Оригинальная статья / Research article

УДК 615.07

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2126

Check for updates

CC BY 4.0

Реологическое изучение инъекционных жидких имплантатов

Е. О. Бахрушина[1]✉, А. И. Заренкова[1], О. В. Кытько[1], Е. И. Карпова[2], И. А. Мяделец[3], Ю. Л. Васильев[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)]. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

[3] Общество с ограниченной ответственностью «Медалл Эстетика». 197110, Россия, г. Санкт-Петербург, Левашовский пр-т, д. 24, литера А, пом. 1Н

✉ **Контактное лицо:** Бахрушина Елена Олеговна. **E-mail:** bachrauschenh@mail.ru

ORCID: Е. О. Бахрушина – https://orcid.org/0000-0001-8695-0346;
А. И. Заренкова – https://orcid.org/0009-0006-4661-0607;
О. В. Кытько – https://orcid.org/0000-0001-5472-415X;
Е. И. Карпова – https://orcid.org/0000-0003-0510-1022;
И. А. Мяделец – https://orcid.org/0009-0002-4891-5659;
Ю. Л. Васильев – https://orcid.org/0000-0003-3541-6068.

Статья поступила: 18.06.2025 **Статья принята в печать:** 02.10.2025 **Статья опубликована:** 03.10.2025

Резюме

Введение. Гиалуроновая кислота (ГК) – это полисахарид, относящийся к гликозаминогликанам. Благодаря высокой биосовместимости и способности удерживать влагу ГК широко применяется в косметологии и медицине. Популярность гелей на основе ГК растет, особенно в инъекционной косметологии для коррекции возрастных изменений, составляя значительную часть эстетических процедур. В результате ухода иностранных производителей с рынка России появилась необходимость разработки отечественных аналогов. Исследование реологических свойств гелей помогает оптимизировать составы для медицинского применения, обеспечивая эффективность и безопасность новых продуктов.

Цель. Изучить, как концентрация ГК и вспомогательные компоненты влияют на реологические свойства гелей. Также исследование направлено на выявление связи этих свойств с клинической эффективностью.

Материалы и методы. Объекты исследования: филлеры линеек Stylage® – Stylage® HydroMax, Stylage® L, Stylage® L lidocaine, Stylage® XL, Stylage® XL lidocaine, Repart® G – Repart G Normal, Repart G Deep. Образцы исследовали методом ротационной вискозиметрии.

Результаты и обсуждение. Была установлена взаимосвязь между клиническими характеристиками жидких имплантов и их реологическими свойствами. В ходе проведенных исследований определены следующие оптимальные диапазоны: мукоадгезия – от 100 до 200 Па, пластическая вязкость – от 0,2 до 1,0 Па · с при скорости сдвига 0–100 $с^{-1}$ и при температуре 25 ± 1 °С, предел текучести – от 50 до 150 Па при скорости сдвига 0–100 $с^{-1}$ и при температуре 25 ± 1 °С, тиксотропность – полная.

Заключение. В результате исследование показало, что вязкость важна для инъекционного введения и распределения препарата в тканях. Высокая мукоадгезия в гинекологии и урологии определяет фиксацию имплантата в тканях. Однако чрезмерная мукоадгезивность может вызывать образование подкожных агломератов, что ограничивает использование таких средств на лице. Связь предела текучести с качественными характеристиками имплантов не была установлена.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, реология, жидкие кожные имплантаты, мукоадгезия, пластическая вязкость, предел текучести, тиксотропность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Ю. Л. Васильев, О. В. Кытько, Е. И. Карпова, И. А. Мяделец – постановка задачи, составление плана экспериментальных работ. Е. О. Бахрушина – разработка дизайна эксперимента. А. И. Заренкова – измерение реологических характеристик образцов. Е. О. Бахрушина, А. И. Заренкова – интерпретация и визуализация данных вискозиметрии.

© Бахрушина Е. О., Заренкова А. И., Кытько О. В., Карпова Е. И., Мяделец И. А., Васильев Ю. Л., 2025
© Bakhrushina E. O., Zarenkova A. I., Kytko O. V., Karpova E. I., Myadelets I. A., Vasiliev Yu. L., 2025

Ю. Л. Васильев, О. В. Кытько, Е. И. Карпова, И. А. Мяделец – предоставление экспериментальных образцов, характеристика их клинических свойств. Е. О. Бахрушина, А. И. Заренкова, Ю. Л. Васильев – обсуждение результатов, написание текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Бахрушина Е. О., Заренкова А. И., Кытько О. В., Карпова Е. И., Мяделец И. А., Васильев Ю. Л. Реологическое изучение инъекционных жидких имплантатов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2126

Rheological study of injectable liquid implants

Elena O. Bakhrushina[1]✉, Anastasia I. Zarenkova[1], Olesya V. Kytko[1], Elena I. Karpova[2], Irina A. Myadelets[3], Yuriy L. Vasiliev[1]

[1] I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia
[2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSAEI HE N. I. Pirogov RNRMU MOH Russia). 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia
[3] Limited Liability Company "Medall Estetika". Room 1N, 24A, Saint-Petersburg, Levashovsky prospekt, , 197110, Russia

✉ **Corresponding author:** Elena O. Bakhrushina. **E-mail:** bachrauschenh@mail.ru

ORCID: Elena O. Bakhrushina – https://orcid.org/0000-0001-8695-0346;
Anastasia I. Zarenkova – https://orcid.org/0009-0006-4661-0607;
Olesya V. Kytko – https://orcid.org/0000-0001-5472-415X;
Elena I. Karpova – https://orcid.org/0000-0003-0510-1022;
Irina A. Myadelets – https://orcid.org/0009-0002-4891-5659;
Yuriy L. Vasiliev – https://orcid.org/0000-0003-3541-6068.

Received: 18.06.2025 **Accepted:** 02.10.2025 **Published:** 03.10.2025

Abstract

Introduction. Hyaluronic acid (HA) is a polysaccharide belonging to glycosaminoglycans. Due to its high biocompatibility and ability to retain moisture, HA is widely used in cosmetology and medicine. The popularity of HA-based gels is growing, especially in injection cosmetology for the correction of age-related changes, making up a significant part of aesthetic procedures. As a result of the departure of foreign manufacturers from the Russian market, there is a need to develop domestic analogues. The study of the rheological properties of gels helps to optimize formulations for medical use, ensuring the effectiveness and safety of new products.

Aim. To study how the concentration of HA and excipients affect the rheological properties of gels. The study is also aimed at identifying the relationship between these properties and clinical effectiveness.

Materials and methods. Objects of study: fillers of the Stylage® line – Stylage® HydroMax, Stylage® L, Stylage® L lidocaine, Stylage® XL, Stylage® XL lidocaine, and Repart® Ġ line – Repart G Normal, Repart G Deep. The samples were examined by rotational viscometry.

Results and discussion. We established a relationship between the clinical characteristics of liquid implants and their rheological properties. In the course of the studies, we determined the following optimal ranges: mucoadhesion – from 100 to 200 Pa, plastic viscosity – from 0,2 to 1,0 Pa · s at a shear rate of 0–100 s^{-1} at a temperature of 25 ± 1 °C, flow stress – from 50 to 150 Pa at a shear rate of 0–100 s^{-1} at a temperature of 25 ± 1 °C, thixotropy – complete.

Conclusion. As a result, the study showed that viscosity is important for injection and distribution of the drug in tissues. High mucoadhesion in gynecology and urology determines the fixation of the implant in the tissues. However, excessive mucoadhesion can cause the formation of subcutaneous agglomerates, which limits the use of such products on the face. The relationship between the flow stress and the quality characteristics of the implants was not established.

Keywords: hyaluronic acid, rheology, liquid implants, mucoadhesion, plastic viscosity, flow stress, thixotropy

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Yuriy L. Vasiliev, Olesya V. Kytko, Elena I. Karpova, Irina A. Myadelets – formulation of the problem, preparation of the experimental plan. Elena O. Bakhrushina – development of the experimental design. Anastasia I. Zarenkova – measurement of rheological characteristics of the samples. Elena O. Bakhrushina, Anastasia I. Zarenkova – interpretation and visualization of viscometry data. Yuriy L. Vasiliev, Olesya V. Kytko, Elena I. Karpova, Irina A. Myadelets – provision of experimental samples, characterization of their clinical properties. Elena O. Bakhrushina, Anastasia I. Zarenkova, Yuriy L. Vasiliev – discussion of the results, writing the text of the article. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Bakhrushina E. O., Zarenkova A. I., Kytko O. V., Karpova E. I., Myadelets I. A., Vasiliev Yu. L. Rheological study of injectable liquid implants. *Drug development & registration*. 2025;14(4). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2126

ВВЕДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота (ГК) – это полисахарид, относящийся к гликозаминогликанам (ГАГ), состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц из N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. Молекулярная масса ГК колеблется от 10^5 до 10^7 Дальтон (Да), в то время как другие ГАГ имеют гораздо более низкую молекулярную массу. Средняя молекулярная масса ГК может влиять на ее физико-химические свойства, что важно учитывать при использовании ее в разработке новых продуктов [1–3].

В биологических системах гиалуроновая кислота играет важную роль благодаря своим уникальным свойствам, таким как высокая биосовместимость и способность удерживать влагу. Традиционно ГК получали из птичьих гребней, а именно куриных. Однако такая ГК может вызывать аллергические реакции из-за наличия в ней животных примесей и поэтому все меньше используется. Современные методы все чаще прибегают к биотехнологическому процессу ферментации с помощью бактерий, таких как *Staphylococcus equi*, что позволяет уменьшить риски возникновения иммунных реакций при использовании такой ГК [4].

В последние годы интерес к гиалуроновой кислоте значительно возрос в различных областях, включая косметологию, медицину и фармацевтику [5]. Гели на основе гиалуроновой кислоты находят широкое применение в инъекционной косметологии, дерматологии и офтальмологии, что обусловлено их способностью эффективно восстанавливать объемы тканей и улучшать гидратацию кожи [6]. В результате более глубокого изучения процессов старения лица и увеличения количества различных жидких имплантов (филлеров) для мягких тканей, доступных на рынке, использование кожных наполнителей изменилось. Инъекции для коррекции возрастных дефектов на лице стали использоваться не только для поверхностных мягких тканей, таких как кожа и подкожно-жировая клетчатка, но и для глубоких анатомических слоев лица и других частей тела. Так, инъекции филлеров на основе ГК – одна из самых популярных эстетических процедур во всем мире для увеличения объема лица и коррекции морщин. По данным Международного общества эстетической пластической хирургии (ISAPS), в 2023 году было проведено почти 35 миллионов эстетических процедур. Более половины всех процедур были неинвазивными, 29 % из которых – инъекции гиалуроновой кислоты. Таким образом, это вторая по распространенности нехирургическая процедура после инъекций ботулотоксина. Популярность филлеров на основе гиалуроновой кислоты среди других наполнителей мягких тканей, таких как полимолочная кислота, полиметилметакрилат, аутологичный жир, гидроксиапатит кальция и коллаген, связана с низким уровнем осложнений, длительностью присутствия в тканях (6–24 месяца), относительно невысокой ценой и возможностью коррекции при помощи инъекций гиалуронидазы [4, 7].

В настоящее время на мировом рынке представлено множество марок филлеров, и их характеристики, такие как концентрация ГК, степень сшивания, биофизические и реологические характеристики, чрезвычайно разнообразны для соответствия различным клиническим показаниям, однако производители не всегда подробно описывают их. По этой причине большинство врачей не знают об их различиях и выбирают продукты для различных показаний в зависимости от своего личного клинического опыта. Именно поэтому изучение реологии филлеров стало источником знаний, различающих кожные наполнители на основе гиалуроновой кислоты и помогающих врачам с выбором продукта.

С 2022 года, с уходом многих иностранных производителей с российского рынка, вследствие дефектуры явно обозначается необходимость создания отечественных аналогов зарубежных филлеров. Важным аспектом разработки и применения гелей является их реологическое поведение, которое определяет, как материал будет вести себя при различных деформациях и нагрузках. Реология гелей на основе гиалуроновой кислоты напрямую влияет на их функциональность, удобство использования и результативность, что делает ее ключевым фактором при создании новых фармацевтических композиций.

Таким образом, **целью данного исследования** является понимание влияния различных факторов, а именно концентрации гиалуроновой кислоты и присутствия вспомогательных компонентов, на реологические свойства гелей, такие как мукоадгезия, пластическая вязкость, предел текучести, тиксотропия, а также выявление корреляции между реологическими свойствами филлеров и эффективностью их применения. Полученные результаты будут способствовать оптимизации состава гелей для эффективного применения в различных отраслях и возможности создания новых продуктов для медицинского применения и лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу дизайна эксперимента лег анализ реологических свойств жидких подкожных имплантов линеек Stylage® – Stylage® HydroMax, Stylage® L, Stylage® L lidocaine, Stylage® XL, Stylage® XL lidocaine; Repart® Ġ – Repart G Normal, Repart G Deep. Данные препараты различаются концентрацией гиалуроновой кислоты, наличием лидокаина и вспомогательными веществами. Подробнее их характеристики представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Область и способ применения жидких подкожных имплантов линеек Stylage® и Repart® Ġ

Table 1. Injection area and method of administration of liquid subcutaneous implants of the Stylage® and Repart® Ġ lines

Название Filler's Brands	Характеристика Characteristics	Область применения Injection area
Stylage L / Stylage L lidocaine	Прозрачные рассасывающиеся монофазные гели на основе гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, выпущенные французской компанией Laboratoires VIVACY и изготовленные с использованием запатентованной технологии сшивания Inter-Penetrating Network-Like (IPN-Like), формирующей конкретные реологические характеристики каждого препарата STYLAGE®, подходящие для определенной области и обеспечивающие желаемые результаты при введении. В качестве сшивающего агента используется 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (BDDE) Transparent, absorbable, monophasic gels based on hyaluronic acid of non-animal origin, produced by the French company Laboratoires VIVACY and manufactured using the patented cross-linking technology «Inter-Penetrating Network-Like» (IPN-Like), forming the specific rheological characteristics of each STYLAGE® filler, suitable for a specific area and providing the desired results upon injection. 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE) is used as a cross-linking agent	Коррекция глубоких морщин (инъекции в глубокие слои дермы) носогубной складки, носа, морщин-марионеток, а также восстановление или увеличение объема мягких тканей на тыльной стороне кистей рук Correction of deep wrinkles (injections into the deep dermis) of the nasolabial fold, nose, marionette wrinkles, as well as for the restoration or augmentation of soft tissue volume on the back of the hands
Stylage XL / Stylage XL lidocaine		Коррекция дефектов в области висков, скул, линии подбородка и самого подбородка (инъекции в глубокие слои дермы или подкожную ткань) Correction of defects in the area of the temples, cheekbones, jawline and the chin (injections into the deep dermis or subcutaneously)
Stylage HydroMax		Препарат для мезотерапии лица, шеи, рук и зоны декольте: осветление, гидратация и повышение эластичности кожи (инъекции в средние и глубокие слои дермы) Mesotherapy of the face, neck, neckline area and back of the hand: lighten, improve skin moisturization and elasticity (injections into the middle to deep dermis)
Repart® Ġ Normal	Бесцветные, прозрачные и вязкоупругие гели, состоящие из поперечно связанного гиалуроната натрия биоферментативного происхождения, выпущенные российской компании «ИНГАЛ» для проведения процедур контурной инъекционной пластики мягких тканей урогенитальной области у мужчин и женщин с эстетическими и терапевтическими целями. В качестве сшивающего агента используется полиэтиленгликольдиглицидиловый эфир Colorless, transparent and viscoelastic gels consisting of cross-linked sodium hyaluronate of bioenzymatic origin, produced by the Russian company «INGAL» for the procedures of contour injection plastic surgery of soft tissues of the urogenital area in men and women for aesthetic and therapeutic purposes. Polyethylene glycol diglycidyl ether is used as a cross-linking agent	Филлер низкой плотности, предназначенный для коррекции дефектов урогенитальной области (введение в поверхностные слои кожи, подкожной клетчатки, слизистые и подслизистые слои) Low density filler is used for correction of defects in the urogenital area (injection into the superficial layers of the skin, subcutaneously, mucous and submucous layers)
Repart® Ġ Deep		Филлер средней плотности, предназначенный для коррекции дефектов урогенитальной области (введение в подкожные и подслизистые слои) Medium density filler is used for correction of defects in the urogenital area (injection into the subcutaneous and submucosal layers)

Для исследования реологических параметров гелей применяли вискозиметр модели Lamy Rheology RM 200 (LAMY RHEOLOGY, Франция) с использованием программного обеспечения Rheomatic-T (LAMY RHEOLOGY, Франция) для обработки экспериментальных данных по реологической модели Кэссона, подходящей для гелей [8]. Для измерения использовали систему «цилиндр в цилиндре» MS-DIN 33, объем загрузки образца составляет 10 мл. По полученным данным были построены кривые вязкости и кривые течения.

Мукоадгезия определялась по собственному авторскому методу [9] по анализу кривых течения в диапазоне скорости сдвига от 0 до 20 $с^{-1}$ при постоянной температуре 35 ± 1 °C. Тиксотропия определялась по кривым вязкости в диапазоне скорости сдвига от 0 до 100 $с^{-1}$ при 25 ± 1 °C. Характер и величина мукоадгезии и тиксотропии оценивались по форме реологической кривой, а также по максимальным значениям напряжения сдвига (для мукоадгезии) и динамической вязкости (для тиксотропии), возникавшим в ходе эксперимента.

Для заключения по реологическим оптимумам был проведен опрос врачей-косметологов о преимуществах и особенностях введения препарата. Таким образом, результаты реологического анализа соотносились с потребительскими характеристиками.

Таблица 2. Характеристика исходных жидких подкожных имплантов

Table 2. Characteristics of the original liquid subcutaneous implants

Название препарата Filler's Brands	Состав на 1 мл геля Composition per 1 ml of gel
Stylage HydroMax	Поперечно сшитая (BDDE) гиалуроновая кислота, 12,5 мг. Фосфатный буфер и сорбит – pH 7,2 q.s., 1 г. Предварительно заполненный шприц объемом 1 мл Cross-linked (BDDE) hyaluronic acid 12,5 mg. Phosphate buffer and sorbitol – pH 7,2 q.s. 1 g. 1 ml pre-filled syringe
Stylage XL	Поперечно сшитая (BDDE) гиалуроновая кислота, 26 мг. Фосфатный буфер и маннитол – pH 7,2 q.s., 1 г. Предварительно заполненный шприц объемом 1 мл Cross-linked (BDDE) hyaluronic acid 26 mg. Phosphate buffer and mannitol – pH 7,2 q.s. 1 g. 1 ml pre-filled syringe
Stylage XL lidocaine	Поперечно сшитая (BDDE) гиалуроновая кислота, 26 мг. Лидокаина гидрохлорид, 3 мг. Фосфатный буфер и маннитол – pH 7,2 q.s., 1 г. Предварительно заполненный шприц объемом 1 мл Cross-linked (BDDE) hyaluronic acid 26 mg. Lidocaine hydrochloride 3 mg. Phosphate buffer and mannitol – pH 7,2 q.s. 1g. 1 ml pre-filled syringe
Stylage L	Поперечно сшитая (BDDE) гиалуроновая кислота, 24 мг. Фосфатный буфер и маннитол – pH 7,2 q.s., 1 г. Предварительно заполненный шприц объемом 1 мл Cross-linked (BDDE) hyaluronic acid 24 mg. Phosphate buffer and mannitol – pH 7,2 q.s. 1g. 1 ml pre-filled syringe
Stylage L lidocaine	Поперечно сшитая (BDDE) гиалуроновая кислота, 24 мг. Лидокаина гидрохлорид, 3 мг. Фосфатный буфер и маннитол – pH 7,2 q.s., 1 г. Предварительно заполненный шприц объемом 1 мл Cross-linked (BDDE) hyaluronic acid 24 mg. Lidocaine hydrochloride 3 mg. Phosphate buffer and mannitol – pH 7,2 q.s. 1g. 1 ml pre-filled syring
Repart G Normal	Натрия гиалуронат, 20 мг. Натрия дигидрофосфат, 0,1 мг. Динатрия гидрофосфат, 0,6 мг. Натрия хлорид, 4,5 мг. Вода для инъекций – до объема 1 мл Sodium hyaluronate 20 mg. Sodium dihydrophosphate 0.1 mg. Disodium phosphate 0.6 mg. Sodium chloride 4.5 mg. Water for injection – up to a volume of 1 ml
Repart G Deep	Натрия гиалуронат, 24 мг. Натрия дигидрофосфат, 0,1 мг. Динатрия гидрофосфат, 0,6 мг. Натрия хлорид, 4,5 мг. Вода для инъекций – до объема 1 мл Sodium hyaluronate 24 mg. Sodium dihydrophosphate 0.1 mg. Disodium phosphate 0.6 mg. Sodium chloride 4.5 mg. Water for injection – up to a volume of 1 ml

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлены реограммы, построенные по результатам измерений в диапазоне скорости сдвига от 0 до 100 $с^{-1}$ при постоянной температуре 25 ± 1 °С. Все числовые значения представлены в таблице 3.

Все реограммы наглядно показывают, насколько гели могут восстанавливать свою вязкость после подачи и снятия напряжения сдвига. Наиболее ровные кривые вязкости наблюдались в образцах, соответствующих рисункам 1, В, Д, Е, в таких случаях считалось, что тиксотропия полная. В образцах, соответствующих рисункам 1, А, Б, Г, Ж, наблюдалась петля гистерезиса, что также свидетельствует о тиксотропном поведении систем. Во всех случаях происходило восстановление вязкости после снятия напряжения сдвига и релаксации гелей. Это является очень важным, критическим параметром для инъекционных жидких имплантов, поскольку после экструзии из преднаполненного шприца после введения гель должен сформироваться подкожно и обеспечивать длительную стабильность трехмерной структуры.

Значения динамической вязкости, аппроксимированные на пластическую вязкость по модели Кэссона, для изучаемых образцов оказались различными (от 0,196 до 1,09 Па · с). При этом у большинства образцов пластическая вязкость по модели Кэссона определялась в диапазоне от 0,2 до 0,6 Па · с и только у Stylage L lidocaine и Repart G Deep она была больше 1,0 Па · с. Безусловно, значение вязкости системы играет большую роль в простоте ввода препарата через канюлю шприца, но в то же время в некоторой степени определяет длительность сохранения трехмерной гелевой структуры после подкожного введения. Важно также отметить, что для вышеобозначенных препаратов со стороны клинических специалистов не было нареканий по поводу сложности введения (таблица 3).

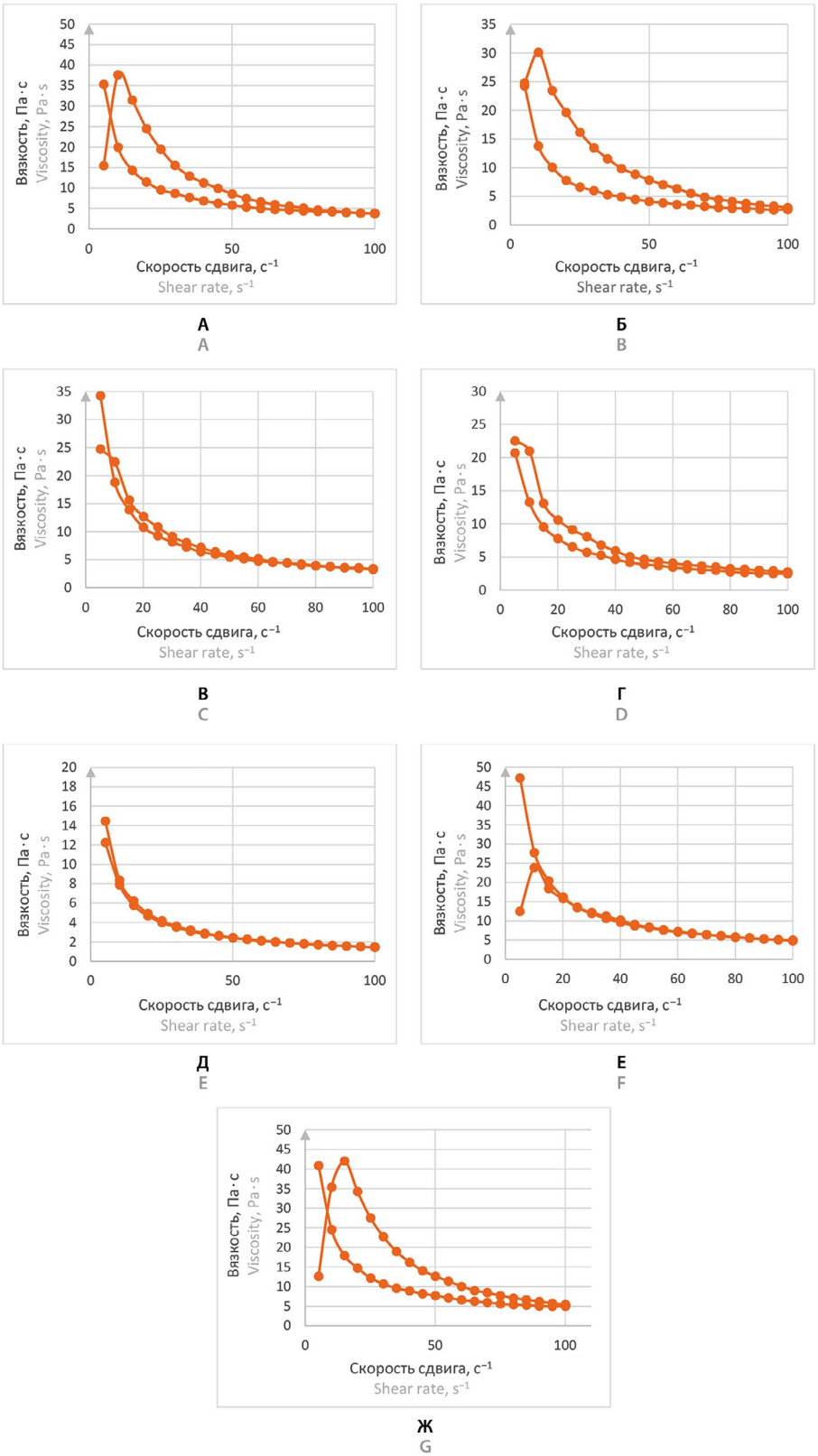

Рисунок 1. **Кривые вязкости исследуемых образцов:**

А – Stylage XL; Б – Stylage XL lidocaine; В – Stylage L; Г – Stylage L lidocaine; Д – Stylage HydroMax; Е – Repart G Normal; Ж – Repart G Deep

Figure 1. **Viscosity curves of the studied samples:**

A – Stylage XL; B – Stylage XL lidocaine; C – Stylage L; D – Stylage L lidocaine; E – Stylage HydroMax; F – Repart G Normal; G – Repart G Deep

Таблица 3. Основные критические реологические параметры и клинические характеристики (средние значения пяти измерений)

Table 3. Main critical rheological parameters and clinical characteristics (average values of five measurements)

Название филлера Filler's Brands	Мукоадгезия (Па), 0–20 $с^{-1}$, 35 °С Mucoadhesion (Pa) 0–20 s^{-1} 35 °C	Пластическая вязкость (Па · с), 0–100 $с^{-1}$, 25 °С Plastic viscosity (Pa · s) 0–100 s^{-1} 25 °C	Предел текучести (Па), 0–100 $с^{-1}$, 25 °С Flow stress (Pa) 0–100 s^{-1} 25 °C	Характеристика со стороны клинических специалистов Clinical specialists' reviews
Stylage HydroMax	80	0,196	63,1	• легко вводится и распределяется в тканях; • долго сохраняет стабильность после введения в тканях, обеспечивая стойкий эффект; • хорошая вязкость, высокая пластичность; • клинический эффект стимуляции коллагена; • нет местных воспалительных реакций (покраснение, отек); • не используется для биоревитализации; • не используется для урогенитального тракта • easy to inject and distribute in tissues; • maintains stability in tissues for a long time after injection, providing a lasting effect; • good viscosity, high plasticity; • clinical effect of collagen stimulation; • no local inflammatory reactions (redness, swelling); • not used for biorevitalization; • not used for the urogenital tract
Stylage XL	210	0,209	52,3	
Stylage XL lidocaine	140	0,46	89,3	
Stylage L	185	0,576	121,7	
Stylage L lidocaine	125	1,09	186,2	
Repart G Normal	230	0,317	45,5	• хорошо сохраняет форму в тканях урогенитального тракта; • нет местных воспалительных реакций (покраснение, отек); • при поверхностном введении собирается в сферические агломераты; • не используется для биоревитализации; • не используется на лице и теле • retains shape well in the tissues of the urogenital tract; • no local inflammatory reactions (redness, swelling); • superficial administration leads to the formation of spherical agglomerates; • not used for biorevitalization; • not used on the face and body
Repart G Deep	240	1,03	158,2	

Важным для понимания качества подкожно вводимых гидрогелей является и параметр предела текучести. Предел текучести определяется как предельное значение напряжения сдвига, при котором течение неньютоновской жидкости становится близким к пластическому. По пределу текучести судят о прочности образуемой гелевой структуры, стабильности образцов при хранении [9]. Предел текучести в различных исследованиях используется как параметр измерения мукоадгезии [8] и намазываемости [10]. Для изучаемых образцов предел текучести, рассчитанный по модели Кэссона после аппроксимации результатов 5 измерений, находится в диапазоне от 34 до 186 Па. Несмотря на кажущуюся важность этого реологического показателя для жидких имплантов для подкожного введения, предел текучести изучаемых средств лежал в широком диапазоне и не определял их потребительских характеристик.

Второй частью реологического исследования являлся анализ мукоадгезивных свойств образцов. На рисунке 2 представлены реограммы, построенные по результатам измерений в диапазоне скорости сдвига от 0 до 20 $с^{-1}$ при постоянной температуре 35 ± 1 °С. У образцов, соответствующих рисункам 2, А, В, Ж, 3, наблюдалась высокая мукоадгезия, что при сопоставлении с характеристикой клинических специалистов (см. таблицу 3), возможно, является причиной образования сферических сгустков при поверхностном введении образцов (рисунок 2, Ж, 3), но при этом обеспечивает образцам малоподвижность в тканях, стойкость и поддержание объема и формы.

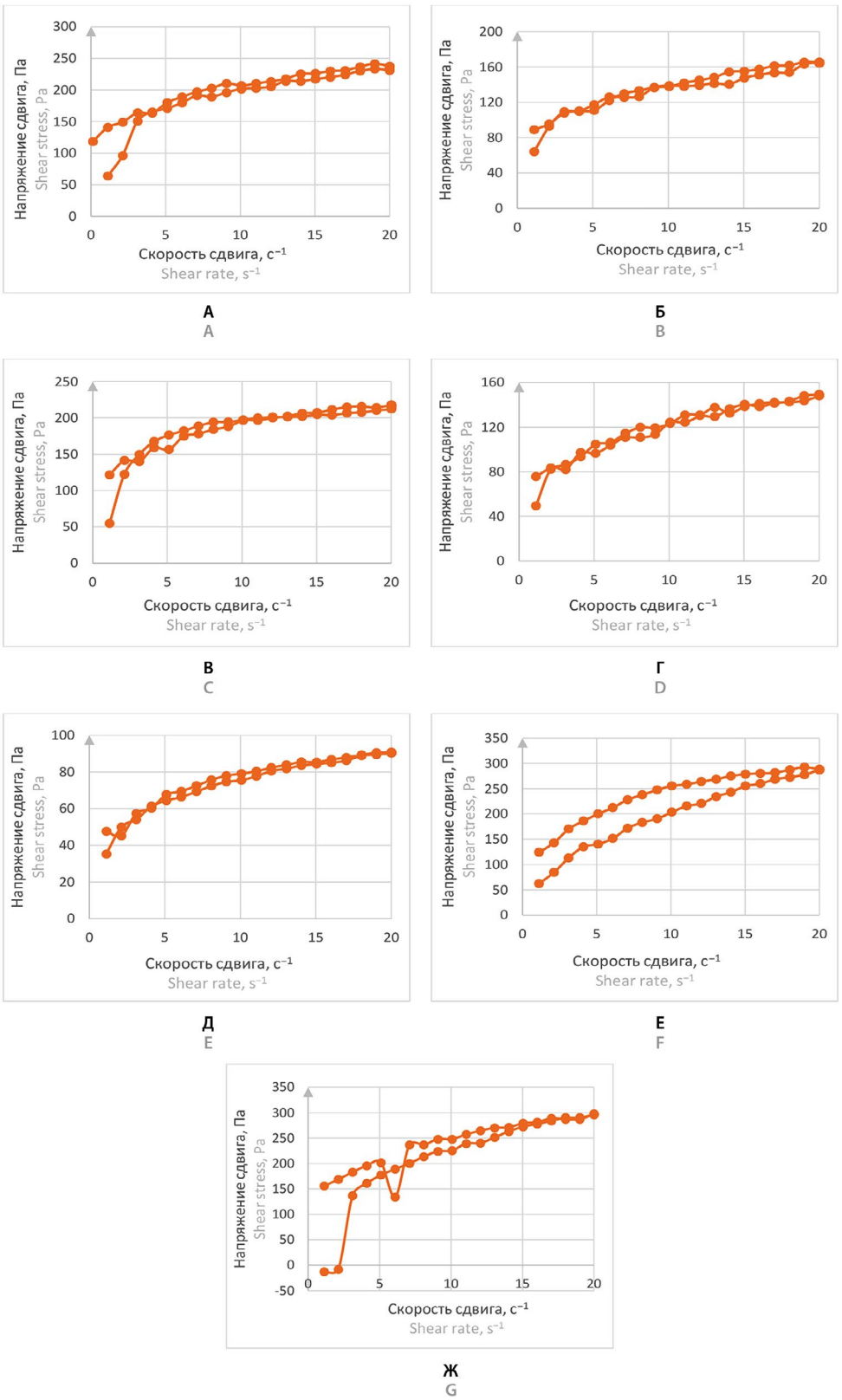

Рисунок 2. **Кривые течения исследуемых образцов:**

А – Stylage XL; Б – Stylage XL lidocaine; В – Stylage L; Г – Stylage L lidocaine; Д – Stylage HydroMax; Е – Repart G Normal; Ж – Repart G Deep

Figure 2. **Flow curves of the studied samples:**

A – Stylage XL; B – Stylage XL lidocaine; C – Stylage L; D – Stylage L lidocaine; E – Stylage HydroMax; F – Repart G Normal; G – Repart G Deep

Таблица 4. Взаимосвязь между клиническими и физико-химическими, реологическими характеристиками жидких подкожных имплантов

Table 4. Relationship between clinical and physicochemical, rheological characteristics of liquid subcutaneous implants

Желаемый клинический эффект Desired clinical effect	**Физико-химическое/реологическое свойство** Physicochemical/rheological property
Качество ввода Quality of input	Вязкость и предел текучести образца Viscosity and flow stress of the sample
Качество распределения Quality of distribution	Предел текучести, тиксотропия, мукоадгезия Flow stress, thixotropy, mucoadhesion
Прикрепление Attachment	Мукоадгезия Mucoadhesion
Длительность сохранения формы Duration of shape retention	Вязкость, биодеградация, плотность/степень сшивки полимера Viscosity, biodegradation, density/degree of crosslinking of the polymer

У образцов, соответствующих рисункам 2, Б, Г, наблюдались средние значения мукоадгезии, что, возможно, связано с присутствием в них лидокаина гидрохлорида (см. таблицу 2) [11].

Таким образом, было показано, что для подкожно вводимых жидких имплантов значения мукоадгезии должны лежать в среднем диапазоне (от 100 до 200 Па), чтобы не формировать агрегатов после подкожного введения и хорошо распределяться. В отличие от препаратов для местного применения на слизистой [10], для подобных продуктов нет необходимости в максимальной мукоадгезии, поскольку стекание и преждевременная эвакуация с места введения исключается способом введения препарата.

Результатом проведенных исследований стала установленная взаимосвязь между клиническими характеристиками жидких имплантов и их реологическими свойствами (таблица 4). Необходимо заметить, что, несмотря на важность реологического изучения при выборе оптимального состава гидрогелей для подкожной имплантации, решающую роль будет иметь строение полимера-гелеобразователя (в контексте данного исследования – гиалуроновой кислоты), степень ее сшивки и скорости биодеградации.

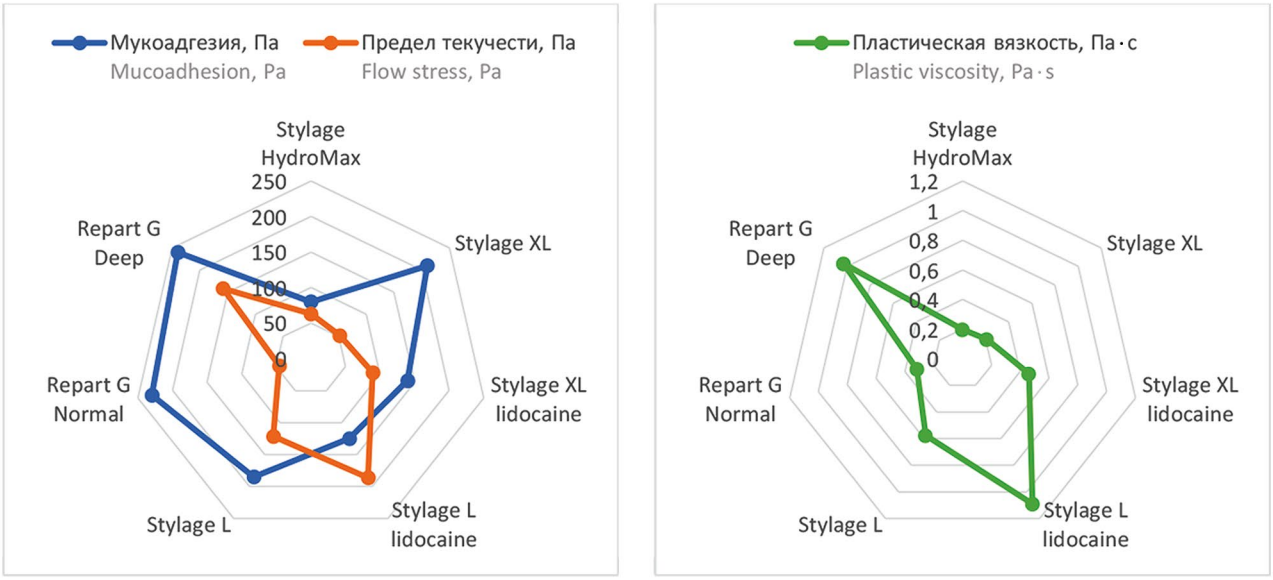

Рисунок 3. Оптимумы реологических свойств жидких подкожных имплантов

Figure 3. Optimum rheological properties of liquid subcutaneous implants

На рисунке 3 наглядно показаны диапазоны мукоадгезии, предела текучести и пластической вязкости, на основе которых возможно сформировать оптимумы реологических свойств для дальнейшей разработки новых препаратов в форме жидких подкожных имплантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были проанализированы коммерчески доступные жидкие имплантаты для подкожного введения, применяемые в косметологии и регенеративной медицине, определены связи между потребительскими и реологическими характеристиками составов.

Показано, что вязкость играет важную роль в обеспечении возможности инъекционного введения состава и его удовлетворительного распределения в тканях. Высокая мукоадгезия у препарата, применяемого для гинекологии и урологии, определяет степень фиксации имплантата в тканях, лишенных активного мышечного компонента и костных опорных структур. При этом чрезмерная мукоадгезивность состава может приводить к образованию сферических подкожных агломератов, что ограничивает применение подобных средств для подкожного введения на лице. Связь предела текучести с качественными характеристиками имплантов установлена не была.

В ходе проведенных исследований определены следующие оптимальные диапазоны: мукоадгезия – от 100 до 200 Па, пластическая вязкость – от 0,2 до 1,0 Па · с при скорости сдвига 0–100 $с^{-1}$ и при температуре 25 ± 1 °С, предел текучести – от 50 до 150 Па при скорости сдвига 0–100 $с^{-1}$ и при температуре 25 ± 1 °С, тиксотропность – полная.

Полученные результаты могут быть полезны при выборе гелей для их эффективного применения, а также дают начальное понимание и возможные направления для исследований и создания новых продуктов на основе гиалуроновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518.
2. Juncan A. M., Moisă D. G., Santini A., Morgovan C., Rus L.-L., Vonica-Ţincu A. L., Loghin F. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021;26(15):4429. DOI: 10.3390/molecules26154429.
3. Fraser J. R. E., Laurent T. C., Laurent U. B. G. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*. 1997;242(1):27–33. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
4. Fundarò S. P., Salti G., Hernandez Malgapo D. M., Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10518. DOI: 10.3390/ijms231810518.
5. Загорулько Ю. Ю., Загорулько Е. Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020;9(2):45–54. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54.
6. Iaconisi G. N., Lunetti P., Gallo N., Cappello A. R., Fiermonte G., Dolce V., Capobianco L. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):10296. DOI: 10.3390/ijms241210296.
7. Иконникова Е. В., Мантурова Н. Е., Круглова Л. С. Виды филлеров и их характеристика (часть 1). *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2023;(1):67–76. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202301167.
8. Бахрушина Е. О., Кондратьева В. М., Ходенок А. И., Демина Н. Б., Краснюк И. И. Изучение адгезивных характеристик мукоадгезивных полимерных систем методом ротационной вискозиметрии. *Химико-фармацевтический журнал*. 2023;57(3):35–44. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-3-35-44.
9. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Барнолицкий Г. Г., Кречетов С. П. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. Стоматологические гели. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):124–128.
10. Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Zavalny M. S., Demina N. B., Bardakov A. I., Krasnyuk I. I. Dermatologic gels spreadability measuring methods comparative study. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2022;14(1):164–168. DOI: 10.22159/ijap.2022v14i1.41267.
11. Salti G., Fundarò S. P. Evaluation of the Rheologic and Physicochemical Properties of a Novel Hyaluronic Acid Filler Range with eXcellent Three-Dimensional Reticulation (XTR™) Technology. *Polymers*. 2020;12(8):1644. DOI: 10.3390/polym12081644.
12. Гордеева Д. С., Хуторянский В. В., Мустафин Р. И. Разработка и исследование мукоадгезивных микрокапсул для интраназальной доставки леводопы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):129–138. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1918.

REFERENCES

1. Marinho A., Nunes C., Reis S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*. 2021;11(10):1518. DOI: 10.3390/biom11101518.
2. Juncan A. M., Moisă D. G., Santini A., Morgovan C., Rus L.-L., Vonica-Ţincu A. L., Loghin F. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021;26(15):4429. DOI: 10.3390/molecules26154429.
3. Fraser J. R. E., Laurent T. C., Laurent U. B. G. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*. 1997;242(1):27–33. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.
4. Fundarò S. P., Salti G., Hernandez Malgapo D. M., Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10518. DOI: 10.3390/ijms231810518.

5. Zagorulko Y.Y., Zagorulko E.Y. Features of Hyaluronic Acid Solutions for Intra-articular Introduction and Recent Trends in Their Development (Review). *Drug development & registration*. 2020;9(2):45–54. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54.
6. Iaconisi G. N., Lunetti P., Gallo N., Cappello A. R., Fiermonte G., Dolce V., Capobianco L. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(12):10296. DOI: 10.3390/ijms241210296.
7. Ikonnikova E. V., Manturova N. E., Kruglova L. S. Types of fillers and their characteristics (part 1). *Plastic surgery and aesthetic medicine*. 2023;(1):67–76. (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202301167.
8. Bakhrushina E. O., Kondratyeva V. M., Khodenok A. I., Demina N. B., Krasnyuk I. I. Study of the adhesive characteristics of mucoadhesive polymer systems by rotational viscometry. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2023;57(3):35–44. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-3-35-44.
9. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Barnolitskiy G. G., Krechetov S. P. Justification of the rheological optimum in the development of semisolid forms. Dental gels. *Drug development & registration.* 2017;(2):124–128. (In Russ.)
10. Bakhrushina E. O., Anurova M. N., Zavalny M. S., Demina N. B., Bardakov A. I., Krasnyuk I. I. Dermatologic gels spreadability measuring methods comparative study. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2022;14(1):164–168. DOI: 10.22159/ijap.2022v14i1.41267.
11. Salti G., Fundarò S. P. Evaluation of the Rheologic and Physicochemical Properties of a Novel Hyaluronic Acid Filler Range with eXcellent Three-Dimensional Reticulation (XTR™) Technology. *Polymers*. 2020;12(8):1644. DOI: 10.3390/polym12081644.
12. Gordeeva D. S., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R. I. Development and study of mucoadhesive microcapsules for the nasal levodopa delivery. *Drug development & registration*. 2024;13(4):129–138. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1918.