ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

Энца ЧЕСТОНЕ (Enza CESTONE)
доктор медицины, Complife Italia S.r.l., Павия, Италия

Джильберто БЕЛЛИА (Gilberto BELLIA)
доктор фармакологии, IBSA Farmaceutici Italia, Лоди, Италия

Винченцо НОБИЛЕ (Vincenzo NOBILE)
магистр наук, Complife Italia S.r.l., Павия, Италия

Андреа Мария ДЖИОРИ (Andrea Maria GIORI)
магистр наук, IBSA Farmaceutici Italia, Лоди, Италия

Андреа АЛИМОНТИ (Andrea ALIMONTI)
доктор медицины, доктор наук, Институт онкологических исследований и Университет итальянской части Швейцарии, Беллинцона, Швейцария; Факультет биологии и медицины, Университет Лозанны, Лозанна, Швейцария

Моника МОНТОПОЛИ (Monica MONTOPOLI)
доктор наук, Факультет фармацевтики и фармакологии, Университет Падуи, Падуя, Италия; Отделение медицины, Венецианский институт молекулярной медицины, Университет Падуи, Падуя, Италия

Оценка омолаживающего действия крема **Profhilo Haenkenium®**

С возрастом изменяется состояние кожи, ухудшается ее качество. Старение кожи – многофакторный процесс, его условно делят на хронологическое и вызванное действием внешних факторов (например, УФ-излучением, низкими температурами и т.д.) [5–8]. Одним из возрастных признаков является снижение увлажненности кожи, которое в основном вызвано уменьшением содержания в дерме гиалуроновой кислоты (ГК). Поэтому ГК стала незаменимым средством для коррекции возрастных признаков [9–11].

В косметологических препаратах ГК представлена в различных формах, с различной молекулярной массой и может вводиться интрадермально или применяться наружно [12–19].

При интрадермальной инъекции ГК вводится в глубокие слои дермы. Местное нанесение ГК, например, в составе сыворотки или крема, менее инвазивно и проще в выполнении. Однако, большой размер цепочек ГК, содержащейся в традиционных местных препаратах, затрудняет ее поступление в межклеточное пространство, проникновение через мембраны клеток и достижение более глубоких слоев дермы [12, 20]. Один из способов улучшения абсорбции и повышения эффективности – использование препаратов, содержащих ГК с меньшим размером цепочек [12, 21].

Другой способ – сочетание в одном креме низкомолекулярной ГК и других компонентов с известным омолаживающим действием [22, 23].

Со временем клетки теряют способность делиться [24,25]. Кроме того, процесс старения ускоряется под действием УФ-излучения или окислительного стресса, которые приводят к образованию реактивных форм кислорода (РФК). Такое старение называемое преждевременным, также сказывается на состоянии кожи [26, 27]. Предполагается, что активные вещества, которые предотвращают преждевременное старение клеток и хорошо переносятся, можно эффективно использовать в омолаживающих процедурах.

Недавно мы исследовали потенциальное омолаживающее действие шалфея *Salvia haenkei* (SH), растущего в Боливии, который содержит витамин В и обладает антиоксидантными свойствами. В исследовании *in vitro* использовали клетки человека и реконструированную модель эпидермиса [28]. Доклинические и клинические исследования показали положительное действие экстракта и отсутствие нежелательных эффектов при его применении [28].

Благодаря таким свойствам экстракт шалфея Salvia haenkei может стать идеальным компонентом для применения в сочетании с ГК в составе омолаживающего крема.

Цель данного исследования – оценить эффективность и переносимость крема **Hilow Haenkenium**, содержащего ГК и экстракт шалфея *Salvia Haenkenium*. В исследовании участвовали 50 женщин с умеренными возрастными признаками. Эффективность определяли через различные периоды времени после начала применения препарата, используя клинические, инструментальные методы оценки и самооценку пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и план исследования

Участниц включали в исследование с февраля по май под контролем сертифицированных дерматологов. Все пациентки подписали информированное согласие, содержащее сведения о ходе исследования, которое проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации и было зарегистрировано в реестре ISRCTN (регистрационный номер: 12067877).

Критерии включения в исследование: здоровые женщины европейской расы, в возрасте от 45 до 60 лет, с умеренными возрастными признаками, не участвовавшие в аналогичных исследованиях в течение последних 3 месяцев. В течение периода из-

ТАБЛИЦА 1. **Количественный состав крема, содержащего 0,1% гиалуроната натрия HMW, 0,1% гиалуроната натрия LMW, 0,25% экстракта шалфея Salvia haenkei**

Торговое наименование	Химический состав	Процент
Динатрий ЭДТА	Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты	0,100
Акваксил	Ксилитилглюкозид	1,275
	Ангидроксилитол	0,870
	Ксилитол	0,300
Sepimat™ P	Полиметилметакрилат	1,000
Montanov™ L	C14–22 спирты	2,400
	C12–20 алкилглюкозид	0,600
Acemoll IN	Изононилизононаноат	5,000
Lanol™ 2681	Кококаприлат/капрат	5,000
Simulgel™ NS	Гидроксиэтил акрилат/Натрия акрилоилдиметилтаурата сополимер	1,088
	Сквален	0,798
	Полисорбат 60	0,160
	Гиалуронат натрия с высокой молекулярной массой, HMW (800000 Да)	0,100
	Гиалуронат натрия с низкой молекулярной массой, LMW (300000 Да)	0,100
L-аргинин	L-аргинин	0,300
Euxyl® K 701	Феноксиэтанол	0,948
	Бензойная кислота	0,144
	Дегидроуксусная кислота	0,084
	Этилгексилглицерин	0,024
	Экстракт шалфея Salvia haenkei	0,250
	Очищенная вода	до 100

учения участницы не должны были использовать никакие кремы, кроме изучаемого. Женщинам разрешалось применять обычные средства для умывания, но их просили воздержаться от использования средств для ухода за кожей лица (за исключением легкого макияжа), а также избегать инсоляции.

Критерии исключения: не соответствие критериям включения, атопический дерматит в анамнезе, повышенная чувствительность кожи, аллергия или реакция кожи на косметику и/или солнцезащитные и наружные препараты, беременность, лактация, наличие кожных заболеваний.

После предварительного отбора участницы приходили скрининговую консультацию, подписывали информированное согласие и подтверждали приверженность требованиям исследования. Женщин, соответствующих критериям, включали в исследование, клинически оценивали исходное состояние их кожи, предлагали заполнить анкету по самооценке исходного состояния кожи, проводили инструментальную проверку исходного состояния кожи (профилометрия, оценка эластичности, интенсивность покраснения, послойное взятие образцов). Клиническую и инструментальную оценки повторяли через на 14, 28, 56 и 84-й день после начала применения крема, анкету по самооценке пациентки заполняли на последнем визите (на 84-й день). Участницы исследования должны были наносить тонкий слой крема на проблемный участок лица и аккуратно втирать до полного впитывания.

Инструментальные измерения проводили не менее чем через 12 часов после последнего нанесения крема. В день измерений пациенток просили не наносить крем утром.

Свойства крема

Крем Profhilo Haenkenium® содержит ГК с различной молекулярной массой (300 и 800 кДа). Низкомолекулярная гидрофильная ГК проникает в роговой слой кожи, тем самым поддерживая ее увлажненность. Высокомолекулярная ГК защищает кожу, поддерживая целостность гидролипидного слоя [21]. Действуя в синергизме, два типа ГК способствуют восстановлению упругости и эластичности кожи. Кроме того, эффект крема усиливается благодаря наличию экстракта SH, который обладает антиоксидантным действием, замедляет деградацию ГК и защищает кожу от повреждения свободными радикалами. Исследование методами жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором (HPLC-DAD) и масс-спектрометрии (HPLC-MS) показало, что экстракт шалфея содержит 6,8-ди-C-глюкозилапигенин, диглюкуронил-лютеолин изомер I, глюкоронилапигенин, генипин, диглюкуронил-лютеолин изомер II, производное розманола/эпирозманола, производное апигенина, лютеолин, апигенин и бетулиновую кислоту с апигенин- и лютеолин-гликозидами. Количественный состав крема, использованного в исследовании, представлен в табл. 1.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ

Профилометрия

Рельеф поверхности кожи оценивали *in vivo* с помощью бесконтактного прибора Primos 3D (GFMesstechnik GmbH), работа которого основана на принципе проекции структурированного света. Встроенный в прибор датчик позволяет оценить такие пара- ▷

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

ОЦЕНКА ОМОЛАЖИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КРЕМА PROFHILO HAENKENIUM®

метры поверхности кожи как глубина и объем морщин, шероховатость и т.д. В данном исследовании определяли только глубину морщин; результаты анализировали с помощью специализированного программного обеспечения.

Эластичность кожи

Эластичность кожи оценивали путем ее механической деформации при всасывании. Прибор Cutometer® MPA 580 (Courage+Khazaka electronic GmbH) создает отрицательное давление (450 мбар), кожа втягивается в отверстие датчика на 2 секунды и затем отпускается.

Гиперемия кожи

Для оценки покраснения кожи использовали спектрофотометр/колориметр CM-700D (Konica Minolta).

Работа прибора основана на спектрофотометрии по методу отражения, при которой интенсивный белый свет отражается от исследуемого объекта под углом 10° и фиксируется 36 светодиодами с различной спектральной чувствительностью (от 400 до 700 нм).

Чувствительность светодиодов регулируется в соответствии со «стандартным наблюдателем», который имитирует чувствительность человеческого глаза. Полученная информация обрабатывается микропроцессором.

Анализ послойных образцов кожи

С помощью адгезивной пленки Corneofix® (Courage+Khazaka electronic GmbH) послойно выделяли частицы рогового слоя и хранили их при температуре -80°C до проведения анализа колориметрическим методом FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power, железовосстанавливающей/антиоксидантной способности). Метод основан на окислительно-восстановительных реакциях и отражает восстановительную способность антиоксидантов, присутствующих в биологической системе [29]. Результат метода FRAP – прямой показатель общей способности внеклеточного матрикса к восстановлению и косвенный показатель устойчивости исследуемой системы к окислительному повреждению.

При низких значениях pH комплекс Fe(III)-TPTZ (TPTZ–трипиридилтриазин) восстанавливается до Fe(II)-TPTZ, что сопровождается интенсивным окрашиванием раствора в голубой цвет. Реакция контролируется путем измерения поглощения раствора при 595 нм.

Результаты сравнивают со стандартной кривой, построенной для известных значений Fe(II). Полученные результаты прямо пропорциональны общей восстановительной способности антиоксиданта в исследуемой системе.

ТАБЛИЦА 2. **Интенсивность покраснения кожи**

	Балл
Отсутствие	1
Слабое	2
Умеренное	3
Выраженное	4

ТАБЛИЦА 3. **Улучшение состояния кожи по сравнению с моментом времени T0**

	Балл
Без изменений	1
Слабое улучшение	2
Умеренное улучшение	3
Заметное улучшение	4

Клиническая оценка

Интенсивность покраснения кожи и степень ее упругости оценивали в соответствии с баллами клинических шкал, приведенных в табл. 2–4.

ТАБЛИЦА 4. **Степень эластичности и упругости кожи**

	Балл
Кожа неэластичная, со значительной потерей упругости и плотности, атоничная, сильно истонченная, истощенная. Кожа чувствительна к щипковому тесту и медленно восстанавливается после растяжения.	1
Кожа со сниженной эластичностью и упругостью, истонченная, с потерей плотности на некоторых участках, с признаками атонии. Кожа чувствительна к щипковому тесту и медленно восстанавливается после растяжения.	2
Достаточно эластичная кожа, с умеренной упругостью, выглядит наполненной и плотной, слегка атонична. Кожа достаточно устойчива к щипковому тесту и довольно быстро восстанавливается после растяжения.	3
Упругая, эластичная кожа, выглядит наполненной, плотной, без признаков атонии. Кожа устойчива к щипковому тесту, быстро восстанавливается после растяжения.	4
Упругая, эластичная кожа, с прекрасным тонусом, выглядит наполненной, плотной, без признаков атонии. Кожа обладает отличной устойчивостью к щипковому тесту и очень быстро восстанавливается после растяжения.	5

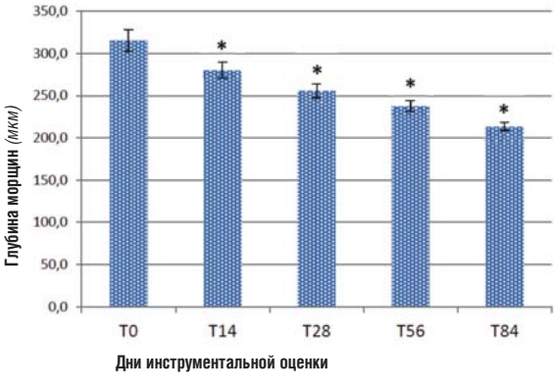

РИС. 1. *Измерение глубины морщин в исходный момент времени T0 и на каждом запланированном визите (в дни 14, 28, 56, 84 от начала применения крема). Значения представлены в виде «среднее значение ± СОШ» (стандартная ошибка среднего). *p < 0,05 vs T0*

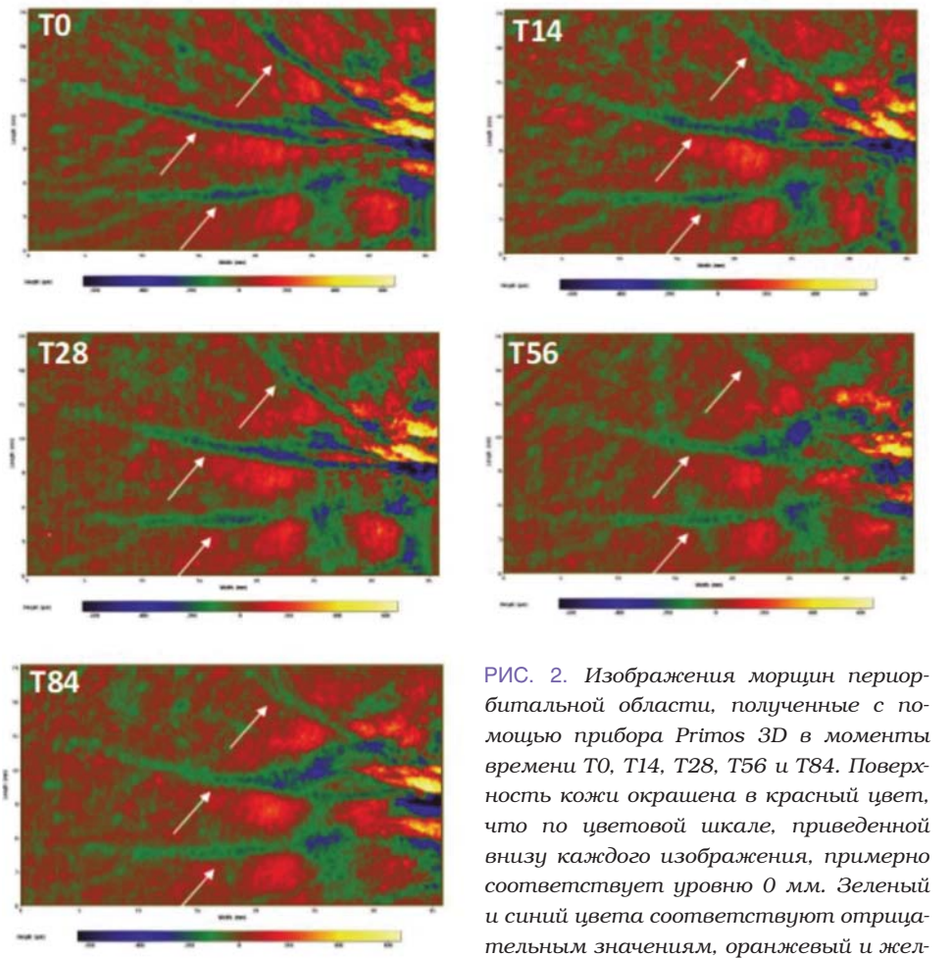

РИС. 2. *Изображения морщин периорбитальной области, полученные с помощью прибора Primos 3D в моменты времени T0, T14, T28, T56 и T84. Поверхность кожи окрашена в красный цвет, что по цветовой шкале, приведенной внизу каждого изображения, примерно соответствует уровню 0 мм. Зеленый и синий цвета соответствуют отрицательным значениям, оранжевый и желтый – положительным. В зависимости от глубины, морщины окрашены в зеленый/синий цвет. Чем интенсивнее изменение цвета с зеленого на синий, тем больше глубина морщин. В правой части каждого изображения желтым/синим цветом обозначен уголок глаза, который при измерениях использовали в качестве контрольной точки. *p < 0,05 vs T0*

На каждом визите, у всех пациенток дерматолог оценивал интенсивность любой нежелательной реакции кожи по клинической шкале: 1 – отсутствие реакции, 2 – слабая, 3 – умеренная, 4 – выраженная.

Анкета самооценки

На каждом визите пациентки отвечали на вопросы анкеты самооценки, которая содержала несколько вариантов ответов на вопросы об увлажненности, сиянии, эластичности, упругости кожи, комфортности применения препарата и его эффективности в отношении сокращения возрастных признаков. В завершение пациенткам предлагалось дать препарату общую оценку. Затем результаты анализировали и представляли в виде процента участниц, давших определенный ответ на каждый вопрос.

Статистический анализ

Результаты инструментальных методов оценки обрабатывали с помощью парного t-критерия Стьюдента. Для сравнения клинических данных использовали критерий знаковых рангов Уилкоксона. Статистический анализ проводили путем сравнения результатов, полученных на разных визитах, с результатами, полученными в момент времени T0. Разница считалась статистически значимой при P < 0,05. Для анализа использовали пакет статистических программ NCSS 10–PROFESSIONAL, версия 10.0.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлены результаты профилометрии кожи всех пациенток, полученные на разных визитах. Глубина морщин заметно и статистически значимо (P < 0,05) уменьшилась уже на 14 день и статистически значимо (P < 0,05) снижалась на следующих визитах вплоть до 84-го дня, когда было отмечено минимальное среднее значение глубины морщин. Следует отметить, что уменьшение глубины морщин наблюдалось у всех пациенток кроме одной, у которой в момент времени T0 глубина морщин уже была минимальной (меньше среднего значения) и не изменялась на всех последующих визитах. На 84-й день средняя глубина морщин уменьшилась примерно на 30% по сравнению с исходным значением.

На рис. 2 представлены изображения, полученные с помощью прибора Primos 3D. Сопротивление кожи на воздействие отрицательного давления (упругость) и ее способность возвращаться в исходное состояние (эластичность) отображалось на экране дисплея в реальном времени в виде кривых (зависимость глубины затягивания кожи от времени, *мм*).

В ходе данного исследования оценивали два параметра: R0 (упругость кожи) и R2 (общая эластичность кожи).

На верхней гистограмме рис. 3 показаны средние значения эластичности кожи (R2), измеренные в момент времени T0 и на последующих визитах в 14, 28, 56 и 84-й дни. Как видно из рисунка, эластичность кожи постепенно и статистически значимо (P < 0,05) увеличивалась, и на 84-й день среднее увеличение составило примерно 10% по сравнению с исходным значением. Повышение эластичности кожи отмечалось у всех 50 пациенток.

Вторым измеряемым параметром была упругость кожи (R0). Было выявлено, что у всех пациенток упругость кожи постепенно уменьшалась, причем на 84 день среднее уменьшение составило 11,8% по сравнению с исходным состоянием (рис. 3, нижняя гистограмма). Значения этого параметра на каждом визите также статистически значимо отличались (P < 0,05) от исходных значений.

Третьим измеряемым показателем стала интенсивность покраснения кожи. Выполняли спектрофотометрию методом отражения, в ходе которой определяли ▷

ОЦЕНКА ОМОЛАЖИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КРЕМА PROFHILO HAENKENIUM®

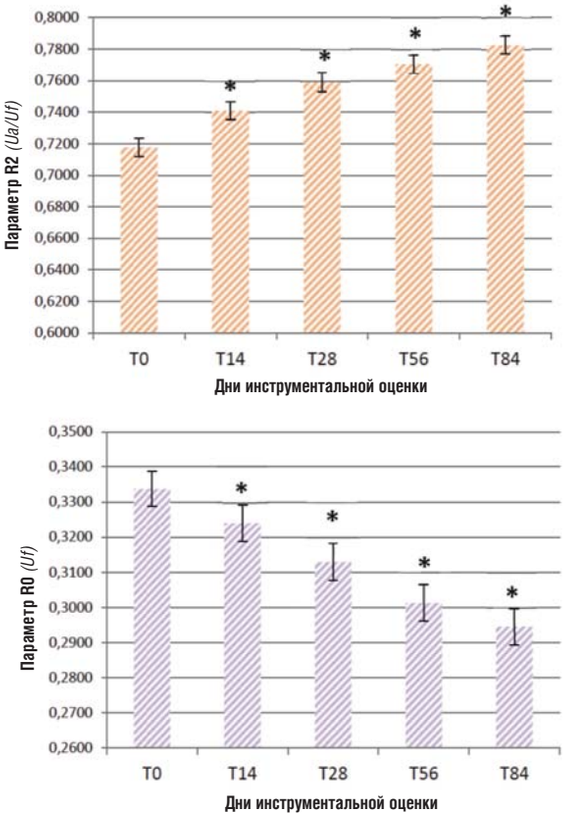

РИС. 3. *Верхняя гистограмма: значения параметра R2; нижняя гистограмма: значения параметра R0. Данные получены в каждый запланированный момент времени, включая момент времени T0, и представлены в виде среднее значение ± СОШ. *p < 0,05 vs T0*

Ua – общее восстановление кожи, Uf – общая деформация кожи

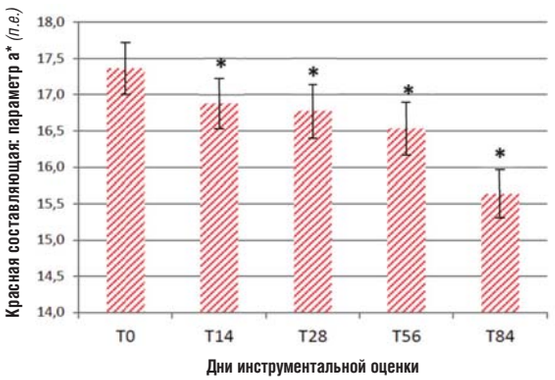

РИС. 4. *Определение покраснения кожи посредством измерения параметра a*. Приведено изменение красной составляющей цветового тона (в произвольных единицах, п.е.), измеренной в момент времени T0 и на каждом последующем визите. Значения представлены в виде среднее значение ± СОШ. *p < 0,05 vs T0*

цвет кожи и интенсивность цветового тона a* от красного до зеленого. Чем выше это значение, тем более выражено покраснение кожи. На рис. 4 представлены средние значения, полученные на запланированных визитах. Было выявлено статистически значимое ($P < 0,05$ для каждого момента времени по сравнению с моментом времени T0) постепенное уменьшение интенсивности покраснения кожи от произвольно выбранного среднего значения 17,4 в исходном состоянии до среднего значения 15,6, на 84-й день. Среднее уменьшение покраснения составило примерно 10% и наблюдалось у 46 из 50 пациенток.

Антиоксидантную способность кожи измеряли с помощью образцов, полученных из разных слоев stratum corneum согласно описанию, приведенному выше. Общую окислительно-восстановительную активность рогового слоя кожи определяли с помощью метода FRAP.

Полученные значения представлены на рисунке 5. На каждом визите отмечалось постепенное повышение антиоксидантной способности кожи, причем статистически значимое ($P < 0,05$) улучшение наблюдалось уже через 14 дней после первого применения крема и в дальнейшем изменялось незначительно. Среднее повышение антиоксидантной способности на 14-й день составляло 43% (относительно исходного уровня) и на 84-й день достигло 55%. Улучшение наблюдалось у всех 50 пациенток.

Все положительные результаты, полученные с помощью используемых в данном исследовании инструментальных методов, были подтверждены клиническими обследованиями. Клинические оценки, приведенные в табл. 2 и 3, соответствуют сокращению покраснения кожи у большинства пациенток, что отражено на рисунке 6. На 14-й день доля пациенток, у которых отмечалось улучшение, составила 20% и на 84 день достигла 76%. Что касается клинической оценки упругости и эластичности кожи, то согласно шкале, представленной в табл. 4, доля пациенток, у которых отмечались улучшения, на 14-й день составила 14%, а затем резко увеличилась, достигнув на 84-й день 96% (рис. 6, нижняя гистограмма).

Исследуемый крем хорошо переносился пациентками, никто из них не сообщил о какой-либо нежелательной реакции, что свидетельствует о переносимости, равной 100%.

Ответы пациенток на вопросы анкеты показали преобладание положительных оценок, что хорошо видно из табл. 5. Уже через 2 недели общую положительную оценку крему дали 92% пациенток, и это число с каждым визитом увеличивалось, достигнув к 84-му дню 98% (49 из 50 пациенток).

ОБСУЖДЕНИЕ

Под клеточным старением понимается потеря способности клеток делиться. Такие процессы как экспрессия онкогена, образование РФК и повреждение ДНК (например, вызванное УФ-излучением) могут спровоцировать преждевременное старение клеток [26]. Поэтому очевидно, что для профилактики старения и возрастных нарушений необходимо разрабатывать инновационные методы, направленные на предупреждение накопления в организме «стареющих» клеток или на их избирательное устранение. Наиболее широко используется для коррекции возрастных признаков кожи гиалуроновая кислота (ГК) [9–11]. ГК – основной компонент внеклеточного матрикса, естественным образом присутствующий во многих тканях организма и поэтому не обладающий аллергенностью. Рядом исследований продемонстрирована хоро-

шая переносимость и биосовместимость ГК. Гиалуроновая ксилота в различных концентрациях входит в состав множества препаратов, включая дермальные филлеры и кремы [10, 12–15,17, 30–32]. В частности, в кремах ГК может содержаться как отдельно, так и в сочетании с другими компонентами, усиливающими ее омолаживающее действие [21–23, 31, 33].

В данном исследовании оценивали эффективность крема, содержащего ГК и экстракт шалфея *Salvia haenkei* (SH). Ранее на различных экспериментальных моделях было показано, что экстракт шалфея замедляет старение клеток. На модели эпидермиса (EpiSkin) было продемонстрировано, что экстракт SH снижает уровень «стареющих» клеток, влияя на высвобождение IL-1α и снижая образование РФК28. Различные методы оценки показали, что применение крема ежедневно в течение 84 дней привело к положительным результатам. Интересно, что положительные изменения были очевидны уже через 2 недели применения препарата и к 84-му дню достигли максимальной выраженности. Результаты исследования подтверждены данными четырех различных инструментальных методов оценки омолаживающего эффекта (оценка глубины морщин, эластичности, интенсивности покраснения и антиоксидантной способности кожи), которые согласуются с улучшениями, выявленными при клинической оценке дерматологом и при самооценке всех 50 пациенток. Положительные результаты достигнуты при отсутствии каких-либо нежелательных реакций кожи, практически у всех пациенток, участвовавших в исследовании, а отсутствие изменений наблюдалось в очень небольшом числе случаев. Хотя считается, что кремы, содержащие ГК, менее эффективны, чем интрадермальные инъекции , результаты данного исследования показали клиническую эффективность препарата, который применяется простым, неинвазивным способом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало выраженную омолаживающую эффективность крема Profhilo Haenkenium® у пациентов с умеренными возрастными признаками. Стоит отметить, что положительные изменения, появившиеся в результате ежедневного применения крема, подтверждены клинической оценкой дерматолога, данными нескольких инструментальных методов и самооценкой пациенток. Крем хорошо переносился, и ни одна из 50 участниц исследования не сообщила о каких-либо побочных реакциях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи ЭЧ и ВН – сотрудники компании Complife Italia S.r.l., ДБ и АМД – сотрудники IBSA Farmaceutici Italia S.r.l. Исследование финансировалось компанией IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Джиованну Дамиа (Giovanna Damia) за помощь в написании статьи. ▷

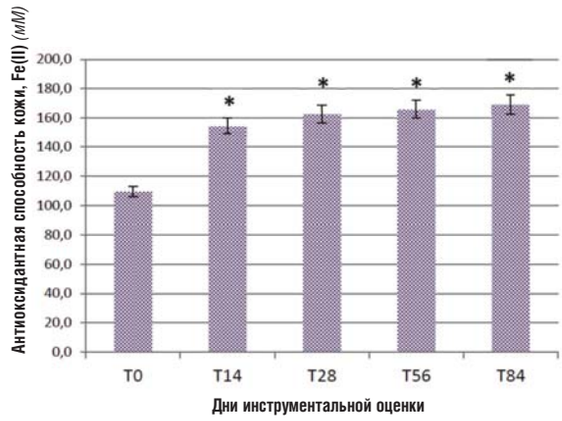

РИС. 5. *Оценка антиоксидантной способности кожи методом FRAP. Данные получены на каждом визите, значения представлены в виде «среднее значение ± СОШ». *p < 0,05 vs T0*

РИС. 6. *Клиническая оценка покраснения (верхняя гистограмма) и упругости кожи (нижняя гистограмма), которую проводили в момент времени T0 и через 14, 28, 56 и 84 дня после начала нанесения крема. Данные представлены в процентах, красный цвет – доля пациенток, у которых не отмечалось улучшений, зеленый цвет – доля пациенток, у которых отмечались улучшения*

ТАБЛИЦА 5. **Обобщенные результаты самооценки пациенток на каждом визите**

Вопросы	Процент пациенток, давших положительный ответ			
	День 14	День 28	День 56	День 84
Какова ваша оценка увлажненности кожи?	90	90	94	92
Какова ваша оценка сияния кожи?	88	86	92	92
Какова ваша оценка эластичности кожи?	86	90	94	94
Какова ваша оценка упругости кожи?	84	82	92	94
Выглядит ли ваша кожа более здоровой?	92	96	96	96
Какова ваша оценка эффективности препарата в отношении сокращения возрастных признаков?	92	94	94	–
Какова ваша оценка эффективности препарата в отношении сокращения заметных морщин?	–	92	94	–
Какова ваша общая оценка препарата?	92	96	98	98

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ КОСМЕТОЛОГИЯ

ОЦЕНКА ОМОЛАЖИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ КРЕМА PROFHILO HAENKENIUM®

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Greenwood HL, Singer PA, Downey GP, Martin DK, Thorsteinsdyttir H, Tobin DJ. Introduction to skin aging. J Tissue Viability. 2017;26(1):37–46.

2. Gierloff M, Stцhring C, Buder T, Gassling V, Aзil Y, Wiltfang J. Aging changes of the midfacial fat compartments: a computed tomographic study. Plast Reconstr Surg. 2012;129(1):263–273.

3. Kazanci A, Kurus M, Atasever A. Analyses of changes on skin by aging. Skin Res Technol. 2017;23(1):48–60.

4. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. J Dermatol Sci. 2017;85(3):152–161.

5. McDaniel D, Farris P , V alacchi G. Atmospheric skin aging-Contributors and inhibitors. J Cosmet Dermatol. 2018;17(2):124–137.

6. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. Int J Cosmet Sci. 2008;30(2):87–95.

7. Panich U, Sittithumcharee G, Rathviboon N, Jirawatnotai S. Ultraviolet Radiation- Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. Stem Cells International. 2016;2016:7370642.

8. Puri P, Nandar S, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(4):415–423.

9. Gaffney J, Matou-Nasri S, Grau-Olivares M, Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. Mol Biosyst. 2010;6(3):437–443.

10. Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. Int J Dermatol. 1994;33(2):119–122.

11. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. J Cosmet Laser Ther. 2008;10(1):35–42.

12. Jegasothy SM, Zabolotniaia V, Bielfeldt S. Efficacy of a New Topical Nano- hyaluronic Acid in Humans. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(3):27–29.

13. Ascher B, Bayerl C, Brun P, et al. Efficacy and safety of a new hyaluronic acid dermal filler in the treatment of severe nasolabial lines – 6-month interim results of a randomized, evaluator-blinded, intra-individual comparison study. J Cosmet Dermatol. 2011;10(2):94–98.

14. Callan P, Goodman GJ, Carlisle I, et al. Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2013;6:81–89.

15. Fagien S, Monheit G, Jones D, et al. Hyaluronic Acid Gel With (HARRL) and Without Lidocaine (HAJU) for the Treatment of Moderate-to-Severe Nasolabial Folds: A Randomized, Evaluator-Blinded, Phase III Study. Dermatol Surg. 2018;44(4):549–556.

16. McCracken MS, Khan JA, Wulc AE, et al. Hyaluronic Acid Gel (Restylane) Filler for Facial Rhytids: Lessons Learned From American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery Member Treatment of 286 Patients. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2006;22(3):188–191.

17. Monheit G, Beer K, Hardas B, et al. Safety and Effectiveness of the Hyaluronic Acid Dermal Filler VYC-17.5L for Nasolabial Folds: Results of a Randomized, Controlled Study. Dermatologic Surgery. 2018;44(5):670–678.

18. Schlesinger TE, Powell CR. Efficacy and tolerability of low molecular weight hyaluronic acid sodium salt 0.2% cream in rosacea. J Drugs Dermatol. 2013;12(6):664–667.

19. Sundaram H, Cegielska A, Wojciechowska A, Delobel P. Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Split-Face Evaluation of a Topical Crosslinked Hyaluronic Acid Serum for Post-Procedural Improvement of Skin Quality and Biomechanical Attributes. J Drugs Dermatol. 2018;17(4):442–450.

20. Desai P, Patlolla RR, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. Mol Membr Biol. 2010;27(7):247–259.

21. Essendoubi M, Gobinet C, Reynaud R, Angiboust JF, Manfait M, Piot O. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. Skin Res Technol. 2016;22(1):55–62.

22. Cordero A, Leon-Dorantes G, Pons-Guiraud A, et al. Retinaldehyde/hyaluronic acid fragments: a synergistic association for the management of skin aging. J Cosmet Dermatol. 2011;10(2):110–117.

23. Sabadotto M, Theunis J, Black D, Mengeaud V, Schmitt AM. In vivo assessment of the effect of a cream containing Avena Rhealba(®) extract and hyaluronic acid on the restoration of the skin barrier in de-epidermised skin produced with an erbium-YAG laser. Eur J Dermatol. 2014;24(5):583–588.

24. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(9):729–740.

25. Campisi J, Robert L. Cell senescence: role in aging and age-related diseases. Interdiscip Top Gerontol. 2014;39:45–61.

26. Alimonti A, Nardella C, Chen Z, et al. A novel type of cellular senescence that can be enhanced in mouse models and human tumor xenografts to suppress prostate tumorigenesis. J Clin Invest. 2010;120(3):681–693.

27. Von Kobbe C. Cellular senescence: a view throughout organismal life. Cell Mol Life Sci. 2018;75(19):3553–3567.

28. Matic I, Revandkar A, Chen J, et al. Identification of Salvia haenkei as gerosuppressant agent by using an integrated senescence-screening assay. Aging (Albany NY). 2016;8(12):3223–3240.

29. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem. 1996;239(1):70–76.

30. Baumann L, Weiss RA, Grekin S, et al. Comparison of Hyaluronic Acid Gel With (HARDL) and Without Lidocaine (HAJUP) in the Treatment of Moderate-To-Severe Nasolabial Folds: A Randomized, Evaluator-Blinded Study. Dermatol Surg. 2018;44(6):833–840.

31. Gold MH, Katz BE, Cohen JL, Biron J. Human growth factor cream and hyaluronic Acid serum in conjunction with micro laser peel: an efficient regimen for skin rejuvenation. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(12):37–42.

32. Jones D, Murphy DK. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. Dermatol Surg. 2013;39(11):1602–1612.

33. Garre A, Narda M, Valderas-Martinez P, Piquero J, Granger C. Antiaging effects of a novel facial serum containing L-Ascorbic acid, proteoglycans, and proteoglycan-stimulating tripeptide: ex vivo skin explant studies and in vivo clinical studies in women. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2018;11:253–263.