Новая стратегия фотопротекции кожи — комплексная защита и восстановление

О.Л. Лозовик

дерматовенеролог, косметолог, научный консультант НОЦ «Эксперт» (Москва)

Часть I. Фотостарение кожи и возможности его профилактики

Солнечный свет способствовал зарождению жизни на Земле. Однако для живых организмов он является в равной степени и необходимым, и губительным. Что касается человека, то на свету в коже происходит синтез витамина Д, который благодаря его чрезвычайно широкому спектру биологической активности сегодня нередко называют гормоном. На свету в организме активно синтезируются эндорфины; благодаря чередованию светлого и темного времени суток настраиваются циркадианные ритмы функций органов, синтеза тех или иных регуляторных молекул, в том числе мелатонина и серотонина [1]. Однако избыточное ультрафиолетовое облучение (а также инфракрасное) — причина ускоренного старения кожи, фотоиндуцированной иммуносупрессии, одинаково чреватой отрицательными последствиями как для кожи, так и для всего организма.

Фотоповреждение и фотостарение кожи

В процессе эволюции в коже человека сформировались механизмы, защищающие от избыточного воздействия солнечного излучения, включающие образование уроканиновой кислоты (естественный УФ-фильтр), увеличение толщины рогового слоя эпидермиса, активацию ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), механизмов репарации ДНК. И, наконец, самый очевидный механизм — активация образования меланина в меланоцитах и его равномерное распределение в кератиноцитах. Насколько эффективна защитная система в каждом конкретном случае, будет зависеть от множества факторов: фототипа кожи, пола, возраста, состояния здоровья и проч. В любом случае ресурсы фотозащиты небезграничны и при слишком активной инсоляции наступает сбой адаптационных механизмов.

Принципиально механизм воздействия солнечного света на кожу связан с развитием каскада реакций свободнорадикального окисления, которые индуцируются при поглощении фотонов хромофорами кожи [2, 3]. Хромофорами могут быть самые разные молекулы — нуклеиновые кислоты (ядерные и митохондриальные), белки, липиды.

Продукты фотоповреждения ДНК обусловливают активизацию старения и апоптоза клеток, повышенный риск малигнизации (мутации в кодирующих или регуляторных ДНК), снижение функции митохондрий. Продукты перекисного окисления липидов клеточных мембран — производные арахидоновой кислоты — способствуют развитию воспалительного процесса с характерной клинической картиной. Окисление белков сопровождается нарушением их функций (структурной, ферментативной, рецепторной, защитной), а также изменением структуры внеклеточного матрикса дермы, что в свою очередь сказывается на функциях клеток.

Последствия фотоиндуцированной экспрессии сигнальных молекул в клетках кожи [4]:

- активация ядерного фактора транскрипции NF-κB приводит к синтезу целого ряда провоспалительных цитокинов и развитию воспалительной реакции;
- активация рецепторов к факторам роста на мембране клеток вкупе с ингибированием ряда сигнальных молекул обусловливают дисрегуляцию синтетических и пролиферативных процессов, в результате чего угнетается пролиферация кератиноцитов, повышается активность матриксных металлопротеиназ (ферментов, деградирующих структурные белки дермы).

Безусловно, процессы при остром и хроническом фотоповреждении кожи имеют как общие черты, так и различия, однако периодически повторяющиеся солнечные ожоги становятся причиной стойких структурных изменений в коже, а картина ее хронического фотоповреждения зачастую формируется даже без видимых признаков острых событий.

Термин «**фотостарение кожи**» (**photoaging**) в медицинскую практику ввел Альберт Клигман в 1986 г. [5]. Именно этот исследователь обнаружил существенные различия в макро- и микроструктуре тканей фотоповрежденных и фотозащищенных участков кожи. Однако практически за 100 лет до этого события датский врач и ученый Нейл Риберг Финсен в своей работе «Om Lysets Indvirkninger paa Huden» («Влияние света на кожу») указал на позитивные и негативные эффекты воздействия солнечного света на кожу. Работа была опубликована в 1893 г., а тремя годами позже (1896 г.) вышла его же статья «Om Anvendelse i Medicinen af koncentrerede kemiske Lysstraaler» («Значение концентрированных химических лучей в медицине»), где на уровне представлений и знаний того времени была сформулирована идея фотоповреждения кожи. В 1903 г. Финсену присуждена Нобелевская премия в области физиологии.

В отличие от глобальной тенденции к атрофии, характерной для биологического старения кожи, для фотостарения характерны структурные повреждения преимущественно на уровне дермы.

Наиболее выраженные патогистологические процессы происходят на уровне средних и глубоких слоев дермы в виде отложения эластических волокон с нарушенной структурой. В условиях активной инсоляции наблюдаются значительное повышение экспрессии гена эластина и депрессия гена фибриллина-1. В то же время повышенная экспрессия эластазы в фибробластах способствует частичной деградации эластиновых волокон [6]. На этом фоне происходит формирование и накопление дезорганизованных, дистрофичных и поврежденных эластических волокон (базофильная деградация) — аморфного эластина, который замещает нормальный внеклеточный матрикс, включающий преимущественно коллагеновые волокна [7] (**рис. 1**). Актинический эластоз связывают не только с изменением механических свойств кожи, но и с привлечением и активацией иммунокомпетентных клеток, экспрессией ими матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов [8].

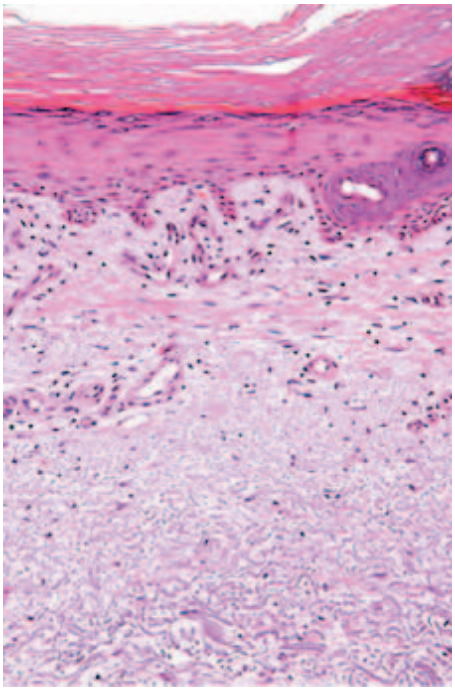


Рис. 1. Патогистологическая картина актинического эластоза: в нижних слоях дермы видна аккумуляция хаотично расположенных сероватых по цвету вытянутых структур аморфного эластина (окрашивание гематоксилин-эозином) (http://en.wikipedia.org/wiki/Actinic_elastosis)

Второй, принципиально важный момент, — накопление гликозаминогликанов (ГАГ) в дерме. В областях с отложением аморфного эластина в фотоповрежденной коже отмечается также повышение уровня версикана (матриксный протеогликан), который является одним из гиаладгеринов: образуя прочные связи с молекулой гиалуроновой кислоты (ГК), он способствует ее депонированию в нижних слоях дермы. Связанная с белком ГК обладает значительно меньшей гигроскопичностью, что, вкупе с ее неравномерным распределением в дерме, способствует формированию клинической картины дегидратации кожи. В верхних слоях дермы присутствует в основном низкомолекулярная ГК, и связано это со снижением экспрессии гиалуронатсинтазы-1 и повышением экспрессии гиалуронидазы 3-го типа [9], что опять-таки негативно сказывается на гидратации дермы и внешнем виде кожи.

Что касается коллагена, то фотоповрежденная дерма отличается его неравномерным распределением: обеднением коллагеновыми волокнами на уровне средних и глубоких слоев и нормальным содержанием белка в верхних слоях.

Хромофор поглощает излучение определенной длины волны и вступает в ряд фотохимических реакций, в результате которых образуются продукты окисления.

Белковые волокна частично деградированы, частично повреждены (оксидативные повреждения и сшивки). В экспериментальных исследованиях выявлено некоторое повышение соотношения коллагена III типа к коллагену I типа на участках фотоповреждения кожи [10], что в принципе может лежать в основе появления таких элементов картины фотостарения кожи, как грубый рисунок, формирование складок.

Фотоповрежденная кожа характеризуется активным представительством тучных клеток и нейтрофилов, что отражает воспалительный процесс в ответ на УФ-облучение [11]. Стенки сосудов неравномерно утолщаются, нередко наблюдается дилатация поверхностных сосудов и стойкая эритема, телеангиэктазии.

Нарушение экспрессии коллагена VII типа как базальными кератиноцитами, так и фибробластами в области под базальной мембраной способствует ослаблению дермоэпидермального взаимодействия, что является дополнительным фактором нарушения макрорельефа кожи [12].

В 1989 г. De Rigal с соавт. [13] показали, что с возрастом в коже под базальной мембраной формируется зона «запустения», обнаруживаемая на эхосканограммах в виде низкоэхогенной полосовидной структуры (sub-epidermal low echogenic band, SLEB). SLEB-зона обычно присутствует в субэпидермальной области кожи с возрастными изменениями, в областях с фотоповреждением кожи она выражена в большей степени. Ее формирование связывают не только с обеднением ткани полноценными белковыми волокнами, но и с аккумуляцией воды в сосочках дермы [14–16].

Рассматривая механизмы фотоповреждения дермы, в том числе с точки зрения возможных путей профилактики и терапии ускоренного старения кожи, нельзя забывать и об альтерации эпидермиса. В ответ на инсоляцию происходит компенсаторное утолщение эпидермиса в основном за счет рогового слоя. Kligman отмечал, что фотоповреждение кожи можно сравнить с хроническим «раневым процессом», требующим постоянного включения механизмов репарации [17]. В условиях «повреждения» кератиноциты синтезируют и секретируют целый ряд сигнальных молекул, паракринным путем воздействующих на фибробласты. К результатам реализации данного сигнального пути относятся активация экспрессии эластаз и матриксных металлопротеиназ макрофагами и фибробластами [18].

К морфологическим признаками фотостарения кожи относят зоны неравномерного распределения пигмента в эпидермисе и патологического его накопления в дерме. Гистологически (при солнечном лентиго) выявляются удлиненные эпидермальные гребни, содержащие пигментированные базально-подобные клетки, расположенные среди меланоцитов, активно синтезирующих меланин. Размер меланоцитов увеличивается, хотя их количество не меняется, большое количество меланосом обнаруживается в кератиноцитах. При дермальной форме меланодермии в периваскулярных пространствах поверхностных и средних слоев дермы появляются макрофаги, содержащие меланин [19].

Клиническая картина фотостарения включает неравномерную пигментацию (веснушки, лентиго, очаги гипомеланоза), огрубение рисунка кожи, формирование морщинистости (на фоне дегидратации), а затем и глубоких морщин/складок, обусловленных эластозом. Желтоватый оттенок кожи может быть связан как с актиническим эластозом, так и с процессами гликации структурных белков, усиливающимся на фоне инсоляции. Наглядно различия клиники хроно- и фотостарения кожи представлены на известной фотографии мужчины, профессиональная деятельность которого всю жизнь была связано с УФ-облучением одной стороны лица (**рис. 2**).

Пребывание в условиях активной инсоляции негативно сказывается на коже (как в виде структурных изменений, так и в форме иммуносупрессии) даже без видимого ее повреждения, на фоне воздействия субэритемных доз [20–22]. Признаки фотостарения кожи формируются на фоне хронического воспаления [23]. И это диктует необходимость пересмотра клинических стратегий фотозащиты кожи в сторону их расширения и оптимизации.

Рис. 2. Различия клинической картины хроно- и фотостарения кожи у мужчины, профессиональная деятельность которого всю жизнь была связана с УФ-облучением левой стороны лица (http://www.longwoods.com/blog/wp-content/uploads/2012/07/image007.jpg)

Препараты для фотозащиты кожи

Базовая рекомендация по фотозащите кожи, подразумевающая ограничение пребывания на солнце, использование одежды, максимально закрывающей тело, шляпы, солнцезащитных очков, в реальной жизни не всегда выполнима в полном объеме. Высокоактуальными остаются наносимые на кожу солнцезащитные кремы, в состав которых входят физические фильтры, отражающие УФ, химические и биологические фильтры, отражающие и поглощающие фотоны (**табл. 1**). Дополнительно в состав защитных препаратов могут вводиться антиоксиданты, обеспечивающие профилактику развития оксидативного стресса. В качестве перспективных защитных ингредиентов рассматриваются [24]:

- ингибиторы циклооксигеназы-2 — фермента, участвующего в синтезе провоспалительных простагландинов;
- кофеин и кофеин-бензоат натрия, ограничивающие УФВ-индуцированные апоптоз клеток и канцерогенез;
- креатин — энергоемкое соединение, фотопротекторное действие которого изучено в условиях *in vitro* и *in vivo*;
- ферменты, участвующие в репарации ДНК (фотолиаза, эндонуклеаза) и олигонуклеотиды ДНК.

В большинстве фотозащитных препаратов используются комбинации УФ-фильтров разной природы и синергические композиции антиоксидантов. Именно в таком свете можно рассматривать сочетание витаминов Е и С; комбинации витамина Е, убихинона и селенсодержащих соединений [25].

Оставляя за рамками данной статьи вопрос о целесообразности круглогодичного использования солнцезащитных средств в средних широтах, подчеркнем: во время пребывания в условиях повышенной инсоляции использование топических защитных средств позволяет обеспечить не только профилактику повреждения и преждевременного старения кожи, но и фотоиндуцированного канцерогенеза [26].

Фибриллин-1 — гликопротеин, микрофибриллы которого обеспечивают правильную организацию эластических волокон. Мутации гена фибриллина-1 приводят к развитию системных заболеваний, связанных со «слабостью» соединительной ткани, в частности синдрома Марфана.

Таблица 1

Соединения, обеспечивающие фотозащиту [24, 25, 28]	
Топическая защита	
Физические УФ-фильтры	***Препараты с различным механизмом действия***
Оксид цинка	Дигидроксиацетон
Диоксид титана	Кофеин
	Производные серина
Химические и биологические фильтры	Креатин
Циннаматы	Коэнзим Q10, идебенон
Бензофеноны (оксибензон, авобензон)	Ингибиторы ЦОГ
Мексорил	Репаранты ДНК (фотолиаза, эндонуклеаза, олигонуклеотиды ДНК и др.)
Тиносорб	Хелаторы ионов железа
	Стимуляторы меланогенеза (форсколин, аналоги меланоцитстимулирующего гормона)
Антиоксиданты	
Антиоксиданты для местного применения	***Антиоксиданты для системной фотопротекции***
Гидроксициннаматы	Витамины (С, Е, токоферолы, B_6)
Каротиноиды	Генистеин
Полифенолы (флавоноиды, экстракт зеленого чая, астаксантин и др.)	Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
Антоцианиды и танины	Полифенолы зеленого чая
Пикногенол	Пикногенол
Экстракт тропического папоротника *Polypodium leucotomos*	Экстракт тропического папоротника *Polypodium leucotomos*

Коллаген VII типа — «якорный» белок, обеспечивающий связь клеток — базальных кератиноцитов и фибробластов — с базальной мембраной.

Системная фотопротекция

На страницах профессиональных изданий в последние годы активно обсуждается вопрос о целесообразности и эффективности системной фотопротекции, подразумевающей прием внутрь препаратов (чаще всего в виде БАД) с защитными ингредиентами, которые ранее мы встречали в составе кремов и эмульсий.

Достоинства системной фотопротекции [27, 28]:
- простота проведения (как правило, достаточно однократного приема препарата в течение дня);
- защита поддерживается независимо от образа жизни (купание, водные гигиенические процедуры, активное потоотделение);
- под действием бактерий микрофлоры кишечника многие полифенольные соединения, присутствующие в растительных экстрактах в виде гликозидов, превращаются в свою биодоступную форму;
- в состав препаратов для внутреннего употребления не вводятся компоненты, усиливающие проницаемость естественных барьеров (как это необходимо для топических средств);
- общее благоприятное действие на организм.

Как правило, в состав препаратов для системной фотопротекции включают жиро- и водорастворимые антиоксиданты, соединения с противовоспалительной активностью и модуляторы иммунитета. На сегодняшний день в специально проведенных исследованиях выявлены защитные эффекты в отношении кожи при приеме внутрь ликопена [29]; экстракта листьев тропического папоротника *Polypodium leucotomos* [30], полифенолов зеленого чая [31], резвератрола [32], изофлавонов сои, в том числе генистеина [33], омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [34–36], комбинации витаминов С и Е [37]. Как возможные защитные препараты рассматриваются пробиотики. В клиническом исследовании, проведенном Gueniche и соавт., показано, что применение пробитического препарата, содержащего *Lactobacillus johnsonii NCC 533*, способствует быстрому восстановлению уровня иммунной защиты кожи после УФ-облучения [38].

Как правило, разовые дозы активных компонентов в препаратах для системной фотопротекции невелики, однако при достаточно продолжительном приеме наблюдается кумулятивный эффект. Прием таких препаратов не отменяет, а дополняет использование топических защитных средств.

Часть 2. «Вискодерм комплекс» — комбинированная программа профилактики фотостарения кожи и борьбы с фотоповреждением

Специалисты итальянской фармацевтической компании IBSA разработали комплекс средств для профилактики фотоповреждения и фотостарения кожи, дополняющих действие друг друга (**табл. 2**): фотозащитный крем выполняет барьерную функцию и обеспечивает поддержание гидробаланса в коже; восстанавливающий крем и биологически активная добавка для приема внутрь создают условия для профилактики фотоповреждения кожи и для реализации репаративных процессов (в случае повреждения), поддержания оптимального уровня иммунной защиты. Кроме того, физические и химические фильтры в фотопротекторных средствах не защищают кожу от повреждения лучами видимого и инфракрасного спектра, а эти процессы вносят свой вклад в ускоренное старение кожи — «термостарение» [39].

В состав фотозащитного крема в качестве активного ингредиента входит метилсульфонилметан (MSM) — биодоступная форма серы. Это соединение обладает противовоспалительной, антиоксидантной активностью (нейтрализует свобод-

Таблица 2

Комплекс препаратов линии Viscoderm для фотозащиты кожи		
Топическая защита		Системная фотопротекция
Фотозащитный крем SPF 50 УФА и УФВ-защита	**Восстанавливающий крем Viscoderm Cream**	**Биологически активная добавка к пище Viscoderm Pearls**
УФА и УФВ-фильтры Метилсульфонилметан (MSM) Эктоин Гиалуроновая кислота	Пикногенол Коэнзим Q10 Гиалуроновая кислота Хондроитина сульфат Гидролизат коллагена Витамин Е Фолиевая кислота	Пикногенол Коэнзим Q10 Гиалуроновая кислота Хондроитина сульфат Гидролизат коллагена

ные радикалы), противоотечным действием, способствует регенерации. Обеспечивает цитопротекторный эффект в отношении кератиноцитов и фибробластов в условиях УФ-облучения; регулирует продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1α и ограничивает развитие эритемы.

Эктоин (1,4,5,6-тетрагидро-2-метил-4-пиримидинкарбоновая кислота) синтезируется галофильными микроорганизмами и придает клеточным мембранам устойчивость к воздействию соли и температурного стресса. Входит в состав косметических препаратов, обеспечивая защиту кожи от обезвоживания, воздействия ультрафиолетового излучения и других неблагоприятных факторов внешней среды [40]. Омолаживающий и защитный эффект эктоина в отношении кожи доказан в клиническом плацебо-контролируемом исследовании [41]. Благодаря способности удерживать воду в тканях эктоин используется в препаратах для лечения атопического дерматита [42].

Фотозащитный крем Viscoderm наносится на лицо и открытые участки тела во время активной инсоляции. Кроме защитной функции, крем обеспечивает уход за кожей, поддерживая оптимальный уровень увлажнения, в том числе благодаря присутствию ГК. В условиях средней полосы возможно применение крема с более низким фактором защиты.

Использование восстанавливающего средства Viscoderm Cream рекомендуется в солнечное время года в качестве ежедневного ухода за кожей днем (в сочетании с фотозащитным кремом) и вечером или только вечером. При планировании пребывания в солнечных районах необходимо начинать его применение как минимум за 2 нед до предполагаемого события и продолжать в течение не менее 2 нед по возвращении в среднюю полосу или до завершения солнечного сезона. Параллельное использование фотопротекторного крема и крема с антиоксидантами обеспечивает наиболее действенную защиту кожи от повреждения УФ-лучами [43].

Важность заблаговременного начала применения защитных препаратов с антиоксидантами обоснована целым рядом исследований. В частности, Dreher с коллегами установил, что топическое использование антиоксидантов уже после развития картины фотоповреждения кожи малоэффективно [44].

В это же время следует принимать БАД для системной фотопротекции. И БАД (Viscoderm Pearls), и восстанавливающий крем (Viscoderm Cream) содержат ряд одинаковых ингредиентов, обеспечивая эффективное насыщение ими кожи.

Пикногенол представляет собой экстракт коры морской сосны *Pinus pinaster*. В фармацевтической промышленности, а нередко и в косметологии используется экстракт, стандартизованный по количеству флавоноидов — процианидинов: это основные активные компоненты пикногенола и их содержание не должно быть меньше 70%.

В общей медицине пикногенол (в составе БАД) активно применяется по разным показаниям: в комплексе лечения бронхиальной астмы, дислипидемии, хронической венозной недостаточности, гипертонии, эректильной дисфункции, диабета, остеоартрита, менопаузального синдрома, синдрома гиперактивности у детей и др. [45–47]. Мультимодальная фармакологическая активность комплекса процианидинов связана с его антиоксидантной и противовоспалитель-

Минимальная эритемная доза (МЭД) — это доза УФ-облучения, вызывающая минимальное видимое глазом покраснение кожи, которое развивается через определенный промежуток времени после облучения (обычно через 24 ч).

ной активностью, участием в NO-опосредованных механизмах регуляции тонуса сосудов, антиагрегантным действием, способностью нормализовать процессы регенерации, регулировать баланс нейромедиаторов [47].

В отношении кожи при местном и системном применении пикногенола в экспериментальных и клинических исследованиях выявлены следующие эффекты:

- оперативная защита кожи от солнечного ожога. На фоне приема пикногенола повышается минимальная эритемная доза, этот эффект является дозозависимым (**рис. 3**) [48];
- противовоспалительное и иммуномодулирующее действие; защита клеток от фотоиндуцированного апоптоза и злокачественной трансформации [49–51];
- защита от фотоповреждения основных структурных белков дермы, а также ГК, поддержание их нормального метаболизма [48]. Клинически этот эффект отражается повышением эластичности кожи на фоне приема пикногенола (**рис. 4**);
- в клиническом исследовании показан эффект повышения гидратации кожи на 6–21% после 6 нед ежедневного приема пикногенола. Одновременно повышается эластичность кожи [52];
- в экспериментальных исследованиях выявлен профилактический эффект в отношении образования фотоиндуцированных морщин [53];
- к наиболее распространенным показаниям для применения пикногенола в дерматологии относят лечение мелазмы [46]. Клиническое исследование, проведенное в Китае, показало, что после месяца ежедневного приема пикногенола пигментные пятна на лице у женщин значительно посветлели, причем общий цвет кожи не изменился. Это говорит об избирательном действии пикногенола в отношении патологической гиперпигментации [54];
- прием пикногенола сопровождается выраженным повышением антиоксидантной емкости плазмы крови [46].

В экспериментальном исследовании показано, что местное применение пикногенола приводит к уменьшению воспаления, иммуносупрессии и канцерогенеза, индуцированных УФ-облучением [55, 56].

Гиалуроновая кислота в составе крема обеспечивает поддержание гидробаланса в коже и оказывает защитное действие в отношении кератиноцитов при УФ-облучении [57]. По результатам клинического исследования, проведенного

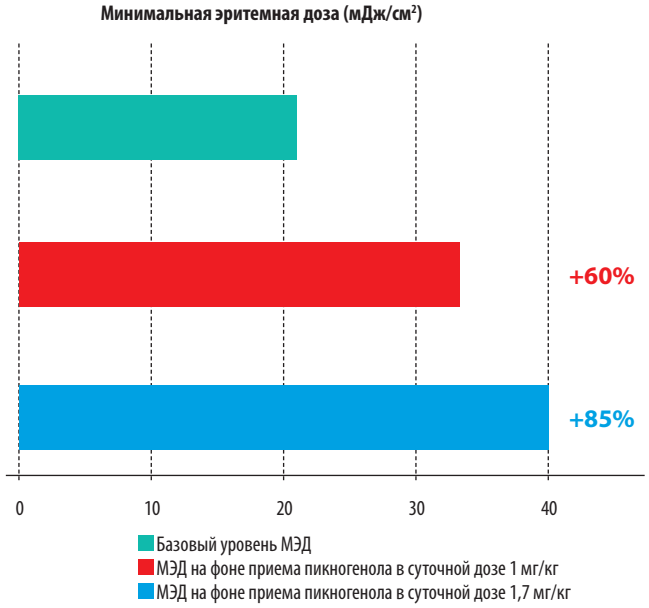


Рис. 3. Фотозащитное действие пикногенола: повышение минимальной эритемной дозы при УФ-облучении на фоне приема препарата внутрь (данные клинического исследования) [48]

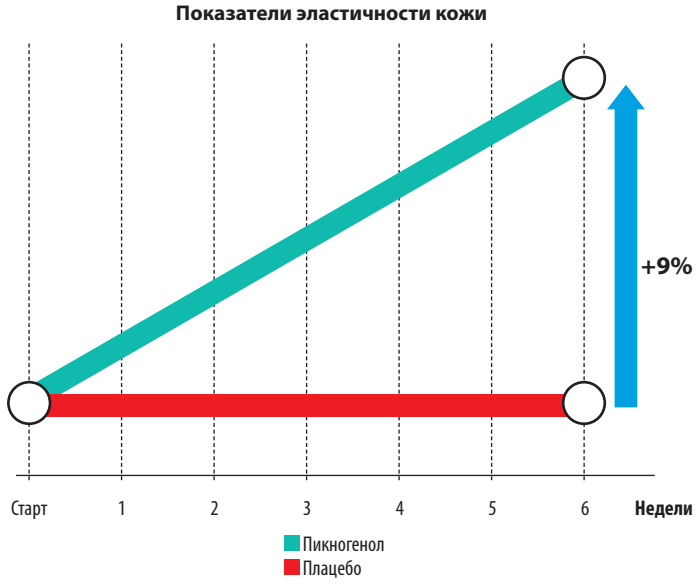


Рис. 4. Повышение эластичности кожи на фоне перорального приема пикногенола в течение 6 нед (данные плацебо-контролируемого клинического исследования) [52]

компанией IPSA, прием внутрь высокомолекулярной ГК также сопровождается повышением уровня гидратации кожи.

Фрагменты коллагена в составе его гидролизата способны преодолевать эпидермальный барьер и оказывать выраженное увлажняющее действие. Прием внутрь препаратов, содержащих гидролизат коллагена, способствует улучшению качества кожи [58, 59]. По данным экспериментального исследования, гидролизат коллагена обеспечивает профилактику старения кожи [60]. Аналогичные данные касаются приема внутрь хондроитина сульфата [61, 62]; при накожном нанесении он оказывает увлажняющее действие.

Коэнзим Q10 — ключевой компонент транспортной цепи передачи электронов в процессе синтеза АТФ; это соединение обладает антиоксидантными свойствами [63]. По данным исследования на культуре клеток, убихинон стимулирует клеточную пролиферацию, повышает экспрессию эластина в фибробластах, уменьшает УФ-повреждение кожи [64–66].

Восстанавливающий крем дополнительно содержит витамин Е и фолиевую кислоту. Если фотопроторные свойства витамина Е достаточно хорошо изучены [67–71], то фолиевая кислота не является традиционным ингредиентом для такого рода препаратов. Однако известно, что у светлокожих людей под действием УФА-облучения в крови резко падает уровень фолиевой кислоты. В исследованиях последних лет показана защитная роль фолатов в отношении фотоиндуцированного канцерогенеза (участие в процессах репарации ДНК) [72]. На культуре фибробластов в отношении фолатов выявлен эффект стимуляции синтеза проколлагена и сборки зрелых волокон коллагена. Возможно, именно этим объясняется наблюдаемый в клинике эффект повышения упругости и разглаживания рельефа кожи на фоне нанесения препарата, содержащего фолиевую кислоту и креатин [73].

Клинические исследования препаратов Viscoderm Cream и Viscoderm Pearls

В Италии было проведено клиническое плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата Viscoderm Pearls (БАД) для приема внутрь у пациентов с признаками фотостарения кожи [74, 75]. Участники экспериментальной группы (30 человек) в течение месяца принимали препарат один раз в день, аналогично в группе сравнения (30 человек) принимали препарат-плацебо. До начала исследования и через месяц с помощью инструментальных методов изучали состояние кожи (увлажненность, жирность, эластичность). С помощью иммуноферментного анализа определяли уровень эластина, эластазы и фибронектина в крови (повышенный уровень эластина и эластазы в плазме крови свидетельствует о снижении их содержания в мягких тканях, в том числе в коже; сниженный уровень фибронектина в плазме крови коррелирует с травмой и воспалительным процессом).

По результатам проведенных исследований у участников экспериментальной группы через месяц регулярного применения препарата Viscoderm Pearls наблюдалось улучшение функциональных показателей кожи (**рис. 5**), снижение уровня эластина и эластазы-2 в плазме крови и повышение уровня фибронектина. По мнению авторов исследования, данные наблюдения свидетельствуют об эффективности препарата в коррекции признаков старения кожи и в профилактике фотостарения.

В клиническом исследовании, проведенном специалистами компании IBSA на базе независимой лаборатории Vitro Screen (Италия), была показана ревитализирующая активность восстанавливающего средства Viscoderm Cream. После применения крема в течение месяца в коже участниц исследования (участки кожи с симптомами фотоповреждения) отмечалось повышение уровня коллагена IV типа, улучшение организации базальной мембраны, взаимодействия с ней кератиноцитов и фибробластов (**рис. 6**). Экспериментальное исследование на полнослойном клеточном эквиваленте кожи с использованием метода

Аквапорины — интегральные мембранные белки, формирующие поры в мембранах клеток. Избирательно пропускают молекулы воды, позволяя ей поступать в клетку и покидать ее, в то же время препятствуя протоку ионов и других растворимых веществ. Коллаген IV типа участвует в формировании базальной мембраны.

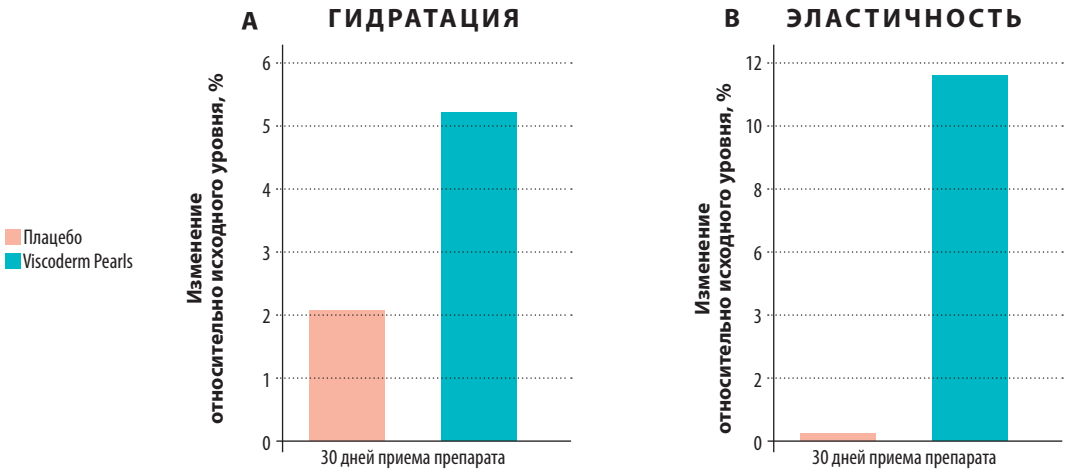


Рис. 5. Динамика функциональных показателей кожи — уровня гидратации (A) и эластичности (B) на фоне ежедневного приема БАД Viscoderm Pearls (исследование компании IBSA, Италия)

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявило, что в культуре кератиноцитов и фибробластов с добавлением компонентов крема после воздействия УФ-светом наблюдалось повышение уровней фактора роста кератиноцитов, аквапорина-3, эластина и коллагена IV типа (через 24 ч и 7 дней инкубации), а также снижение уровня матриксной металлопротеиназы-1 по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о выраженном защитном эффекте тестируемого состава и его способности стимулировать репаративные процессы.

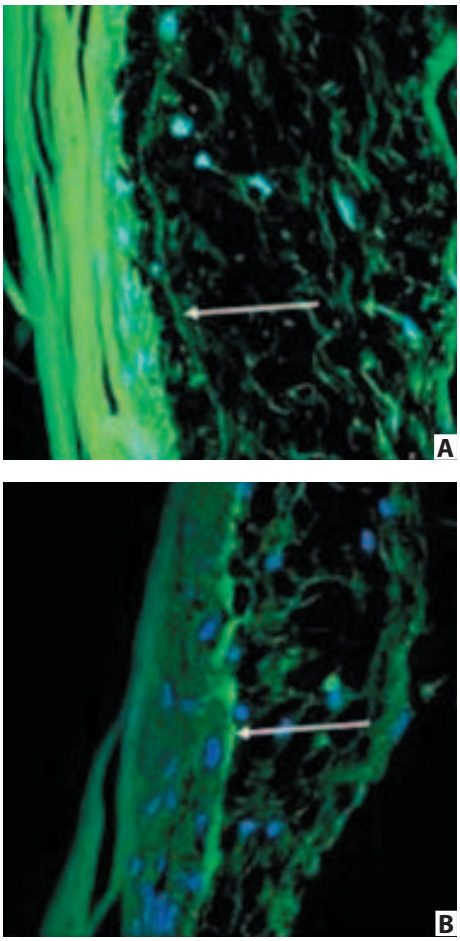


Рис. 6. Организация базальной мембраны и дермо-эпидермального взаимодействия в фотоповрежденной коже на фоне применения восстанавливающего средства Viscoderm Cream: A — исходная патогистологическая картина; B — через месяц ежедневного нанесения крема (исследование компании IBSA, Италия)

Инъекционные препараты для защиты кожи и коррекции симптомов фотостарения кожи

Долгое время эффективность мезотерапии в коррекции признаков хроно- и фотостарения кожи являлась предметом активных дебатов [76]. Однако исследование El-Samahy и соавт., результаты которого были опубликованы в 2015 г. [77], убедительно доказало, что после курса мезотерапии клинически наблюдались выравнивание рельефа кожи и пигментации, улучшение цвета кожи. По данным патогистологических исследований отмечались выраженное уменьшение присутствия в дерме фрагментированных и дезорганизованных волокон коллагена, уменьшение признаков эластоза. По данным иммунохимического анализа выявлено снижение уровня матриксных металлопротеиназ 1 и 9. Таким образом, сомнений в эффективности и обоснованности проведения мезотерапии в курсе коррекции фотостарения кожи уже нет.

Что касается выбора препаратов, то в настоящее время как в профилактике, так и в терапии фотоповреждения/фотостарения кожи достаточно активно используются инъекционные препараты на основе высокомолекулярной нативной ГК.

Гиалуроновая кислота обеспечивает не только пролонгированную гидратацию кожи за счет своей уникально высокой гигроскопичности, но и защиту тканей от агрессивного воздействия свободных радикалов, оказывает противовоспалительное действие, а также стимулирует синтез структурных белков дермы фибробластами. По мнению большинства исследователей, ГК в составе препаратов для интрадермального введения формирует вокруг фибробластов благоприятную биологическую среду, а по мере биодеградации поставляет субстрат для синтеза собственного полисахарида и комплекс сигнальных молекул в виде фрагментов ГК с разной молекулярной массой [78].

Относительный дефицит высокомолекулярной ГК в поверхностных и средних слоях дермы является причиной дегидратации фотоповрежденной кожи. И этот факт служит дополнительным обоснованием целесообразности применения биоревитализантов на основе ГК.

Препараты на основе высокомолекулярной (1 млн Да) нативной ГК линейки Viscoderm (IBSA, Италия) являются средствами выбора в профилактических и восстановительных протоколах коррекции фотоповреждения/фотостарения кожи [79, 80]. Наличие в линейке препаратов с разной концентрацией ГК (0,8; 1,6 и 2%) позволяет проводить многоступенчатую биоревитализацию, адаптированную к индивидуальным особенностям кожи пациента (толщина кожи, возраст, степень фотостарения).

В исследованиях Coacci с применением инструментальной диагностики (DermaLab USB skin testing, Cortex Technology, Германия) было показано, что интрадермальные инъекции препарата Viscoderm способствую повышению гидратации кожи, ее эластичности, обладают хорошим профилем безопасности и обеспечивают высокое удовлетворение результатами терапии как пациентов, так и врачей [81].

В 2008 г. Lacarrubba и Micali провели исследование с применением УЗ-сканирования кожи тыльной поверхности кистей рук с выраженными признаками фотостарения до и после курса инъекций препарата Viscoderm, которые осуществлялись раз в неделю на протяжении 4 нед [82]. После завершения курса наблюдалось статистически значимое увеличение акустической плотности кожи в гипоэхогенной SLEB-зоне, что может быть связано со стимуляцией синтеза проколлагена фибробластами, активированными под действием введенной в кожу ГК (**рис. 7**). В расширенном исследовании, проведенном теми же авторами, полученные ранее данные полностью подтвердились [78].

В настоящее время линейка препаратов Viscoderm дополнена препаратами для биокомплементарной терапии — Viscoderm Skinko и Viscoderm Skinko E. В состав препаратов входит высокомолекулярная нестабилизированная ГК (с молекулярной массой 1,6–2,1 млн Да), а также комплекс из 20 аминокислот, 10 витаминов и 10 минералов. Эти компоненты выполняют не только трофические функции, обеспечивая кожу аминокислотами, необходимыми для синтеза коллагена, но поставляют комплекс кофакторов системы фотозащиты, в числе которых микроэлементы, принимающие участие в работе системы собственной антиоксидантной защиты, а также в синтезе тирозиназы [83].

В исследованиях на культуре человеческих фибробластов, проведенных Avantaggiato и соавт., показано, что препарат Viscoderm Skinko E активирует экспрессию как гена гиалуронатсинтазы-1, так и гиалуронидазы-1, несколько в меньшей степени — эластина и эластазы [84]. Данные наблюдения позволяют предположить, что при внутрикожном введении препарат будет способствовать реструктуризации дермы с восстановлением полноценной структуры дермального матрикса и функций клеток.

Таким образом, использование инъекционных препаратов линейки Viscoderm в протоколах профилактики и лечения фотоповреждения кожи можно считать обоснованным.

Биокомплементарная терапия — одно из направлений мезотерапии, цель которого — восстановление функциональной активности и морфологической структуры кожи за счет использования сбалансированного комплекса гомологичных биологически активных соединений.

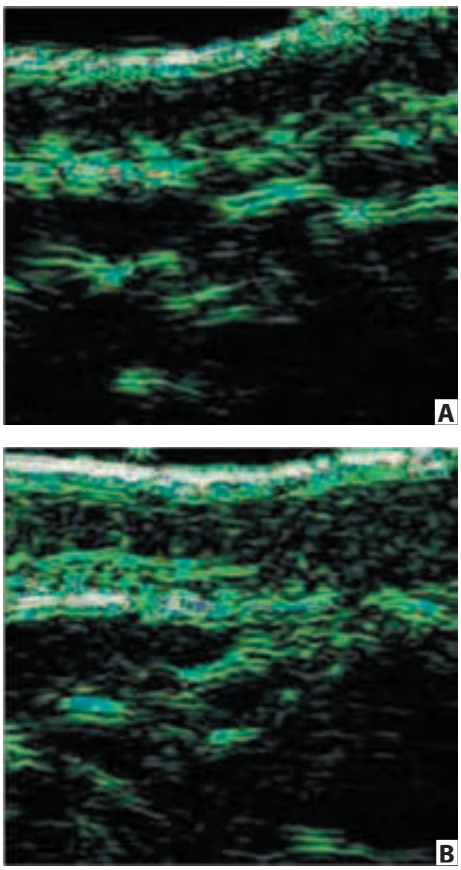


Рис. 7. Сниженная эхогенность SLEB-зоны на участке фотоповрежденной кожи (A). После курса внутрикожных инъекций Viscoderm (4 процедуры) наблюдается явное повышение акустической плотности SLEB-зоны (B) [82]

Принципы построения профилактических и терапевтических программ «Вискодерм комплекс»

При построении протоколов программы «Вискодерм комплекс» нами учитывались как предполагаемая интенсивность инсоляции и фототип кожи по Фицпатрику (профилактические протоколы), так и степень фотостарения кожи по шкале Глогау (профилактические и терапевтические протоколы).

Профилактические протоколы

В средней полосе России с марта по сентябрь отмечается период достаточно активного солнечного воздействия. Профессиональный и домашний уход за кожей должны быть адаптированы с учетом этого фактора.

В условиях городского образа жизни с лимитированным пребыванием на солнце защиту кожи можно ограничить использованием восстанавливающего

Инъекционные препараты Viscoderm Skinko и Viscoderm 0,8 применяются для поддержания функциональной активности кератиноцитов и всех защитных механизмов, работающих на уровне эпидермиса.

средства Viscoderm Cream один или два раза в день. Если предполагается эпизодическое длительное пребывание на открытом солнце, необходимо нанести на кожу фотощитный крем с SPF 15 или бóльшим фактором защиты в зависимости от фототипа кожи.

Если в средней полосе планируется длительное пребывание на открытом солнце в летний период, то профилактический протокол будет включать:

- рекомендации по образу жизни с ограничением пребывания на солнце;
- использование восстанавливающего крема Viscoderm (дважды в день). Рекомендуется начинать как минимум за неделю до периода активной инсоляции;
- защитный крем Viscoderm (или другие фотопротекторы) наносится на лицо и открытые участки тела непосредственно пред выходом на солнце. Необходимо помнить о важности равномерного нанесения солнцезащитного средства, а также о том, что химические и биологические фильтры в составе любых кремов, нейтрализуя солнечные лучи, сами становятся неактивными, что требует регулярного дополнительного нанесения средства, особенно после контакта с водой;
- во время всего периода активной инсоляции рекомендуется применять БАД Viscoderm Pearls для поддержания эндогенной системы фотозащиты.

Если планируется отдых (путешествие) в районы с повышенной солнечной активностью, все рекомендации сохраняют свою актуальность. При отсутствии системной фоновой терапии использование БАД (Viscoderm Pearl) следует начинать за 2–4 нед до планируемого события и продолжать как минимум 2 нед после отдыха. Использование защитного крема с SPF 50 рекомендуется людям с I–III фототипами кожи. Преимуществом фотопротекторного средства Viscoderm является его способность поддерживать достаточную увлажненность кожи (эктоин и ГК в составе защитного крема).

Инъекционные препараты Viscoderm Skinko и Viscoderm 0,8 применяются для поддержания функциональной активности кератиноцитов и всех защитных механизмов, работающих на уровне эпидермиса (система антиоксидантной защиты, эпидермальный барьер, натуральный увлажняющий фактор, система меланогенеза).

Препараты Viscoderm Skinko E и Viscoderm 1,6 и 2,0 рекомендуются для поддержания антиоксидантной защиты клеток дермы, обеспечения глубокой гидратации кожи и оптимизации свойств межклеточного матрикса дермы.

Техника инъекций:

- Viscoderm 0,8; Viscoderm Skinko — наппаж, пикотаж, поверхностные дермальные папулы.
- Viscoderm 1,6 и 2,0; Viscoderm Skinko E — классические и глубокие дермальные папулы, коротколинейная техника. Армирующие техники (веерная, сетка) являются более травматичными, однако за счет этого существенно повышается стимуляция фибробластов. Инъекции в такой технике рекомендуется подключать вне эпизодов повышенной инсоляции, т.е. весной или осенью.

Для обеспечения воздействия на слои кожи возможно в рамках одной профилактической процедуры проводить инъекции на уровне эпидермиса (Viscoderm Skinko и Viscoderm 0,8) и дермы (Viscoderm Skinko E и Viscoderm 1,6 и 2,0) — техника «сэндвич».

Объем вводимого препарата на одну зону (лицо, шея, декольте, тыльная поверхность рук) составляет 1–2 мл (каждого препарата) в зависимости от степени фотостарения кожи и выбранной техники инъекций.

Для пациентов с 3–4-й стадией фотостарения кожи по Глогау в рамках профилактических и терапевтических программ рекомендуется проводить процедуры биоревитализации по протоколу «три в кубе» с интервалом 3 мес. Данный протокол включает введение препарата Вискодерм 2,0 на уровне глубоких слоев дермы техникой дермальных папул в области проекции околоушных

и поднижнечелюстных лимфоузлов, создание нескольких папул в наиболее проблемных участках лица, например в области носогубной складки и морщин «марионетки», а также обработку зон депрессии в технике армирования. На следующем этапе используется препарат Вискодерм 0,8 для интенсивной биоревитализации периорбитальной области. Препарат инъецируется на уровне поверхностной дермы в технике «одной иглы» по 0,5 мл с каждой стороны. В каждую точку вводится 0,07–0,1 мл. В результате в коже на уровне поверхностных слоев дермы формируется крупная папула (болюс). При последующем массаже ее содержимое распределяется по достаточно большой площади. На завершающем этапе в центральной, височной и поднижнечелюстной зонах лица в технике дермальных микропапул на уровне поверхностного слоя дермы вводится 1,0 мл препарата Вискодерм 1,6.

Варианты построения программы профилактического курса показаны в **табл. 3** и **4**.

Методика биоревитализации предусматривает проведение интрадермальных инъекций препаратов высокомолекулярной ГК. Биокомплементарная терапия предполагаем инъекции препаратов сложного состава на основе природных соединений.

Терапевтические протоколы

A. Умеренная, но продолжительная инсоляция, выраженный загар без ожогов. Умеренные признаки дегидратации, огрубения кожи, более явный рисунок морщин, гиперпигментация (дисхромия).

Задачи: нормализация толщины рогового слоя, оптимизация процессов кератинизации, восстановление гидробаланса в дерме, активизация репаративных процессов, выравнивание пигментации.

Курс терапевтических процедур проводится в августе–сентябре или по возвращению из мест с чрезмерной инсоляцией (**табл. 5**).

Начинается курс процедурами биоревитализации (БР)/биокомплементарной терапии (БКТ). Курс может включать 2–4 процедуры. С целью ремодуляции эпидермиса и укрепления дермы (инициации метаболических процессов) рекомендуется проведение курса процедур химического пилинга. Первую процедуру пилинга назначают не ранее чем через 4 нед после окончания активной инсоляции во избежание чрезмерной активации меланоцитов и срыва и без того напряженных адаптационных механизмов. Предпочтительнее использовать пилинги на основе фруктовых кислот: концентрацию кислоты и уровень pH подбирают индивидуально с учетом противопоказаний и индивидуальной переносимости. Количество процедур химического пилинга назначают, исходя из протокола использования конкретного состава, а также клинической картины фотоповреждения кожи.

Процедуры БР/БКТ и пилинга чередуют друг с другом: процедуру пилинга можно проводить спустя 7–10 дней после БР/БКТ, интервал между процедурами БР/БКТ внутри каждого курса должен составлять 14–21 день (1 мес между процедурами «Три в кубе»). Процедуры БР/БКТ следует проводить после полной реэпитализации кожи после пилинга.

Вне зависимости от выбранного протокола в каждой процедуре БР/БКТ лица возможно использование препаратов Viscoderm 0,8 и Viscoderm Skinko в периорбитальной зоне в технике «одной иглы», «точка-за-точкой».

B. Чрезмерная инсоляция с ожогами кожи. Выраженная клиническая картина острого фотоповреждения кожи

При условии соблюдения профилактического протокола такая ситуация вряд ли возможна, за исключением пребывания в районах, близких к экватору. Клиническая ситуация характеризуется срывом адаптации, поэтому инъекционные процедуры следует начинать с использования препаратов высокомолекулярной ГК в низкой концентрации (Viscoderm Skinko или Viscoderm 0,8), и лишь потом переходить к использованию препаратов с более высоким содержанием ГК — тактика адаптивной многоступенчатой биоревитализации. Процедуры БР/БКТ начинают проводить как можно в более ранние сроки после повреждения кожи, чередуя с пилингом на основе фруктовых кислот. Первую процедуру

Таблица 3

Базовый профилактический курс «Вискодерм комплекс» для жителя средней полосы в период активной инсоляции (март–сентябрь)				
Средство	**Стадия фотостарения по Глогау**			
	Первая	**Вторая**	**Третья**	**Четвертая**
Фотопротекторное средство	Целесообразность использования и требуемый фактор фотозащиты кожи определяются обстоятельствами (см. текст)			
Восстанавливающее средство Viscoderm Cream	Как средство для ночного или дневного и ночного ухода за кожей			
БАД Viscoderm Pearl	Рекомендательно — на протяжении всего сезона инсоляции для возмещения дефицита нутриентов, в период высокой инсоляции — обязательно, начиная за 2 нед и заканчивая спустя 2–4 нед после него			
Viscoderm Skinko	Март (1 процедура в технике поверхностных дермальных папул)	Март (1 процедура в технике поверхностных дермальных папул)	Март (1 процедура в технике поверхностных дермальных папул)	Март (1 процедура в технике поверхностных дермальных папул)
Viscoderm Skinko E	—	—	Апрель (1 процедура)	Апрель (1 процедура)
Viscoderm 0,8	Июнь (1 процедура в технике поверхностных дермальных папул)	Июнь (1 процедура в технике поверхностных дермальных папул)	Июнь (1 процедура комбинированного введения)	Июнь–июль (1 процедура по протоколу «Три в кубе»)
Viscoderm 1,6	—	—		
Viscoderm 2,0	—	—	—	

Таблица 4

Дополнительный профилактический курс «Вискодерм комплекс» для жителя средней полосы при поездке в географические зоны высокой солнечной активности (вне зависимости от времени года)				
Средство	**Стадия фотостарения по Глогау**			
	Первая	**Вторая**	**Третья**	**Четвертая**
Фотопротекторное средство	Обязательное и возобновляемое в течение дня использование препарата с SPF 50			
Восстанавливающее средство Viscoderm Cream	Если не используется как средство фонового ухода, то утром и вечером, начиная за 2–4 нед до поездки и заканчивая спустя 2–4 нед после нее. Лучше продолжить применение до октября в качестве дневного крема			
БАД Viscoderm Pearl	Рекомендательно — на протяжении всего сезона инсоляции для возмещения дефицита нутриентов, при поездке в зоны высокой инсоляции — обязательно, начиная за 2–4 нед и заканчивая спустя месяц после нее			
Viscoderm Skinko*	За 2 нед до поездки в технике наппаж, пикотаж			За 2 нед до поездки в технике наппаж, пикотаж
Viscoderm 0,8*	—	За 3 нед до поездки проводится процедура в технике поверхностных дермальных папул	—	—
Viscoderm 1,6*	—	—	За 3 нед до поездки проводится процедура в технике классических дермальных папул	—
Viscoderm 2,0*	—	—	—	За 3 нед до поездки проводится процедура в технике глубоких дермальных папул

* Либо за 2 нед до поездки провести одну процедуру с использованием двух препаратов: Viscoderm Skinko/Viscoderm 0,8; Viscoderm Skinko/Viscoderm 1,6; Viscoderm Skinko/Viscoderm 2,0 в технике «сэндвич».

Таблица 5

Терапевтический курс «Вискодерм комплекс» при наличии умеренно выраженных признаков фотоповреждения кожи				
Средство	**Стадия фотостарения по Глогау**			
	Первая	**Вторая**	**Третья**	**Четвертая**
Фотопротекторное средство	По показаниям назначается после пилинга для профилактики развития поствоспалительной пигментации			
Восстанавливающее средство Viscoderm Cream	Может использоваться как средство для ухода за кожей			
БАД Viscoderm Pearl	Рекомендуется использовать на протяжении терапевтического курса в качестве средства нутритивной поддержки			
Viscoderm Skinko	1 процедура в технике поверхностных дермальных папул	1 процедура в технике поверхностных дермальных папул	1 процедура в технике поверхностных дермальных папул	—
Viscoderm Skinko E	—	—	1 процедура	2 процедуры
Viscoderm 0,8	—	—	2 процедуры инъекций Viscoderm 2,0 или по протоколу «Три в кубе»	2 процедуры по протоколу «Три в кубе»
Viscoderm 1,6	1 процедура в технике классических дермальных папул	2 процедуры в технике классических дермальных папул		
Viscoderm 2,0	—	—		
Химический пилинг	Не менее 2 процедур	3 процедуры	4 процедуры	4 процедуры

пилинга проводят не ранее чем через 4 нед после окончания активной инсоляции во избежание чрезмерного напряжения системы меланогенеза. Всего рекомендуются 4 процедуры БР/БКТ и 4 процедуры химического пилинга.

Во время интенсивного курса целесообразно для ухода за кожей использовать препараты, позволяющие активно восстанавливать кожу после пилинга (как правило, такие рекомендации имеются в приложении к каждому пилингу). Допустимо использование восстанавливающего средства Viscoderm Cream, в том числе в сочетании с другими препаратами. Пероральный прием Viscoderm Pearls позволяет повысить эффективность терапии и обеспечить профилактику нежелательных явлений, связанных с воспалением.

Если на протяжении всего календарного года пациент регулярно посещает солярий, ему назначают проведение системной фотопротекции по одному из описанных выше протоколов.

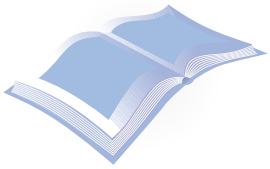
Заключение

Фотоповреждение является одним их механизмов ускоренного старения кожи. К сожалению, и врачи, и пациенты недооценивают степень повреждения кожи УФО, ограничивая подготовку к инсоляции и восстановление после нее однократными процедурами введения мезопрепаратов или биоревитализантов. Современные представления о патогенезе фотостарения диктуют необходимость проведения более активной профилактики и терапии. При этом в большинстве случаев вполне хватает применения комплекса достаточно «мягких» препаратов.

Компания IBSA разработала фотозащитный и восстанавливающие кремы, а также БАД для системной фотопротекции, которые при совместном применении обеспечивают выраженную профилактику фотостарения кожи.

Эффективность инъекционных препаратов на основе высокомолекулярной ГК в профилактике и терапии фотостарения уже не вызывает сомнений. Использование препаратов для биоревитализации и биокомплементарной терапии позволяет расширять профилактические протоколы и значительно повышать эффективность протоколов терапевтических.

Автор благодарит Чайковскую Е.А. за помощь в подготовке статьи.



Литература

1. Osmola-Mankowska A., Silny W., Danczak-Pazdrowska A., Olek-Hrab K., Mańkowski B., Osmola K., Hojan-Jezierska D., Kubisz L. The sun — our friend or foe? Ann Agric Environ Med. 2012; 19 (4): 805–809.
2. Skotarczak K., Osmola-Man Kowska A., Lodyga M., Polanska A. Mazur M., Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19 (1): 98–112.
3. Sander C.S. et. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. J Invest Dermatol. 2002; 118: 618–625.
4. Yaar M., Gilchrest B.A. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. Br J Dermatol. 2007; 157: 874-887.
5. Kligman L.H., Kligman A.M. The nature of photoaging: its prevention and repair. Photodermatol. 1986; 3(4): 215–227.
6. Imokawa G. Recent advances in characterizing biological mechanisms underlying UV-induced wrinkles: a pivotal role of fibrobrast-derived elastase. Arch Dermatol Res. 2008; 300 (Suppl 1): 7–20.
7. Bernstein E.F., Chen Y.Q., Kopp J.B., Fisher L., Brown D.B., Hahn P.J., Robey F.A., Lakkakorpi J., Uitto J. Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. J Am Acad Dermatol. 1996; 34 (2 Pt 1): 209–218.
8. Naylor E.C., Watson R.E., Sherratt M.J. Molecular aspects of skin ageing. Maturitas. 2011; 69 (3): 249–256.
9. Tzellos T.G., Klagas I., Vahtsevanos K., Triaridis S., Printza A., Kyrgidis A., Karakiulakis G., Zouboulis C.C., Papakonstantinou E. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. Exp Dermatol. 2009; 18 (12): 1028–1035.
10. Plastow S.R., Lovell C.R., Young A.R. UVB-induced collagen changes in the skin of the hairless albino mouse. J Invest Dermatol. 1987; 88 (2): 145–148.
11. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J., Herrmann G., Ma W., Kuhr L., Meewes C., Wlaschek M. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. Exp Gerontol. 2000; 35 (3): 307–316.
12. Contet-Audonneau J.L., Jeanmaire C., Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. Br J Dermatol. 1999; 140 (6): 1038–1047.
13. de Rigal J., Escoffier C., Querleux B., Faivre B., Agache P., Leveque J.L. Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. J Invest Dermatol. 1989; 93 (5): 621–625.
14. Gniadecka M. Effects of ageing on dermal echogenicity. Skin Res Technol. 2001; 7 (3): 204–207.
15. Sandby-Moller J., Thieden E., Philipsen P.A., Schmidt G., Wulf H.C. Dermal echogenicity: a biological indicator of individual cumulative UVR exposure? Arch Dermatol Res. 2004; 295 (11): 498–504.
16. Разумов А.Н., Орехова Э.М., Васильева Е.С. Современные методы диагностики и физиотерапевтические методы коррекции возрастных изменений кожи. Информационный портал о физиотерапии (http://physiotherapy.ru/specialist/metod/physio-cosmetolog/sovremennie-metodi-diagnostiki-i-fizioterapevticheskie-metodi.html)
17. Kligman L.H. Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. Clin Geriatr Med. 1989; 5 (1): 235–251.
18. Imokawa G. Mechanism of UVB-induced wrinkling of the skin: paracrine cytokine linkage between keratinocytes and fibroblasts leading to the stimulation of elastase. J Investig Dermatol Symp Proc. 2009; 14 (1): 36–43.
19. Grimes P.E., Yamada N., Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural alterations in patients with melasma. Am J Dermatopathol. 2005; 27 (2): 96–101.
20. Battie C., Jitsukawa S., Bernerd F., Del Bino S., Marionnet C., Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. Exp Dermatol. 2014; 23 (Suppl 1): 7–12.
21. Seite S., Fourtanier A., Moyal D., Young A.R. Photodamage to human skin by suberythemal exposure to solar ultraviolet radiation can be attenuated by sunscreens: a review. Br J Dermatol. 2010; 163 (5): 903–914.
22. Sherratt M.J., Bayley C.P., Reilly S.M., Gibbs N.K., Griffiths C.E., Watson R.E. Low-dose ultraviolet radiation selectively degrades chromophore-rich extracellular matrix components. J Pathol. 2010; 222 (1): 32–40.
23. Bosset S., Bonnet-Duquennoy M., Barre P., Chalon A., Kurfurst R., Bonte F., Schnebert S., Le Varlet B., Nicolas J.F. Photoageing shows histological features of chronic skin inflammation without clinical and molecular abnormalities. Br J Dermatol. 2003; 149 (4): 826–835.
24. Gonzalez S., Gilaberte Y., Philips N., Juarranz A. Current trends in photoprotection — A new generation of oral photoprotectors. Open Dermatol J. 2011; 5: 6–14.
25. Gonzalez S., Fernandez-Lorente M., Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. Clin Dermatol. 2008; 26 (6): 614–626.
26. Reddy K.K., Gilchrest B.A. Iatrogenic effects of photoprotection recommendations on skin cancer development, vitamin D levels, and general health. Clin Dermatol. 2011; 29 (6): 644–651.
27. Снарская Е.С. Фотостарение кожи: современные аспекты. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 2: 98–103.
28. Rai R., Shanmuga S.C., Srinivas C. Update on photoprotection. Indian J Dermatol. 2012; 57 (5): 335–342.
29. Stahl W., Heinrich U., Aust O. et al. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. Photochem Photobiol Sci. 2006; 5: 238–242.
30. Middelkamp-Hup M.A., Pathak M.A., Parrado C. et al. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. J Am Acad Dermatol. 2004; 51: 910–918.
31. Katiyar S., Elmets C.A., Katiyar S.K. Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. J Nutr Biochem. 2007; 18 (5): 287–296.
32. Tsai S.H., Lin-Shiau S.Y., Lin J.K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. Br J Pharmacol. 1999; 126 (3): 673–680.
33. Wei H., Saladi R., Lu Y. et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. J Nutr. 2003; 133 (11 Suppl 1): 3811–3819.
34. Rhodes L.E., O'Farrell S., Jackson M.J. et al. Dietary fish-oil supplementation in humans reduces UVB-erythemal sensitivity but increases epidermal lipid peroxidation. J Invest Dermatol. 1994; 103: 151–154.
35. Latreille J., Kesse-Guyot E., Malvy D., Andreeva V., Galan P., Tschachler E., Hercberg S., Guinot C., Ezzedine K. Association between dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and severity of skin photoaging in a middle-aged Caucasian population. J Dermatol Sci. 2013; 72 (3): 233–239.
36. Pilkington S.M., Massey K.A., Bennett S.P., Al-Aasswad N.M., Roshdy K., Gibbs N.K., Friedmann P..S, Nicolaou A., Rhodes L.E. Randomized controlled trial of oral omega-3 PUFA in solar-simulated radiation-induced suppression of human cutaneous immune responses. Am J Clin Nutr. 2013; 97 (3): 646–652.
37. McArdle F., Rhodes L.E., Parslew R., Jack C.I., Friedmann P.S., Jackson M.J. UVR-induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation. Free Radic Biol Med. 2002; 33 (10): 1355–1362.
38. Gueniche A., Philippe D., Bastien P., Blum S., Buyukpamukcu E., Castiel-Higounenc I. Probiotics for photoprotection. Dermatoendocrinol. 2009; 1 (5): 275–279.

39. Шарова А.А. Термостарение кожи — новая концепция развития инволюционных изменений. ИМК; 2012, 2: 104–107.
40. Graf R., Anzali S., Buenger J., Pfluecker F., Driller H. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. Clin Dermatol. 2008; 26 (4): 326–333.
41. Heinrich U., Garbe B., Tronnier H. In vivo assessment of Ectoin: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. Skin Pharmacol Physiol. 2007; 20 (4): 211–218.
42. Marini A., Reinelt K., Krutmann J., Bilstein A. Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial. Skin Pharmacol Physiol. 2014; 27 (2): 57–65.
43. Chen L., Hu J.Y., Wang S.Q. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. J Am Acad Dermatol. 2012; 67 (5): 1013–1024.
44. Dreher F., Denig N., Gabard B., Schwindt D.A., Maibach H.I. Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. Dermatology. 1999; 198 (1): 52–55.
45. D'Andrea G. Pycnogenol®: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? Fitoterapia. 2010; 81 (7): 724–736.
46. Oliff H.S., Blumenthal M. Scientific and clinical monograph for pycnogenol (http://abc.herbalgram.org/site/PageServer?pagename=Pycnogenol).
47. Rohdewald P. Clinical Pharmacology of Pycnogenol. Pharma Bio World. 2006; 5: 79–81.
48. Saliou C., Rimbach G., Moini H. et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. Free Radic Biol Med. 2001; 30 (2): 154–160.
49. Sime S., Reeve V.E. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol®. Photochem Photobiol. 2004; 79 (2): 193–198.
50. Marini A., Grether-Beck S., Jaenicke T. et al. Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in women. Skin Pharmacol Physiol. 2012; 25 (2): 86–92.
51. Tixier J.M., Godeau G., Robert A.M., Hornebeck W. Evidence by in vivo and in vitro studies that binding of Pycnogenol® to elastin affects its rate of degradation by elastases. Biochem Pharmacol. 1984; 33 (24): 3933–3939.
52. Segger D., Schonlau F. Supplementation with Evelle improves skin smoothness and elasticity in a double-blind, placebo-controlled study with 62 women. J Dermatolog Treat. 2004; 15 (4): 222–226.
53. Cho H.S., Lee M.H., Lee J.W. et al. Anti-wrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, Pycnogenol® and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007; 23 (5): 155–162.
54. Ni Z., Mu Y., Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. Phytother Res. 2002; 16 (6): 567–571.
55. Devaraj S., Vega-Lopez S., Kaul N., Schonlau F., Rohdewald P., Jialal I. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. Lipids. 2002; 37 (10): 931–934.
56. Sime S., Reeve V.E. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation n mice by topical Pycnogenol®. Photochem Photobiol. 2004; 79 (2): 193–198.
57. Hasova M., Crhak T., Safrankova B., Dvorakova J., Muthny T., Velebny V., Kubala L. Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human keratinocytes. Arch Dermatol Res. 2011; 303 (4): 277–284.
58. Borumand M., Sibilla S. Daily consumption of the collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces visible signs of aging. Clin Interv Aging. 2014; 9: 1747–1758.
59. Schwartz S.R. et al. Ingestion of biocell collagen®, a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. Clin Interv Aging. 2012; 7: 267–273.
60. Zhuang Y., Hou H., Zhao X., Zhang Z., Li B. Effects of collagen and collagen hydrolysate from jellyfish (Rhopilema esculentum) on mice skin photoaging induced by UV irradiation. J Food Sci. 2009; 74 (6): 183–188.
61. Distante F., Scalise F., Rona C., Bonfigli A., Fluhr J.W., Berardesca E. Oral fish cartilage polysaccharides in the treatment of photoageing: biophysical findings. Int J Cosmet Sci. 2002; 24 (2): 81–87.
62. Salbach J., Rachner T.D., Rauner M., Hempel U., Anderegg U., Franz S., Simon J.C., Hofbauer L.C. Regenerative potential of glycosaminoglycans for skin and bone. J Mol Med (Berl). 2012; 90 (6): 625–635.
63. Littarru G.P., Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. Mol Biotechnol. 2007; 37 (1): 31–37.
64. Yue Y., Zhou H., Liu G., Li Y., Yan Z., Duan M. The advantages of a novel CoQ10 delivery system in skin photoprotection. Int J Pharm. 2010; 392 (1–2): 57–63.
65. Muta-Takada K., Terada T., Yamanishi H., Ashida Y., Inomata S., Nishiyama T., Amano S. Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. Biofactors. 2009; 35 (5): 435–441.
66. Zhang M., Dang L., Guo F., Wang X., Zhao W., Zhao R. Coenzyme Q10 enhances dermal elastin expression, inhibits IL-1α production and melanin synthesis in vitro. Int J Cosmet Sci. 2012; 34 (3): 273–279.
67. Anstey A.V. Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene. Clin Exp Dermatol. 2002; 27 (3): 170–176.
68. Thiele J.J., Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. Mol Aspects Med. 2007; 28 (5–6): 646–667.
69. Eberlein-Konig B., Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. J Cosmet Dermatol. 2005; 4 (1): 4–9.
70. McArdle F., Rhodes L.E., Parslew R.A., Close G.L., Jack C.I., Friedmann P.S., Jackson M.J.. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. Am J Clin Nutr. 2004; 80 (5): 1270–1275.
71. Fang Y.Z., Yang S., Wu G. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. Nutrition. 2002; 18 (10): 872–879.
72. Williams J.D., Jacobson E.L., Kim H., Kim M., Jacobson M.K. Folate in skin cancer prevention. Subcell Biochem. 2012; 56: 181–97.
73. Fischer F., Achterberg V., Marz A., Puschmann S., Rahn C.D., Lutz V., Kruger A., Schwengler H., Jaspers S., Koop U., Blatt T., Wenck H., Gallinat S. Folic acid and creatine improve the firmness of human skin in vivo. J Cosmet Dermatol. 2011; 10 (1):15–23.
74. Di Cerbo A., Palmieri B., Rottigni V., Laurino C. Modificazioni Plasmatiche dei Parametri Biologici Riguardanti il Tessuto Elastico dopo Trattamento con Viscoderm® Pearls, Nutraceutico ad Attivita Anti-Aging. Acta Biomed. 2013; 84 (5): 12–19.
75. Di Cerbo A., Palmieri B., Rottigni V., Laurino C. Modificazioni Plasmatiche della Fibronectina in Corso di Trattamento con 45) VISCODERM®Pearls, Nutraceutico Finalizzato all'Anti-Aging Cutaneo. Acta Biomed. 2013; 84 (5): 3–11.
76. El-Domyati M., El-Ammawi T.S., Moawad O., El-Fakahany H., Medhat W., Mahoney M.G., Uitto J. Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation. Int J Dermatol. 2012; 51 (8): 913–919.
77. El-Samahy M., Fathy G., Samir N., Al-Hamad M. Clinical, histological, and immunohistochemical evaluation of facial skin remodeling induced by mesotherapy. J Egypt Wom Dermatol Soc. 2015; 12 (1): 55–62.
78. Tedeschi A, Lacarrubba F, Micali G. Mesotherapy with an Intradermal Hyaluronic Acid Formulation for Skin Rejuvenation: An Intrapatient, Placebo-Controlled, Long-Term Trial Using High-Frequency Ultrasound. Aesthetic Plast Surg. 2014 [PubMed].
79. Romagnoli M. Labbra ideali e dintorni: bioristrutturazione tridimensionale: Atti del Corso Itinerante «One Day» di Dermatologia Patologie del cavo orale e della regione periorale. International Society of Plastic Oncological and Aesthetic Dermatology: Milan, 2009.
80. Romagnoli M., Burlando M. Bioristrutturazione tridimensionale: dal riempimento della ruga alla terapia della ruga. Atti XXI Congresso Nazionale della Societa' Italiana di Medicina Estetica: Rome, 2010.
81. Coacci A. Studio clinic osservazionale di fase IV sullefficacia e sulla tollerabilita del dispositivo medico a base di acido ialuronico (Viscoderm®) nella biostimolazione cutanea. Rivista Italiana di Ostetricia e Ginecologia. 2008; 18 (http://www.mnlpublimed.com/public/0818A06.pdf).
82. 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. Dermatol Ther 2008; 21 (Suppl 3): 1–5.
83. Лозовик О.Л. Биореструктуризанты — препараты выбора в протоколах терапии кожи с признаками старения и фотоповреждения. ИМК. 2014; 3: 60–68.
84. Авантажиато А., Палмьери А., Каринчи Ф., Пасин М., Бертуччи Дж.Л. Биостимуляция и биоревитализация: влияние различных препаратов на фибробласты кожи человека. ИМК. 2015; 1: 60–66.