Клиническая эффективность стимуляции кожи препаратами нативной гиалуроновой кислоты в зеркале инструментальной диагностики

Мария Ширшакова

дерматокосметолог, ассистент кафедры «Лечебное дело» ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, преподаватель НОЦ «Эксперт» (Москва)

Старение кожи и дерматопороз

Старение кожи — неотъемлемый элемент клинической картины инволюции всего организма, обусловленной эндогенными и экзогенными факторами. В настоящее время специалистами в области геронтодерматологии предложен термин «дерматопороз» (англ. — *dermatoporosis*) для обозначения синдрома общей инволюции кожи (структурной и функциональной недостаточности) по аналогии с остеопорозом (**рис. 1**) [1].

Дерматопороз как синдром включает такие типичные симптомы, как атрофия кожи, ее истончение и морщинистость, старческая пурпура, псевдорубцы в местах повреждения, длительно незаживающие трофические язвы, а также характерные функциональные моменты: склонность к травматизации, медленное заживление ран, обширные подкожные кровоизлияния с последующей некротизацией [2–4]. Морфологическая картина демонстрирует сокращение общего клеточного пула, атрофические качественные и количественные изменения структурных элементов внеклеточного матрикса.

Дерматопороз формируется вследствие хроностарения и фотоповреждения кожи. В последнее время среди причин его развития стали рассматривать длительное системное или местное использование кортикостероидов (при бронхиальной астме, ревматоидном артрите, миастении и т.д.).

К числу молекулярных механизмов инволюции кожи и формирования клинической картины дерматопороза многие исследователи относят в том числе и патологию CD44 сигнального пути. CD44 — трансмембранный гликопротеин, лигандами которого являются фрагменты гиалуроновой кислоты. Эти рецепторы присутствуют на поверхности Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, гранулоцитов, фибробластов, кератиноцитов. CD44 принимает участие в клеточно-матриксном взаимодействии, активации лимфоцитов и их миграции в лимфоузлы (хоуминге). Именно этот класс гликопротеинов обеспечивает реакцию клеток на микроокружение, обеспечивающую регуляцию роста, жизнеспособности, дифференцировки и подвижности клеток. Матриксные металлопротеиназы, активизация которых наблюдается при фотоповреждении кожи и характерна для дерматопороза, способствуют разрушению белковой части этого рецептора. Нарушение экспрессии или дисфункция CD44 ведут к многочисленным патологическим явлениям [5–6].

Старение кожи — неотъемлемый элемент клинической картины инволюции всего организма, обусловленной эндогенными и экзогенными факторами.

Ранние стадии старения кожи, безусловно, характеризуются менее драматическими изменениями. Однако появление пигментных пятен, морщин и складок, ксероза беспокоит многих наших пациентов, ведь эстетические проблемы существенно снижают качество жизни [7].

Могут ли препараты, традиционно используемые для омоложения кожи, обеспечивать профилактику дерматопороза? На сегодняшний день мы имеем положительные результаты исследования ретиноидов. На повестке дня — препараты нативной гиалуроновой кислоты.

Препараты ГК в лечении и профилактике возрастной инволюции кожи

Многие специалисты единодушны во мнении о высокой терапевтической эффективности инъекционных форм гиалуроновой кислоты (ГК) при лечении фотостарения кожи [8]. Интрадермальные инъекции высокомолекулярной нативной ГК способствуют восстановлению гидратации кожи, улучшают ее цвет, повышают эластичность. И, несмотря на то что механизмы действия экзогенной ГК еще не до конца ясны, ее инъекции являются одним из самых популярных и востребованных методов омоложения кожи.

Термин **биоревитализация** был предложен в 2001 г. А. Ди Пьетро и подразумевает метод лечения инволюции или фотоповреждения кожи путем инъекционного введения немодифицированной гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 1000 кДа и концентрацией ГК 15 мг/мл. Цель подобных инъекций — восстановление физиологической среды в матриксе дермы. Последние исследования показали, что данный метод может рассматриваться как патогенетический в отношении коррекции и профилактики старения кожи. Принцип биоревитализации сводится не столько к замещению эндогенного возрастного дефицита гиалуроновой кислоты, сколько к стимуляции синтетической и пролиферативной активности фибробластов, улучшению метаболических процессов в дерме, а возможно, и в эпидермисе. И значительную роль здесь играет взаимодействие различных фрагментов молекулы ГК с рецепторами CD44: связывание высокомолекулярной ГК (в том числе и экзогенной) с рецепторами на поверхности фибробластов и хондроцитов обеспечивает активное функционирование и пролиферацию клеток, в то время как низкомолекулярные олигосахариды ГК, образующиеся при воспалении, блокируют эти процессы. В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что УФ-излучение значительно уменьшает как концентрацию гиалуроновой кислоты в коже, так и экспрессию ее рецепторов [6]. Более того, уровни CD44 и гиалуроновой кислоты значительно ниже в возрастной коже в сравнении с молодой [5]. Таким образом, препараты ГК, способные влиять на количество и активность рецепторов CD44, можно рассматривать как весьма перспективные в терапии дерматологических состояний, связанных с атрофией кожи различного генеза.

В настоящее время для проведения биоревитализации (биореструктуризации) кожи используются различные препараты высокоочищенной нативной ГК с молекулярной массой около 1000 кДа в концентрации 8–20 мг/мл.

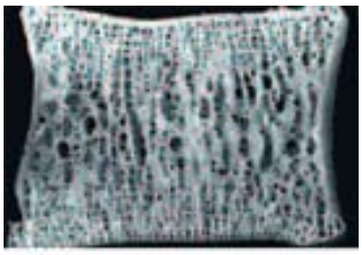
Клинический результат данного вида терапии определяется эффектами, которые оказывает экзогенная ГК [9–16]:

- повышение уровня гидратации кожи;
- стимуляция синтеза собственных гликозаминогликанов, в том числе и гиалуроновой кислоты;
- подавление процессов патологической деградации компонентов внеклеточного матрикса за счет ингибирования матриксных металлопротеиназ;
- модуляция воспаления за счет подавления развития каскада арахидоновой кислоты;
- защита клеток и компонентов внеклеточного матрикса от повреждения активными формами кислорода;
- связывание токсинов и обеспечение дренажа.

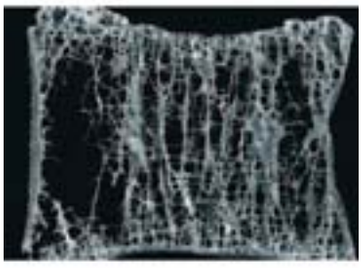
После проведенного курса лечения улучшаются вязко-эластичные свойства дермы, что выражается в повышении тонуса и нормализации тургора кожи, выравнивании ее рельефа, уменьшении глубины морщин, улучшении цвета лица. Заметно повышается репаративный потенциал кожи, следствием чего становится более быстрое и физиологичное восстановление кожи после проведенных травматичных процедур (химических пилингов, лазерной и фототерапии) [17–18].

Интрадермальные инъекции препаратов нативной гиалуроновой кислоты обычно хорошо переносятся пациентами, и при проведении процедур в рамках зарегистрированных медицинских технологий побочные эффекты и осложнения возникают крайне редко.

Так уж сложилось, что к настоящему времени накопленный в эстетической медицине клинический опыт значительно опережает научные исследования, что, однако, не умаляет ценность последних. Данные инструментальных методов анализа со-

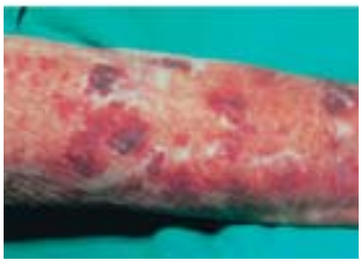


Нормальная кость (рентгенограмма)



Рентгенологическая картина остеопороза

Нормальная кожа



Клиническая картина выраженного дерматопороза

Рис. 1. Остеопороз и дерматопороз: возможные параллели [1]

Интрадермальные инъекции препаратов нативной гиалуроновой кислоты обычно хорошо переносятся пациентами, и при проведении процедур в рамках зарегистрированных медицинских технологий побочные эффекты и осложнения возникают крайне редко.

Вискодерм (Gelfipharma, Италия) — препарат на основе натриевой соли высокоочищенной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения с молекулярной массой около 1000 кДа, предназначенный для биостимуляции кожи. Три разновидности препарата содержат ГК в различной концентрации (0,8; 1,6 и 2,0%), что позволяет дифференцированно подходить к терапии различных зон лица и участков тела, а также учитывать уровень эндогенного возрастного дефицита ГК.

стояния кожи позволяют выявить субстраты и механизмы развития тех или иных клинических эффектов, обозначить достоинства метода в рамках показаний к его применению.

Изменение биомеханических и функциональных показателей кожи после курса инъекционной терапии препаратами нативной ГК

В проспективном исследовании, проведенном специалистами научного отдела компании Ibsa Pharmaceuticals (Италия) — Ibsa Institute Biochimiue SA, была оценена клиническая эффективность биостимуляции кожи с применением препарата Вискодерм на основе нативной гиалуроновой кислоты, предназначенного для интрадермального введения [19].

Протокол исследования

В исследовании приняли участие 30 пациентов (2 мужчин, 28 женщин) в возрасте 29–67 лет (51,30±10,35 года). Рост пациентов варьировался от 153 до 173 см (165,1±5,4 см), масса тела составляла 49–77 кг (60,9±7,8 кг). Все участники подписывали протокол добровольного информированного согласия, составленный в соответствии с принципами GCP и Хельсинкской декларацией прав человека.

Критерии включения в исследование: наличие признаков возрастных изменений кожи разной степени выраженности.

Критерии исключения:
- индивидуальная непереносимость гиалуроновой кислоты;
- отягощенный аллергоанамнез, гиперчувствительность к местным анестетикам;
- аутоиммунные заболевания;
- тяжелые соматические заболевания в стадии обострения;
- прием антикоагулянтов, пероральных форм ретиноидов;
- склонность к формированию келоидных и гипертрофических рубцов;
- любые косметические процедуры и инъекции (филлеры, БТА) в периоральной области в течение 60 дней до начала исследования;
- перенесенные пластические операции, механическая дермабразия, глубокие и срединные пилинги, лазерная и радиоволновая терапия в течение 6 месяцев до начала исследования.

После предварительной аппликационной анестезии (с использованием крема эмла 5%) пациентам проводились множественные интрадермальные инъекции препарата Вискодерм 1,6 (концентрация ГК 1,6%). В периоральной области каждой половины лица выполнялось до 10 инъекций, общий объем введенного препарата не превышал 0,1 мл.

Каждому пациенту назначали 4 сеанса инъекций, которые проводили с интервалом около 3 недель. Длительность наблюдения за участниками исследования составила в сумме 12 недель.

Состояние кожи и эффективность проводимой терапии оценивались в отношении каждой половины лица и лица в целом непосредственно перед очередной процедурой.

Клиническая оценка проводилась врачом-исследователем и самими пациентами. После окончания терапии на четвертом визите отмечалась общая удовлетворенность результатами лечения: врачом с использованием 4-балльной шкалы (отлично, хорошо, удовлетворительно, нет эффекта), пациентами с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (0 — минимальный эффект, 10 — максимальный).

Переносимость терапии оценивалась на каждом визите. Наличие и интенсивность таких реакций, как покраснение кожи, кровоизлияния, отек/воспаление, боль, появление гранулем, аллергические реакции, определялись по 4-балльной шкале: 0 (отсутствие реакции), 1 (легкая), 2 (умеренная), 3 (выраженная степень проявления). Общая переносимость терапии обозначалась как отличная, хорошая, удовлетворительная, плохая.

Инструментальное обследование проводилось на каждом визите с использованием аппарата Dermalab® USB-Skin (Cortex Technology, Дания). Оценивались:
- уровень гидратации кожи — степень увлажнения рогового слоя (корнеометрия, mcS);

Таблица 1. Изменение показателя гидратации кожи в процессе терапии [19]

Визит	Показатель, mcS	p в сравнении с исходным уровнем
1 (исходный уровень)	292,58 ± 82.07	–
2	307,57±120.10	0,5468
3	327,38 ± 92.34	0,0557
4	347,14 ± 79.31	0,0035*

* Статистически значимые изменения

- уровень трансэпидермальной потери воды — TEWL (г/м²/ч);
- деформируемость кожи (показатель, обратный эластичности, мПа).

В лаборатории по возможности поддерживались постоянный температурный режим и относительная влажность воздуха (не менее 30%).

Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа SPSS. Достоверность динамики измеряемых параметров оценивалась с использованием теста Стьюдента: разница считалась статистически значимой при p<0,05.

Результаты исследования

Общая удовлетворенность проведенной терапией врачом была отмечена как отличная у 18 пациентов (60%), хорошая — у 11 пациентов (36,7%) и удовлетворительная — у одного пациента (3,3%).

Оценка ***результата проведенных процедур*** пациентами составила 9,07±1,01 балла по 10-балльной ВАШ: два пациента оценили эффект на 7 баллов, восемь пациентов — на 8, шесть пациентов — на 9 и четырнадцать пациентов — на 10 баллов. Ни один из участников исследования не дал более низких оценок.

Общая переносимость терапии была отмечена как отличная у 29 пациентов (96,7%) и хорошая — у 1 пациента (3,3%). При проведении исследования не наблюдалось каких-либо побочных эффектов.

По данным инструментальной диагностики, степень гидратации кожи значительно повысилась уже после 2–3 процедур (**табл. 1, рис. 2**).

Показатель трансэпидермальной потери воды (TEWL), характеризующий состояние эпидермального барьера и чувствительность кожи, существенных изменений не претерпевал. Как артефакт можно рассматривать снижение этого параметра во время второго визита, что, возможно, было связано с уменьшением относительной влажности воздуха в лабораторном помещении в это время (**рис. 3**).

Показатели эластичности кожи улучшились в процессе терапии (**табл. 2, рис. 4**).

Таблица 2. Изменение деформируемости кожи в процессе терапии [19]

Визит	Растяжимость кожи, мПа	p в сравнении с исходным уровнем
1 (исходный уровень)	7,66 ± 3,09	–
2	6,84 ± 2,94	0,0705
3	6,50 ± 2,70	0,0028*
4	6,68 ± 2,64	0,0112*

*Статистически значимые изменения

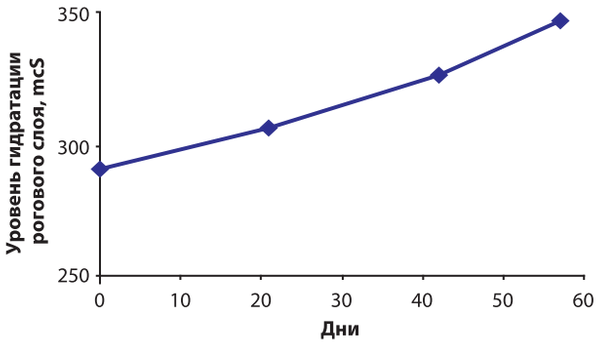


Рис. 2. Динамика изменения уровня гидратации кожи в процессе терапии препаратом Вискодерм 1,6 [19]

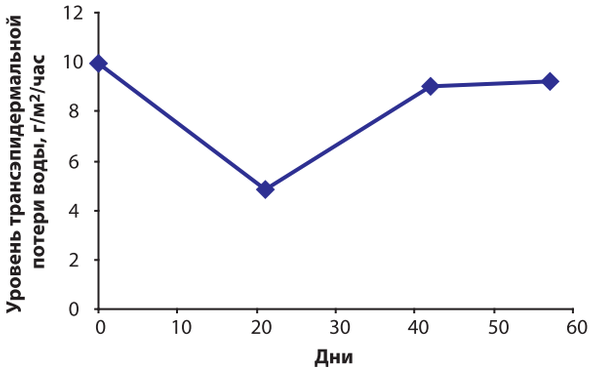


Рис. 3. Динамика уровня трансэпидермальной потери воды (TEWL) в процессе терапии [19]

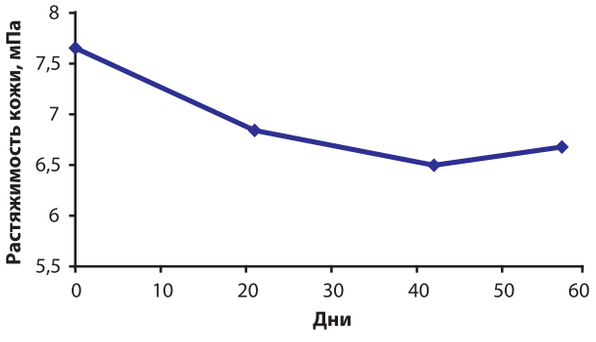
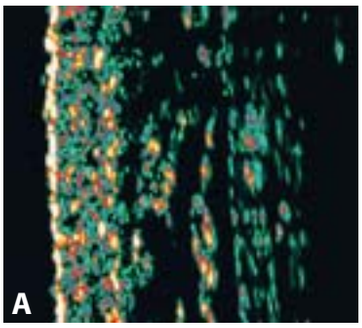


Рис. 4. Динамика изменения показателя растяжимости (деформируемости) кожи в процессе терапии препаратом Вискодерм 1,6 [19]



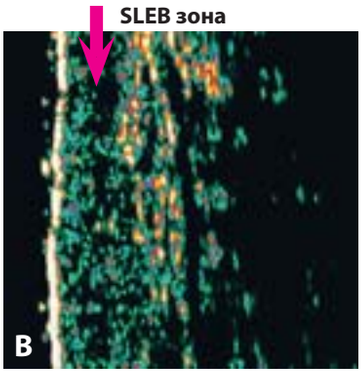


Рис. 5. Изменение эхогенности субэпидермальных структур при фотоповреждении кожи: А — здоровая кожа, В — фотоповрежденнная
(матриалы сайта www.cortex.dk)

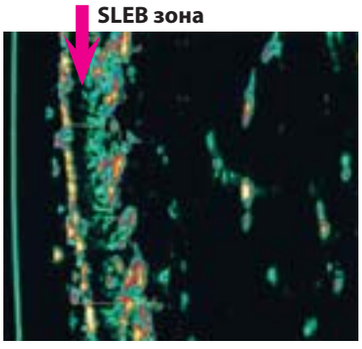


Рис. 6. Картина SLEB вследствие стероидной атрофии кожи тыльной поверхности рук
(матриалы сайта www.cortex.dk)

Обобщая результаты исследования, необходимо отметить следующее:

- при проведении курса интрадермальных инъекций препарата на основе нативной высокомолекулярной ГК в концентрации 1,6% достоверно повышались гидратация и эластичность кожи. Клинически это проявлялось улучшением упругости кожи и разглаживанием микро- и макрорельефа;
- эффект от проведенной терапии и врач, и пациенты оценивали достаточно высоко;
- переносимость процедур рассматривалась как хорошая, изменения чувствительности кожи в процессе лечения не наблюдалось (отсутствие нежелательных явлений и стабильность уровня трансэпидермальной потери воды).

Влияние интрадермальных инъекций нативной ГК на структуру кожи

По мнению многих специалистов, уменьшение эхогенности дермального слоя кожи является важным диагностическим маркером фотостарения кожи и, возможно, дерматопороза [20, 21]. С 1989 года для описания структуры верхних слоев дермы фотоповрежденной кожи используется термин **SLEB — субэпидермальная низкоэхогенная область** (Subepidermal Low Echogenic Band). Установлено, что ряд морфологических параметров, таких как тип, количество и ориентация волокон коллагена, оказывает существенное влияние на эхогенность кожи. Области с нормальным содержанием упорядоченных волокон коллагена и ГАГ характеризуются повышенной эхогенностью. Эластоз, базофильная деградация коллагеновых волокон, накопление в области папиллярной дермы видоизмененных ГАГ вследствие фотоповреждения или длительного использования стероидов являются основной причиной формирования SLEB, что подтверждено гистологически (**рис. 5, 6**) [21, 22].

Учитывая корреляцию между низкой эхогенностью и клинической картиной фотостарения, на повестку дня встал вопрос изучения с помощью УЗ-сканирования кожи эффективности метода мезотерапевтического введения препаратов нативной ГК (биоревитализация, биоомоложение, биомезолифтинг), одним из возможных механизмов развития клинических эффектов которого является стимуляция неоколлагенеза [23].

Протокол исследования

Изучение терапевтической эффективности биоревитализации было проведено на базе дерматологической клиники Университета Катании (Италия) [24]. После подписания протокола добровольного информированного согласия 20 пациенток в возрасте 40–60 лет (средний возраст — 46,7 года) были включены в открытое клиническое исследование.

Критерии включения: наличие клинических признаков умеренного фотостарения кожи тыльной поверхности кистей рук, подтвержденного данными ультразвукового исследования (выявленная SLEB-зона).

Критерии исключения: проведение процедур химических пилингов в течение 4 недель до исследования, атопический дерматит, системные и психические заболевания, беременность и кормление грудью.

Каждой пациентке выполнялись инъекции препаратов Вискодерм с концентрацией ГК 1,6 или 2%. Препарат вводился интрадермально в кожу тыльной поверхности кистей рук один раз в неделю, курс включал 4 процедуры. Каждая процедура подразумевала 30 микроинъекций с общим объемом введенного препарата до 1 мл. В течение всего периода наблюдения пациентки использовали солнцезащитный крем с SPF 50.

Ультразвуковое исследование проводилось на каждом визите, а также через неделю после завершения курса. Сканирование выполнялось в В-режиме с частотой 22 МГц на аппарате EasyScan Echo® (Business Enterprise, Италия). С помощью компьютерной программы амплитуды эхосигналов переводились в цифровую шкалу (0–255). Статистическая обработка проводилась с использованием парного t-теста Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0{,}05$.

Результаты исследования

До начала терапии у всех участников исследования отмечалось наличие субэпидермальных низкоэхогенных областей. Сразу же после введения гиалуроновой кислоты наблюдалось искажение визуализации собственных тканей, поэтому исследование проводилось непосредственно перед следующей процедурой. У 15 из 19 пациентов, прошедших курс терапии, отмечалось умеренное, но достоверно значимое ($p<0,001$) увеличение эхогенности в зоне SLEB, в среднем составившее 31,3% (**рис. 7**). Разницы в терапевтической эффективности между препаратами с ГК в концентрации 1,6 и 2,0% установлено не было.

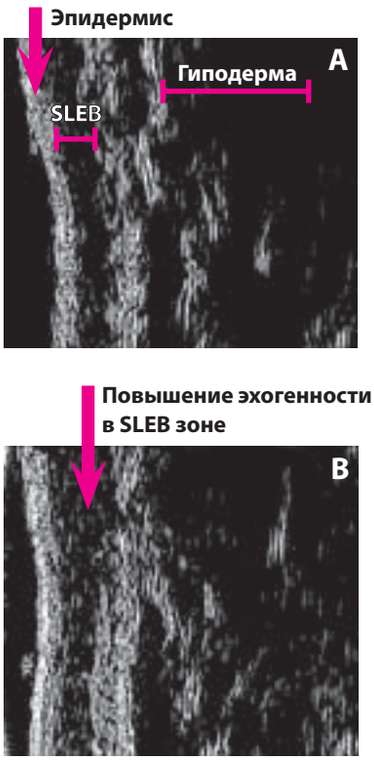


Рис. 7. Повышение эхогенности субэпидермальной области после курса инъекций препарата Вискодерм: A — до, B — после курса терапии [24]

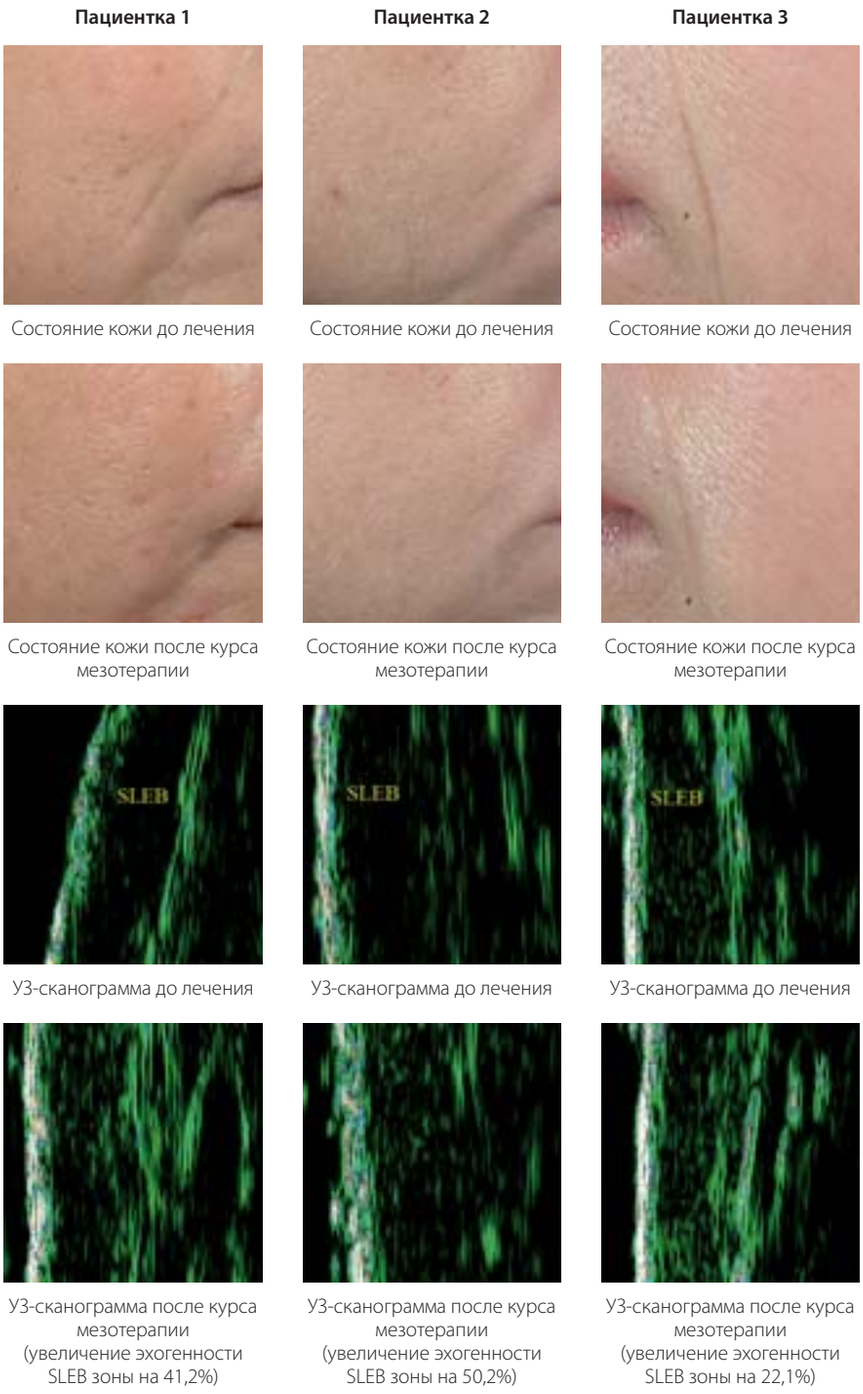


Рис. 8. Корреляция изменения клинической картины и эхогенности SLEB зоны кожи лица после проведения курса мезотерапии препаратом Вискодерм 1,6 [24]

Теми же специалистами (G. Micali et al) было проведено аналогичное исследование возможностей терапии инволюционных изменений кожи лица с помощью препарата Вискодерм (курс из 4 сеансов мезотерапии) [25]. По результатам исследования отмечена корреляция улучшения клинической картины после курса лечения и повышения эхогенности SLEB зоны на 20–50% (**рис. 8**).

Обсуждение результатов исследований

Результаты проведенных клинико-инструментальных исследований показали, что с помощью интрадермальных инъекций препаратов высокомолекулярной нативной гиалуроновой кислоты можно проводить эффективную коррекцию возрастных изменений кожи. В результате проведенной терапии кожа становится более упругой, гладкой, улучшается ее цвет. И специалисты, и пациенты высоко оценивают эффективность терапии. Переносимость инъекций удовлетворительная, и в ходе исследования не было выявлено каких-либо серьезных побочных эффектов.

Проведенная инструментальная диагностика свидетельствует о повышении эластичности кожи в среднем на 14% и уровня гидратации рогового слоя на 10%. Таким образом, внутридермальное введение ГК позволяет улучшить состояние кожи в целом за счет непосредственного влияния на дерму и опосредованного — на эпидермис. Несмотря на инвазивный характер процедуры, эпидермальный барьер не повреждается.

По данным высокочастотной ультрасонографии, в результате проведенной мезотерапии отмечается статистически значимое увеличение эхогенности SLEB зоны фотоповрежденной кожи у 79% пациентов. Наблюдаемые на сканограммах положительные изменения, скорее всего, связаны с активизацией фибробластов и увеличением плотности вновь синтезированных коллагеновых волокон на фоне проведенного лечения. У 21% пациентов изменения эхогенности были минимальными или отсутствовали, что свидетельствует о том, что не все отвечают на мезотерапию препаратами нативной гиалуроновой кислотой одинаково и в некоторых случаях проведенный курс инъекций не приводит к желаемым эстетическим результатам.

Таким образом, данные представленных исследований дают основание полагать, что интрадермальные инъекции препаратов высокомолекулярной нативной гиалуроновой кислоты (Вискодерм) являются безопасным и эффективным методом лечения и профилактики возрастных изменений кожи лица и рук. По нашим наблюдениям, включение интрадермальных инъекций Вискодерма в комплексный протокол терапии фотостарения оказывает в подавляющем большинстве случаев выраженное воздействие на эластичность и влагоудерживающие свойства кожи, что клинически проявляется улучшением текстуры, разглаживанием микрорельефа, уменьшением сухости и повышением тургора.

Накопленный к настоящему времени клинический опыт и данные инструментальных исследований позволяют дать обоснованный ответ специалистам, скептически относящимся мезотерапии в целом и к использованию препаратов гиалуроновой кислоты, в частности [26, 27].

Литература

1. Kaya G. Active principles: Current scientific data, what possible innovations particularly in the area of prevention. Dermatoporosis. По материалам сайта http://www.entretiens-du-carla.com.
2. Kaya G. Dermatoporosis: an emerging syndrome. Rev Med Suisse. 2008; 30, 4:1078–1082.
3. Kaya G., Saurat J.H. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. Dermatology. 2007; 215, 4: 284–294.
4. Kaya G et al. Deep Dissecting Hematoma. An Emerging Severe Complication of Dermatoporosis. Arch Dermatol. 2008; 144, 10: 1303–1308.
5. Calikoglu E. et al. UVA and UVB Decrease the Expression of CD44 and Hyaluronate in Mouse Epidermis, which is Counteracted by Topical Retinoids. Photochemistry and Photobiology. 2006; 82, 5:1342–1347.
6. Kaya G. et al. Hyaluronate Fragments Reverse Skin Atrophy by a CD44-Dependent Mechanism. PLos Med. 2006; 3, 12: 2291–2303.
7. Ramos-e-Silva M. et al. Elderly skin its rejuvenation: Products and procedures for the ageing skin. J Cosmet Dermatol. 2007; 6, 1: 40–50.
8. Wiest L., Kerscher M. Native hyaluronic acid in dermatology--results of an expert meeting. J Dtsch Dermatol Ges. 2008; 6, 3:176–180.
9. Presti D., Scott J.E. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. Cell Biochem Funct. 1994;12: 281–288.
10. Moseley R., Leaver M., Walker M. et al. Comparison of the antioxidant properties HYAFF®-11p75 AQUACEL® and hyaluronan towards reactive oxygen species in vitro. Biomaterials. 2002; 23: 2255–2264.
11. Tanaka M., Masuko-Hongo K., Kato T. et al. Suppressive effects of hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes. Rheumatol Int. 2006; 26, 3:185–90.
12. Trabucchi E. et al. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. Int J Tissue React. 2002; 24, 2: 65–71.

13. Weindl G. et al. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. Skin Pharmacol Physiol. 2004; 17, 5: 207–213.
14. Andre P. Hyaluronic acid and its use as a «rejuvenation» agent in cosmetic dermatology. Semin Cutan Med Surg. 2004; 23, 4: 218–222.
15. Губанова Е., Чайковская Е. Интрадермальные инъекции гиалуроновой кислоты: возможные механизмы формирования клинических эффектов (обзор литературы). Инъекционные методы в косметологии. 2009: 20–30.
16. Петрович А. Терапевтические возможности биоревитализациию. Les Nouvekkes Esthetiques; 2009, 3: 74–90.
17. Парсагашвили Е. Биоревитализация. В кн.: Новая косметология. II том. Москва, ИД «Косметика и медицина»; 2007: 268–277.
18. Ляшенко Ю. Сочетание биоревитализации с аппаратными методами и химическими пилингами. Инъекционные методы в косметологии. 2010; 1: 54–59.
19. Coacci A. Phase IV clinical observational study on tne efficace and tolerability of a hyaluronic acid-based medical product for skin biostimulation. Ibsa Institute Biochimiue SA, 2010.
20. Gniadecka M., Jemec G. B. E., Quantitative evaluation of cronological ageing and photoageing in vivo: studies on skin echogenicity and thickness. British Journal of Dermatology 1998; 138: 204–207.
21. Gniadecka M. Effects of ageing on dermal echogenicity. Skin Research and Technology 2001; 7: 204–207.
22. Yaar M., Gilchrest B.A. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. Br J Dermatol. 2007; 15: 874–887.
23. Wang F., Garza L.A., Kang S., Varani J., Orringer J.S., Fisher G.J., Voorhees J.J. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. Arch Dermatol. 2007; 143, 2: 155–163.
24. Lacarrubba F., Tedeschi A., Nardone B., Micali G. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. Dermatologic Therapy. 2008; 21, 3: 1–5.
25. Micali G. et al. Mesotherapy for rejuvenation of photoaged skin: ultrasound evaluation. The poster report presented on 66th Annual Meeting of American Academy of Dermatology, 2008.
26. Amin S.P., Phelps R.G., Goldberg D.J. Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histologic, and electron microscopic evaluation. Dermatol Surg. 2006; 32, 12: 1467–1472.
27. Atiyeh B.S., Ibrahim A.E., Dibo S.A. Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. Aesthetic Plast Surg. 2008; 32, 6 :842–849.