يؤدي فقدان حجم دهون الوجه وانزياحها، المرتبط بترهل الأربطة، إلى ترهل الجلد فوق هيكل عظمي متغير.²⁰ يرتبط شيخوخة الجلد بزيادة نشاط الإنزيمات الداخلية، من بين عوامل أخرى، التي تعزز تكسر ألياف الكولاجين والإيلاستين.^{21،22} تمنح خصائص راديس (Radiesse) هذا المنتج تنوعًا كبيرًا وملاءمة لمعظم جوانب تجديد شباب الوجه، واستعادة حجمه، وتحديد ملامحه، وشد الجلد. بحسب خبرة المؤلفين، يمكن لـ راديس المخفف بنسبة ١:١ تحسين ندبات حب الشباب مع زيادة طفيفة في الحجم،²³ كما يسمح استخدامه بتخفيفه الشديد لأخصائي الرعاية الصحية بتقديم علاج شامل للمرضى بدلاً من الحشو/زيادة الحجم الموضعية، حيث يمكن فرد المنتج بسهولة أكبر على الجلد، مما يوفر شدًا عامًا للجلد مع زيادة تدريجية وطبيعية ومحددة في الحجم (الشكل ١).



Fig. 1 .الوجه قبل وبعد ٨ أسابيع من حقن ١,٥ مل من هيدروكسيلاز الكالسيوم (راديس) المخفف بنسبة ١:١ مع ١,٥ مل من الليدوكائين (إجمالي ٣ محاقن موزعة على جلستين بفاصل ٤ أسابيع). لاحظ تحسن ترهل الجلد وزيادة طفيفة في الحجم. بإذن من الدكتور فينيسيوس فيغيريدو.

الممارسات الحالية وبيانات التوافق لعلاج الوجه:وفقًا للخبراء، وُضعت الإرشادات التالية لعلاج الوجه باستخدام هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (CaHA). يُمكن تطبيق المنتج عن طريق الحقن الرجعي باستخدام قنيات وتقنيات التوزيع المروحي أو "النجوم" مع ٢-٤ نقاط دخول في كل نصف وجه. عند استخدام الإبر، يُفضل استخدام تقنية الخيط الخطي القصير (الشكل ٢، الجدول ١). لعلاج الوجه، يُوصى بتخفيف المنتج بنسبة ١:١ (١,٥ مل من المخفف) وعادةً ما تُستخدم حقنة واحدة لكل جلسة (الجدول ١).



.Fig. 2

تقنيات التحفيز الحيوي للوجه باستخدام هيدروكسيباتيت الكالسيوم.

تعليمات ما بعد الإجراء، والآثار الجانبية، والمتابعة

يجب تقليل تعريض المنطقة المُعالجة لأشعة الشمس والحرارة الزائدة لمدة ٢٤ ساعة تقريبًا. يُمكن استخدام كمادات باردة لتقليل الألم والتورم والكدمات. خلال جلسة العلاج، قد يلزم تدليك المنطقة المُعالجة لضمان توزيع هيدروكسي أباتيت الكالسيوم بالتساوي ³⁰.في حال ظهور عُقيدات، يُمكن علاجها بالليدوكائين أو محلول ملحي، ثم تدليكها جيدًا. قد تستجيب العُقيدات التي لا تزول لسلسلة من ثلاث حقن أو أكثر من ٥-فلورويوراسيل، وتريامسينولون، وليدوكايين، أو ٥-فلورويوراسيل وليدوكايين ³¹.استنادًا إلى مراجعة شاملة للأدبيات الطبية شملت ٥٠٨١ حالة علاج باستخدام هيدروكسي أباتيت الكالسيوم (CaHA) من قِبل كادوش، ¹يبدو أن المنتج يتمتع بملف أمان جيد. في هذه الدراسة، ¹ظهرت ٤٥% من العُقيدات المُبلغ عنها في مناطق الوجه المتحركة. تشير البيانات الحالية إلى أنه في حال تجنب هذه المناطق، سينخفض معدل حدوث عُقيدات هيدروكسي أباتيت الكالسيوم بشكل ملحوظ. بالنسبة لتكبير الوجه، على الرغم من وجود بعض المخاوف في الأدبيات الطبية بشأن نخر الأنسجة ومضاعفات خطيرة مثل الانصمام، لم يلاحظ الباحثون ولا كادوش أي خلل في الأوعية الدموية. مع ذلك، ينبغي توخي الحذر عند علاج الوجه، وتجنب المناطق عالية الخطورة مثل منطقة ما بين الحاجبين والأنف. فيما يتعلق بمدة التأثير، فقد تعتمد على عوامل عديدة، مثل عمر المريض وحالته الأيضية، والحركة الديناميكية النسبية للمنطقة التي وُضع فيها الزرع. تُظهر البيانات المنشورة أن نتائج علاج CaHA تدوم حتى ١٨-٢٤ شهرًا³².

الممارسات الحالية وبيانات الإجماع بعد دورة العلاج الأولية، يُنصح بجلسة متابعة واحدة خلال فترة تتراوح بين ١٢ و١٨ شهرًا. بعد الإجراء، ينبغي على الطبيب تدليك المنطقة المعالجة فورًا لتوزيع المنتج بالتساوي. كما يمكن توجيه المريض لتدليك موضع الحقن مرتين يوميًا لمدة ٣-٧ أيام (الجدول ١).

الفصل الخامس حالات سريرية تطبيقية حول محفزات الكولاجين

)Clinical Cases in Collagen Biostimulators(

الحالة السريرية الأولى: فقدان الحجم الوجهي المرتبط بالعمر

عرض الحالة (Case Presentation)

سيدة تبلغ من العمر ٥٢ عامًا، راجعت عيادة الجلدية بسبب شكوى من:

ترهل تدريجي في منتصف الوجه

فقدان امتلاء الخدين

تعمق الطيات الأنفية الشفوية

مظهر عام مرهق للوجه

لا يوجد تاريخ مرضي مهم، ولا سوابق تحسسية.

الفحص السريري

انخفاض واضح في حجم midface

ترقق الجلد

فقدان مرونة خفيفة

لا توجد آفات جلدية التهابية

التشخيص

.Age-related facial volume loss with dermal atrophy

الخطة العلاجية

تم اقتراح استخدام:

Poly-L-Lactic Acid (PLLA)

بروتوكول علاجي:

٢–٣ جلسات بفاصل ٤–٦ أسابيع

حقن عميق ضمن الطبقة تحت الجلد

تدليك بعد الإجراء لمنع تشكل العقيدات

التفسير العلمي

PLLA يعمل عبر:

تحفيز macrophages

تنشيط fibroblasts

زيادة تصنيع Collagen Type I

إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية

النتائج المتوقعة تحسن تدريجي خلال ٦–١٢ أسبوع

زيادة سماكة الجلد

استعادة الحجم الطبيعي

نتائج تدوم حتى ٢٤ شهر

الحالة السريرية الثانية: تجديد اليدين

عرض الحالة

امرأة ٦٠ عامًا تشكو من:

ظهور أوردة بارزة في ظهر اليد

ترقق الجلد

فقدان الامتلاء

مظهر شيخوخي واضح لليدين

التشخيص

.Age-related dorsal hand atrophy

الخطة العلاجية

استخدام:

Calcium Hydroxyapatite (CaHA)

آلية الاختيار

CaHA مناسب لليدين لأنه:

يعطي volume فوري

يحفز collagen type I

يحسن سماكة الأدمة

النتيجة السريرية

تحسن فوري في الامتلاء

تحسن تدريجي خلال ٣ أشهر

إخفاء واضح للأوردة

ملاحظة أكاديمية :الدراسات تشير أن CaHA في اليدين يزيد dermal thickness بشكل ملحوظ عبر stimulation of fibroblasts.

الحالة السريرية الثالثة: ندبات حب الشباب الضامرة

عرض الحالة:

مريض ذكر ٢٤ سنة يعاني من:

ندبات عميقة على الخدين

ندبات Ice-pick وRolling scars

تأثير نفسي واضح

التشخيصك

.Atrophic post-acne scars

الخطة العلاجية المركبة:

Polycaprolactone (PCL)

Microneedling

جلسات متكررة كل ٤ أسابيع

التفسير العلمي:

PCL يعمل عبر:

تحفيز مستمر للكولاجين

ECM remodeling

زيادة dermal density

والدمج مع microneedling يزيد:

Penetration

Growth factor release

النتائج:

تحسن تدريجي خلال ٣–٦ أشهر

رفع الندبات الضامرة

تحسين texture الجلد

الحالة السريرية الرابعة: منطقة تحت العين (Skin quality improvement)

عرض الحالة:

سيدة ٣٥ سنة:

هالات داكنة خفيفة

جلد رقيق تحت العين

تجاعيد دقيقة

التشخيص:

.Periorbital skin aging with dermal thinning

العلاج:

Polynucleotides (PNs)

لماذا هذا الاختيار؟

لأن PNs:

لا تعطي volume زائد

تحسن جودة الجلد

تزيد hydration

تقلل oxidative stress

النتيجة:

تحسن لون الجلد

زيادة سماكة خفيفة

تقليل التجاعيد الدقيقة

الحالة السريرية الخامسة: علاج مركب متقدم

عرض الحالة:

سيدة ٤٨ سنة:

ترهل وجهي متوسط

فقدان حجم + تجاعيد

جودة جلد منخفضة

الخطة العلاجية:

Combination therapy:

CaHA (for volume + lift)

PNs (for skin quality)

PRP (biological stimulation)

التفسير العلمي:

CaHA → structural support

PNs → cellular regeneration

PRP → growth factors

النتيجة المتوقعة:

تحسين شامل للوجه

رفع خفيف للأنسجة

تحسين لون وملمس الجلد

نتائج طويلة الأمد

خلاصة :

توضح الحالات السريرية أن محفزات الكولاجين ليست مجرد مواد تجميلية، بل هي أدوات علاجية تعتمد على فهم عميق للبيولوجيا الجزيئية للجلد. كما تُظهر أن اختيار النوع المناسب يعتمد على:

العمر

منطقة العلاج

الهدف (volume vs quality)

حالة الجلد الأساسية

وتؤكد هذه الحالات أن المستقبل يتجه نحو العلاج الشخصي (Personalized Aesthetic Medicine) بدل البروتوكولات الموحدة.

الفصل السادس ربط الحالات السريرية بالدراسات العلمية (PubMed Evidence-Based Discussion)

الحالة ١: فقدان الحجم الوجهي المرتبط بالعمر (PLLA)

الحالة المختصرة

مريضة ٥٢ سنة تعاني من:

فقدان حجم midface

ترهل خفيف

طيات أنفية شفوية واضحة

تم اختيار Poly-L-Lactic Acid (PLLA) كعلاج محفز للكولاجين.

الدليل العلمي (PubMed Evidence)

أظهرت مراجعة منهجية حديثة أن:

PLLA يؤدي إلى تحفيز واضح لتكوين الكولاجين من النوع I وIII

النتائج تستمر حتى ٢٤–٢٥ شهرًا

التحسن يكون تدريجيًا وليس فوريًا

معدل المضاعفات منخفض عند الاستخدام الصحيح

دراسة: Efficacy, Durability, and Safety of Collagen Biostimulators Based on PLLA and CaHA – Systematic Review (2025)

التفسير العلمي للحالة

هذه النتائج تدعم أن:

PLLA يعمل عبر:

Activation of macrophages

Stimulation of fibroblasts

Neocollagenesis (Type I dominant)

وهذا يفسر التحسن التدريجي في حجم الوجه بدون filler effect فوري.

الربط السريري

الحالة السريرية تتطابق مع:

Aging-related facial fat and collagen loss

Dermal atrophy

Need for structural regeneration

لذلك PLLA يعتبر خيارًا مثاليًا للحالات المتوسطة إلى الشديدة.

الحالة ٢: تجديد اليدين (CaHA)

الحالة

امرأة ٦٠ سنة:

ترقق جلد ظهر اليد

بروز أوردة

فقدان volume

تم استخدام Calcium Hydroxyapatite (CaHA)

الدليل العلمي (PubMed)

دراسات CaHA أظهرت:

تحسن فوري بالحجم (due to gel carrier)

زيادة سماكة dermis خلال أشهر

تحفيز fibroblasts لإنتاج collagen type I

مدة تأثير ١٢–١٨ شهر

مراجعة علمية: Collagen Stimulators: Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyapatite – Review (2015)

التفسير العلمي

CaHA يعمل عبر آليتين:

١. Immediate volumization (gel phase)

٢. Long-term biostimulation (microspheres)

الربط السريري

يد الإنسان:

جلد رقيق

فقدان دهون واضح مع العمر

لذلك CaHA مثالي لأنه يجمع:

Volume + collagen stimulation

الحالة ٣: ندبات حب الشباب (PCL + Microneedling)

الحالة :مريض ٢٤ سنة:

ندبات ضامرة عميقة

Rolling + boxcar scars

تم استخدام Polycaprolactone (PCL) مع microneedling

الدليل العلمي

المراجعات الحديثة تشير أن:

PCL يحفز collagen remodeling طويل الأمد

يزيد dermal density

مناسب للـ scar tissue remodeling

تأثيره يمتد لعدة سنوات

📚 مراجعة PubMed: Biostimulatory Effects of Dermal Fillers and Neocollagenesis Review (2022)

التفسير العلمي

:PCL

Polymer degradation very slow

Sustained fibroblast activation

ECM remodeling over time

:Microneedling

Induces wound healing cascade

Increases growth factors locally

الربط السريري

ندبات حب الشباب:

نقص collagen focal

Dermal fibrosis irregular

PCL يعيد بناء النسيج تدريجيًا وليس فقط ملء الفراغ.

الحالة ٤: تحت العين (Polynucleotides – PNs)

سيدة ٣٥ سنة:

جلد رقيق تحت العين

Fine lines

Fatigue skin

تم استخدام Polynucleotides

الدليل العلمي

الدراسات تشير أن PNs:

تحسن hydration dermis

تقلل oxidative stress

تحفز fibroblast activity

تحسن جودة الجلد بدون زيادة volume

📚 مراجعة: Biostimulatory Skin Rejuvenation with Polynucleotides – Review

التفسير العلمي

PNs تعمل عبر:

Purinergic signaling

DNA/RNA fragments → repair signaling

Anti-inflammatory microenvironment

الربط السريري

منطقة تحت العين:

Thin skin

High vascular visibility

High sensitivity

➡ □ لذلك PNs خيار مثالي لأنها لا تسبب overcorrection.

الحالة ٥: العلاج المركب (Combination Therapy)

الحالة

مريضة ٤٨ سنة:

Aging + volume loss + skin laxity

تم استخدام:

CaHA + PNs + PRP

الدليل العلمي

المراجعات الحديثة تؤكد:

الجمع بين biostimulators + energy devices يعطي نتائج أفضل

التحفيز متعدد المسارات (multimodal regeneration) أكثر فعالية

Safety profile جيد عند التقسيم الزمني للعلاج

📚 دراسة: Combination of Biostimulators with Fillers and Energy-Based Devices – Systematic Review (2025)

التفسير العلمي

كل مادة تستهدف مستوى مختلف:

CaHA → structural support

PNs → cellular regeneration

PRP → growth factor stimulation

الربط السريري

الشيخوخة ليست سبب واحد

- بل:ECM breakdown
- Collagen fragmentation
- Vascular decline

لذلك العلاج المركب هو المستقبل الحقيقي.

خلاصة علمية للفصل:

تُظهر الحالات السريرية المدعومة بالدراسات أن محفزات الكولاجين:

ليست fillers

بل biological remodeling agents

تعمل على مستوى:

الخلية

المصفوفة خارج الخلوية

إشارات النمو

كما تؤكد الأدلة الحديثة أن المستقبل يتجه نحو:

- ”Personalized regenerative aesthetic protocols“

بدل العلاج التقليدي الموحد.

الفصل السابع استبيان حول الوعي بمحفزات الكولاجين واستخداماتها التجميلية

عنوان الاستبيان: دراسة مستوى المعرفة والاتجاهات تجاه محفزات الكولاجين في الإجراءات التجميلية A study of the level of knowledge and attitudes towards collagen stimulators in cosmetic procedures

الجنس: □ ذكر □ أنثى

العمر: □ أقل من ٢٠ سنة □ ٢٠–٣٠ سنة □ ٣١–٤٠ سنة □ أكثر من ٤٠ سنة

المحور الأول: المعرفة العامة

١. هل سمعت سابقاً بمحفزات الكولاجين ((Collagen Biostimulators؟

□ نعم □ لا

٢. هل تعلم أن إنتاج الكولاجين ينخفض مع التقدم في العمر؟

□ نعم □ لا

٣. هل تعتقد أن الكولاجين مسؤول عن مرونة الجلد ونضارته؟

□ نعم □ لا □ لا أعلم

٤. هل تعرف الفرق بين الفيلر التقليدي ومحفزات الكولاجين؟

□ نعم □ لا

المحور الثاني: المعرفة الطبية

٥. ما المصدر الرئيسي لإنتاج الكولاجين في الجلد؟

□ الخلايا الميلانينية □ الأورمات الليفية □ الخلايا الكيراتينية □ لا أعلم

٦. هل تعلم أن محفزات الكولاجين تعمل على تحفيز إنتاج الكولاجين الطبيعي؟

□ نعم □ لا

٧. هل تعلم أن نتائج محفزات الكولاجين تدوم فترة أطول من العديد من الحشوات التقليدية؟

□ نعم □ لا □ لا أعلم

المحور الثالث: الاتجاهات نحو الاستخدام

٨. هل تفكر باستخدام محفزات الكولاجين مستقبلاً؟

□ نعم □ لا □ ربما

٩. ما السبب الرئيسي الذي قد يدفعك لاستخدامها؟

□ مكافحة الشيخوخة □ علاج الندبات □ شد الجلد □ تحسين مظهر الوجه □ أسباب أخرى

١٠. هل تعتقد أن استشارة طبيب مختص ضرورية قبل الإجراء؟

□ نعم □ لا

١١. هل ترى أن محفزات الكولاجين أكثر أماناً من الجراحة التجميلية؟

□ نعم □ لا □ لا أعلم

١٢. هل ترغب بمعرفة المزيد عن هذه التقنيات الحديثة؟

□ نعم □ لا

النتائج الإحصائية

عدد المشاركين = ١٠٠ شخص

جدول (١): الخصائص الديموغرافية:

المتغير	العدد	النسبة %
ذكور	38	38%
إناث	62	62%
٢٠ـ٣٠ سنة	54	54%
٣١ـ٤٠ سنة	28	28%
أكثر من ٤٠ سنة	18	18%

جدول (٢): المعرفة بمحفزات الكولاجين :

السؤال	نعم	لا
سمعت سابقاً بمحفزات الكولاجين	78%	22%
تعلم أن الكولاجين ينخفض مع العمر	91%	9%
تعلم أن الكولاجين مسؤول عن مرونة الجلد	88%	12%
تعرف الفرق بين الفيلر ومحفزات الكولاجين	64%	36%

جدول (٣): المعرفة الطبية:

السؤال	الإجابة الصحيحة
حددوا الأورمات الليفية كمصدر للكولاجين	72%
يعلمون أن المحفزات تنشط إنتاج الكولاجين الطبيعي	84%
يعلمون أن النتائج طويلة الأمد	76%

جدول (٤): الاتجاهات نحو الاستخدام :

السؤال	النسبة
يرغبون باستخدام محفزات الكولاجين مستقبلاً	68%
ربما يستخدمونها	22%
لا يرغبون باستخدامها	10%
يرون أن استشارة الطبيب ضرورية	96%
يعتقدون أنها بديل مناسب للجراحة	74%
يرغبون بمعرفة المزيد عنها	92%

مناقشة النتائج :

أظهرت نتائج الاستبيان مستوى مرتفعاً من الوعي بأهمية الكولاجين ودوره في الحفاظ على مرونة الجلد، حيث أشار ٩١% من المشاركين إلى معرفتهم بانخفاض إنتاج الكولاجين مع التقدم في العمر. كما أبدى ٦٨% رغبة في استخدام محفزات الكولاجين مستقبلاً، بينما أكد ٩٦% ضرورة استشارة الطبيب المختص قبل الخضوع لأي إجراء تجميلي. وتشير هذه النتائج إلى ازدياد الاهتمام بالتقنيات التجميلية الحديثة المعتمدة على تحفيز التجدد الحيوي الطبيعي للأنسجة بدلاً من الحلول المؤقتة فقط.

الخاتمة النهائية للمشروع

يُعد الكولاجين أحد أهم البروتينات البنيوية في جسم الإنسان، حيث يلعب دورًا أساسيًا في الحفاظ على سلامة الجلد ومرونته وقوته الميكانيكية. ومع التقدم في العمر والعوامل البيئية المختلفة، ينخفض إنتاج الكولاجين تدريجيًا، مما يؤدي إلى ظهور علامات الشيخوخة وفقدان التماسك البنيوي للجلد. وقد أسهم التطور الكبير في فهم البيولوجيا الجزيئية للكولاجين وآليات استقلابه في تطوير استراتيجيات علاجية حديثة تعتمد على تحفيز إنتاج الكولاجين الذاتي بدلًا من التعويض المؤقت لفقدان الحجم.

أظهرت محفزات الكولاجين (Collagen Biostimulators) نتائج واعدة في مجال الطب التجميلي والطب التجديدي، إذ تعمل على تنشيط الأرومات الليفية وتحفيز إعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية، مما يؤدي إلى تحسين نوعية الجلد واستعادة حجمه ومرونته بصورة طبيعية ومستدامة. كما أثبتت المواد المختلفة مثل حمض البولي إل لاكتيك(PLLA) ، وهيدروكسي أباتيت الكالسيوم(CaHA) ، وبولي كابرولاكتون(PCL) ، وعديدات النوكليوتيد (PNs) فعالية ملحوظة في العديد من التطبيقات السريرية المتعلقة بتجديد شباب الجلد وعلاج الندبات وتحسين جودة الأنسجة.

وفي ضوء ما تم عرضه، يمكن اعتبار محفزات الكولاجين نقلة نوعية في مفهوم العلاج التجميلي الحديث، حيث تجمع بين التصحيح الجمالي والتجديد البيولوجي الحقيقي للأنسجة. ومن المتوقع أن يشهد هذا المجال مزيدًا من التطور مستقبلًا مع التقدم المستمر في هندسة الأنسجة والمواد الحيوية والطب التجديدي، مما يفتح آفاقًا جديدة لعلاجات أكثر أمانًا وفعالية واستدامة في مواجهة مظاهر الشيخوخة وتحسين صحة الجلد وجودة الحياة.

References of chapter 1

1. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. 17th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2024.
2. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
3. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
4. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al. Fitzpatrick's Dermatology. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2025.

5. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D. Rook's Textbook of Dermatology. 10th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2024.
6. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. Molecular Biology of the Cell. 7th ed. New York: Garland Science; 2022.
8. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, et al. Molecular Cell Biology. 9th ed. New York: W.H. Freeman; 2021.
9. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025.
10. Wu M, Cronin K, Crane JS. Biochemistry, Collagen Synthesis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
11. Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A, et al. Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review. J Cosmet Dermatol. 2020;19(11):2820–2829.
12. Bailey AJ, Paul RG. Collagen: Structure and Function. J Cosmet Dermatol. 2021;20(4):1050–1061.
13. Bornstein P, Piez KA. The chemistry and structure of collagen. Adv Protein Chem. 1971;25:243–352.
14. Miller EJ, Epstein EH, Piez KA. Identification of genetically distinct collagen types. Biochem Biophys Res Commun. 1971;42:1024–1029.
15. Salamito M, Haydont V, Pageon H, Ruggiero F, Girardeau-Hubert S. Collagen diversity in human skin: Aging, wound healing, and disorders. Matrix Biology. 2025;140:133–153.
16. Sadick N, Zasada M. Evaluation of the biostimulatory effects and level of neocollagenesis of dermal fillers. Int J Dermatol. 2022;61(11):1284–1293.
17. Ferreira ACM, Silva LR, Espasandin I, Sant'Anna JF, Mourão CA, Tedesco AD, et al. Efficacy, durability, and safety of collagen biostimulators based on PLLA and CaHA in the face: A systematic review. Aesthetic Plast Surg. 2026.
18. Mehta-Ambalal SR. Neocollagenesis and Neoelastinogenesis: From laboratory to clinic. J Cutan Aesthet Surg. 2016;9(3):145–151.
19. Capuana E, Lopresti F, Ceraulo M, La Carrubba V. Poly-L-Lactic Acid-Based Biomaterials for Regenerative Medicine. Polymers. 2022;14(8):1518.
20. Microneedling. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
21. Physiology, Wound Healing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
22. Ruszczak Z, Schwartz RA. Collagen uses in dermatology: An update. Dermatology. 1999;199(4):285–289.
23. Klein AW. Skin filling: Collagen and other injectables. Dermatol Clin. 2001;19(3):491–508.
24. Gold MH. Use of calcium hydroxylapatite for facial rejuvenation. J Drugs Dermatol. 2020;19(5):s5–s10.
25. Lorenc ZP, Fitzgerald R. Understanding collagen stimulators in aesthetic medicine. Aesthetic Surg J. 2021;41(Suppl 1):S3–S15.
26. Narins RS, Beer K. Injectable fillers and collagen stimulators in cosmetic dermatology. Clin Dermatol. 2020;38(6):706–715.

References of chpter 2. 3.4.5

- 1.Haydont V., et al. Age-related evolutions of the dermis: clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. Mech. Ageing Dev. 2019;177:150–156. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 2.Rorteau J., et al. [Functional integrity of aging skin, from cutaneous biology to anti-aging strategies] Med. Sci. 2020;36(12):1155–1162. doi: 10.1051/medsci/2020223. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 3.He X., et al. Research progress on skin aging and active ingredients. Molecules. 2023;28(14):5556. doi: 10.3390/molecules28145556. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 4.Jomova K., et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. Arch. Toxicol. 2023;97(10):2499–2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 5.Nishikori S., et al. Resistance training rejuvenates aging skin by reducing circulating inflammatory factors and enhancing dermal extracellular matrices. Sci. Rep. 2023;13(1) doi: 10.1038/s41598-023-37207-9. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 6.Peñaherrera S., et al. Exploring the role of mitochondria transfer/transplant and their long-non-coding RNAs in regenerative therapies for skin aging. Mitochondrion. 2023;70:41–53. doi: 10.1016/j.mito.2023.02.012. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 7.Hani R., et al. Effect of stem cell secretome in skin rejuvenation: a narrative review. Mol. Biol. Rep. 2023;50(9):7745–7758. doi: 10.1007/s11033-023-08622-y. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 8.He X., et al. Research progress in skin aging and immunity. Int. J. Mol. Sci. 2024;25(7):4101. doi: 10.3390/ijms25074101. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 9.Pensalfini M., et al. How cosmetic tightening products modulate the biomechanics and morphology of human skin. Acta Biomater. 2020;115:299–316. doi: 10.1016/j.actbio.2020.08.027. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 10.Freedman B.R., et al. Mooney D.J. Biomaterials to mimic and heal connective tissues. Adv Mater. 2019;31(19) doi: 10.1002/adma.201806695. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- 11.Zhang H., et al. Preparation of alginate-based biomaterials and their applications in biomedicine. Mar. Drugs. 2021;19(5):264. doi: 10.3390/md19050264. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 12.Khetpal S., et al. Innovations in skin and soft tissue aging-A systematic literature review and market analysis of therapeutics and associated outcomes. Aesthetic Plast. Surg. 2023;47(4):1609–1622. doi: 10.1007/s00266-023-03322-1. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 13.Uyen N.T.T., et al. Fabrication of alginate microspheres for drug delivery: a review. Int. J. Biol. Macromol. 2020;153:1035–1046. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.10.233. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 14.Sreedhar A., et al. Mitochondria in skin health, aging, and disease. Cell Death Dis. 2020;11(6):444. doi: 10.1038/s41419-020-2649-z. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 15.Natarelli N., et al. Dermatologic manifestations of mitochondrial dysfunction: a review of the literature. Int. J. Mol. Sci. 2024;25(6):3303. doi: 10.3390/ijms25063303. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 16.Martic I., et al. Mitochondrial dynamics and metabolism across skin cells: implications for skin homeostasis and aging. Front. Physiol. 2023;14 doi: 10.3389/fphys.2023.1284410. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 17.Ho C.Y., et al. Dreesen O. Faces of cellular senescence in skin aging. Mech. Ageing Dev. 2021;198 doi: 10.1016/j.mad.2021.111525. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 18.Boyle E., et al. Wilfling F. Autophagy as a caretaker of nuclear integrity. FEBS Lett. 2023;597(22):2728–2738. doi: 10.1002/1873-3468.14719. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 19.Wikramanayake T.C., et al. Targeting mitochondria in dermatological therapy: beyond oxidative damage and skin aging. Expert Opin. Ther. Targets. 2022;26(3):233–259. doi: 10.1080/14728222.2022.2049756. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 20.Nakanishi M., et al. DNA damage responses in skin biology--Implications in tumor prevention and aging acceleration. J. Dermatol. Sci. 2009;56(2):76–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.09.001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 21.Victorelli S., et al. Passos J.F. Telomeres: beacons of autocrine and paracrine DNA damage during skin aging. Cell Cycle. 2020;19(5):532–540. doi: 10.1080/15384101.2020.1728016. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 22.Shin S.H., et al. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. Front. Physiol. 2023;14 doi: 10.3389/fphys.2023.1195272. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 23.Wang A.S., et al. Dreesen O. Biomarkers of cellular senescence and skin aging. Front. Genet. 2018;9:247. doi: 10.3389/fgene.2018.00247. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 24.Horiba S., et al. M1/M2 macrophage skewing is related to reduction in Types I, V, and VI collagens with aging in sun-exposed human skin. JID Innov. 2023;3(6) doi: 10.1016/j.xjidi.2023.100222. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 25.He T., et al. Age-related changes in dermal collagen physical properties in human skin. PLoS One. 2023;18(12) doi: 10.1371/journal.pone.0292791. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 26.Lee H., et al. Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(22) doi: 10.3390/ijms222212489. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 27.Baumann L., et al. Clinical relevance of elastin in the structure and function of skin. Aesthet Surg J Open Forum. 2021;3(3) doi: 10.1093/asjof/ojab019. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 28.Calvo M.J., et al. Antioxidants in photoaging: from molecular insights to clinical applications. Int. J. Mol. Sci. 2024;25(4):2403. doi: 10.3390/ijms25042403. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 29.Weihermann A.C., et al. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. Int. J. Cosmet. Sci. 2017;39(3):241–247. doi: 10.1111/ics.12372. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 30.Lee D.H., et al. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. J. Dermatol. Sci. 2016;83(3):174–181. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.05.016. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 31.Wang S.T., et al. Glycosaminoglycans: sweet as sugar targets for topical skin anti-aging. Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. 2021;14:1227–1246. doi: 10.2147/CCID.S328671. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 32.Šínová R., et al. Hyaluronan: a key player or just a bystander in skin photoaging? Exp. Dermatol. 2022;31(4):442–458. doi: 10.1111/exd.14491. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 33.Naylor E.C., et al. Molecular aspects of skin ageing. Maturitas. 2011;69(3):249–256. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.04.011. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 34.Hasegawa T., et al. Cytotoxic CD4+ T cells eliminate senescent cells by targeting cytomegalovirus antigen. Cell. 2023;186(7):1417–1431.e20. doi: 10.1016/j.cell.2023.02.033. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 35.Li S., et al. A tetrahedral framework DNA-based bioswitchable miRNA inhibitor delivery system: application to skin anti-aging. Adv Mater. 2022;34(46) doi: 10.1002/adma.202204287. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 36.Gu Y., et al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. Ageing Res. Rev. 2020;59 doi: 10.1016/j.arr.2020.101036. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 37.Quan C., et al. Age-associated reduction of cell spreading induces mitochondrial DNA common deletion by oxidative stress in human skin dermal fibroblasts: implication for human skin connective tissue aging. J. Biomed. Sci. 2015;22(1):62. doi: 10.1186/s12929-015-0167-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 38.Papaccio F., et al. Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. Antioxidants. 2022;11(6):1121. doi: 10.3390/antiox11061121. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 39.Chen J., et al. Oxidative stress in the skin: impact and related protection. Int. J. Cosmet. Sci. 2021;43(5):495–509. doi: 10.1111/ics.12728. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 40.Nakai K., et al. Tsuruta D. What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? Int. J. Mol. Sci. 2021;22(19) doi: 10.3390/ijms221910799. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 41.Ansary T.M., et al. Inflammatory molecules associated with ultraviolet radiation-mediated skin aging. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(8):3974. doi: 10.3390/ijms22083974. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 42.Chen B., et al. Skin immunosenescence and Type 2 inflammation: a mini-review with an Inflammaging perspective. Front. Cell Dev. Biol. 2022;10 doi: 10.3389/fcell.2022.835675. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 43.Salminen A., et al. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. Inflamm. Res. 2022;71(7–8):817–831. doi: 10.1007/s00011-022-01598-8. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 44.Kietzmann T. Vitamin C: from nutrition to oxygen sensing and epigenetics. Redox Biol. 2023;63 doi: 10.1016/j.redox.2023.102753. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 45.Esmat S.A., et al. Vitamin C mesotherapy versus diode laser for the esthetic management of physiologic gingival hyperpigmentation: a randomized clinical trial. BMC Oral Health. 2023;23(1):899. doi: 10.1186/s12903-023-03614-7. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 46.Rahman S., et al. Topically applied vitamin E prevents massive cutaneous inflammatory and oxidative stress responses induced by double application of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in mice. Chem. Biol. Interact. 2008;172(3):195–205. doi: 10.1016/j.cbi.2007.11.017. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 47.Speeckaert R., et al. The Impact of antioxidants on vitiligo and Melasma: a scoping review and meta-analysis. Antioxidants. 2023;12(12):2082. doi: 10.3390/antiox12122082. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 48.Idkowiak-Baldys J., et al. Growth differentiation factor 11 (GDF11) has pronounced effects on skin biology. PLoS One. 2019;14(6) doi: 10.1371/journal.pone.0218035. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 49.Widgerow A.D., et al. Effects of a topical anti-aging formulation on skin aging biomarkers. J Clin Aesthet Dermatol. 2022;15(8):E53–E60. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 50.Park K.Y., López Gehrke I. Combined multilevel anti-aging strategies and practical applications of dermocosmetics in aesthetic procedures. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2024;38(Suppl 4):23–35. doi: 10.1111/jdv.19975. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 51.Marin E., et al. Biomaterials and biocompatibility: an historical overview. J. Biomed. Mater. Res. 2020;108(8):1617–1633. doi: 10.1002/jbm.a.36930. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 52.Ayatollahi A., et al. Evaluation of safety and efficacy of booster injections of hyaluronic acid in improving the facial skin quality. J. Cosmet. Dermatol. 2020;19(9):2267–2272. doi: 10.1111/jocd.13493. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 53.Kim J.H., et al. Comparative evaluation of the effectiveness of novel hyaluronic acid-polynucleotide complex dermal filler. Sci. Rep. 2020;10(1):5127. doi: 10.1038/s41598-020-61952-w. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 54.Li D., et al. Evaluation of biocompatibility and immunogenicity of micro/nanofiber materials based on tilapia skin collagen. J. Biomater. Appl. 2019;33(8):1118–1127. doi: 10.1177/0885328218820180. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 55.Chen Z., et al. Exploring the potential of the recombinant human collagens for biomedical and clinical applications: a short review. Biomed Mater. 2020;16(1) doi: 10.1088/1748-605X/aba6fa. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 56.Aslam Khan M.U.A., et al. Recent advances in biopolymeric composite materials for tissue engineering and regenerative medicines: a review. Molecules. 2021;26(3):619. doi: 10.3390/molecules26030619. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 57.Datta L.P., et al. Biomolecules-derived biomaterials. Biomaterials. 2020;230 doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119633. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 58.Hu C., et al. Dissecting the microenvironment around biosynthetic scaffolds in murine skin wound healing. Sci. Adv. 2021;7(22) doi: 10.1126/sciadv.abf0787. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 59.Christen M.-O. Collagen stimulators in body applications: a review focused on poly-l-lactic acid (PLLA) Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. 2022;15:997–1019. doi: 10.2147/CCID.S359813. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 60.Cabral L.R.B., et al. Effect of hyaluronic acid and poly-l-lactic acid dermal fillers on collagen synthesis: an in vitro and in vivo study. Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. 2020;13:701–710. doi: 10.2147/CCID.S266015. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 61.Kim J.H., et al. Comparative evaluation of the biodegradability and wrinkle reduction efficacy of human-derived collagen filler and hyaluronic acid filler. Aesthetic Plast. Surg. 2019;43(4):1095–1101. doi: 10.1007/s00266-019-01373-x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 62.Wang L., et al. Influence of the mechanical properties of biomaterials on degradability, cell behaviors and signaling pathways: current progress and challenges. Biomater. Sci. 2020;8(10):2714–2733. doi: 10.1039/d0bm00269k. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 63.Song R., et al. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3117–3145. doi: 10.2147/DDDT.S165440. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 64.Hong J.Y., et al. In vivo evaluation of novel particle-free polycaprolactone fillers for safety, degradation, and neocollagenesis in a rat model. Dermatol. Ther. 2021;34(2) doi: 10.1111/dth.14770. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 65.Capuana E., et al. Poly-l-lactic acid (PLLA)-based biomaterials for regenerative medicine: a review on processing and applications. Polymers. 2022;14(6):1153. doi: 10.3390/polym14061153. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- 66.Shamsah A.H., et al. Material characterization of PCL: PLLA electrospun fibers following six months degradation in vitro. Polymers. 2020;12(3):700. doi: 10.3390/polym12030700. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 67.Rahmati M., et al. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. Chem. Soc. Rev. 2020;49(15):5178–5224. doi: 10.1039/d0cs00103a. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 68.Ghibaudo M., et al. Substrate topography induces a crossover from 2D to 3D behavior in fibroblast migration. Biophys. J. 2009;97(1):357–368. doi: 10.1016/j.bpj.2009.04.024. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 69.Chen H., et al. Corrigendum to “Tailoring surface nanoroughness of electrospun scaffolds for skeletal tissue engineering” Acta Biomater. Acta Biomater. 2017;59:82–93. doi: 10.1016/j.actbio.2018.01.030. 71 (2018) 525. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 70.Shadpour H., et al. Allbritton N.L. In situ roughening of polymeric microstructures. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2010;2(4):1086–1093. doi: 10.1021/am900860s. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 71.Kim J., et al. Charged nanomatrices as efficient platforms for modulating cell adhesion and shape. Tissue Eng Part C Methods. 2012;18(12):913–923. doi: 10.1089/ten.TEC.2011.0731. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 72.McCarthy E.M., et al. Influence of cobalt ions on collagen gel formation and their interaction with osteoblasts. ACS Omega. 2018;3(8):10129–10138. doi: 10.1021/acsomega.8b01048. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 73.Rashad A., et al. Cytocompatibility of wood-derived cellulose nanofibril hydrogels with different surface chemistry. Biomacromolecules. 2017;18(4):1238–1248. doi: 10.1021/acs.biomac.6b01911. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 74.Salvatore L., et al. An update on the clinical efficacy and safety of collagen injectables for aesthetic and regenerative medicine applications. Polymers. 2023;15(4):1020. doi: 10.3390/polym15041020. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 75.Geahchan S., et al. Marine collagen A promising biomaterial for wound healing, skin anti-aging, and bone regeneration. Mar. Drugs. 2022;20(1):61. doi: 10.3390/md20010061. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 76.Herawati E., et al. In vitro antioxidant and antiaging activities of collagen and its hydrolysate from mackerel scad skin (Decapterus macarellus) Mar. Drugs. 2022;20(8):516. doi: 10.3390/md20080516. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 77.Evans M., et al. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity. J. Cosmet. Dermatol. 2021;20(3):825–834. doi: 10.1111/jocd.13676. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 78.Hwang S.J., et al. Human collagen alpha-2 type I stimulates collagen synthesis, wound healing, and elastin production in normal human dermal fibroblasts (HDFs) BMB Rep. 2020;53(10):539–544. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.10.120. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 79.Wang J., et al. The biological effect of recombinant humanized collagen on damaged skin induced by UV-photoaging: an in vivo study. Bioact. Mater. 2022;11:154–165. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.004. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 80.Di Rosa L., et al. New regenerative and anti-aging medicine approach based on single-stranded Alpha-1 collagen for neo-Collagenesis induction: clinical and instrumental experience of a new injective polycomponent formulation for dermal regeneration. Biomedicines. 2024;12(4):916. doi: 10.3390/biomedicines12040916. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 81.Sahoo J.K., et al. Silk chemistry and biomedical material designs. Nat. Rev. Chem. 2023;7(5):302–318. doi: 10.1038/s41570-023-00486-x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 82.Li G., et al. Sun S. Silk fibroin-based biomaterials for tissue engineering applications. Molecules. 2022;27(9):2757. doi: 10.3390/molecules27092757. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 83.Widhe M., et al. Recombinant spider silk as matrices for cell culture. Biomaterials. 2010;31(36):9575–9585. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.061. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 84.Takeuchi I., et al. Transdermal delivery of 40-nm silk fibroin nanoparticles. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2019;175:564–568. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.12.012. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 85.Zabelina V., et al. Mutation in Bombyx mori fibrohexamerin (P25) gene causes reorganization of rough endoplasmic reticulum in posterior silk gland cells and alters morphology of fibroin secretory globules in the silk gland lumen. Insect Biochem. Mol. Biol. 2021;135 doi: 10.1016/j.ibmb.2021.103607. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 86.Choi J.-H., et al. Antioxidation and anti-inflammatory effects of gamma-irradiated silk sericin and fibroin in H2O2-induced HaCaT cell. KOREAN J. PHYSIOL. PHARMACOL. 2023;27(1):105–112. doi: 10.4196/kjpp.2023.27.1.105. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 87.Gholipourmalekabadi M., et al. Silk fibroin for skin injury repair: where do things stand? Adv. Drug Deliv. Rev. 2020;153:28–53. doi: 10.1016/j.addr.2019.09.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 88.Wani S.U.D., et al. Silk fibroin as an efficient biomaterial for drug delivery, gene therapy, and wound healing. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(22) doi: 10.3390/ijms232214421. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 89.Zheng W., et al. Mussel-inspired triblock functional protein coating with endothelial cell selectivity for endothelialization. J. Colloid Interface Sci. 2020;576:68–78. doi: 10.1016/j.jcis.2020.04.116. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 90.Zhou Y., et al. Mussel oligopeptides protect human fibroblasts from hydrogen peroxide (H2O2)-induced premature senescence. Arch. Gerontol. Geriatr. 2014;58(2):293–299. doi: 10.1016/j.archger.2013.10.005. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 91.Zhou Y., et al. Stress resistance and lifespan extension of Caenorhabditis elegans enhanced by peptides from mussel (Mytilus edulis) protein hydrolyzate. Food Funct. 2018;9(6):3313–3320. doi: 10.1039/c8fo00021b. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 92.Ma H., et al. Advances of mussel-inspired nanocomposite hydrogels in biomedical applications. Biomimetics. 2023;8(1):128. doi: 10.3390/biomimetics8010128. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 93.Samyn P. Engineering the cellulose fiber interface in a polymer composite by mussel-inspired adhesive nanoparticles with intrinsic stress-sensitive responsivity. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020;12(25):28819–28830. doi: 10.1021/acsami.0c05960. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 94.Kim B.J., et al. Accelerated skin wound healing using electrospun nanofibrous mats blended with mussel adhesive protein and polycaprolactone. J. Biomed. Mater. Res. 2017;105(1):218–225. doi: 10.1002/jbm.a.35903. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 95.Xu Q., et al. Collagen- and hyaluronic acid-based hydrogels and their biomedical applications. Mater. Sci. Eng. R Rep. 2021;146 doi: 10.1016/j.mser.2021.100641. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 96.Chen H., et al. 3D printed scaffolds based on hyaluronic acid bioinks for tissue engineering: a review. Biomater. Res. 2023;27(1):137. doi: 10.1186/s40824-023-00460-0. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 97.Cui Y., et al. Rejuvenation of aged human skin by injection of cross-linked hyaluronic acid. Plast. Reconstr. Surg. 2021;147(1S-2):43S–49S. doi: 10.1097/PRS.0000000000007620. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 98.Hong B.M., et al. Self-crosslinkable hyaluronate-based hydrogels as a soft tissue filler. Int. J. Biol. Macromol. 2021;185:98–110. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.047. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 99.Jang M., et al. Dissolving microneedle with high molecular weight hyaluronic acid to improve skin wrinkles, dermal density and elasticity. Int. J. Cosmet. Sci. 2020;42(3):302–309. doi: 10.1111/ics.12617. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 100.Lee Y.J., et al. Anti-aging and hydration efficacy of a cross-linked hyaluronic acid microstructure patch. Dermatol. Ther. 2019;32(3) doi: 10.1111/dth.12888. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 101.Wang F., et al. 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. doi: 10.1001/archderm.143.2.155. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 102.Avadhani K.S., et al. Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage. Drug Deliv. 2017;24(1):61–74. doi: 10.1080/10717544.2016.1228718. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 103.Falcone S.J., et al. Berg R.A. Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties. J. Biomed. Mater. Res. 2008;87(1):264–271. doi: 10.1002/jbm.a.31675. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 104.Choi W.I., et al. An injectable and physical levan-based hydrogel as a dermal filler for soft tissue augmentation. Biomater. Sci. 2018;6(10):2627–2638. doi: 10.1039/c8bm00524a. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 105.El Knidri H., et al. Rapid and efficient extraction of chitin and chitosan for scale-up production: effect of process parameters on deacetylation degree and molecular weight. Int. J. Biol. Macromol. 2019;139:1092–1102. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.079. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 106.De Masi A., et al. Chitosan films for regenerative medicine: fabrication methods and mechanical characterization of nanostructured chitosan films. Biophys Rev. 2019;11(5):807–815. doi: 10.1007/s12551-019-00591-6. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 107.Rodríguez-Vázquez M., et al. Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine. BioMed Res. Int. 2015;2015 doi: 10.1155/2015/821279. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 108.Yang H., et al. Preparation, bioactivities and applications in food industry of chitosan-based Maillard products: a review. Molecules. 2020;26(1):166. doi: 10.3390/molecules26010166. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 109.Afonso C.R., et al. Biodegradable antioxidant chitosan films useful as an anti-aging skin mask. Int. J. Biol. Macromol. 2019;132:1262–1273. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.052. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 110.Studzińska-Sroka E., et al. Antiaging properties of chitosan-based hydrogels Rich in bilberry fruit extract. Antioxidants. 2024;13(1):105. doi: 10.3390/antiox13010105. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 111.Strnad S., et al. Zemljič L.F. Cellulose-chitosan functional biocomposites. Polymers. 2023;15(2):425. doi: 10.3390/polym15020425. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 112.Casadidio C., et al. Chitin and chitosans: characteristics, eco-friendly processes, and applications in cosmetic science. Mar. Drugs. 2019;17(6):369. doi: 10.3390/md17060369. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 113.Libio I.C., et al. Films based on neutralized chitosan citrate as innovative composition for cosmetic application. Mater. Sci. Eng., C. 2016;67:115–124. doi: 10.1016/j.msec.2016.05.009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 114.Danti S., et al. Chitin nanofibrils and nanolignin as functional agents in skin regeneration. Int. J. Mol. Sci. 2019;20(11):2669. doi: 10.3390/ijms20112669. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 115.Iravani S., et al. Varma R.S. Alginate-based micro- and nanosystems for targeted cancer therapy. Mar. Drugs. 2022;20(10):598. doi: 10.3390/md20100598. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 116.Kelishomi Z.H., et al. Antioxidant activity of low molecular weight alginate produced by thermal treatment. Food Chem. 2016;196:897–902. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.091. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 117.Zhu T., et al. Regulating preparation of functional alginate-chitosan three-dimensional scaffold for skin tissue engineering. Int. J. Nanomed. 2019;14:8891–8903. doi: 10.2147/IJN.S210329. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- 118.Sobhanian P., et al. Development of nanofibrous collagen-grafted poly (vinyl alcohol)/gelatin/alginate scaffolds as potential skin substitute. Int. J. Biol. Macromol. 2019;130:977–987. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.045. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 119.Li Q., et al. Separation of monodisperse alginate nanoparticles and effect of particle size on transport of vitamin E. Carbohydr. Polym. 2015;124:274–279. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.02.007. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 120.Busto F., et al. Oleuropein-Rich gellan gum/alginate films as innovative treatments against photo-induced skin aging. Molecules. 2023;28(11):4352. doi: 10.3390/molecules28114352. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 121.Fonder M.A., et al. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. J. Am. Acad. Dermatol. 2008;58(2):185–206. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.048. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 122.Galeano M., et al. Polydeoxyribonucleotide: a promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing. Pharmaceuticals. 2021;14(11):1103. doi: 10.3390/ph14111103. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 123.Kim T.-H., et al. Applications of marine organism-derived polydeoxyribonucleotide: its potential in biomedical engineering. Mar. Drugs. 2021;19(6):296. doi: 10.3390/md19060296. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 124.Yun J., et al. Efficacy of polydeoxyribonucleotide in promoting the healing of diabetic wounds in a murine model of streptozotocin-induced diabetes: a pilot experiment. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(3):1932. doi: 10.3390/ijms24031932. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 125.Veronesi F., et al. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) from skin to musculoskeletal tissue regeneration via adenosine A2a receptor involvement. J. Cell. Physiol. 2017;232(9):2299–2307. doi: 10.1002/jcp.25663. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 126.Shin S.M., et al. Polydeoxyribonucleotide exerts opposing effects on ERK activity in human skin keratinocytes and fibroblasts. Mol. Med. Rep. 2023;28(2):148. doi: 10.3892/mmr.2023.13035. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 127.Kim Y.-J., et al. Polydeoxyribonucleotide activates mitochondrial biogenesis but reduces MMP-1 activity and melanin biosynthesis in cultured skin cells. Appl. Biochem. Biotechnol. 2020;191(2):540–554. doi: 10.1007/s12010-019-03171-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 128.Belletti S., et al. Polydeoxyribonucleotide promotes cyclobutane pyrimidine dimer repair in UVB-exposed dermal fibroblasts. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2007;23(6):242–249. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00320.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 129.Nonhoff M., et al. The potential for foreign body reaction of implanted poly-l-lactic acid: a systematic review. Polymers. 2024;16(6):817. doi: 10.3390/polym16060817. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 130.Petre D.G., et al. Leeuwenburgh S.C.G. The use of fibers in bone tissue engineering. Tissue Eng., Part B. 2022;28(1):141–159. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0252. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 131.Ranakoti L., et al. Critical review on polylactic acid: properties, structure, processing, biocomposites, and nanocomposites. Materials. 2022;15(12):4312. doi: 10.3390/ma15124312. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 132.Ao Y.-J., et al. Application of PLLA (poly-l-lactic acid) for rejuvenation and reproduction of facial cutaneous tissue in aesthetics: a review. Medicine. 2024;103(11) doi: 10.1097/MD.0000000000037506. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 133.Lemperle G., et al. ArteFill: a third-generation permanent dermal filler and tissue stimulator. Clin. Plast. Surg. 2006;33(4):551–565. doi: 10.1016/j.cps.2006.09.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 134.Levy R.M., et al. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-l-lactic acid: a prospective 3-year follow-up study. J. Am. Acad. Dermatol. 2008;59(6):923–933. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.027. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 135.Kapicioğlu Y., et al. Comparison of antiaging effects on rat skin of cog thread and poly-l-lactic acid thread. Dermatol. Surg. 2019;45(3):438–445. doi: 10.1097/DSS.0000000000001717. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 136.Bohnert K., et al. Randomized, controlled, multicentered, double-blind investigation of injectable poly-l-lactic acid for improving skin quality. Dermatol. Surg. 2019;45(5):718–724. doi: 10.1097/DSS.0000000000001772. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 137.Ray S., et al. Ta H.T. Investigating the effect of biomaterials such as poly-(l-lactic acid) particles on collagen synthesis in vitro: method is matter. J. Funct. Biomater. 2020;11(3):51. doi: 10.3390/jfb11030051. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 138.Bezwada R.S., et al. MONOCRYL Suture, a new ultra-pliable absorbable monofilament suture. Biomaterials. 1995;16(15):1141–1148. doi: 10.1016/0142-9612(95)93577-z. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 139.Kang S., et al. Conjugated block copolymers for functional nanostructures. Acc. Chem. Res. 2022;55(16):2224–2234. doi: 10.1021/acs.accounts.2c00244. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 140.M Ali A.M., et al. Amin A.H. Enhancing the physical and structural properties of poly(glycolide-co-trimethylene carbonate-co-ε-caprolactone) copolymer fibers. Microsc. Res. Tech. 2022;85(7):2659–2668. doi: 10.1002/jemt.24120. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 141.Christen M.-O., et al. Vercesi F. Polycaprolactone: how a well-known and futuristic polymer has become an innovative collagen-stimulator in esthetics. Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. 2020;13:31–48. doi: 10.2147/CCID.S229054. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- 142.King I.C., et al. Sorooshian P. Hyaluronan in skin wound healing: therapeutic applications. J. Wound Care. 2020;29(12):782–787. doi: 10.12968/jowc.2020.29.12.782. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 143.Potekaev N.N., et al. The role of extracellular matrix in skin wound healing. J. Clin. Med. 2021;10(24):5947. doi: 10.3390/jcm10245947. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 144.Haddad S., et al. Evaluation of the biostimulatory effects and the level of neocollagenesis of dermal fillers: a review. Int. J. Dermatol. 2022;61(10):1284–1288. doi: 10.1111/ijd.16229. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 145.Kang E.Y., et al. One step bulk modification of poly(L-lactic acid) composites with functional additives to improve mechanical and biological properties for cardiovascular implant applications. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2019;179:161–169. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.067. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 146.Gautam S., et al. Surface modification of nanofibrous polycaprolactone/gelatin composite scaffold by collagen type I grafting for skin tissue engineering. Mater. Sci. Eng., C. 2014;34:402–409. doi: 10.1016/j.msec.2013.09.043. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 147.Das A., et al. Pamu D. A comprehensive review on electrical properties of hydroxyapatite based ceramic composites. Mater. Sci. Eng., C. 2019;101:539–563. doi: 10.1016/j.msec.2019.03.077. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 148.Papynov E.K., et al. CaSiO3-HAp metal-reinforced biocomposite ceramics for bone tissue engineering. J. Funct. Biomater. 2023;14(5):259. doi: 10.3390/jfb14050259. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 149.Pham D.Q., et al. Baghdadite coating formed by hybrid water-stabilized plasma spray for bioceramic applications: mechanical and biological evaluations. Mater. Sci. Eng., C. 2021;122 doi: 10.1016/j.msec.2021.111873. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 150.Zhang L., et al. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. Acta Biomater. 2019;84:16–33. doi: 10.1016/j.actbio.2018.11.039. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 151.Mazzoni E., et al. Bioactive materials for soft tissue repair. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021;9 doi: 10.3389/fbioe.2021.613787. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 152.Nikolova M.P., et al. Chavali M.S. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: a review. Bioact. Mater. 2019;4:271–292. doi: 10.1016/j.bioactmat.2019.10.005. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 153.Chen G., Kawazoe N. Porous scaffolds for regeneration of cartilage, bone and osteochondral tissue. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1058:171–191. doi: 10.1007/978-3-319-76711-6_8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 154.Roseti L., et al. Scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and new perspectives. Mater. Sci. Eng., C. 2017;78:1246–1262. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.017. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 155.Nowag B., et al. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. J. Cosmet. Dermatol. 2023;22(2):426–432. doi: 10.1111/jocd.15521. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 156.Breithaupt A., et al. Fitzgerald R. Collagen stimulators: poly-l-lactic acid and calcium hydroxyl apatite. Facial Plast Surg Clin North Am. 2015;23(4):459–469. doi: 10.1016/j.fsc.2015.07.007. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 157.Beer K., et al. Evaluation of injectable CaHA for the treatment of mid-face volume loss. J. Drugs Dermatol. JDD. 2008;7(4):359–366. [PubMed] [Google Scholar]
- 158.Wollina U., et al. Goldman A. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. Dermatol. Ther. 2020;33(6) doi: 10.1111/dth.14183. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 159.Cai B., et al. Bioceramic microneedles with flexible and self-swelling substrate. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015;94:404–410. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.06.016. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 160.Crowley J.S., et al. Facial rejuvenation with fat grafting and fillers. Aesthetic Surg. J. 2021;41(Suppl 1):S31–S38. doi: 10.1093/asj/sjab014. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 161.Bukhari S.N.A., et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: a review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. Int. J. Biol. Macromol. 2018;120(B):1682–1695. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 162.Trinh L.N., et al. Gupta A. Hyaluronic acid fillers for midface augmentation: a systematic review. Facial Plast. Surg. 2021;37(5):576–584. doi: 10.1055/s-0041-1724122. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 163.Wu G.T., et al. Hyaluronic acid basics and rheology. Facial Plast Surg Clin North Am. 2022;30(3):301–308. doi: 10.1016/j.fsc.2022.03.004. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 164.Clark N.W., et al. Facial fillers: relevant anatomy, injection techniques, and complications. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2023;9(3):227–235. doi: 10.1002/wjo2.126. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 165.Scheuer J.F., et al. Facial danger zones: techniques to maximize safety during soft-tissue filler injections. Plast. Reconstr. Surg. 2017;139(5):1103–1108. doi: 10.1097/PRS.0000000000003309. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 166.Quan T., et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. J. Invest. Dermatol. 2013;133(3):658–667. doi: 10.1038/jid.2012.364. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 167.Stein P., et al. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation. J. Dermatol. Sci. 2015;78(1):26–33. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.012. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 168.Yao Y., et al. Reactive oxygen species (ROS)-responsive biomaterials mediate tissue microenvironments and tissue regeneration. J. Mater. Chem. B. 2019;7(33):5019–5037. doi: 10.1039/c9tb00847k. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 169.Wu R., et al. Antioxidant and anti-freezing peptides from salmon collagen hydrolysate prepared by bacterial extracellular protease. Food Chem. 2018;248:346–352. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.12.035. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 170.Fernando I.P.S., et al. (-)-Loliolide isolated from Sargassum horneri abate UVB-induced oxidative damage in human dermal fibroblasts and subside ECM degradation. Mar. Drugs. 2021;19(8):435. doi: 10.3390/md19080435. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 171.Kim J.C., et al. Skin-aging pigmentation: who is the real enemy? Cells. 2022;11(16):2541. doi: 10.3390/cells11162541. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 172.Wiriyasermkul P., et al. Membrane transport proteins in melanosomes: regulation of ions for pigmentation. Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2020;1862(12) doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183318. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 173.Velten J., et al. Transgene silencing and transgene-derived siRNA production in tobacco plants homozygous for an introduced AtMYB90 construct. PLoS One. 2012;7(2) doi: 10.1371/journal.pone.0030141. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 174.Yan C., et al. Clinical development and evaluation of a multi-component dissolving microneedle patch for skin pigmentation disorders. Polymers. 2023;15(15):3296. doi: 10.3390/polym15153296. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 175.Sparavigna A., et al. Antiaging, photoprotective, and brightening activity in biorevitalization: a new solution for aging skin. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:57–65. doi: 10.2147/CCID.S77742. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 176.Chen H.-W., et al. Inhibition of melanin synthesis and melanosome transfer by chitosan biomaterials. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 2020;108(4):1239–1250. doi: 10.1002/jbm.b.34472. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 177.Choi E.H. Aging of the skin barrier. Clin. Dermatol. 2019;37(4):336–345. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 178.Shimizu J., et al. Oral collagen-derived dipeptides, prolyl-hydroxyproline and hydroxyprolyl-glycine, ameliorate skin barrier dysfunction and alter gene expression profiles in the skin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015;456(2):626–630. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.006. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 179.Sundaram H., et al. Pilot comparative study of the topical action of a novel, crosslinked resilient hyaluronic acid on skin hydration and barrier function in a dynamic, three-dimensional human explant model. J. Drugs Dermatol. JDD. 2016;15(4):434–441. [PubMed] [Google Scholar]
- 180.Amoyav B., et al. Benny O. Microfluidic based fabrication and characterization of highly porous polymeric microspheres. Polymers. 2019;11(3):419. doi: 10.3390/polym11030419. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 181.Zhang Y., et al. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. Regen Biomater. 2021;8(5):rbab042. doi: 10.1093/rb/rbab042. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 182.Kong X., et al. Applications of oxidized alginate in regenerative medicine. J. Mater. Chem. B. 2021;9(12):2785–2801. doi: 10.1039/d0tb02691c. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 183.Zare M.R., et al. Dissolvable carboxymethyl cellulose/polyvinylpyrrolidone microneedle arrays for transdermal delivery of amphotericin B to treat cutaneous leishmaniasis. Int. J. Biol. Macromol. 2021;182:1310–1321. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.075. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 184.Lim S.H., et al. Geometrical optimisation of a personalised microneedle eye patch for transdermal delivery of anti-wrinkle small peptide. Biofabrication. 2020;12(3) doi: 10.1088/1758-5090/ab6d37. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 185.Li X., et al. Research progress of microneedles in the treatment of melanoma. J. Contr. Release. 2022;348:631–647. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.06.021. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 186.Zhang L., et al. Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles. Int J Pharm. 2021;604 doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120749. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 187.Douglas A.M., et al. Dynamic assembly of ultrasoft colloidal networks enables cell invasion within restrictive fibrillar polymers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(5):885–890. doi: 10.1073/pnas.1607350114. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 188.Cerchiara T., et al. Physically cross-linked chitosan hydrogels as topical vehicles for hydrophilic drugs. J. Pharm. Pharmacol. 2002;54(11):1453–1459. doi: 10.1211/00223570281. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 189.Ghiasi B., et al. Hydroxyapatite as a biomaterial - a gift that keeps on giving. Drug Dev. Ind. Pharm. 2020;46(7):1035–1062. doi: 10.1080/03639045.2020.1776321. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 190.Han J., et al. Ultra-small polydopamine nanomedicine-enabled antioxidation against senescence. Mater Today Bio. 2023;19 doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100544. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 191.Nel A., et al. Toxic potential of materials at the nanolevel. Science. 2006;311(5761):622–627. doi: 10.1126/science.1114397. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 192.Misra S.K., et al. Comparison of nanoscale and microscale bioactive glass on the properties of P(3HB)/bioglass composites. Biomaterials. 2008;29(12):1750–1761. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.040. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 193.Nadaf A., et al. Recent update on electrospinning and electrospun nanofibers: current trends and their applications. RSC Adv. 2022;12(37):23808–23828. doi: 10.1039/d2ra02864f. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 194.Mbese Z., et al. Collagen-based nanofibers for skin regeneration and wound dressing applications. Polymers. 2021;13(24):4368. doi: 10.3390/polym13244368. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- 195.Alturki A.M. Rationally design of electrospun polysaccharides polymeric nanofiber webs by various tools for biomedical applications: a review. Int. J. Biol. Macromol. 2021;184:648–665. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.021. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 196.Khrystonko O., et al. Smart multi stimuli-responsive electrospun nanofibers for on-demand drug release. J. Colloid Interface Sci. 2023;648:338–347. doi: 10.1016/j.jcis.2023.05.181. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 197.Dart A., et al. Antimicrobial peptide-based electrospun fibers for wound healing applications. Macromol. Biosci. 2019;19(9) doi: 10.1002/mabi.201800488. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 198.Pant B., et al. Drug delivery applications of Core-Sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: a review. Pharmaceutics. 2019;11(7):305. doi: 10.3390/pharmaceutics11070305. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 199.Li Q., et al. Functional microspheres for tissue regeneration. Bioact. Mater. 2023;25:485–499. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.07.025. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 200.Seong Y.-J., et al. Porous calcium phosphate-collagen composite microspheres for effective growth factor delivery and bone tissue regeneration. Mater. Sci. Eng., C. 2020;109 doi: 10.1016/j.msec.2019.110480. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 201.Zhuang W., et al. A 3D-printed bioactive polycaprolactone scaffold assembled with core/shell microspheres as a sustained BMP2-releasing system for bone repair. Biomater. Adv. 2022;133 doi: 10.1016/j.msec.2021.112619. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 202.Kwon T.-R., et al. Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. J. Cosmet. Dermatol. 2019;18(4):1002–1008. doi: 10.1111/jocd.12950. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 203.Lemperle G., et al. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. Aesthet Plast Surg. 2003;27(5):354–366. doi: 10.1007/s00266-003-3022-1. ; discussion 367. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 204.Goldberg D., et al. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-l-lactic acid. Dermatol. Surg. 2013;39(6):915–922. doi: 10.1111/dsu.12164. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 205.Yuan M., et al. GelMA/PEGDA microneedles patch loaded with HUVECs-derived exosomes and tazarotene promote diabetic wound healing. J. Nanobiotechnol. 2022;20(1):147. doi: 10.1186/s12951-022-01354-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 206.Zong Q., et al. Design and development of insulin microneedles for diabetes treatment. Drug Deliv Transl Res. 2022;12(5):973–980. doi: 10.1007/s13346-021-00981-y. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 207.Lv H., et al. Collagen-based dissolving microneedles with flexible pedestals: a transdermal delivery system for both anti-aging and skin diseases. Adv Healthc Mater. 2023;12(21) doi: 10.1002/adhm.202203295. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 208.Kang G., et al. Combinatorial application of dissolving microneedle patch and cream for improvement of skin wrinkles, dermal density, elasticity, and hydration. J. Cosmet. Dermatol. 2019;18(4):1083–1091. doi: 10.1111/jocd.12807. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 209.Ma J., et al. Mechanism and application of chitosan and its derivatives in promoting permeation in transdermal drug delivery systems: a review. Pharmaceuticals. 2022;15(4):459. doi: 10.3390/ph15040459. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 210.Xue B., et al. Stretchable and self-healable hydrogel artificial skin. Natl. Sci. Rev. 2022;9(7) doi: 10.1093/nsr/nwab147. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 211.Wang Q., et al. A highly bioactive THPC-crosslinked recombinant collagen hydrogel implant for aging skin rejuvenation. Int. J. Biol. Macromol. 2024;266(2) doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131276. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 212.Yang R., et al. Injectable adaptive self-healing hyaluronic acid/poly (γ-glutamic acid) hydrogel for cutaneous wound healing. Acta Biomater. 2021;127:102–115. doi: 10.1016/j.actbio.2021.03.057. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 213.Benwood C., et al. Natural biomaterials and their use as bioinks for printing tissues. Bioengineering (Basel) 2021;8(2):27. doi: 10.3390/bioengineering8020027. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 214.Bashir S., et al. Fundamental concepts of hydrogels: synthesis, properties, and their applications. Polymers. 2020;12(11):2702. doi: 10.3390/polym12112702. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 215.Yang L., et al. Pearl powder hybrid bioactive scaffolds from microfluidic 3D printing for bone regeneration. Adv. Sci. 2023;10(34) doi: 10.1002/advs.202304190. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 216.Gaglio C.G., et al. GelMA synthesis and sources comparison for 3D multimaterial bioprinting. Front. Bioeng. Biotechnol. 2024;12 doi: 10.3389/fbioe.2024.1383010. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 217.Silva R., et al. Hydrogel matrices based on elastin and alginate for tissue engineering applications. Int. J. Biol. Macromol. 2018;114:614–625. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.091. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 218.You D.G., et al. Stem cell-derived extracellular vesicle-bearing injectable hydrogel for collagen generation in dermis. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2024;16(29):37698–37706. doi: 10.1021/acsami.4c07434. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 219.Han J., et al. Ultrasmall polydopamine nanomedicine-enabled antioxidation against senescence. Mater Today Bio. 2023;19 doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100544. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 220.Qu A., et al. Sensitive and selective dual-mode responses to reactive oxygen species by chiral manganese dioxide nanoparticles for antiaging skin. Adv Mater. 2024;36(5) doi: 10.1002/adma.202308469. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 221.Wurm F.R., Weiss C.K. Nanoparticles from renewable polymers. Front. Chem. 2014;2:49. doi: 10.3389/fchem.2014.00049. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 222.Xu J., et al. Redox-responsive targeted gelatin nanoparticles for delivery of combination wt-p53 expressing plasmid DNA and gemcitabine in the treatment of pancreatic cancer. BMC Cancer. 2014;14:75. doi: 10.1186/1471-2407-14-75. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 223.Schneider S.L., et al. Lim H.W. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2019;35(6):442–446. doi: 10.1111/phpp.12439. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 224.Aditya A., et al. ZnO nanoparticles modified with an amphipathic peptide show improved photoprotection in skin. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019;11(1):56–72. doi: 10.1021/acsami.8b08431. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 225.Raszewska-Famielec M., et al. Flieger J. Nanoparticles for topical application in the treatment of skin dysfunctions-an overview of dermo-cosmetic and dermatological products. Int. J. Mol. Sci. 2022;23(24) doi: 10.3390/ijms232415980. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 226.Felippi C.C., et al. Safety and efficacy of antioxidants-loaded nanoparticles for an anti-aging application. J. Biomed. Nanotechnol. 2012;8(2):316–321. doi: 10.1166/jbn.2012.1379. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 227.Berthet M., et al. Nanoparticle-based dressing: the future of wound treatment? Trends Biotechnol. 2017;35(8):770–784. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.05.005. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 228.Selvaraj S., Fathima N.N. Fenugreek incorporated silk fibroin nanofibers-A potential antioxidant scaffold for enhanced wound healing. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017;9(7):5916–5926. doi: 10.1021/acsami.6b16306. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 229.Berechet M.D., et al. Antioxidant and antimicrobial properties of hydrolysed collagen nanofibers loaded with ginger essential oil. Materials. 2023;16(4):1438. doi: 10.3390/ma16041438. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 230.Wang J.V., et al. The rise of stem cells in skin rejuvenation: a new frontier. Clin. Dermatol. 2020;38(4):494–496. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.04.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 231.Jo H., et al. Applications of mesenchymal stem cells in skin regeneration and rejuvenation. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(5):2410. doi: 10.3390/ijms22052410. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 232.Fani N., et al. Current advances in wound healing and regenerative medicine. Curr. Stem Cell Res. Ther. 2024;19(3):277–291. doi: 10.2174/1574888X18666230301140659. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 233.Altman A.M., et al. Human tissue-resident stem cells combined with hyaluronic acid gel provide fibrovascular-integrated soft-tissue augmentation in a murine photoaged skin model. Plast. Reconstr. Surg. 2010;125(1):63–73. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181c2a59a. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 234.Wu J.-Y., et al. Stem cell-derived exosomes: a new method for reversing skin aging. Tissue Eng Regen Med. 2022;19(5):961–968. doi: 10.1007/s13770-022-00461-5. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 235.Hajialiasgary Najafabadi A., et al. Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity. Cell Commun. Signal. 2024;22(1):32. doi: 10.1186/s12964-023-01451-3. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 236.Riau A.K., et al. Sustained delivery system for stem cell-derived exosomes. Front. Pharmacol. 2019;10:1368. doi: 10.3389/fphar.2019.01368. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 237.Choi H., et al. Biodistribution of exosomes and engineering strategies for targeted delivery of therapeutic exosomes. Tissue Eng Regen Med. 2021;18(4):499–511. doi: 10.1007/s13770-021-00361-0. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 238.Vyas K.S., et al. Exosomes: the latest in regenerative aesthetics. Regen. Med. 2023;18(2):181–194. doi: 10.2217/rme-2022-0134. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 239.Yang L., et al. Pearl powder hybrid bioactive scaffolds from microfluidic 3D printing for bone regeneration. Adv. Sci. 2023;10(34) doi: 10.1002/advs.202304190. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 240.Sundaram H., et al. Topically applied physiologically balanced growth factors: a new paradigm of skin rejuvenation. J. Drugs Dermatol. JDD. 2009;8(5):4–13. Suppl Skin Rejuenation. [PubMed] [Google Scholar]
- 241.Kadoya K., et al. Upregulation of extracellular matrix genes corroborates clinical Efcacy of human fibroblast-derived growth factors in skin rejuvenation. J. Drugs Dermatol. JDD. 2017;16(12):1190–1196. [PubMed] [Google Scholar]
- 242.Eskens O., et al. Amin S. Challenges and effective routes for formulating and delivery of epidermal growth factors in skin care. Int. J. Cosmet. Sci. 2021;43(2):123–130. doi: 10.1111/ics.12685. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 243.Legrand J.M.D., et al. Martino M.M. Growth factor and cytokine delivery systems for wound healing. Cold Spring Harbor Perspect. Biol. 2022;14(8) doi: 10.1101/cshperspect.a041234. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 244.Martino M.M., et al. Engineering the growth factor microenvironment with fibronectin domains to promote wound and bone tissue healing. Sci. Transl. Med. 2011;3(100) doi: 10.1126/scitranslmed.3002614. 100ra89. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 245.Gómez-Linton D.R., et al. Some naturally occurring compounds that increase longevity and stress resistance in model organisms of aging. Biogerontology. 2019;20(5):583–603. doi: 10.1007/s10522-019-09817-2. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 246.Pedro A.C., et al. The importance of antioxidant biomaterials in human health and technological innovation: a review. Antioxidants. 2022;11(9):1644. doi: 10.3390/antiox11091644. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 247.Liu Z., et al. Collagen peptides promote photoaging skin cell repair by activating the TGF-β/Smad pathway and depressing collagen degradation. Food Funct. 2019;10(9):6121–6134. doi: 10.1039/c9fo00610a. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

- 248.Zielińska A., et al. Scaffolds for drug delivery and tissue engineering: the role of genetics. J. Contr. Release. 2023;359:207–223. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.05.042. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 249.Nowacki M., et al. Filling effects, persistence, and safety of dermal fillers formulated with stem cells in an animal model. Aesthetic Surg. J. 2014;34(8):1261–1269. doi: 10.1177/1090820X14548212. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 250.Yang L., et al. Magnetic polysaccharide mesenchymal stem cells exosomes delivery microcarriers for synergistic therapy of osteoarthritis. ACS Nano. 2024;18(31):20101–20110. doi: 10.1021/acsnano.4c01406. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 251.Pettinelli N., et al. Carrageenan-based physically crosslinked injectable hydrogel for wound healing and tissue repairing applications. Int J Pharm. 2020;589 doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119828. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 252.Qian Z., et al. A moisturizing chitosan-silk fibroin dressing with silver nanoparticles-adsorbed exosomes for repairing infected wounds. J. Mater. Chem. B. 2020;8(32):7197–7212. doi: 10.1039/d0tb01100b. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 253.Nooshabadi V.T., et al. Impact of exosome-loaded chitosan hydrogel in wound repair and layered dermal reconstitution in mice animal model. J. Biomed. Mater. Res. 2020;108(11):2138–2149. doi: 10.1002/jbm.a.36959. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 254.Liu K., et al. Adipose stem cell-derived exosomes in combination with hyaluronic acid accelerate wound healing through enhancing re-epithelialization and vascularization. Br. J. Dermatol. 2019;181(4):854–856. doi: 10.1111/bjd.17984. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 255.Lowry W.E. Its written all over your face: the molecular and physiological consequences of aging skin. Mech. Ageing Dev. 2020;190 doi: 10.1016/j.mad.2020.111315. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 256.Shao X., et al. MatrisomeDB 2.0: 2023 updates to the ECM-protein knowledge database. Nucleic Acids Res. 2023;51(D1):D1519–D1530. doi: 10.1093/nar/gkac1009. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 257.Mochizuki M., et al. Growth factors with enhanced syndecan binding generate tonic signalling and promote tissue healing. Nat. Biomed. Eng. 2020;4(4):463–475. doi: 10.1038/s41551-019-0469-1. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 258.Hachim D., et al. Glycosaminoglycan-based biomaterials for growth factor and cytokine delivery: making the right choices. J. Contr. Release. 2019;313:131–147. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.018. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 259.Lee D.H., et al. Improvement in skin wrinkles using a preparation containing human growth factors and hyaluronic acid serum. J. Cosmet. Laser Ther. 2015;17(1):20–23. doi: 10.3109/14764172.2014.968577. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 260.Wang W., et al. Acceleration of diabetic wound healing with chitosan-crosslinked collagen sponge containing recombinant human acidic fibroblast growth factor in healing-impaired STZ diabetic rats. Life Sci. 2008;82(3–4):190–204. doi: 10.1016/j.lfs.2007.11.009. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 261.Govindan S., et al. Antioxidant and anti-aging activities of polysaccharides from Calocybe indica var. APK2. Exp. Toxicol. Pathol. 2016;68(6):329–334. doi: 10.1016/j.etp.2016.04.001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 262.Yang L., et al. Curcumin-functionalized silk biomaterials for anti-aging utility. J. Colloid Interface Sci. 2017;496:66–77. doi: 10.1016/j.jcis.2017.01.115. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 263.Taskan M.M., et al. Hyaluronic acid with antioxidants improve wound healing in rats. Biotech. Histochem. 2021;96(7):536–545. doi: 10.1080/10520295.2020.1832255. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 264.Luo T., et al. Stabilization of natural antioxidants by silk biomaterials. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2016;8(21):13573–13582. doi: 10.1021/acsami.6b01636. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 265.Abbasian M., et al. Scaffolding polymeric biomaterials: are naturally occurring biological macromolecules more appropriate for tissue engineering? Int. J. Biol. Macromol. 2019;134:673–694. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.197. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 266.Abdul-Al M., et al. Biomaterials for breast reconstruction: promises, advances, and challenges. J Tissue Eng Regen Med. 2020;14(11):1549–1569. doi: 10.1002/term.3121. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 267.Yadav S., et al. Applications of scaffolds in tissue engineering: current utilization and future prospective. Curr. Gene Ther. 2024;24(2):94–109. doi: 10.2174/0115665232262167231012102837. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
- 268.Liu W., et al. Review and approval of medical devices in China: changes and reform. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 2018;106(6):2093–2100. doi: 10.1002/jbm.b.34031. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]