

Влияние интрадермального введения модифицированной гиалуроновой кислоты на морфофункциональное состояние кожи у пациенток с инволюционными изменениями

Н.П. Михайлова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Цель. Дать клиническую оценку эффективности и переносимости препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), модифицированной витамином С и аминокислотами, у лиц с инволюционными изменениями кожи.

Методы. 90 пациенткам проведен курс терапии возрастных изменений кожи, включавший 3 процедуры интрадермального введения препарата модифицированной ГК. С помощью неинвазивных методов исследования (корнеометрия, рН-метрия, себуметрия, эластометрия, визиосканирование, ультразвуковое дерматосканирование, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия) оценивали состояние кожи до и после лечения.

Результаты. Показана хорошая переносимость модифицированной ГК, улучшение свойств кожи (повышение эластичности, увлажненности, улучшение структуры и микрорельефа, уменьшение выраженности мимических и статических морщин, восстановление равномерности цвета, нивелирование проявлений ксероза).

Заключение. Проведенные исследования позволяют рекомендовать препараты модифицированной ГК для коррекции инволюционных изменений кожи.

Ключевые слова: **модифицированная гиалуроновая кислота, биорепаранты, инволюционные изменения кожи, неинвазивная диагностика кожи.**

Контактная информация: mikhailova@martinex.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (5): 152—159.

The impact of intradermal injections of modified hyaluronic acid on the morphological skin condition in female patients with involutional changes

N.P. Mikhailova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Trubetskaya str., 8, bldg 2, Moscow, 119991, Russia

Goal. To provide a clinical assessment of the efficacy and tolerance of hyaluronic acid (HA) drugs modified with vitamin C and amino acids in patients with involutional skin changes.

Methods. As many as 90 female patients underwent a course of treatment for age-related skin changes including three procedures of intradermal injections of modified HA. The skin condition was assessed prior to and after the treatment by using non-invasive methods (corneometry, pH-metry, sebumetry, elastometry, visio-scanning, ultrasonic derma-scanning and confocal laser scanning microscopy).

Results. The authors demonstrated good tolerance of modified HA and skin condition improvement (better elasticity, moisture level, improvement of the skin structure and microrelief, reduction in the intensity of expression and static wrinkles, restoration of color uniformity and elimination of xerosis manifestations).

Conclusion. The study results are sufficient to recommend modified HA drugs for correcting involutional skin changes.

Key words: **modified hyaluronic acid, biorepair agents, involutional skin changes, non-invasive skin diagnostics.**

Corresponding author: mikhailova@martinex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 5: 152—159.

■ Применение инъекционных методов в комплексных программах профилактики и коррекции инволютивных изменений кожи позволяет добиться выраженных клинических результатов [1, 2]. При этом остается актуальным поиск новых более эффективных и физиологических средств патогенетической терапии возрастной инволюции кожи. Одним из ингредиентов, в полной мере удовлетворяющих этим условиям, стала гиалуроновая кислота (ГК).

Появившиеся в последние годы данные литературы существенно расширили представления о роли ГК в коже. Она рассматривается не только как пассивный наполнитель межклеточного пространства, но и как природный регулятор ряда биологических процессов (миграция и пролиферация фибробластов и эпителиальных клеток, стимуляция ангиогенеза, активация компонентов гомеостаза и др.), а в последние годы — как эффективное транспортное средство для доставки и контролируемого освобождения лекарственных средств [3—7].

В настоящее время в клинической практике с целью патогенетической коррекции фото- и хроностарения кожи широко применяются препараты на основе нативной и частично стабилизированной ГК с концентрацией от 2 до 25 мг/мл. В них используется ГК животного происхождения либо биотехнологическая ГК, полученная с использованием культур непатогенных штаммов бактерий *Streptococcus zooepidermicus*. Из них большей клинической эффективностью обладают препараты, содержащие помимо ГК другие биоактивные соединения, обладающие герпротекторными свойствами [8].

Чтобы уменьшить биодegradацию в коже и, следовательно, увеличить эффективность вводимых препаратов, используются новейшие технологии. Так, для создания нового класса препаратов — биорепарантов, использован принципиально новый способ модификации ГК. Это твердофазная модификация, при которой не применяются кислоты и щелочи в качестве растворителей, благодаря чему повышаются химическая чистота и безопасность продукта. Модификация полисахарида различными биоактивными соединениями осуществляется одновременно со смешением двух основных компонентов в твердом состоянии с использованием повышенного давления и деформации сдвига, обеспечивающим не только их совмещение на наноразмерном уровне, но и протекание различных химических взаимодействий в отсутствие жидкой дисперсионной среды. Это позволяет «привить» на молекулу ГК водонерастворимые соединения (фолиевая кислота, ретинол), а при работе с аминокислотами и пептидами не изменять их пространственную структуру [9]. В результате появились препараты для терапии инволюционных изменений кожи, содержащие ГК и витамин С, глицин, пролин, лизин, валин, цистеин, метионин, глутатион и пр., которые сочетают

собственные полезные свойства ГК и «привитых» на нее биоактивных соединений. При использовании для модификации ГК веществ с высоким герпротекторным, в том числе антиоксидантным, эффектом можно создавать уникальные комбинации ингредиентов с заранее заданными полезными свойствами. Этот путь создания препаратов является весьма перспективным, однако в литературе недостаточно экспериментальных и клинических доказательств их высокой эффективности и безопасности.

В связи с этим нами было проведено клинико-морфологическое исследование препаратов ГК, модифицированных биоактивными компонентами.

Цель исследования: изучить влияние препаратов модифицированной ГК на инволюционные изменения кожи пациенток разных возрастных групп.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 90 женщин в возрасте 35—62 лет (средний возраст 47,4 года).

У всех пациенток имелись возрастные изменения кожи, а также проявления фотостарения — снижение эластичности кожи, морщины и складки (динамические мимические и статико-мимические), неоднородность цвета лица, а также явления обезвоживания. Во 2-й и 3-й группах у пациенток встречались пигментные нарушения в виде солнечного лентиго.

Пациентки были разделены на три группы по степени выраженности проявлений фото- и хроностарения (согласно шкале Глогау):

1-я группа — наличие 2—3 признаков II типа — 30 пациенток, возраст от 35 до 40 лет (средний возраст $36,4 \pm 0,90$ года);

2-я группа — преобладание признаков II типа — 31 пациентка, возраст от 41 года до 55 лет ($48,3 \pm 0,62$ года);

3-я группа — преобладание признаков III типа — 29 пациенток, возраст от 56 до 62 лет ($60,97 \pm 0,67$ года).

Оценка результатов клинического применения ГК проводилась на основании опроса и инструментального обследования пациенток. Испытуемые оценивали переносимость и результативность лечения по четырехбалльной шкале (0—3 балла). Для оценки динамики морфофункциональных параметров кожи пациенток использовались неинвазивные методы диагностики функций и морфологии кожи (табл. 1).

Измерения проводили до начала курса лечения (исходное состояние кожи) и через 3—4 нед. после завершения процедур.

Для коррекции инволюционных изменений кожи пациенткам вводили препарат, содержащий магниевую соль ГК (14 мг/мл), модифицированную витамином С и аминокислотами (пролин, лизин, глицин). Препарат вводили внутрикожно на глубину 1,5—3 мм по всей поверхности лица с расстоянием между точками инъекций 1 см. Общий объем препарата, вводимого

Таблица 1 Методы неинвазивной диагностики кожи

Параметр	Метод, применяемый аппарат	Точки исследования
Увлажненность кожи, усл. ед. (норма 60—100 усл. ед.)	Корнеометрия, Soft Plus (Callegary, Италия)	Центральная часть лба, центральная часть обеих скуловых областей, подбородок
pH кожи (норма pH 4,1—5,8)	pH-метрия, Soft Plus (Callegary, Италия)	Центральная часть скуловой области
Салоотделение (жирность кожи), мкг/см ² /усл.ед. (норма 30—60 мкг/см ² /усл. ед.)	Себуметрия, Soft Plus (Callegary, Италия)	T (правая часть лба над бровью) и U (латеральная часть скуловой области)
Эластичность кожи, усл. ед. (норма 39—60 усл. ед.)	Эластометрия, Soft Plus (Callegary, Италия)	Периорбитальная область
Рельеф кожи, усл. ед.	Визиосканирование, Visioscan VC 98 с программным обеспечением SELS (Courage + Khazaka Electronic, Германия).	Область морщин (периорбитальная область, лоб)
Микротопография кожи, мм	Ультразвуковое дермасканирование, DermaScan C ver.3 (Cortex Technology, Дания) частота 20 МГц	Скуловая область
Морфология кожи, мкм	КЛСМ, Vivascope 1500 (Lucid, Inc., США)	Скуловая область

однократно, 1,5 мл. Число процедур составило 3, межпроцедурный интервал — 3 нед.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows. Для сравнения количественных показателей до и после лечения использовали критерий Стьюдента. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$ [10].

Результаты исследования и обсуждение

Клиническая оценка эффективности и переносимости препаратов

Большинство испытуемых с инволюционными изменениями кожи и ее придатков субъективно отметили значительный положительный эффект после курса терапии: улучшение эластичности, выравнивание цвета кожи, уменьшение выраженности морщин, повышение увлажненности кожи (табл. 2). Последний эффект имел тенденцию к нарастанию и пролонгации по мере увеличения количества процедур. Осложнения отсутствовали.

Из негативных эффектов, отмеченных пациентками, были наличие постинъекционных гематом и болезненность процедуры (введение иглы). Это было связано с особенностями проведения методики — внутридермальными инъекциями (о чем пациентки были предупреждены заранее). Применение обезболивающих аппликационных средств перед сеансом мезотерапии уменьшало дискомфорт процедуры. Формирование и выраженность гематом вследствие повреждения сосудов при инъекциях уменьшались по мере прохождения курса терапии, что, возможно, было связано с благоприятным действием ГК и комплекса биологических веществ, входящих в состав вводимого препарата. Аллергических реакций, эпизодов шелушения, раздражения и покраснения кожи, а также отечности лица в ходе всего исследования отмечено не было.

Динамика показателей функционального состояния кожи

Исследование функциональных параметров кожи выявило возрастные особенности. В 1-й группе пациенток все изучаемые до процедуры показатели находи-

Таблица 2 Результаты субъективной оценки пациентками состояния кожи после курса процедур

Критерий	Средняя оценка пациенток (по 4-балльной системе: 0—3 балла)		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Эластичность кожи	2,6	2,5	2,5
Улучшение цвета кожи	2,5	2,4	2,6
Уменьшение выраженности морщин	2,7	2,5	2,5
Увлажняющий эффект	2,5	2,5	2,5

лись в пределах нормы. У пациенток 2-й и 3-й групп наблюдались возрастные отклонения от нормальных значений. Особенно выраженной была дегидратация кожи.

При применении препарата ГК, модифицированной витамином С и аминокислотами (глицин, пролин, лизин), отмечено улучшение функциональных параметров кожи во всех группах пациенток. Наблюдалось повышение эластичности и увлажненности кожи, нормализовались жирность и рН (рис. 1).

Интенсивность ответа на терапию была разной в различных возрастных группах. Так, у пациенток 35—40 лет, у которых все показатели кожи до курса

процедур находились в пределах нормы, после терапии они приближались к верхней границе нормы. В группе от 41 года до 55 лет интрадермальное введение ГК привело к более существенному улучшению всех исследованных параметров. В группе пациенток в возрасте 56—62 лет (с преобладанием признаков III типа старения по Глогау) проведенный курс привел к наибольшему приросту показателей, в особенности увлажненности и жирности кожи, по сравнению с пациентками более молодого возраста (см. рис. 1, б, в).

Показатель увлажненности увеличился на 87%, а жирности — на 46%. Влажность, жирность и рН кожи

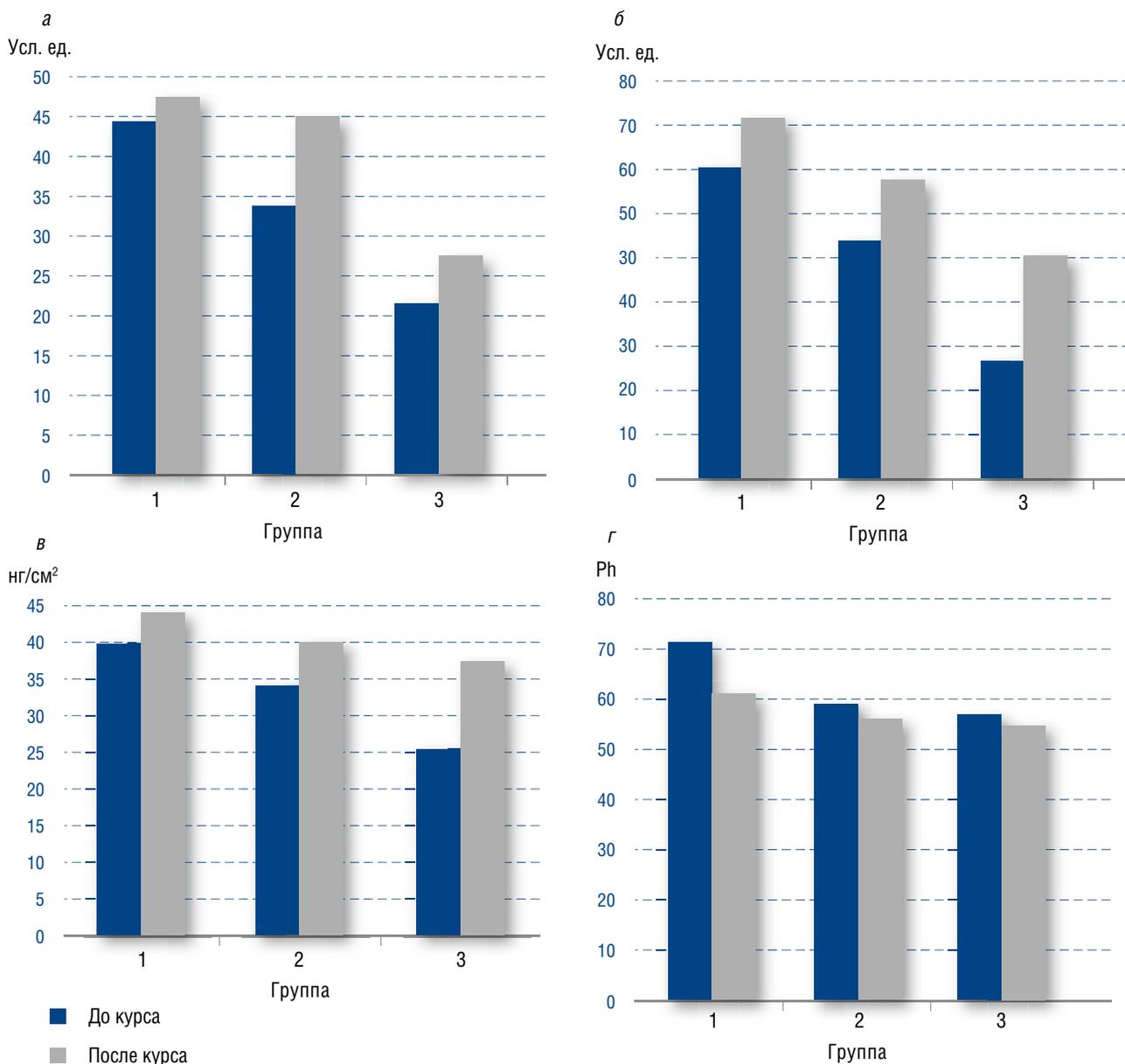


Рис. 1. Динамика средних показателей эластометрии (а), корнеометрии (б), себометрии (в), рН кожи (г)

характеризуют ее барьерные свойства. Известно, что у женщин старшей возрастной группы наиболее выражен дефицит антиоксидантов в крови и коже [11, 12]. Исходя из этого мы предположили, что введение ГК, модифицированной аскорбиновой кислотой, привело к снижению интенсивности перекисного окисления липидов в коже, стабилизации клеточных мембран, нормализации pH кожи, а в результате — ее барьерных свойств, что привело к повышению ее гидратации. Однако, по данным объективной оценки морфофункционального состояния тканей, в результате терапии не произошло компенсации имеющихся возрастных изменений кожи в этой группе пациенток, поскольку после процедур показатели, несмотря на увеличение, не соответствовали физиологически нормальным. По субъективным оценкам самих пациенток 3 процедур было недостаточно для компенсации имеющихся возрастных изменений кожи.

Оценка структурных изменений кожи

При исследовании микротопографии кожи методом ультразвукового сканирования были выявлены различия в структуре кожи у пациенток разных возрастных групп. Во 2-й и 3-й возрастных группах наблюдались меньшие толщина эпидермиса, плотность дермы, особенно в субэпидермальном слое, по сравнению с этими показателями у молодых пациенток.

После терапии показатели по данным ультразвукового сканирования имели положительную динамику (табл. 3). Эпидермис в виде гиперэхогенной линейной структуры был одинаковой толщины на всем своем протяжении, однородной структуры. Наблюдалось более равномерное его прилегание к дермальным структурам, что говорит о восстановлении морфофункционального состояния этого слоя. Структура дермы была однородной, гиперэхогенной. При исследовании ее плотности отмечалось уплотнение субэпидермальной зоны, что указывает на оптимизацию функционального состояния кожи в результате действия компонентов препарата. Со стороны эпидермо-дермального слоя отмечалось увеличение толщины, более равномерное распределение структур, увеличение гиперэхогенности (рис. 2).

При оценке показателей рельефа методом визиосканирования положительная динамика отмечена по всем исследуемым параметрам (табл. 4).

Наилучшие показатели после курса терапии были получены в 1-й группе, где пациентки имели изначально менее выраженные изменения по сравнению с другими группами. Во 2-й группе также отмечалась положительная динамика показателей, в результате они приближались к средним значениям параметров микрорельефа 1-й группы. В 3-й группе терапия также привела к улучшению микрорельефа кожи, при этом наилучшие результаты среди всех исследованных показателей были получены при тестировании параметра «гладкость». Он возрос на 81% по отношению к начальному значению ($p < 0,05$) и приблизился к значениям «гладкости» у пациенток 1-й группы. Это может быть следствием высокой увлажняющей способности препарата модифицированной ГК.

Исследование методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) выявило основные КЛСМ-признаки инволюционных изменений кожи. На уровне рогового слоя у всех пациенток наряду с характерными безъядерными полигональными клетками определялись высокорелактивные включения белого цвета (чешуйки), количество которых соответствовало степени выраженности ксероза кожи. У пациенток старшего возраста в ходе визуализации структур кожи на уровне верхних слоев дермы отмечалась фиксация сосочковых капилляров в меньшем количестве, чем у более молодых испытуемых. В более глубоких слоях дермы встречались участки с перекрещивающимися волокнистыми структурами неодинаковой толщины с различной степенью архитектурного хаоса, что отражает выраженность деградации межклеточного каркаса дермы.

Общая тенденция КЛСМ-картины кожи после 3 процедур введения модифицированной ГК сводилась к общему улучшению степени рефрактерности слоев, что было обусловлено восстановлением уровня гидратации и оптимизацией механизмов гидрорезерва тканей.

В 1-й группе по данным КЛСМ отмечалось полное нивелирование проявлений ксероза (уменьшение вплоть до полного исчезновения белых ярко окрашенных полигональных структур на поверхности рогового слоя — чешуек). Архитектоника дермального слоя

Таблица 3 Динамика средних показателей ультразвуковой картины кожи

Группа	Средняя эпидермо-дермальная толщина, мм		Интенсивность (плотность) дермальных структур, %	
	до курса	после курса	до курса	после курса
1-я	2,1 ± 0,1	2,33 ± 0,16	4,3 ± 0,35	5,7 ± 0,5
2-я	1,65 ± 0,3	1,9 ± 0,14	4,0 ± 0,45	5,7 ± 0,25
3-я	1,56 ± 0,21	1,7 ± 0,21	3,6 ± 0,22	4,7 ± 0,3

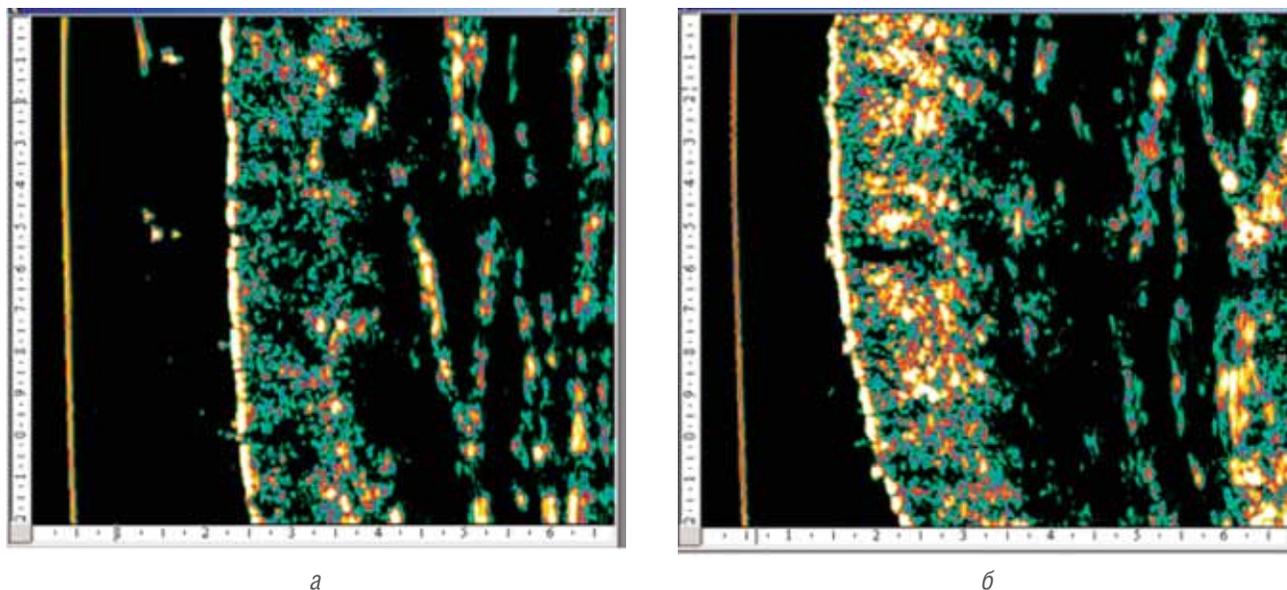


Рис. 2. Динамика ультразвуковой картины кожи. Пациентка М., 60 лет.
 а — до проведения курса терапии препаратом модифицированной ГК; б — после курса терапии препаратом модифицированной ГК. Наблюдается уплотнение (повышение эхогенности) и выравнивание эпидермиса, более равномерное распределение эхогенных структур в дермальном слое

Таблица 4 Динамика средних показателей параметров микрорельефа кожи (ед.; $M \pm m, p < 0,05$)

Группа	SEsc (шелушение)		Ser (неровность)		SEsm (гладкость)		SEw (морщины)	
	до курса	после курса	до курса	после курса	до курса	после курса	до курса	после курса
1-я	0,38 ± 0,11	0,32 ± 0,09	3,2 ± 1,1	2,4 ± 0,6	32,4 ± 3,5	45,8 ± 4,9	53,6 ± 3,33	48,3 ± 3,9
2-я	0,58 ± 0,18	0,39 ± 0,1	3,9 ± 1,7	2,6 ± 0,9	26,9 ± 4,1	40,6 ± 3,3	70,2 ± 1,2	55,3 ± 4,1
3-я	0,72 ± 0,2	0,42 ± 0,23	5,2 ± 1,5	3,52 ± 1,2	19,7 ± 2,8	35,7 ± 3,8	79,1 ± 2,2	60,6 ± 3,1

кожи не претерпевала значительных изменений, что укладывается в возрастные морфологические особенности возрастных изменений в данной группе.

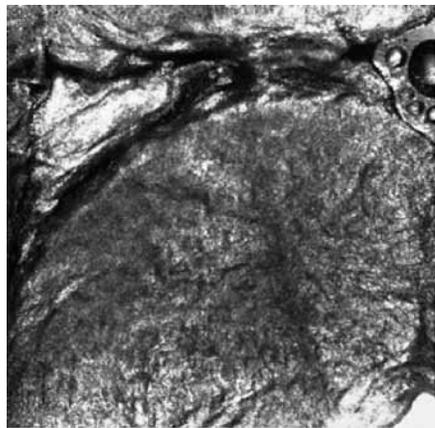
Во 2-й группе, где изначально отмечались более выраженные проявления дегидратации кожи, большая степень рефрактерности структур на всех уровнях сканирования, структура эпидермиса, клеточное строение каждого слоя по данным КЛСМ после курса терапии сохраняли свои морфологические особенности без тенденции к каким-либо изменениям, что говорит о безопасности применяемой методики.

В 3-й группе после введения модифицированной ГК значительно уменьшились явления ксероза поверхностных слоев кожи. У пациенток этой группы отмечались наибольшие проявления компенсации имеющегося ксероза кожи как наиболее выраженного

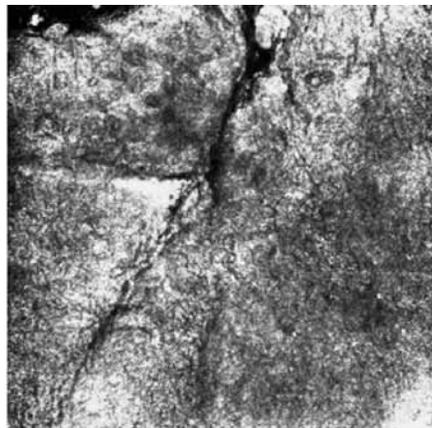
симптомокомплекса среди всех наблюдаемых пациенток. На уровне дермы отмечалось улучшение качественных характеристик сетчатой структуры: волокна имели более упорядоченное расположение с тенденцией к более равномерной структуре, на уровне дермоэпидермального соединения наблюдалась тенденция к увеличению количества сосочков и выравниванию их диаметров, а также к более равномерному их распределению (рис. 3).

Для объективной оценки данных КЛСМ-сканирования были изучены параметры средней толщины эпидермиса, так как они косвенно отражают состояние гидрорезерва и метаболической активности более глубоких слоев кожи.

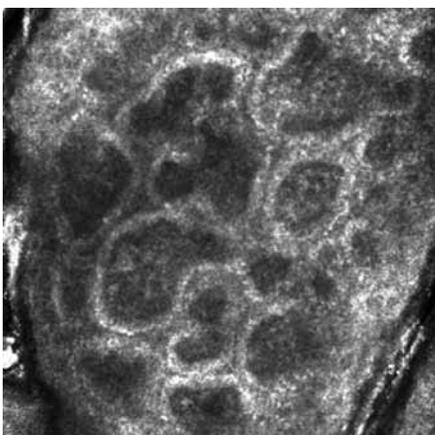
После терапии отмечалось улучшение изучаемого параметра во всех 3 группах наблюдения.



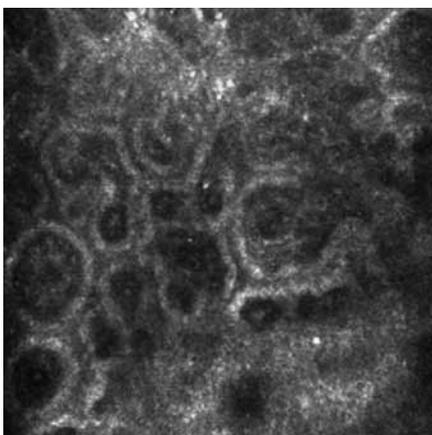
a



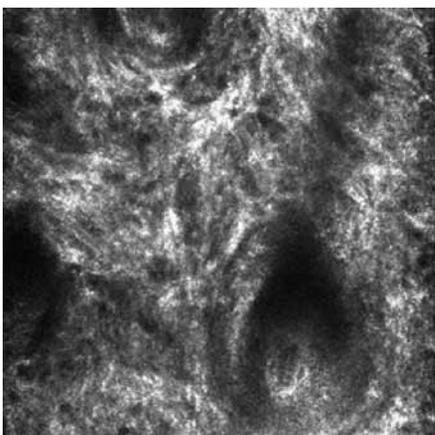
б



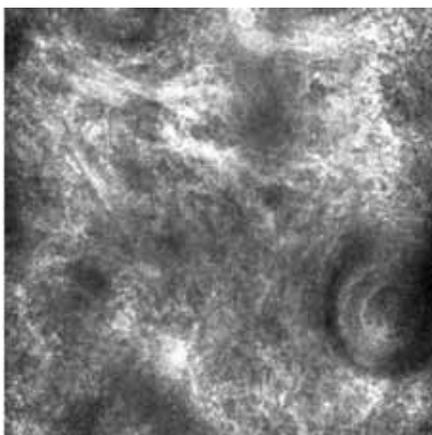
в



г



д



е

Рис. 3. Динамика КЛСМ-картины. Пациентка М., 60 лет.
a, б — роговой слой до (*a*) и после (*б*) курса терапии препаратом модифицированной ГК (глубина сканирования 0 мкм); *в, г* — эпидермо-дермальное соединение до (*в*) и после (*г*) курса терапии препаратом модифицированной ГК (глубина сканирования 44 мкм); *д, е* — сетчатая дерма до (*д*) и после (*е*) курса терапии препаратом модифицированной ГК (глубина сканирования 64 мкм)

Заключение

Проведенные исследования показали хорошую переносимость, безопасность и высокую клиническую эффективность препаратов модифицированной ГК при коррекции возрастных изменений кожи у пациентов разных возрастных групп.

При применении препарата ГК, модифицированной витамином С и аминокислотами (глицин, пролин, лизин), отмечено повышение эластичности кожи, уменьшение выраженности мимических и статических морщин, восстановление равномерности цвета кожи лица, а также нивелирование проявлений ксероза при его наличии у всех пациентов. Нормализовались такие функциональные параметры кожи, как увлажненность, жирность, pH.

Положительное действие препарата на возрастные изменения кожи можно объяснить пролонгированным синергичным действием ГК и ковалентно связанных с ней биологически активных компонентов. В литературе имеются сведения о способности витамина С влиять на образование гликозаминогликанов, в частности ГК и хондроитинсульфата, и стимулировать пролиферацию фибробластов [13]. Физиологи-

ческое действие витамина С связывают не только со стимулированием продукции коллагена, но также с уменьшением продукции металлопротеиназ — ферментов, разрушающих коллаген дермы. В многочисленных работах подтверждена способность аскорбиновой кислоты улучшать состояние кожи, поддерживать ее здоровье, в том числе эффективно борясь с первичными признаками старения [14]. Аминокислоты глицин, пролин, лизин входят в состав основных белков межклеточного матрикса дермы. Их присутствие в инъекционных препаратах наряду с другими низкомолекулярными биорегуляторами и микроэлементами необходимо для запуска синтеза собственного коллагена и эластина, что чрезвычайно важно для достижения устойчивого, пролонгированного во времени эффекта [15].

Таким образом, исследованный препарат ГК, модифицированной витамином С и аминокислотами, может рассматриваться как новое эффективное средство патогенетической терапии старения кожи и быть рекомендован для курсовой антивозрастной терапии с коррекцией длительности и количества сеансов для различной степени инволюционных изменений кожи. ■

Литература

- Margolina A.A., Ernandes E.I., Zaykina O.E. Novaya kosmetologiya. M: Kosmetika Meditsina 2002; 2: 6—15. [Марголина А.А., Эрнандес Е.И., Зайкина О.Э. Новая косметология. М: Косметика и Медицина 2002; 2: 6—15].
- Antoniou C., Kosmadaki M.G., Stratigos A.J., Katsambas A.D. Photoaging: prevention and topical treatments. Am J Clin Dermatol 2010; 11 (2): 95—102.
- Zhirnova N.S., Lyubovtseva L.A., Gur'yanova E.A. Lyuminestsentno-gistokhimicheskoe izuchenie gistamina v strukturakh kozhi posle vvedeniya preparatov gialuronovoy kisloty. Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases 2007; 6: 57—59. [Жирнова Н.С., Любовева Л.А., Гурьянова Е.А. Люминесцентно-гистохимическое изучение гистамина в структурах кожи после введения препаратов гиалуроновой кислоты. Рос журн кожн и венерич болезней 2007; 6: 57—59].
- Khadartseva K.A., Khadartsev A.A., Ryazanova E.A., Rudneva N.S. Novye sposoby diagnostiki i vosstanovitel'nogo lecheniya. Fundamental Research 2007; 117. [Хадартцева К.А., Хадартцев А.А., Рязанова Е.А., Руднева Н.С. Новые способы диагностики и восстановительного лечения. Фундаментальные исследования 2007; 117].
- Bollyky P.L., Falk B.A., Wu R.P. et al. Intact extracellularmatrix and the maintenance of immunetolerance: high molecular weight hyaluronan promotespersistence of induced CD4+CD25+ regulatoryT cells. J Leukoc Biol 2009; 86: 567—572.
- Day A.J., de la Motte C.A. Hyaluronan cross-linking: a protective mechanism in inflammation? Trends Immunol 2005; 26: 637—643.
- Della Valle F., Romeo A. Hyaluronic acid fraction-shaving pharmaceutical activity, and pharmaceutical compositions containing the same. Patent US. — №5925626. — 1999.
- Khabarov V.N., Boykov P.Ya., Selyanin M.A. Gialuronovaya kislota. M.: Prakticheskayameditsina 2012; 224. [Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота. М.: Практическая медицина 2012; 224].
- Khabarov V.N., Zelenetskiy A.N. Nanotekhnologicheskaya retikulyatsiya gialuronovoy kisloty. KI 2008; 2: 8—14. [Хабаров В.Н., Зеленетский А.Н. Нанотехнологическая ретикуляция гиалуроновой кислоты. КИ2008; 2: 8—14].
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. M: Praktika 1999; 460. [Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика 1999; 460].
- Dubinskaya VA., Vinogradova E.V. Kozha cheloveka: vlagobmen i starenie. Klin gerontol 2000; 7—8; 22—26. [Дубинская В.А., Виноградова Е.В. Кожа человека: влагообмен и старение. Клини геронтол 2000; 7—8; 22—26].
- Chung J.H., Hanft V.N., Kang S. Aging and photoaging. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (4): 690—697.
- Millis A. Differential expression of metalloproteinaseand tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. Exp Cell Res1992; 201: 373—378.
- Shibayama H., Hisama M., Matsuda S. et al. Effect of a novel ascorbic derivative, disodium isostearyl 2-O-L-ascorbyl phosphate on human dermal fibroblasts: increased collagen synthesis and inhibition of MMP-1. Biol Pharm Bull 2008; 31 (4): 563—568.
- Ovchinnikov Yu.A. Bioorganicheskaya khimiya. Izd.: Prosveshchenie 1987; 815. [Овчинников Ю.А. Биорганическая химия. М.: Просвещение 1987; 815].

об авторе: 

Н.П. Михайлова — врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва