



lek. med. Iwona Radziejewska-Choma
lek. med. Martyna Szaniawska
lek. med. Anna Smorąg

Saska Clinic w Warszawie

Linerase – nowy atelokolagen do biorewitalizacji skóry

Medycyna estetyczna to obecnie jedna z najszybciej rozwijających się dziedzin. Co kilka miesięcy pojawiają się na rynku nowe preparaty i urządzenia stosowane do zabiegów na twarz i ciało. Jak pośród tak wielu wybrać te, które są rzeczywiście skuteczne, a jednocześnie mają wysoki profil bezpieczeństwa?

Warto kierować się przede wszystkim tym, czy produkt ma wszystkie wymagane certyfikaty i czy firma dystrybuująca go jest w stanie przedstawić przeprowadzone i udokumentowane badania kliniczne, które potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo proponowanych rozwiązań w zakresie medycyny estetycznej.

Czym jest kolagen?

Kolagen jest szeroko rozpowszechnionym w przemyśle farmaceutycznym, kosmetyce i medycynie estetycznej zewnątrzkomórkowym białkiem zwierzęcym stanowiącym główny budulec skóry właściwej. Stanowi niemal 1/3 całkowitej masy białka w organizmie ludzkim. Najczęściej występującym typem kolagenu w tkankach ssaków jest kolagen typu I. Łącznie zostało

zidentyfikowanych 29 różnych typów kolagenu, które naturalnie występują w macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), ale w znacznie mniejszej ilości. Wspólną cechą kolagenów jest ich wyjątkowo regularna budowa w kształcie potrójnej spirali (superhelisy). Aminokwasy, które je budują to głównie: prolina, glicyna, hydroksypolina, hydroksylizyna^[1].

Typ I kolagenu jest wszechobecny w organizmach zwierząt. Jest również najlepiej scharakteryzowany. Jego doskonała biokompatybilność w połączeniu z takimi właściwościami biologicznymi jak biodegradalność oraz słabe właściwości antygenowe sprawiają, że jest to doskonała macierz do zastosowań biomedycznych. Alogeniczny i ksenogeniczny kolagen stosowany jest m.in. w opatrunkach do leczenia oparzeń i ran oraz jako nośnik w lekach. Rusztowa-

nie z kolagenu typu I stanowi doskonałą matrycę dla proliferacji, migracji oraz różnicowania się komórek.

Kolagen to najważniejsze włókno podporowe skóry, które sprawia, że jest ona gładka, napięta i odpowiednio nawilżona. Kolagen, będąc głównym składnikiem ECM, jest kluczowym białkiem dla skóry, odpowiedzialnym za jej elastyczność i wytrzymałość. Można porównać go do rusztowania. U młodych osób taka podpora jest trwała i mocna, jednak wraz z upływem czasu staje się coraz słabsza i mniej stabilna. Dzieje się tak dlatego, że po 25. roku życia rozpoczyna się nieodwracalny i nieuchronny proces stopniowego zanikania kolagenu, polegający na zmniejszaniu jego produkcji, a zwiększaniu degradacji. W ten sposób zostaje zachwiana równowaga kolagenowa w organizmie człowieka, gdyż więcej kola-

geny ulega zniszczeniu, niż organizm jest w stanie odbudować^[2].

Dominującą formą kolagenu w skórze człowieka jest kolagen typu I (80-90%). Stanowi on włóknistą podporę skóry. Drugim z kolei jest kolagen typu III (do 15%), który oplata włókna kolagenu typu I, odpowiada za ich prawidłowe ułożenie i sprężystość skóry. Kolagen typu III przeważa w skórze płodu, noworodka oraz tkance bliznowatej. W skórze człowieka występują poza tym śladowe ilości innych kolagenów: V, VI, VII, VIII, XII, XIII, XIV i XVI, co ilustruje poniższa tabela.

Kolagen syntetyzowany jest w fibroblastach, a w jego skład wchodzi tylko aminokwasy endogenne. Rozkładany jest zaś na drodze enzymatycznej przez metyloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP). Biorą w tym udział głównie MMP6

i MMP9, które degradują wiązania między glicyną a izoleucyną lub leucyną. Powstałe w ten sposób fragmenty cięte są z kolei na peptydy i aminokwasy przez enzymy proteolityczne. Kolagen może również ulegać degradacji przez komórki żerne na drodze fagocytozy^[3].

Z wiekiem w skórze spada tempo syntezy kolagenu, a jego włókna ulegają ścięciu. Uważa się, że tracimy 1,5% kolagenu rocznie. Zmianie ulega również stosunek ilościowy kolagenu typu I do kolagenu typu III. Bardzo duży wpływ na degradację kolagenu ma promieniowanie UV, które zwiększa aktywność MMP w skórze. Enzymy te stają się również bardziej aktywne wraz z wiekiem. Pierwszym objawem tego procesu, pojawiającym się ok. 30. roku życia, są widoczne na skórze zmarszczki, które powstają w wyniku zapadania się wierzchniej warstwy skóry jako efekt ubytku matrycy kolagenowej. W kolejnych etapach zmarszczki pogłębiają się, a skóra staje się cieńsza i bardziej wiotka.

Preparaty kolagenowe wykorzystywane w medycynie estetycznej

Medycyna estetyczna już od wielu lat wykorzystuje kolagen w różnych postaciach. W latach 80. ubiegłego wieku pojawiły się na rynku pierwsze wypełniacze kolagenowe. Wypełniacze te były całkowicie biodegradowalne, ale efekt ich działania nie był zbyt długi, wyłączając preparat Artefill, który zawierał kolagen bydlęcy połączony z polimetakrylanem metylu (wypełniacz niewchłaniany)^[4]. Jednak główną ich wadą były liczne działania niepożądane, zwłaszcza reakcje alergiczne typu opóźnionego. Dlatego przed każdym podaniem tego rodzaju wypełniacza wykonywano dwukrotnie test skórny w kierunku alergii. Istniało również ryzyko przeniesienia wirusów albo prionów w przypadku allogenicznym lub ksenogenicznym preparatów kolagenowych.

Chcąc zmniejszyć immunogeniczność preparatów, wprowadzono kolagen hodowany przy pomocy ludzkich fibroblastów

Tab. 1. Typy kolagenów występujących w skórze.

Typ	Struktura	Skład	Rozmieszczenie/występowanie
I	Włókna	$\alpha 1 [I]_2 \alpha 2 [I]$	Skóra, kości, ścięgna, więzadła
III	Włókna	$\alpha 1 [III]_3$	Skóra, naczynia krwionośne, jelita
V	Włókna	$\alpha 1 (V)_3$, $\alpha 1 (V)_2 \alpha 2 (V)$, $\alpha 1 (V) \alpha 2 (V) \alpha 3 (V)$	Kości, skóra, rogówka, łożysko
VI	Układ sieciowy	$\alpha 1 (VI) \alpha 2 (VI) \alpha 3 (VI)$, $\alpha 1 (VI) \alpha 2 (VI) \alpha 4 (VI)$	Kości, chrząstki, rogówka, skóra
VII	Włókna zakotwiczone	$\alpha 1 (VII)_2 \alpha 2 (VII)$	Skóra, pęcherz moczowy
VIII	Układ sieciowy	$\alpha 1 [VIII]_3$, $\alpha 2 [VIII]_3$, $\alpha 1 [VIII]_2 \alpha 2 [VIII]$	Skóra, mózg, serce, nerki
XII	FACIT	$\alpha 1 [XII]_3$	Skóra, ścięgna
XIII	MACIT	—	Komórki śródbłonna, skóra, oczy, serce
XIV	FACIT	$\alpha 1 [XIV]_3$	Kości, skóra, ścięgna
XVI	FACIT	—	Skóra, nerki

(preparaty Cosmoderm, Cosmoplast). Ze względu na biogodność białka nie trzeba było wykonywać testów na alergię. Spotykano wypełniacze allogeniczne pozyskiwane z tkanek osób zmarłych (preparat Cymera, Fascian). W procesie liofilizacji eliminowano u nich komponenty komórkowe, pozostawiając kolagen, lamininę, elastynę i proteoglikany. Kolejnym etapem rozwoju były kolageny uzyskiwane z hodowli ludzkich fibroblastów (Isolagen). Wadami były skomplikowana procedura oraz wysoki koszt produkcji w porównaniu z innymi wypełniaczami^[2].

Pośród nowszych wypełniaczy ksenogenicznych najmniej alergizującym i nie wymagającym testów alergicznych był preparat Evolence, zawierający oczyszczony atelokolagen ze ścięgien wieprzowych usieciowany D-rybozą. Dzięki usieciowaniu uzyskano dłuższe utrzymywanie się efektu, bez zwiększenia ryzyka działań niepożądanych^[5].

Czym jest atelokolagen?

Pierwsze informacje na temat atelokolagenu pochodzą z 1974 roku. Atelokolagen jest to przetworzony zwierzęcy kolagen typu I, w którym, na skutek trawienia pepsyną, usunięto telopeptydy odpowiedzialne za jego immunogenność. Po dokładnym oczyszczeniu jest biokompatybilnym i nieimmunogennym biomateriałem o szerokim zakresie zastosowań.

Kolagen biosyntezowany jest w 4 etapach:

1. I-II – etapy wewnątrzkomórkowe
2. III-IV – etapy zewnątrzkomórkowe

W etapie I, wewnątrzkomórkowym, następuje synteza na retikulum śródplazmatycznym szorstkim. To wówczas notuje się powstanie pierwszych łańcuchów alfa-kolagenu, czyli preprokolagenu, zbudowanego z sekwencji peptydów sygnałowych.

Następnym etapem jest potranslacyjna obróbka wewnątrz retikulum. To właśnie wtedy następuje usunięcie peptydu sygnałowego (przez peptydazę sygnałową). Zmienia to preprokolagenową postać łańcuchów alfa w strukturę prokolagenu. Następnie zachodzi hydroksylacja reszt proliny i lizyny przy udziale jonów Fe^{2+} , kwasu askorbinowego, tlenu i alfa-ketoglutaranu.

Oprócz reakcji hydroksylacji zachodzi także proces utworzenia stabilnej potrójnej helisy, który wymaga glikozylacji. Dalej następuje tworzenie wiązań disiarczkowych między i wewnątrzłańcuchowych w celu prawidłowego dopasowania do siebie łańcuchów alfa przed uformowaniem potrójnej helisy. Po uformowaniu superhelisy prokolagen jest transportowany do aparatu Golgiego, gdzie zachodzi ostateczna O-glikozylacja, po czym cząsteczki prokolagenu są pakowane do pęcherzyków transportowych i transportowane poza komórkę.

Powstała w II fazie syntezy kolagenu potrójna helisa ma długość 300 nm i średnicę 1,5 nm. Na obu końcach struktury znajdują się telopeptydy odpowiedzialne za immunogenność białka.

W etapie III, odbywającym się już zewnątrzkomórkowo, zachodzi proces obróbki pozakomórkowej. Podczas sekrecji prokolagenu, N- i C-końcowe propeptydy są usuwane przez peptydazy prokolagenowe z utworzeniem tropokolagenu. Nowo utworzona cząsteczka tropokolagenu ma strukturę potrójnej, ściśle upakowanej helisy, o skoku tylko 0,3 nm w porównaniu ze skokiem 0,36 nm, typowym dla innych białek. Cząsteczka sama agreguje, tworząc włókienka. Każdy tropokolagen asocjuje równolegle, otoczony wokół czterema innymi tropokolagenami, tworząc kolagenowe włókienko, które razem tworzą włókna kolagenu.

W ostatnim, IV, etapie następuje dojrzewanie kolagenu. Wewnątrz- i międzycząsteczkowe usieciowanie tropokolagenu two-

rzy się z czasem, co powoduje powolne dojrzewanie kolagenu. Pod wpływem oksydazy lizynowej tworzą się aldehydy lizyny i hydroksylizyny, pomiędzy którymi może występować poprzeczne usieciowane, które nadaje dojrzałemu kolagenowi część jego siły rozciągania. Tworzy się ono powoli, ale w sposób ciągły podczas całego życia, w wyniku czego kolagen zaczyna tracić część swojej elastyczności – jest to widoczny efekt starzenia^[2].

Atelokolagen wykazuje działania opierające się o:

- całkowitą biodegradowalność,
- brak odpowiedzi immunologicznej i reakcji zapalnej (nieimmunogenny),
- biokompatybilność,
- bezpieczeństwo (badania kliniczne).

Po dokładnym oczyszczeniu jest biokompatybilnym i nieimmunogennym biomateriałem o szerokim zakresie zastosowań. Małą immunogenność oczyszczonego białka potwierdziły badania przeprowadzone na 705 pacjentach, którym wszczepiono implant zbudowany z atelokolagenu^[6]. Reakcję alergiczną stwierdzono zaledwie u 3,8%, a lokalną reakcję zapalną u 2,3% badanych. Jedną z cennych właściwości atelokolagenu jest stały stan skupienia w 37°C i płynny w 4°C. Procesem suszenia tego biomateriału można w taki sposób sterować, aby w zależności od przeznaczenia otrzymywać go w pożądanej postaci^[7]. Najczęściej wykorzystywanymi formami atelokolagenu są roztwór wodny, żel, proszek, włókna, błona, film, rurka, minipellet oraz gąbka. Roztwór wodny atelokolagenu oraz minipellet znalazły zastosowanie jako systemy dostarczania leków (*Drug Delivery System* – DDS). Postaci gąbki i żelu wykorzystywane są w inżynierii tkankowej^[6,8,9]. Błone, film, rurkę oraz włókna zastosowano m.in. w materiałach wspomagających gojenie ran oraz w tworzeniu sztucznych naczyń krwionośnych^[7].

Atelokolagen – mechanizm działania i zastosowanie praktyczne w medycynie estetycznej

Mechanizm preparatu Linerase opiera się na działaniu:

- atelokolagenu typu I, który ulega hydrolizie do tripeptydów i aminokwasów jeszcze przed jego aplikacją, dzięki czemu nie alergizuje. Bezpieczeństwo zapewnia również oczyszczenie atelokolagenu z zakończeń telopeptydowych, które odpowiadają za immunogenność;
- powstałe w wyniku hydrolizy tripeptydy cechują się wysoką bioaktywnością, w wyniku czego dochodzi do aktywacji czynników wzrostu i namnażania nowych fibroblastów;
- biopeptydy są również inhibitorami metaloproteiny, dzięki czemu zahamowany jest proces niszczenia kolagenu.

Linerase to liofilizowany koński kolagen typu I, który jest pozyskiwany i oczyszczany bez użycia enzymów proteolitycznych, co znacząco wpływa na jego jakość (brak degradacji struktur białkowych).

Dzięki tej opatentowanej metodzie otrzymywania nie musi być on stabilizowany poprzez proces sieciowania. Dzięki temu zachowuje bardzo wysoką bioaktywność. Zawiesinę przygotowuje się tuż przed zabiegiem, dodając 5 ml soli fizjologicznej do fiolki zawierającej 100 mg kolagenu. Delikatnie miesza się przez 1-3 minuty. Sama technika zabiegu atelokolagenem jest mało inwazyjna, przypomina tradycyjną mezoterapię. Iniekcje są wykonywane co 1,5-2 cm igłą o średnicy 30 G i długości 4-12 mm bezpośrednio do skóry właściwej. Podczas wklucia nie podaje się więcej niż 0,05-0,1 ml preparatu na punkt. Większa ilość lub zmniejszenie odstepu pomiędzy wkluciami może skutkować zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych o około 20%, nie poprawiając skuteczności

zabiegu. Zazwyczaj 1 fiolka preparatu 5 ml wykorzystywana jest na obszar twarzy, szyi, dekoltu lub grzbietowej powierzchni dłoni. Przeciwwskazaniami do zabiegu są stany zapalne w miejscu planowanego zabiegu, czynne infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, choroba nowotworowa, choroby autoimmunologiczne, ciąża, laktacja, aktywna infekcja Herpes, uczulenie na atelokolagen zawarty w preparacie, zaburzenia psychiczne.

Reasumując, podczas zabiegu Linerase aplikuje się kolagen typu I, którego w skórze prawidłowy poziom powinien utrzymywać się w wysokości 80%. Ten typ kolagenu odpowiedzialny jest za włóknistą podporę skóry. W wyniku zachodzących w skórze po podaniu preparatu z atelokolagenem Linerase przemian tworzy się kolagen typu III, którego prawidłowy poziom w skórze powinien wynosić ok. 20%. Ten rodzaj kolagenu opłata kolagen typu I, odpowiadając za jego ułożenie i sprężystość. Efektem działania Linerase jest biorewitalizacja skóry i tkanki łącznej. Poza jej odbudowę i regenerację, dzięki optymalizacji warunków do stymulacji nowego kolagenu, dochodzi do neoangiogenezy. Widocznym efektem jest ujędrnienie

i poprawa struktury skóry, spłycenie blizn, szybsze gojenie ran.

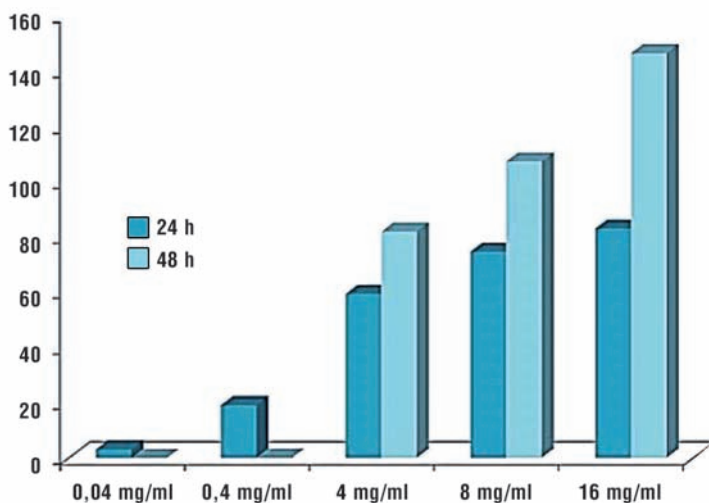
Preparat Linerase jest wyrobem medycznym III klasy CE. Pełna terapia obejmuje 4 zabiegi wykonywane co 2 tygodnie. Dla utrzymania efektu można wykonać 1 zabieg co 60 dni.

Możliwe reakcje skóry po podaniu preparatu:

- lekki obrzęk, zaczerwienienie, swędzenie i niewielka bolesność miejsca poddanego zabiegowi – mogą one utrzymywać się od kilku godzin do maksymalnie 7 dni,
- zasinienia w miejscu wkłuć,
- stwardnienia i guzki w miejscu podania preparatu,
- przebarwienia lub odbarwienia w miejscu iniekcji.

Badania kliniczne potwierdzające skuteczność atelokolagenu

Istnieje obszerna bibliografia potwierdzająca stymulujące działanie atelokolagenu na tkanki. Najwięcej badań przeprowadzono w ortopedii, gdzie atelokolagen odnajduje swoje zastosowanie jako substancja wspomagająca i istotnie przyspieszająca gojenie



Ryc. 1. Wzrost procentowy naturalnej syntezy kolagenu u pacjentów po 24 i 48 godzinach od iniekcji kolagenu heterologicznego.

nawet dużych ubytków kostno-chrzęstnych.

Chrzęstki stawowe mają bardzo ograniczoną zdolność do samoodnowy. Uniwersytet Medyczny w Tokio przeprowadził badania naukowe, gdzie grupą badaną były króliki ze znacznymi uszkodzeniami chrzęstnymi. Po zaimplantowaniu w uszkodzone miejsca kolagenu i ocenie histologicznej efektów po 3, 6, 12 i 24 tygodniach wnioski tych badań były jednoznaczne – kolagen zwiększa możliwości regeneracyjne chrząstek. Podany dodatkowo w jednej z grup badanych FGF-2 zdolności te nasilał^[10].

Kolagen ma zastosowanie także w leczeniu ran. Badania przeprowadzone na szczurach ukazują, że podanie w uszkodzoną skórę komórek tkanki tłuszczowej pochodnych komórek zrębu z macierzą z atelokolagenem jest bardzo efektywną metodą i przyspiesza gojenie ran. Leczenie przyspieszało ziarninowanie tkanki i tworzenie nowych kapilar^[11].

Atelokolagen był wykorzystywany w badaniach jako nośnik dla mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC) w terapii leczenia zwyrodnienia krążka międzykręgowego. Wykorzystany atelokolagen w postaci żelu sprawdził się jako ważny nośnik przeszczepianych MSC, umożliwiając proliferację, różnicowanie MSC^[12].

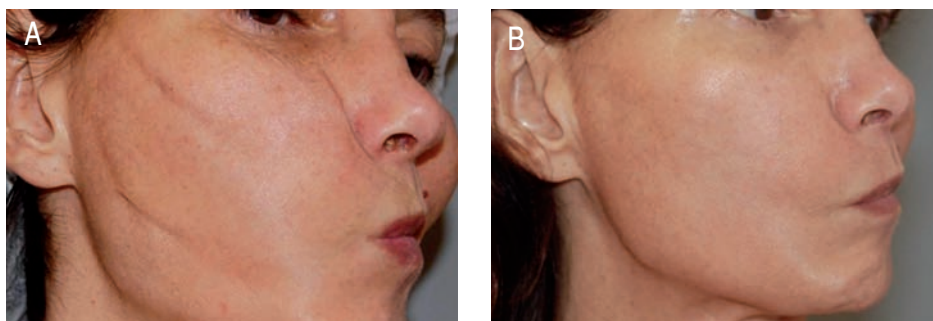
Atelokolagen został wykorzystany również jako nośnik dla hodowli chondrocytów w badaniach nad naprawą ubytków chrząstki sta-

wowej za pomocą przeszczepu chondrocytów. Wyniki sugerują, iż przeszczep allogenicznym hodowli chondrocytów na nośniku żelu atelokolagenu okostnej był skuteczniejszy i dawał stabilniejsze efekty w naprawie ubytków chrząstki stawowej w porównaniu do grupy badanej leczonej chondrocytami hodowanymi w zawiesinie bez atelokolagenu. Wykazano, iż interakcje przeszczepianego kolagenu na powierzchni filmu poliuretanu z fibroblastami mogą być znacznie zwiększone poprzez polimeryzację powierzchni przeszczepu z typem I atelokolagenu. Wiązanie i proliferacja fibroblastów z przeszczepem atelokolagenu typu I znacząco się zwiększyły, przypuszczalnie poprzez utrzymanie formy atelokolagenu^[13].

Dodatkowym atutem atelokolagenu jest prostota w przygotowywaniu kompleksów terapeutyk/atelokolagen oraz możliwość wprowadzania terapeutyku do organizmu lokalnie bądź systemowo w zależności od stężenia atelokolagenu.

Zebrane doniesienia wskazują na to, że jest to na ten moment jedyny nośnik, który może być wykorzystywany *in vivo* bez żadnego ryzyka i można z nim wiązać duże nadzieje w terapii genowej^[14].

Badania przeprowadzone na grupie 321 pacjentów (317 kobiet oraz 4 mężczyzn w wieku 35-65) przez prof. A. Corbo wskazują na szereg korzystnych efektów podawania atelokolagenu:



Ryc. 2. Zastosowanie atelokoageu w terapii blizn: A – przed podaniem preparatu B – po podaniu preparatu.

- w 303 przypadkach uzyskano zdecydowane rozjaśnienie skóry,
- w 314 przypadkach uzyskano poprawę zagęszczenia skóry,
- w 319 przypadkach uzyskano poprawę tekstury skóry,
- w 299 przypadkach uzyskano zwiększenie nawilżenia skóry.

Według powyższego schematu wzrost poziomu nowo syntetyzowanego kolagenu w komórkach zależy od stężenia heterologicznego kolagenu stosowanego w warunkach *in vitro*^[3].

Podsumowanie

Badania mające pokazać działanie atelokolagenu po podaniu go w zabiegach medycyny estetycznej nadal trwają. Doniesienia są bardzo obiecujące. Dotyczy to zwłaszcza leczenia różnego rodzaju blizn: zarówno zanikowych, jak i pooperacyjnych (Ryc. 2 A i B).

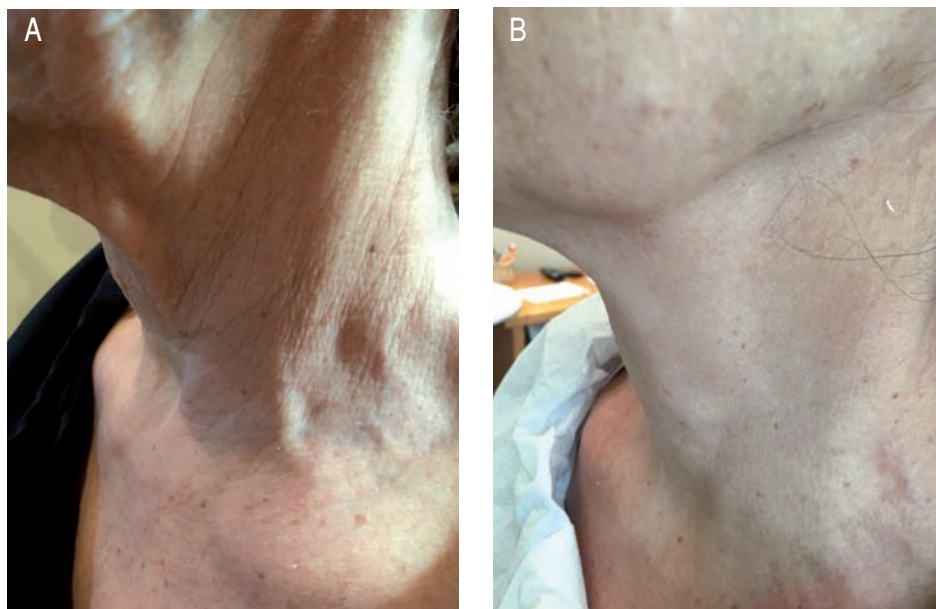
Równie dobre wyniki uzyskuje się po za-

biegach wykonywanych na trudnych do korekcji obszarach, takich jak szyja (Ryc. 3 A i B).

Na podstawie własnych doświadczeń obserwuję, że wszyscy pacjenci, u których została wykonana seria 4 zabiegów atelokolaginem Linerase zauważyli poprawę napięcia, jakości i tekstury skóry oraz spłylenie zmarszczek. U większości osób korzystna zmiana była widoczna już po drugim zabiegu z czterozabiegowej serii, a efekt narastał po kolejnych sesjach. Najszybsze efekty były widoczne na obszarach, gdzie skóra jest cieńsza, zwłaszcza na szyi i dekolcie.

Na podstawie obserwacji, ale przede wszystkim zadowolenia pacjentów, można powiedzieć, że jest to skuteczny zabieg biorewitalizujący skórę. Niezwykle istotne jest to, że mimo podawania obcego gatunkowo białka (atelokolagenu) ryzyko alergii jest bardzo niskie, a profil bezpieczeństwa preparatu wysoki.

Zabiegi medycyny estetycznej opierające swoje działanie o intensywną biorewitalizację i wspierane preparatami o jak najwięk-



Ryc. 3. Porównanie efektów zastosowania atelokolagenu w zabiegu rewitalizacji szyi: A – przed zabiegiem, B – po zabiegu.

szym stopniu biogodności powinny odgrywać kluczową rolę w profilaktyce przeciwstarzeniowej. Stymulacja produkcji kolagenu, tak istotna w przypadku profilaktyki anti-aging, jest najbardziej efektywna do momentu, kiedy właściwie funkcjonuje układ hormonalny. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których po wejściu w okres menopauzalny może gwałtownie obniżyć się poziom hormonów, a tym samym zahamować naturalną stymulację produkcji tego składnika. Stąd zabiegi biorewitalizacji powinno się wykonywać już od 30 roku życia lub nawet wcześniej, zwłaszcza u osób palących, narażonych na stres i UV. Jest to pewnego rodzaju inwestycja w przyszłość: młodsza skóra ma większe możliwości regeneracji i „wyprodukuje” więcej kolagenu.

Piśmiennictwo:

1. Badyrak S.F. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction, *Semin. Cell Dev. Biol.* 2002., 13, 377-383.
2. Żelazczyk D., Waszkielewicz A., Marona H., Kolagen – struktura oraz zastosowanie w kosmologii oraz medycynie estetycznej, *Estetol Med. Kosmetol* 2012., 2 (1), 14-20.
3. Stone K.R., Steadman J.R., Rodkey W.G., Li S.T., Regeneration of meniscal cartilage with use collagen scaffold. Analysis of primary data, *J. Bone Joint Surg. Am.* 1997., 79, 1770-1777.
4. Lamperle G., Sadick N.S., Knapp Tr., Lemperle S.M., ArteFill Permanent Injectable for Soft Tissue Augmentation: II. Indications and Applications, *Aest Plast Surg* 2010; 34 (3): 275-80.
5. Monstrey S.J., Pitaru S., Hamdi M., Van Landuyt K., Bloneel P., Shiri J., Goldlust A., Shoshani D., A two-stage phase I trial of Evolence30 collagen for soft-tissue contour correction, *Plast Reconstr Surg* 2007; 120 (1): 303-11.
6. Charriere G., Bejot M., Schnitzler L., Ville G., Hartmann D.J., Reactions to bovine collagen implant – clinical and immunological study in 705 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989., 21: 1203-1208.
7. Sano A., Hojo T., Maeda M., Fujioka K., Protein release from collagen matrices, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 1998., 31: 247-266.
8. Ochi M., Uchio Y., Kawasakiv K., Wakitani S., Iwasa J., Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in treatment of cartilage defect of the knee, *J. Bone Joint Surg.*, 2002., 84: 571-578.
9. Gavenis K., Schmidt-Rohlfing B., Mueller-Rath R., Andereya S., Schneider U., In vitro comparison



„Saska Clinic” zlokalizowana na Saskiej Kępie w Warszawie oferuje zabiegi z zakresu medycyny estetycznej i flebologii na najwyższym, światowym poziomie.

W Saska Clinic koncentrujemy się na medycynie regeneracyjnej i przeciwstarzeniowej.

Podstawę naszej oferty stanowią zabiegi mające na celu odbudowę gęstości skóry, poprawę jej jakości oraz niwelujące niekorzystny wpływ czynników środowiskowych.

W indywidualnie dobranym programie zabiegowym, krok po kroku, staramy się odtworzyć to, co skóra utraciła z wiekiem.

Saska Clinic
ul. Saska 6a lok. 4, Warszawa
info@radziejewska.pl
tel: 600 888 988

cartilage defects with cultured chondrocytes in Atelocollagen gel – Comparison with cultured chondrocytes in suspension, Department of Orthopaedics, Shimane Medical University, 89-1 Enya-cho, Izumo-shi, Shiman-ken 693-8501, Japan.

11. Maehara H., Sotome S., Toshitaka Y., Torigoe I., Kawasaki Y., Sugata Y., Yuasa M., Hirano M., Mochizuki N., Kikuchi M., Shinomiya K., Okawa A., Repair of Large Osteochondral Defects in Rabbits Using Porous Hydroxyapatite/Collagen and Fibroblast Growth Factor-2, Inc. J Orthop Res, 28:677-686, 2010.
12. Masaki N., MD; Masayuki I., PhD; Shingo N. PhD; Hiroshi M., PhD, MD; Yanagibayashi S., MD; Kanatani Y., PhD, MD; Hattori H., PhD; Takase B., PhD, MD; Ishizuka T., MD; Kishimoto S., DVM; Amano Y., BS; Yamamoto N., PhD, MD; Azuma R., MD; Kiyosawa T., PhD, MD, Enhanced healing of mitomycin C - treated wounds in rats using inbred adipose tissue - derived stromal cells within an atelocollagen matrix, 2007, 120: 121-127.
13. Sakai D., Mochida J., Yamamoto Y., Nomura T., Okuma M., Nishimura K., Nakai T., Ando K., Hotta T., Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration, Department of Orthopaedic Surgery, Functional Reconstruction Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan., Center for Regenerative Medicine, Tokai University School of Medicine Bohseidai, Isehara, Kanagawa, 259-1193, Japan, 2003; 3531-3541.
14. Park J.Ch. , Hwang Y.S., Lee J.E., Dong Park K., Matsumura K., Hyu Hyon S., Suh H., Type I atelocollagen grafting onto ozone-treated polyurethane films. Cell attachment, proliferation, and collagen synthesis, Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, 134, Shinchon- dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-752, Korea., Biomaterials Research Center, Korea Institute of Science and Technology, 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea; Institute for Frontier Medical Science, Kyoto University, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan.
15. Tabela – źródło: Żelaszczyk D., Waszkielewicz A., Marona H. Kolagen – struktura oraz zastosowanie w kosmetologii oraz medycynie esetycznej, Estetol Med. Kosmetol 2012, 2(1), 14-20.