

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Борзых Ольга Борисовна

**Предикторы старения кожи и система комплексной коррекции
инволюционных изменений кожи**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Потекаев Николай Николаевич

Красноярск – 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1. Причины и механизмы возрастных изменений кожи.....	23
1.1.1. Этиологические факторы старения.....	24
1.1.1.1. Влияние хронического стресса на старение.....	26
1.1.1.2. Влияние хронического воспаления на старение.....	29
1.1.1.3. Влияние витамина D на старение.....	30
1.1.2. Клинические проявления биологического старения и фотостарения.....	31
1.1.3. Патогенетические механизмы внутреннего и внешнего старения.....	34
1.1.4. Преждевременное старение кожи.....	39
1.2. Внеклеточный матрикс кожи.....	43
1.2.1. Состав внеклеточного матрикса кожи.....	44
1.2.2. Участие внеклеточного матрикса кожи в регенерации.....	48
1.2.3. Изменение внеклеточного матрикса кожи при старении.....	53
1.2.4. Генетические аспекты внеклеточного матрикса кожи.....	55
1.3. Дисплазия соединительной ткани.....	57
1.3.1. Современные представления о дисплазии соединительной ткани, роль в старении кожи.....	57
1.3.2. Патогенез дисплазии соединительной ткани.....	60
1.3.3. Кожные проявления дисплазии соединительной ткани.....	63
1.3.4. Диагностика дисплазии соединительной ткани.....	64
1.4. Современные методы коррекции инволюционных изменений кожи.....	67
1.4.1. Общие принципы коррекции старения кожи.....	67
1.4.2. Патогенетические аспекты применения современных методик омоложения кожи.....	70
1.4.3. Клинические и патогенетические эффекты применения биоревитализантов и коллагеностимуляторов.....	73
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	79
2.1. Общая характеристика пациентов.....	79
2.2. Дизайн исследования.....	82

2.3. Оценка выраженности старения.....	89
2.4. Диагностика дисплазии соединительной ткани.....	91
2.5. Оценка воспринимаемого и биологического возраста.....	95
2.6. Биохимические исследования.....	96
2.7. Генетические методы исследования.....	98
2.8. Оценка психоэмоционального статуса пациента.....	100
2.9. Оценка клинической эффективности процедур.....	101
2.10. Ультразвуковая сонография.....	103
2.11. Гистологические методы исследования.....	104
2.12. Трансмиссионная электронная микроскопия.....	108
2.13. Статистические методы исследования.....	109

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ КОЖИ. ПРЕДИКТОРЫ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ.....111

3.1. Результаты расчета индекса инволюционных изменений кожи для определения преждевременного старения кожи.....	111
3.2. Результаты оценки образа жизни, анамнеза и сопутствующей соматической патологии у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи.....	118
3.3. Результаты клинической оценки признаков ДСТ у пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	120
3.4. Результаты физикального обследования пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	123
3.5. Результаты оценки регенерации кожи пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	126
3.6. Результаты оценки биологического возраста пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	130
3.7. Результаты оценки психоэмоционального статуса пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	133
3.9. Результаты оценки морфологической характеристики кожи	

пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение.....	135
3.10. Результаты биохимического анализа пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	142
3.11. Результаты генетического анализа пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи.....	145
3.12. Результаты расчета риска преждевременного старения кожи.....	148
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОРЕВИТАЛИЗАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ.....	151
4.1. Результаты оценки клинической эффективности применения изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи.....	151
4.2. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи.....	153
4.3. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи.....	155
4.4. Сравнительная оценка клинической эффективности применения комплексного препарата на основе ГК у пациентов с преждевременным старением кожи.....	158
4.5. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препаратом на основе коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи.....	161
4.6. Сравнительная клиническая эффективность применения биоревитализантов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи.....	164
4.7. Оценка психоэмоционального статуса пациентов после проведения эстетического лечения.....	170

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СОНОГРАФИИ КОЖИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	174
5.1. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим и преждевременным старением.....	174
5.2. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с физиологическим старением.....	176
5.3. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением.....	179
5.4. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения комплексного препарата на основе ГК у пациентов с преждевременным старением.....	182
5.5. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения препарата на основе коллагена у пациентов с преждевременным старением.....	185
5.6. Сравнительные результаты ультразвуковой сонографии при применении биоревитализантов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением.....	188
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ....	191
6.1. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением после применения изотонического раствора NaCl	191
6.2. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с физиологическим старением после применения нативной ГК.....	192
6.3. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным старением после применения нативной ГК	195
6.4. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным старением после применения комплексного препарата ГК...	196

6.5. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным старением после применения коллагена.....	198
6.6. Результаты поляризационной микроскопии кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением до и после проведенного лечения.....	199
6.7. Результаты электронной микроскопии кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением до и после проведенного лечения	203
ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭСТЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СТАРЕНИЕМ КОЖИ.....	209
7.1. Сравнительная клиническая эффективность применения биоревитализантов через 2 и 6 месяцев.....	209
7.2. Побочные эффекты и осложнения после косметологического и хирургического лечения пациентов с преждевременным старением кожи.....	215
7.3. Результаты длительного наблюдения за пациентами с высоким риском преждевременного старения кожи.....	221
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	224
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	244
ВЫВОДЫ.....	257
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	259
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	260
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	261
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	262

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследование и степень ее разработанности

На общее восприятие «благополучия» и «здоровья» человека оказывает огромное влияние здоровье и внешнее состояние кожи. Кожа является самым большим видимым органом человека, и именно она является видимым показателем возраста и здоровья человека. Состояние кожи может влиять на самовосприятие, эмоциональный фон индивида, качество жизни и взаимоотношение с окружающими людьми. Все эти факторы делают актуальными вопросы поиска стратегий по борьбе со старением, в том числе кожи. Для сохранения функциональности и структурной стабильности кожи требуется сохранение механических свойств эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки. Механические свойства, в свою очередь зависят от сохранения толщины кожи, целостности коллагеновых волокон и всего внеклеточного матрикса кожи, состояния водно-липидного барьера кожи, и в целом, репаративной способности клеток кожи [105, 118, 144, 317, 319, 321.].

Старение – неизбежный, запрограммированный процесс, который начинается с момента рождения. При старении кожи происходит сложный, многопричинный процесс при котором происходит потеря клеточного и тканевого гомеостаза, иммунной защиты кожи (в том числе и предотвращающей дальнейшее старение). При старении также происходит нарушение репарации ДНК, нарушение трансляции, повышенное окисление белковых молекул, в том числе и свободными радикалами, и другие процессы. Все процессы приводят к нарушению функции отдельных клеточных и внеклеточных элементов кожи, и потери функций кожи в целом [105, 200, 204, 310, 317, 343].

Старение в «обычном» темпе является физиологическим, а потеря физиологических функций, опережающих календарный возраст является преждевременным. Прогерия – во много раз ускоренное старение, является редким генетическим дефектом, основой которого является быстрая прогрессирующая потеря функций всех органов, в том числе и кожи. Но многие авторы указывают на

преждевременное старение не только в концепции моногенных заболеваний. В таких случаях важно определить факторы, способствующие преждевременному старению. Данные факторы могут стать предикторами, по которым возможно отнести пациента в группу высокого риска, и назначить ему персонализированное эстетическое лечение [4, 30, 77, 83, 85, 86, 87, 92, 120, 147, 200, 241, 273, 277, 309, 311, 316, 379].

В настоящее время наиболее хорошо описана тактика диагностики преждевременного старения организма, на основе определения биологического возраста человека. Данный показатель отражает функциональное состояние внутренних систем организма, что может влиять на длительность и качество последующей жизни человека [4, 287]. К признакам преждевременного старения кожи разные авторы относят сухость кожи, гиперпигментацию, телеангиоэктазии, а также наличие «эстетических маркеров» преждевременного старения в нижней трети лица [12, 54, 371]. В работе были уточнены параметры инволюционных изменений кожи, которые необходимо учитывать при диагностике преждевременного старения кожи.

Старение одновременно происходит в результате действия внутренних и внешних факторов. В зависимости от преобладающих факторов выделяют внешнее и внутреннее старение кожи. Клинически два варианта отличаются между собой: истончение кожи, с постепенной атрофией кожи, появлением мелких морщин, усугублением сухости кожи характерно для внутреннего старения. При внешнем старении характерен текстурированный вид кожи, очаги гиперпигментации, телеангиоэктазии, грубые морщины с потерей эластичности и тонуса кожи [120, 221, 273, 277, 316, 379]. Внешние факторы часто называют факторами преждевременного старения кожи. Однако в работе было показано, что, исключив пациентов с выраженным фотостарением, в выборке остаются пациенты, имеющие признаки преждевременного старения кожи, которое обусловлено другими факторами.

Известно большое количество внешних и внутренних факторов, влияющих на старение кожи. Эти факторы могут быть модифицируемыми (которые можно

изменить – снизив их влияние на старение) и не модифицируемыми. Среди модифицируемых факторов достаточно широко обсуждается роль витаминов, особенно витамина D, в старении кожи и роль нутриентов, что определяет актуальность проведенного исследования в аспекте влияния данных факторов на старение кожи [120, 137, 171, 204, 273, 317, 381].

Среди не модифицируемых факторов наибольший интерес в настоящее время прикован к генетическим факторам. Однозначно, наследственность играет большую роль в состоянии и функционировании разных органов, в том числе и кожи. Проводится огромное количество работ на поиск генов-кандидатов преждевременного старения и «генов-долголетия». Однако необходимо понимать, что существует огромное количество генов, участвующих в строении и функционировании кожи и мягких тканей лица, еще больше мутаций у каждого гена, которые выявляются все больше и больше новыми исследованиями. Кроме того, существуют эпигенетические механизмы, регулирующие работу генов [13, 82, 112, 187, 213, 266, 352]. Поэтому однозначно поиск генов-кандидатов является перспективным направлением, это имеет в большей степени скрининговую роль. При наличии определенных мутаций пациента можно отнести лишь в группу высокого или низкого риска. В реальной практике наибольшее значение имеют клинические предикторы – которые возможно диагностировать у конкретного пациента на приеме врача косметолога и дерматолога.

Одним из предикторов преждевременного старения некоторые авторы называют дисплазию соединительной ткани [32]. Долгое время в поле внимания были лишь моногенные (наследственные) дисплазии соединительной ткани, среди которых наиболее известными являются синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана, несовершенный остеогенез. Ведется поиск генетических дефектов, приводящих к данным заболеваниям. Но распространённость наследственных дисплазий соединительной ткани достаточно низкая, при этом симптомы проявляются рано и ярко и, как правило, такие пациенты наблюдаются у врачей разного профиля с тяжелой соматической патологией. На приеме у врачей дерматологов и косметологов вряд ли встретится пациент с не диагностированной

наследственной дисплазией соединительной ткани. В последние годы в России наибольший интерес вызывают дисплазии соединительной ткани без моногенной этиологии, в основе которых лежит множество внутренних и внешних факторов (мультифакториальные). Такие патологии имеют большую распространенность, более позднюю манифестацию клинических симптомов, менее яркое течение. Частота такой патологии по данным разных авторов может быть от 20 до 80% [16, 18, 27, 30, 58, 74, 96, 193, 210, 215, 227, 244, 256, 370]. В связи с высокой актуальностью была проведена оценка распространенности дисплазии соединительной ткани у пациентов с преждевременным старением кожи.

Эстетическая коррекция лица должна проводиться с учетом патогенетических процессов, которые происходят при старении. Проявление старения лица может быть связано с изменением мышц, действием гравитации, перераспределением поверхностных и глубоких жировых пакетов, поэтому существует множество методов для эстетической коррекции лица. Глобально можно выделить системные, хирургические и косметологические методы.

Системная эстетическая коррекция предполагает прием витаминно-минеральных комплексов, антиоксидантов, нутриентов, гормонозаместительную терапию и другие методы [95, 119, 130, 159, 174, 189, 197, 216, 300, 249, 332, 367]. Однако все эти методы обязательно должны быть под контролем лечащих врачей, так как бесконтрольное применение пациентами вышеперечисленных препаратов может иметь негативные последствия [245]. Так в работе был показан негативный пример бесконтрольного применения витамина D.

Хирургические методы являются радикальными в решении проблем старения лица. Они, как правило, более результативны, но и имеют большую реабилитацию, большой риск осложнений и нежелательных явлений. Наряду с другими нежелательными явлениями стоит отметить нарушение рубцевания. Пациенты, обратившиеся за эстетической коррекцией, как правило, эмоционально негативно воспринимают факт наличия визуально заметного рубца. Существуют пациенты, со сниженной скоростью регенерации тканей. Когда такие пациенты обращаются за хирургической коррекцией, на этапе реабилитации они могут

крайне негативно относиться к длительному заживлению послеоперационных ран. В таком случае, с одной стороны, необходима тактика ведения пациентов после оперативного вмешательства. С другой стороны, необходимо раннее выявление пациентов высокого риска нарушения регенерации, для формирования адекватных ожиданий и назначения персонализированной программы эстетической коррекции. В настоящее время в пластической хирургии обследование включает лишь стандартные лабораторные анализы, необходимые перед любыми хирургическими вмешательствами и анестезией. В том числе в биохимическом анализе крови определяется общий белок, для диагностирования возможного дефицита. В работе было включено определение сывороточного общего белка для выяснения информативности данного показателя в качестве возможного предиктора преждевременного старения кожи и нарушения регенерации ран. Данное обстоятельство определяет актуальность нашего исследования, направленного в том числе, и на изучение особенностей регенерации у разных пациентов [321, 325, 379].

Более широко распространенными в настоящее время являются терапевтические методики эстетической коррекции лица. Это связано с меньшей травматичностью и меньшим реабилитационным периодом у таких методик, меньшим страхом пациентов перед процедурами. Учитывая, что патогенетически старению подвержены все слои мягких тканей лица, то и методики, используемые в эстетической медицине, должны быть направлены на все слои мягких тканей лица. Все пациенты «стареют» по-разному, поэтому для каждого необходим индивидуальный подход. Зная особенности старения разных пациентов, врач может составлять превентивный план эстетической коррекции. С другой стороны, при выполнении эстетических процедур возможны нежелательные явления и осложнения. Существуют 3 группы причин таких явлений: причины, связанные с препаратом; причины, связанные с врачом; причины, связанные с пациентом. Таким образом поиск ответов на вопросы по персонализированному подходу, выявлению пациентов высокого риска нежелательных явлений и осложнений, было

одной из задач исследования [95, 119, 130, 159, 174, 189, 197, 216, 300, 249, 332, 367].

В настоящее время для коррекции инволюционных изменений кожи применяется большое количество разных инъекционных методик: мезотерапия, биоревитализация, коллагеностимуляция, инъекции обогащенной плазмы и другие. Также в рамках одной методики (например, биоревитализации) существует множество препаратов с одинаковыми показаниями. Тем не менее в исследовании было показано, что клиническая эффективность у разных пациентов одного и того же препарата может быть разной. Одной из наиболее распространенных методик для коррекции инволюционных изменений кожи является биоревитализация. Патогенетическая основа действия препаратов для биоревитализации на основе нативной гиалуроновой кислоты – создание условий для работы фибробластов. Данные условия создаются за счет создания микрооружения во внеклеточном матриксе, сигналы от которого поступают к фибробластам за счет специфических рецепторов на их поверхности. В препараты для биоревитализации с нативной гиалуроновой кислотой могут быть добавлены различные компоненты для усиления действия препарата. В частности, добавление пептидов ведет к повышению сигналинга для синтетической и пролиферативной активности фибробластов; аминокислот – для восполнения возможного нутриентного дефицита внутри кожи; витаминов и минералов – для улучшения качества и эффективности протекающих биохимических процессов; антиоксидантов – для уменьшения пагубного действия свободных радикалов [124, 218, 321].

Однако известно, что в коже с выраженными признаками старения может быть так называемый «стареющий» морфотип фибробластов. Такие фибробласты имеют менее вытянутую форму, меньшие размеры и сниженную пролиферативную и синтетическую активность. Такой фенотип фибробластов появляется в коже с инволюционными изменениями – когда часть коллагеновых волокон разрушена и фрагментирована, таким образом снижается число контактов фибробластов с коллагеновыми волокнами и они меньше натягиваются. Также, одна из теорий старения предполагает наличие нарушения транспорта субстратов в «стареющем»

фенотипе фибробластов и/или фибробласты вырабатывают меньше энергии. Применение препаратов с аминокислотами, витаминами, микроэлементами повышает биодоступность субстратов и энергии для фибробластов. Также в экспериментах было показано, что фибробласты способны восстанавливать свой молодой фенотип при изменении состояния внеклеточного матрикса. Это является патогенетической основой внутрикожного применения коллагена. Фибриллярный белок коллаген способен восстанавливать свою трехмерную структуру при внутрикожном введении и встраиваться во внеклеточный матрикс кожи. В результате фибробласты получают дополнительные точки для их прикрепления, что дает их растяжение и повышение пролиферативной и синтетической активности [97, 106, 205, 224, 353, 364].

Таким образом перед проведением эстетической коррекции необходим персонализированный выбор препаратов [52]. Персонализированный выбор препаратов строится на диагностике инволюционных изменений кожи и изучении предикторов преждевременного старения кожи. Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель

Разработать и научно обосновать комплексный подход к ведению пациентов с инволюционными изменениями с учетом клинико-генетических предикторов преждевременного старения кожи.

Задачи

1. На основании комплексного анализа возрастных изменений кожи разработать индекс инволюционных изменений кожи женщин в возрасте 35–45 лет для диагностики темпа старения пациентов.

2. Установить предикторы преждевременного старения и разработать принцип выделения групп риска преждевременного старения кожи у женщин в возрасте 35–45 лет.

3. Изучить у лиц с преждевременным и физиологическим типами старения кожи морфологические особенности строения кожи, реакцию кожи на травму (биопсия кожи) и особенности течения послеоперационного периода (репаративные свойства кожи).

4. Оценить психоэмоциональный статус и реакцию пациенток с преждевременным и физиологическим типами старения кожи на проведение эстетических процедур.

5. Изучить особенности биохимического состава крови (витамин D, общий белок, свободный гидроксипролин), а также частоту носительства однонуклеотидных вариаций генов *COL1A1*, *TNF*, *IL6*, *HTR2A* у женщин 35–45 лет, с физиологическим и преждевременным старением кожи лица.

6. Изучить реакцию кожи на внутрикожное введение изотонического раствора NaCl и нативной гиалуроновой кислоты у женщин 35–45 лет с физиологическим и преждевременным старением кожи, а также сравнить реакцию кожи на внутрикожное введение нативной гиалуроновой кислоты, комплексного препарата с гиалуроновой кислотой и препарата коллагена у женщин 35–45 лет с преждевременным старением кожи.

7. Разработать систему персонализированного подхода к ведению женщин 35–45 лет с инволюционными изменениями кожи.

Научная новизна

В результате проведенного исследования впервые разработан комплексный подход к ведению пациентов с преждевременными инволюционными изменениями кожи, позволяющий персонализировано проводить косметологическую коррекцию возрастных изменений кожи.

На основании систематизированного комплексного анализа возрастных изменений лица обоснован и разработан индекс инволюционных изменений лица, который может быть использован для диагностики преждевременного старения кожи женщин в возрасте 35–45 лет. Данный индекс может быть применен только к пациентам, не имеющим в анамнезе косметологических и хирургических

вмешательств, влияющих на выраженность инволюционных изменений лица. Разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Оценка риска преждевременного старения кожи», учитывающая пациентов, имеющих в анамнезе эстетическую коррекцию и не имеющих.

Установлено, что предикторами преждевременного старения могут быть: дисплазия соединительной ткани и её отдельные фенотипические проявления; соматическая патология (варикозная болезнь, грыжи позвоночника и опущения органов, расстройство вегетативной нервной системы, склонность к простудным заболеваниям); характерный тип инволюционных изменений мягких тканей лица (усталый морфотип старения, тонкая, тусклая, гиперрастяжимая кожа с отечностью всего лица и/или только в периорбитальной области). На основании систематизированного комплексного анализа предикторов выделены группы риска преждевременного старения, которые можно использовать в случае, если невозможно применить индекс инволюционных изменений лица (наличие в анамнезе косметологических и хирургических вмешательств, способных повлиять на индекс).

Доказано, что препараты нативной гиалуроновой кислоты (ГК) имеют низкую клиническую эффективность (сравнимую с клинической эффективностью изотонического раствора NaCl) в группе пациентов с преждевременным старением кожи при высокой клинической эффективности в группе с физиологическим старением.

Установлено, что комплексный препарат на основе ГК и препарат на основе коллагена имеют высокий клинический эффект в группе пациентов с преждевременным старением кожи.

Результатами настоящего исследования доказано, что пациенты с преждевременным старением кожи имеют высокий риск нежелательных явлений после агрессивных эстетических процедур и вмешательств на коже лица (биопсия): нарушение заживления раны и нарушение рубцевания, снижение регенерации и склонность к петехиям.

Установлено, что пациенты, с преждевременным старением кожи имеют более высокий балл по шкале тревоги и депрессии, так же, как и пациенты с дисплазией соединительной ткани. Также установлено, что пациенты, имеющие

субклиническую и клиническую тревогу и депрессию, чаще занижают оценку клинической эффективности процедур (вне зависимости от темпа старения кожи). Выявление гомозиготной рецессивной мутации гена *HTR2A*, отвечающего за синтез серотониновых рецепторов, может быть использовано для скрининга пациентов с высоким риском психоэмоциональных нарушения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в расширении представлений об этиологических и патогенетических механизмах формирования инволюционных изменений кожи, о факторах, способствующих развитию преждевременного старения кожи, о механизмах действия нативной ГК, комплексного препарата с ГК и препарата коллагена.

В работе дано обоснование персонализированного подхода к ведению пациентов с инволюционными изменениями кожи, заключающегося в предварительной оценке предикторов преждевременного старения, оценке выраженности возрастных изменений при помощи индекса инволюционных изменений, и дифференцированном выборе препаратов для эстетической коррекции, а также оценке психоэмоционального статуса пациентов, для раннего выявления пациентов с высоким риском нарушения комплаентности.

Для практического здравоохранения разработана система комплексного подхода к ведению пациентов с преждевременным старением, позволяющая существенно повысить эффективность проводимой терапии. Также данная система позволяет спрогнозировать высокие риски снижения регенерации и нарушения рубцевания у пациентов, которым планируются агрессивные косметологические и хирургические вмешательства. Данная система достаточно проста в применении, не требует приобретения дорогостоящего оборудования и может быть рекомендована для широкого применения в различных лечебно-профилактических учреждениях дерматологического и косметологического профиля.

Методология и методы исследования

В ходе настоящего исследования был использован широкий клинико-диагностический комплекс исследований, включающий субъективные и объективные методы диагностики состояния кожи.

Клинико-диагностический комплекс включал осмотр, пальпацию, оценку возрастных изменений лица по валидированным фотографическим шкалам, проведение проб на эластичность и тонус кожи. Также всем пациентам проводились тесты для определения биологического возраста, диагностировались фенотипические признаки дисплазии, проводились биохимические и генетические анализы, оценка психоэмоционального состояния по шкалам HADS, SIBID, ASI-R. Для оценки клинического результата использовались валидированные (GAIS, PAIS) и не валидированные шкалы, фотодокументирование, ультразвуковая сонография, гистологическое исследование и электронная микроскопия биоптата до и после проведения процедур.

Используемая методология и методы диссертационного исследования позволили определить предикторы преждевременного старения кожи, а также подбирать персонализированную эстетическую коррекцию инволюционных изменений кожи пациентов. На основании динамического комплексного обследования пациентов показана целесообразность предварительной диагностики преждевременного старения кожи с последующим дифференцированным выбором методов коррекции.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан индекс инволюционных изменений кожи, который позволяет проводить диагностику преждевременного старения кожи у женщин 35–45 лет, не имеющих в анамнезе косметологических и хирургических вмешательств, способных повлиять на индекс.

2. Пациентки с преждевременным старением кожи имеют повышенный риск нарушения регенерации и рубцевания кожи, склонны к образованию петехий (при незаметных травмах) за счет нарушения функционирования внеклеточного

матрикса, что требует особого подхода к их ведению при агрессивных косметологических и хирургических вмешательствах.

3. Оценка индикаторов преждевременного старения позволяет отнести пациентку в группу высокого риска преждевременного старения кожи в тех случаях, когда невозможно применить индекс инволюционных изменений (пациенты, имеющие косметологические и хирургические вмешательства в анамнезе, влияющие на индекс инволюционных изменений).

4. Препараты на основе нативной гиалуроновой кислоты имеют низкую клиническую эффективность (сравнимую с эффективностью изотонического раствора NaCl) у пациенток с преждевременным старением кожи при сохранении высокой клинической эффективности у пациенток с физиологическим старением.

5. Комплексный препарат на основе гиалуроновой кислоты и препарат коллагена имеют высокую клиническую эффективность в группе пациенток с преждевременным старением кожи (достоверно выше клинической эффективности изотонического раствора NaCl и нативной гиалуроновой кислоты).

6. Нарушение психоэмоционального статуса пациенток связано с высоким риском сниженной оценки результата косметологической коррекции и может нарушать их комплаентность при наблюдении.

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические положения диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии имени проф. В.И. Прохоренкова с курсом косметологии и ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (справка о внедрении от 14.09.2023), кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (справка о внедрении от 06.10.2023).

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» (справка о внедрении от 15.05.2023), поликлинического отделения клиники пластической хирургии и косметологии

«Доктор Альбрехт» (Воронеж) (справка о внедрении от 21.02.2023), отделения косметологии «Клиники Данищука» (Москва) (справка о внедрении от 10.04.2023), клиники «Линлайн» (Екатеринбург) (справка о внедрении от 17.04.2023).

Результаты работы были представлены в докладах на Российских и Международных конференциях и семинарах для работников здравоохранения. По материалам диссертации разработаны методические рекомендации для врачей дерматологов, косметологов и пластических хирургов «Ведение пациентов с преждевременным старением кожи в эстетической медицине».

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной научной литературы. Автором разработан дизайн проведенного диссертационного исследования, поставлена цель и определены задачи исследования. Исследование включало 3 этапа: скрининговый, лабораторный и клинический. На первом этапе автором проводилась оценка степени выраженности инволюционных изменений кожи лица, сбор анамнеза, анкетирование и осмотр пациенток с целью выявления признаков дисплазии соединительной ткани, тесты для определения биологического возраста, ультразвуковое сканирование кожи. На втором этапе автором проводился забор крови для проведения биохимических и генетических исследований. Автором был проведен биохимический анализ крови на общий белок и иммуноферментный анализ для определения концентрации витамина D и гидроксипролина в сыворотке. Автором проанализированы результаты генотипирования.

На третьем этапе автором проводились процедуры эстетической коррекции инволюционных изменений кожи: внутридермальное введение изотонического раствора NaCl, препарата на основе нативной ГК, комплексного препарата на основе ГК и коллагена, проводилось фотодокументирование пациентов и анкетирование пациентов. Автором проводилась ультразвуковая сонография до и после курса процедур, осуществлялось взятие биопсии кожи в заушной области с последующей фиксацией кусочков кожи для проведения гистологического исследования и электронной микроскопии.

После проведения исследования автором проведен анализ заполненных шкал и опросников пациентов, анализ результатов клинических и специальных методов обследования (в том числе ультразвуковой сонографии, гистологического исследования и электронной микроскопии). Выполнена статистическая обработка результатов с помощью пакета программ для медицинских исследований. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации по применению разработанных методик. Осуществлено внедрение разработанных методик и результатов исследования в клиническую практику.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждается применением в диссертационной работе апробированного научно-методического подхода, обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и проведенных расчетов, а также аналитическими (статистическими) методами описания полученных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 25 российских и международных конференциях и конгрессах: VIII Национальный конгресс «Пластическая хирургия. Эстетическая медицина и косметология».- г.Москва.- 5-7 декабря 2019г.;XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов.- г.Москва. - 10-11 марта 2020г.; Aasurgery. Live demo. Full Face 2020.- г. Санкт-Петербург. - 28-30 октября 2020г.; IX Национальный конгресс «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». - г.Москва. - 10-12 декабря 2020г.; V Европейский конгресс по эстетической и лазерной медицине (ECALM).- г.Москва. - 3-4 марта 2020г.; XIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов (IFDC). - г.Москва. - 11-13 марта 2020г.; Aasurgery. Акцент на губы. - Санкт-Петербург. - 09-11 апреля 2021г.;III Международный конгресс Health Age. Активное долголетие. - г.Москва. - 28-29 мая 2021г.; Vegas cosmetic surgery and aesthetic dermatology. Las Vegas. – 9-11 июня 2021 г.; X Международный курс-тренинг для косметологов (IECTC). - г.Санкт-Петербург. - 11-14 июня 2021г.; II Международный конгресс Мультидисциплинарная эстетическая медицина. - г.Санкт-Петербург. - 16-18 июня

2021г.; Конгресс по нежелательным явлениям в эстетической косметологии (АЕС).- г.Санкт-Петербург. - 4-5 сентября 2021г.; IV Балтийский конгресс по пластической хирургии и косметологии. - г.Калининград. - 10-11 сентября 2021г.; Первая междисциплинарная научно-практическая конференция Эстетическая медицина: взгляд пластического хирурга, аллерголога-иммунолога, косметолога. - г.Москва. - 30 сентября 2021г.; 11 Межрегиональный форум дерматовенерологов и косметологов. - г.Москва. - 5-6 октября 2021г.; Юбилейный X Национальный конгресс с международным участием Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология. - г.Москва. – 12-14 декабря 2021г.; VI Европейский конгресс по эстетической и лазерной медицине (ЕСALM) 2022. - г.Москва. – 2-3 марта 2022г.; 15 Международный форум дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики». - г.Москва. - 16-17 марта 2022г.; III Международная научная конференция РУДН «Современные тенденции исследования в области пластической хирургии и эстетической медицины». - г.Москва. – 7-9 апреля 2022г.; XI Международный курс-тренинг для косметологов (IECTC). - г.Москва.- 27-29 мая 2022г.; Конгресс по нежелательным явлениям в эстетической косметологии (АЕС). - г.Санкт-Петербург.- 3-4 сентября 2022г.; 12 Всероссийский Форум Национального альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». - г.Москва. - 17-18 октября 2022г.; XI Национальный конгресс имени Н.О. Миланова «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология». - г.Москва. – 29 ноября-1 декабря 2022г.; 16 Всероссийский съезд Национального альянса дерматовенерологов и косметологов. – г. Москва. – 14-16 марта 2023г.; XII Международный курс-тренинг для косметологов (IECTC). - г.Москва.- 19-21 мая 2023г.

Апробация результатов диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Инфекционные болезни. Фтизиатрия. Дерматовенерология» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России 20.06.2023, протокол №03/23.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано: 23 печатных работы в журналах, рекомендуемых ВАК, РУДН и индексируемых международными базами цитирования и RSCI, из них 15 в изданиях из списка журналов ВАК с импакт-фактором выше 0,1 и из категории К1, К2 и индексируемых международными базами цитирования и RSCI; 25 публикаций в иных изданиях; 1 методические рекомендации. Получены 3 патента на изобретение и 1 свидетельство о государственной регистрации на программу для ЭВМ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология, а именно пунктам 2, 3, 4, 5, 7, 8.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 301 странице машинописного текста. Содержит введение, обзор литературы, пять глав результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Работа иллюстрирована 73 таблицами, 91 рисунком и 25 фотоснимками. Список литературы включает 381 источника (70 отечественных и 311 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Причины и механизмы возрастных изменений кожи

Старение – генетически детерминированный процесс, в результате которого все органы, в том числе и кожа, снижают свою функциональную активность и работоспособность [317]. При этом в органах и тканях, в результате взаимодействия различных биологических, физических и биохимических процессов, происходит кумулятивное повреждение молекул и клеточных функций [115].

Кожа в большей степени подвержена действию внешних и внутренних факторов, так как является защитным барьером между внутренними органами и окружающей средой [171]. Поэтому первые возрастные изменения визуально заметны именно на коже [126]. При старении происходит нарушение механической функции дермы. Характерные изменения в дерме: повышение жесткости и снижение эластичности (способности восстанавливать форму после растяжения). Основными клиническими проявлениями старения кожи являются мелкие морщины, снижение эластичности и повышенная растяжимость [319]. В результате старения кожи происходят не только внешние изменения, но и нарушение функциональной и анатомической целостности кожи, в результате чего нарушаются различные функции кожи [310, 343]:

- Механическая (кожа становится более тонкой, жесткой, менее натянутой и менее гибкой);
- Иммунологическая (нарушение функционирования иммунокомпетентных клеток, с нарушением иммунологической защиты);
- Защитная (снижение выработки липидов и потеря воды приводят к нарушению водно-липидного барьера, увеличивается частота ксероза, зуда кожи, раздражения кожи у пожилых);
- Функция поддержания внешнего вида (появление морщин, пятен и дряблости кожи).

подавляющее большинство современных методик, используемых в эстетической медицине, направлено на повышение жесткости дермы, в том числе

за счет создания фиброза. Однако при старении, повышается жесткость коллагенового каркаса и в этом заключается противоречие общей тактике, используемой в эстетической медицине [60].

1.1.1. Этиологические факторы старения

Современные представления о старении выделяют две основных теории старения: внутреннее (эндогенное) и внешнее (экзогенное). Внутреннее старение, по-другому называется биологическое старение, генетически детерминировано, тогда как на внешнее старение оказывают влияние факторы окружающей среды. В результате биологического старения кожи происходит клеточное старение дермы. Стареющие (сенильные клетки) имеют замедленный рост и снижение пролиферативной способности. В сенильных фибробластах отмечено увеличение фазы покоя (G0/G1) и уменьшение фазы синтеза и пролиферации (S и G2/M) [204]. В последние годы открыты мессенджеры для межклеточной коммуникации (внеклеточные везикулы), участвующие в регуляции различных биологических процессов. Внеклеточные везикулы — это фосфолипидные двухслойные структуры, которые доставляют биологически активные грузы (такие как нуклеиновые кислоты, липиды, белки). Они участвуют в том числе в иммунной регуляции, росте и дифференцировке клеток. При старении происходит изменение биогенеза внеклеточных везикул и влияние на этот процесс является перспективным с точки зрения диагностики возрастных изменений и таргетного воздействия на старение кожи [171].

В настоящее время существуют разные теории биологического старения, к основным относятся [137, 173, 273, 317, 381]:

- клеточная теория (возрастное укорочения теломер, с достижением предела деления клетки);
- теория хронического возраст зависимого воспаления (накопление провоспалительных цитокинов в тканях и органах, накопление активных форм кислорода (АФК));

- окислительно-воспалительная теория (нарушение функционирования митохондрий, в результате чего митохондриальный окислительный стресс нарушает работу регуляторных систем);
- генетическая теория (нарушение регуляции генов, участвующих в старении).

Генетическая теория в настоящее время является наиболее бурно развивающейся. В результате многочисленных исследований выявляются гены и эпигенетические факторы, участвующие в старении, таким образом определяются «гены молодости» [82, 213, 266]. В последнее время в исследованиях наиболее часто упоминаются гены, отвечающие за экспрессию сиртуинов. При нарушении функции сиртуинов может быть нарушение регуляции репарации ДНК и пролиферации клеток, что может приводить к ускоренному старению фибробластов [112]. Несмотря на выявление достаточно большого количества генов, связанных со старением, основного «гена-переключателя» так и не идентифицировано. Другие исследования направлены на выявление белков, участвующих в старении кожи (протеомные анализы) [352].

Как правило проявления внутреннего старения усиливаются внешними факторами. Экзогенные факторы могут негативно влиять на мутации ДНК, вызывать окислительный стресс в коже, нарушать микроциркулярную систему кожи, способствовать нарушению заживления, повреждать кератиноциты и фибробласты, повышать выделение металлопротеаз, и снижать экспрессию проколлагена [187].

Основные экзогенные факторы, влияющие на старение кожи [221, 273]:

- солнечное излучение (УФ-лучи, видимый спектр и инфракрасное излучение);
- загрязнение атмосферы и окружающей среды;
- табачный дым.

Дополнительные экзогенные факторы, воздействующие на старение кожи [120, 182, 277, 316]:

- факторы образа жизни (эмоциональный стресс, нарушение сна, гиподинамия, особенности диеты (дефицит нутриентов), социально-экономический фактор и прочие);

- метаболические изменения в организме (диабет, хронические воспалительные заболевания);
- накопление конечных продуктов гликирования при сахарном диабете, избытке поступлении простых углеводов, а также при снижении работы антигликационной системы (это способствует окислению и нарушению процессов восстановления тканей, повреждению коллагена I и IV типов). В результате происходит снижение гибкости и увеличение жесткости кожи, нарушение механической функции кожи, снижение способности к заживлению раны;
- нарушение гормонального фона – менопауза (по данным одних авторов относится к факторам биологического старения, по данным других авторов относится к экзогенным факторам).

1.1.1.1. Влияние хронического стресса на старение

Психологический стресс достаточно часто упоминается, как фактор старения кожи, а также как фактор возникновения различных кожных заболеваний. Психологический стресс возникает, когда индивид чувствует, что умственное, физическое или эмоциональное давление над ним превышает его адаптационные возможности. В ответ организм выделяет гормоны стресса, задача которых адаптировать организм к стрессу за счет широкого спектра физиологических и поведенческих изменений [120]. Основные теории старения признают, что старение является результатом дисбаланса между факторами стресса и механизмами буферизации стресса, в результате происходит потеря компенсаторного резерва и накопление не возобновляемых повреждений [87]. Нарушение адаптации к психологическому стрессу может быть разной этиологии, в том числе и генетической. Так одной из причин дезадаптации и развития различных обсессивно-компульсивных расстройств является мутация в гене, кодирующем рецепторы серотонина (*HTR2A*) [98].

Кожа и ее придатки являются и локальными источниками ключевых медиаторов стресса, и мишенью для стрессовых реакций [379]. Воздействие ключевых медиаторов стресса вызывает различные иммунные и воспалительные

реакции в коже. К основным гормонам стресса относятся: кортикотропин-рилизинг-гормон, глюкокортикоиды и адреналин. Основным гормоном стресса является кортизол, регулирующий широкий спектр стрессовых реакций. Кортизол связывается с рецептором глюкокортикоидов, который в свою очередь отделяется от комплекса, связывающего белок теплового шока, перемещается в ядро и влияет на экспрессию различных генов: активирующий белок (AP-1), ядерный фактор-кВ (NF-кВ). Последний является хорошо известным регулятором тканевого гомеостаза и в последнее время подчеркивается его роль в старении кожи [112].

Стресс может приводить к трансэпидермальной потере воды и нарушению барьерной функции, что может привести к шелушению и формированию морщин. Так в одном из исследований бессонницы было отмечено, что стресс может ухудшать пролиферацию и дифференцировку эпидермиса, уменьшать размер и плотность корнеодесмосом, а также синтез липидов и выработку пластинчатого тела [248]. Согласно другим исследованиям, стресс вызывал задержку восстановления барьерной функции, повышал уровень кортизола в плазме и активировал несколько факторов воспаления и иммунитета (такие как ИЛ1 β , ИЛ-10, фактор некроза опухолей- α (ФНО α) и циркулирующие клетки-киллеры [330]. Также воспринимаемый стресс и повышенный уровень кортизола являются основными факторами задержки заживления хронических ран при тревоге и депрессии [230, 278].

Исследование Romana-Souza B, Otranto M, Almeida T F, Porto L C, Monte-Alto-Costa A., 2011, показало, что адреналин также уменьшает миграцию фибробластов и секрецию MMP2 *in vitro*, что также уменьшает отложение коллагена фибробластами [331]. Повышение адреналина нарушает воспалительные реакции и процессы в заживающей ране: повышается уровень ИЛ6, нарушается миграция нейтрофилов, а также сужаются периферические сосуды, что ограничивает поступление кислорода в место ранения [208].

При кратковременном стрессе действие всех нейромедиаторов жестко регулируется с помощью механизмов обратной связи. Также при остром стрессе может происходить перераспределение лимфоцитов из крови в кожу, что приводит

к повышению кожного иммунитета и успешной адаптации к стрессу, а также происходит подавление АФК [153]. В отличие от острого стресса хронический обычно подавляет иммунозащиту, повышает восприимчивость к инфекциям и усугубляет некоторые аллергические и воспалительные заболевания [329]. Это происходит вследствие так называемого «привыкания» к стрессу, нарушая взаимосвязь пути стрессового воздействия, а также повышает чувствительность реактивности к новым стимулам. Старение также оказывает негативное влияние на систему обратной связи [196].

Эндогенные глюкокортикоиды могут оказывать негативное влияние на внеклеточный матрикс кожи (включая коллаген I и III типов, протеогликаны и эластин) [155]. Примером воздействия хронического стресса является нарушение качества и количества сна, что может иметь негативное влияние на старение кожи. Так у людей с хроническим недосыпанием были обнаружены признаки ускоренного старения: морщины, гиперпигментация, снижение эластичности, сниженное восстановление после разрушения кожного барьера [153]. Нарушение сна способствует психическому стрессу из-за повышения уровня циркулирующих воспалительных цитокинов.

Повышение кортикоидов, возникающее при хроническом стрессе, может усиливать повреждение ДНК, препятствуя репарации ДНК, изменяя транскрипционную регуляцию клеточного цикла. Хроническая стимуляция катехоламинами приводит к деградации p53 и накоплению повреждений ДНК [280]. Повторяющийся стресс также способен усиливать проявление старения через АФК: повторяющийся кратковременный стресс вызывает усиление регуляции NF- κ B, что индуцирует выработку АФК. Стресс вызывает истощение клеточного антиоксидантного механизма и дисфункцию митохондрий, что еще больше усиливает влияние АФК на ткани, ускоряя старение, в том числе кожи [88]. Также с хроническим стрессом может быть связано укорочение длины теломер хромосом, что в итоге приводит к репликативному старению и преждевременному клеточному старению [121]. Укорочение теломер может привести к снижению регуляции биогенеза митохондрий и продукции АФК. Все это представляет

порочный круг, в котором стресс, вызванный образом жизни или привычками, еще больше усугубляет повреждение кожи и признаки старения. Также психологический стресс является одним из факторов повышения провоспалительных цитокинов в плазме крови [103].

1.1.1.2. Влияние хронического воспаления на старение

Воспаление является общим признаком старения тканей. Хроническое воспаление является фактором риска, приводящим к снижению восстановления тканей и регенеративной способности, что связано со старением [328]. Существует множество факторов, способствующих хроническому воспалению. Стареющие клетки сами являются источниками хронического воспаления. Иммуносенсбилизация, дисбиоз кишечника, хронические воспалительные заболевания, ожирение, нарушение гормонального фона, курение, малоподвижный образ жизни – все это способствует повышенному уровню хронического воспаления, влияющему на старение кожи [220]. Хронологическое старение кожи на клеточном уровне связано с окислительно-восстановительными процессами: при хроническом воспалении, связанном со старением, и митохондриальной дисфункцией происходит накопление АФК. В результате этих процессов также меняется состав липидов кожи: так стареющим фибробластам характерна повышенная выработка лейкотриенов [343].

Точный механизм влияния воспаления на старение не известен, но предполагается участие многих факторов, включая окислительный стресс, провоспалительные цитокины, повреждение ДНК, дисфункция клеточных органелл, дефекты аутофагии и дисфункциональную дифференцировку стволовых клеток [220]. С возрастом в тканях повышается уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ6) и их рецепторов, и исследованиями было показано, что повышение их уровня имеет значение в патогенезе старения [235, 300]. Провоспалительный цитокин ФНО α ингибирует синтез коллагена и усиливает деградацию коллагена за счет увеличения продукции металлопротеазы-9 (ММР9). В разных исследованиях предполагается влияние генетических

полиморфизмов гена *TNF α* (отвечающего за экспрессию ФНО α) в различных хронических заболеваниях [103, 160, 345]. В исследованиях подтверждена роль мутаций *IL6* в долголетию и заболеваемости [267]. В другом исследовании было высказано предположение, что *IL6* (ген, отвечающий за экспрессию ИЛ6) является биомаркером состояния здоровья у пожилых людей [377].

1.1.1.3. Влияние витамина D на старение

Витамин D₃ известен как витамин солнечного света. Паракринное и аутокринное его воздействие зависит от генетической транскрипции, уникальной для типа клеток экспрессирующих ядерные рецепторы витамина D. Эти потенциальные эффекты включают ингибирование пролиферации клеток, стимулирование дифференцировки клеток и апоптоз. В исследовании Gordon-Thomson C., Tongkao-on W., Song E.J., Carter S.E., Dixon K.M., Mason R.S., 2014 показано, что система витамина D в коже уменьшает повреждение ДНК, воспаление и фотокарциногенез [290].

Витамин D уменьшает воздействие УФО на клетки кожи, включая снижение повреждения ДНК, снижение апоптоза, увеличение выживаемости клеток и снижение эритемы. Производное витамина D (1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃)) индуцирует экспрессию металлотронеина (белка, который защищает от свободных радикалов и окислительного повреждения) в базальном слое. Также возможно негеномное воздействие витамина D, способствующее фотозащите, такие эффекты витамина D включают каскады клеточных сигналов, которые открывают кальциевые каналы. Витамин D также влияет на заживление ран, так 1,25(OH)₂D₃ регулирует экспрессию кателицидина (LL-37/hCAP18) – это антимикробный белок, опосредующий врожденный иммунитет кожи, способствующий заживлению ран и восстановлению тканей. Гидроксипроизводные витамина D₃ имеют мощную противовоспалительную активность (снижение пролиферации и цитотоксичности Т-лимфоцитов, снижение дифференцировки В-лимфоцитов, ингибирование продукции цитокинов) [113].

Физиологические концентрации 1,25(OH)₂D₃ в культурах кератиноцитов генерируют устойчивость к апоптозу после действия керамидов, УФО и ФНО α .

Такие антиапоптотические/цитопротективные эффекты 1,25(OH)₂D₃ связаны с продукцией сфингозин-1-фосфата, а также он индуцирует нейтральную Mg²⁺-зависимую сфингомиелиназу, гидролизующую сфингомиелин до церамида, церамид же в свою очередь стимулирует пролиферирующий эффект от 1,25(OH)₂D₃ на кератиноцитах. Более высокие концентрации 1,25(OH)₂D₃ обладают дозозависимым антипролиферативным эффектом. Так витамин D приводит к стимуляции пролиферации кератиноцитов *in vitro* при низких концентрациях и ингибированию при высоких [351]. Генерирование антиоксиданта в кератиноцитах *in vitro* объясняет фотозащиту витамином D от АФК вследствие УФО. Активные метаболиты витамина D₃ могут защищать кожу от повреждающих факторов внешней среды (УФ, загрязнение окружающей среды, микробные инфекции).

Активные производные витамина D₃ могут индуцировать антиоксидантные реакции (ингибирование продукции АФК). Таким образом проявляются его фотозащитные и репаративные свойства, дополнительно увеличивается экспрессия p53. Витамин D₃ ингибирует повреждение ДНК, облегчает репарацию ДНК. А также стимулирует дифференцировку, ингибирует пролиферацию и подавляет провоспалительные реакции в кератиноцитах за счет снижения активности НК-κB. Семейство генов p53, NF-κB и обратная транскриптаза теломеразы могут быть важными мишенями, обеспечивающими действие витамина D при старении [303]. Разными исследованиями определялся разный уровень достаточности витамина D: одни определяли его в 50 нмоль/л, другие считали самый низкий уровень достаточности – 37,5 нмоль/л, оптимальным считается 75 нмоль/л и выше – необходимый для обеспечения всех физиологических функций витамина D. И гиповитаминоз, и гипервитаминоз D может ускорять старение [351].

1.1.2. Клинические проявления биологического старения и фотостарения

Клинические признаки старения (появление морщин и снижение эластичности) появляются вследствие функциональных нарушений кожи. При инволюционных изменениях кожи происходит прогрессирующее снижение

компонентов ВКМ (в первую очередь коллагена, эластина и протеогликанов), а также увеличение ретикуляции внутри и между волокнами, белки ВКМ становятся фрагментированными. Также происходит повышение ригидности дермы, что является следствием увеличения поперечных связей между коллагеновыми волокнами и деградации протеогликанов, приводящей к потере воды, что препятствует скольжению фибрилл внутри волокон [199].

Клинические и гистологические проявления экзогенного и эндогенного старения отличаются. Так при фотостарении появляются грубые и глубокие морщины, происходит утолщение кожи, гиперкератоз и нарушение пигментации, гистологически происходит утолщение эпидермиса, повреждение структур дермы, с накоплением глыбок эластина – солнечный эластоз [362]. Для хроностарения характерна прогрессирующая атрофия эпидермиса и дермы, с уплощением дермо-эпидермального соединения, со снижением выработки коллагена и прогрессивной деградацией коллагена. Клинически это характеризуется дряблостью и мелкими морщинками [294].

При биологическом старении снижается способность кожи к изгибу за счет постепенного уменьшения эластических волокон, что приводит к снижению ее устойчивости к образованию морщин. Образование морщин начинается со слоя эпидермиса (мелкие морщинки), затем задействуется дерма, а самые глубокие морщины формируют изгиб границы между дермой и подкожно-жировой клетчаткой (ПЖК), с уменьшением толщины дермы в месте морщины [232]. Толщина ПЖК влияет на ее жесткость, и снижается в процессе биологического старения, а также при воздействии УФО, с повышенным отложением ретикулированного коллагена, замещающего жировую ткань. Под хроническим воздействием УФО на кожу происходит переход адипоцитов в миофибробласты с замещением адипоцитов ПЖК на фиброзные структуры [233].

Изменение толщины и ригидности ПЖК также оказывают дополнительное влияние на изменение механических свойств дермы, и такое изолированное увеличение ригидности сетчатого слоя дермы может приводить к усилению формирования морщин [308]. При старении теряются мезенхимальные стволовые

клетки (во внутреннем слое дермы) и эпидермальные стволовые клетки (во внешнем слое эпидермиса), в норме поддерживающие гомеостаз кожи [357]. Мезенхимальные клетки жировой ткани способны поддерживать процесс заживления раны, а также секретировать прорегенераторные, антифиброзные и антиапоптотические сигнальные молекулы и факторы роста. Источниками стволовых клеток являются волосяные фолликулы и адипоциты ПЖК, но с возрастом их запас также истощается [179, 334].

При хроностарении за счет замедления обновления клеток и снижения барьерных функций, кожа становится еще более уязвимой к факторам внешней среды [298]. Считается, что первые признаки хроностарения начинаются с возраста около 30 лет, когда происходит замедление обновления клеток, а также гормональные изменения, которые отражаются на состоянии кожи [94].

Степень выраженности возрастных изменений кожи чаще всего определяется визуально или пальпаторно (оценить тонус и тургор кожи). Существуют разные подходы к классификации по степени выраженности возрастных изменений кожи наиболее известные — это классификация Glogau (the traditional rhytide/photoaging classification) (Таблица 1) и классификация морщин по Fitzpatrick [162, 338].

По данным разных авторов у женщин основные клинические проявления возрастных изменений кожи происходят в возрасте после 35, так по данным исследования Imokawa G., Ishida K., 2015, средний возраст пациенток с отчетливыми морщинами в углах глаз составлял 36,5 лет, а в возрасте старше 40 лет эластичность кожи в углах глаз быстро снижалась [214].

Таблица 1 – Шкала для клинической оценки возрастных изменений лица (Glogau scores used for clinical evaluation of the efficacy)

Оценка	Возраст	Шкала Глогау (Glogau scale)
1 Незначительные (Mild) морщины	28-35 лет	Минимальные морщины, отсутствие «возрастных пигментных пятен», отсутствие кератоза, тонирование не требуется

Продолжение Таблицы 1

2 Умеренно выраженные (Moderate) морщины	35-50 лет	Морщины сформированы, появление ранних «возрастных пигментных пятен», появление расширенных пор, ранний актинический кератоз, требуется небольшое количество макияжа
3 Хорошо выраженные (Advanced) морщины	50-60 лет	Морщины выраженные, сохраняются в покое, выступающие пигментные пятна, видимая пигментация «возрастных пигментных пятен», выражен актинический кератоз, телеангиэктазии, требуется нанесение камуфлирующей косметики
4 Сильновыраженные (Sever) морщины	65-70 лет	Очень глубокие, распространенные морщины по всей поверхности лица, желто-серый цвет кожи, гравитационные и динамические складки, предраковые состояния кожи, актинический кератоз, эффект от макияжа незначительный

1.1.3. Патогенетические механизмы внутреннего и внешнего старения

При старении происходят фенотипические изменения в клетках дермы, представленных фибробластами, иммунными клетками (гистиоциты, тучные клетки, дендриты кожи) и эндотелиальными клетками. Также возрастные структурные и функциональные изменения происходят в компонентах ВКМ (коллагены, фибриллы, эластин и протеогликаны). В результате снижается количество клеток, происходит разрежение сети коллагеновых и эластических волокон. При старении основные молекулярные механизмы происходят в фибробластах, имеющих мезенхимальное происхождение. Выделяют так называемый «молодой» фенотип фибробластов (удлиненная форма фибробластов, находящихся в механическом натяжении за счет внеклеточного матрикса (ВКМ) и «состарившийся» фенотип. С возрастом фибробласты укорачиваются

(округляются) и уменьшаются в размере, за счет нарушения прикрепления к компонентам ВКМ, при его деградации. В «состарившемся» морфотипе фибробластов снижается продукция TGF- β и повышается экспрессия ММП и АФК. Так в исследовании Quan T., Wang F., Shao Y., Rittié L., Xia W., 2013 показана способность фибробластов из состарившейся кожи вернуть «молодой» фенотип в интактном ВКМ [167, 320].

Инволюционные изменения также затрагивают работу микроциркуляторного русла: возрастная дисфункция эндотелия из-за снижения ангиогенной способности, аномальной экспрессии молекул адгезии, нарушения сосудорасширяющей функции. Молекулярные инволюционные изменения происходят со всеми компонентами ВКМ кожи. Так коллагеновые волокна утолщаются (ретикулируются), становятся более ригидными и фрагментированными. В молодой коже коллагеновые фибриллы плотно упакованы и хорошо организованы, а в возрастной – фрагментированы и грубо распределены в коже [254]. Повышение ригидности сетчатого слоя дермы связано с тем, что сначала разрушаются самые тонкие коллагеновые волокна, в глубокой дерме остаются толстые волокна и сопротивление поверхностных слоев кожи ослабевает [200]. Кроме того, при старении происходит качественное и количественное изменение ГАГ кожи, при этом нарушается связка коллагеновой сети с ГАГ, теряется опора клеточного и ВКМ, снижается водоудерживающая способность кожи, нарушается правильное движение коллагеновых волокон [254].

Нарушение структуры ВКМ, в первую очередь за счет коллагеновых волокон, приводит к нарушению механического взаимодействия между фибробластами и ВКМ, снижая преднатяженность последних. В результате фибробласты переходят из «молодого» фенотипа в «состарившийся», снижается их синтетическая активность, при повышении выработки ММП, что еще больше нарушается состав ВКМ. В своем исследовании Ma J., Liu M., Wang Y., Xin C., Zhang H. [et al.], 2020 показали, что снижение синтеза коллагена I типа происходит по причине снижения экспрессии мРНК коллагена I типа, в результате подавления активности комплекса TGF- β /Smad/CTGF/проколлаген [295, 325].

Между эпидермисом и дермой существует дермо-эпидермальное соединение, связанное с дермальным ВКМ через сеть белков, содержащую коллагеновые волокна I, IV, V, VI, XV типов и ламинин. С возрастом уменьшается адгезионная прочность, стирается выраженность сосочковых гребней, уменьшается их высота и папиллярные выступы. По мере уплощения дермо-эпидермального соединения уменьшается площадь обмена между эпидермисом и дермой, снижается поток питательных веществ в эпидермис, в результате чего снижается пролиферация кератиноцитов. УФО может усиливать подавление синтеза коллагена на границе дермы и эпидермиса. Вследствие уменьшения выработки коллагена VII типа в дермо-эпидермальном соединении ослабляется связь между эпидермисом и дермой, что клинически проявляется в виде первых морщин. При хорошей (полноценной) адгезии на уровне дермо-эпидермального соединения могут образовываться лишь тонкие эпидермальные морщины (у молодых). При нарушении адгезии в дермо-эпидермальном соединении происходит углубление морщин, с захватом дермы [306]. Еще большему образованию морщин и «провисанию» кожи способствует потеря жировой ткани (на уровне ПЖК). В результате нарушается механическое взаимоотношение эпидермис-дерма-ПЖК. Уравновешенность механического натяжения (сопротивления) слоев эпидермиса, дермы и ПЖК поддерживает упругое состояние поверхностных мягких тканей без морщин. С возрастом сопротивление эпидермиса, сосочкового слоя дермы и ПЖК ослабевает, а ригидного сетчатого слоя повышается. В результате изменения сопротивления слоев, а также нарушения контактов между дермой и ПЖК, дермо-эпидермального соединения – происходит «провисание» кожи, с формированием морщин [233]. Возрастная дифференцировка адипоцитов в миофибробласты, усиливающаяся под действием УФ-лучей влияет на процессы заживления ран, гипертрофическое рубцевание, рост волос и старение кожи [232].

С возрастом повышается уровень ММП, функцией которых является деградация компонентов ВКМ (включая все виды коллагенов, эластина и протеогликанов). Повышение уровня ММП происходит и при биологическом

старении (более плавное повышение), и при фотостарении (более резкое). В исследовании Qin Z., Valimunkwe R. M., Quan T., 2017 показано возраст-зависимое повышение уровня ММП-1, 2, 3, 9, 10, 11, 13, 17, 26, 27 [293]. При фотостарении основной причиной повышения ММП является увеличение количества АФК, под воздействием УФ-излучения и метаболически генерируемых прооксидантов. ММП при естественном и при фотостарении вырабатываются фибробластами, а при фотостарении дополнительными источниками являются эпидермальные кератиноциты [93].

Под воздействием ММП происходит фрагментация молекул коллагена и высвобождается большое количество провоспалительных цитокинов. Фрагментация молекул коллагена ведет к потере контакта фибробласта с ВКМ кожи, что также инициирует выработку провоспалительных цитокинов и ММП. После высвобождения биоактивные молекулы могут попадать в кровоток, транспортироваться по всему организму и обладают возможностью оказывать системное влияние на старение [107]. Таким образом одно из направлений предотвращения старения – коррекция хронического воспаления [115].

Кроме повышения активности ММП отмечено возраст-зависимое снижение уровня тканевых ингибиторов матриксных металлопротеаз [337]. Таким образом повышение ММП и снижение активности ингибиторов приводит к дисбалансу и еще большему нарушению структуры ВКМ кожи. Исследования показывают, что «состарившийся» фенотип фибробластов – это не следствие их клеточного возраста, а результат утраты связей фибробластов с ВКМ, при многолетнем постепенном разрушении ММП. В результате утраты связей снижается механическое натяжение и таким образом сигналы через MAPK или TGF- β неэффективно передаются в ядро, и транскрипция генов ингибируется [235]. Этот процесс обусловлен окислительным метаболизмом, и его ускорение происходит под воздействием УФО.

Окислительный стресс является основным механизмом, запускающим изменения кожи при фотостарении. Окислительный стресс оказывает негативное влияние на репликацию ДНК. Солнечный свет также содержит инфракрасное

излучение, которое также неблагоприятно воздействует на кожу. В результате воздействия увеличивается количество тучных клеток и экспрессия триптазы. При хроническом воздействии инфракрасного излучения индуцируется ангиогенез и клеточные воспалительные инфильтраты, повреждается ВКМ кожи. Под воздействием УФО в коже также ингибируется экспрессия гена проколлагена. Снижение экспрессии проколлагена происходит по пути TGF- β /Smad: УФО ингибируют рецептор TGF- β II типа. Дальнейшее снижение выработки коллагена возможно по описанному уже пути потери контакта (преднатяженности) фибробластов в фотосостаренной коже. Накопление фотоповреждения приводит к образованию морщин. Под воздействием УФО в коже также накапливаются скопления неорганизованных эластических волокон («солнечный эластоз»), утративших свою функциональность, вследствие повышения активности ММП, способных деградировать эластические волокна [80].

Ключевым процессом биологического старения является накопление в коже синтетически неактивных фибробластов, в результате снижается синтез белков ВКМ кожи, и нарушается поддерживающий внеклеточный каркас. В последние годы для белкового состава ВКМ выделен отдельный термин «матрисома» (core matrixome), объединяющий 43 субъединицы коллагена, 35 протеогликанов, 200 гликопротеинов (включая CCN). В «состарившихся» фибробластах происходит повышение синтеза эндогенных оксидантов, протеаз и богатых цистеином белков (CCN) и снижение синтеза коллагеновых волокон и ГК. В результате происходит CCN-индуцированное изменение ВКМ кожи: снижение коллагенов I и III типа, способствующее истончению кожи; повышение синтеза ММП, с дальнейшей фрагментацией белков ВКМ; повышение уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) [207].

«Состарившиеся» фибробласты способны к функциональной активации при изменении состояния ВКМ и большое количество методов эстетической медицины направлено на изменение условий вокруг фибробластов. Например, инъекции ретикулированной гиалуроновой кислоты (ГК) в состарившуюся кожу приводит к повышению растяжения фибробластов с сопутствующей активацией пути TGF-

β /CCN2, что в результате приводит к увеличению выработки коллагена. Топическое применение ретинола (метаболит витамина А) повышает экспрессию коллагена и снижает экспрессию ММП-1 в возрастной коже человека, а также происходит снижение экспрессии CCN [169, 294].

1.1.4. Преждевременное старение кожи

Старение организмов – неизбежный физиологический процесс, с изменением функционирования органов и систем органов, начинающийся с момента зарождения организма. Однако, в современных работах по старению существует два понятия: «физиологическое» (естественное) старение и «преждевременное» старение. При физиологическом старении в организме прогрессивно равномерно и постепенно развиваются определенные физиологические изменения, с приспособлением систем органов (адаптацией) к снижению функций. При преждевременном старении происходит более раннее развитие возрастных изменений, также характерна выраженная неоднородность (неравномерность) в старении разных органов и систем органов. В дополнение адаптационные механизмы не всегда «успевают» за развитием возрастных изменений, приводя к дезадаптации систем органов, с развитием возраст-ассоциированных заболеваний. При этом старение может быть и причиной, и следствием (клиническим проявлением) заболевания. Некоторые авторы указывают на высокую распространенность преждевременного старения 65 – 79,2% среди населения России [10, 22, 42, 69]. Исследования показывают распространенности раннего сосудистого старения в России и зарубежом показывают более низкую частоту этого синдрома – 15-35% [156, 157].

Преждевременное старение зависит от как внутренних, так и от внешних факторов [4].

К внутренним факторам по данным разных авторов относятся [30, 77, 83, 85, 86, 87, 92, 120, 147, 200, 223, 253, 277, 309, 311, 316, 379]:

- укорочение концевых участков эукариотических хромосом (теломер);

- снижение способности к восстановлению у ДНК, мутации митохондриальной ДНК;
- нарушение эпигенетических механизмов (метилование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов, микроРНК и другие);
- нарушение активности белков клеточного цикла (mTOR, p53);
- дисбаланс в работе антиоксидантной системы (повышение действия на клетки свободных радикалов);
- хроническое воспаление;
- наличие у пациентов дисплазии соединительной ткани (ДСТ);
- соматические заболевания (которые могут быть как причиной, так и следствием преждевременного старения);
- дефициты нейротрансмиттеров
- гормональные нарушения;
- сон (недостаток, плохое качество сна);
- особенности работы иммунной и нейрогуморальной системы;
- накопление конечных продуктов гликации (AGE).

Кроме того, на проявления возрастных изменений кожи влияют пол и этническая принадлежность [360].

К внешним факторам, влияющим на старение (в частности кожи), влияют [147, 178, 237, 292, 306, 316]:

- ультрафиолетовое излучение;
- загрязняющие факторы внешней среды, табачный дым;
- особенности питания (дефицит нутриентов, избыток углеводов);
- повторяющиеся движения мышц (мимическая активность)

Выделяют отдельно генетически обусловленные формы преждевременного старения (синдромы преждевременного старения), при которых скорость патологических возрастных изменений ускорена во много раз – прогерии [140]. Среди них наиболее известные синдромы: синдром Хатчинсона-Гилфорда (Hutchinson-Gilford progeria syndrome), синдром Вернера и синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиоэктазии) [315]. При генетически обусловленных синдромах

преждевременного старения присутствуют генетические дефекты, в результате которых нарушаются репарационные механизмы ДНК, снижается эпигенетическая регуляция, происходит сбой репликации ДНК или нарушается передача сигнала о повреждении ДНК [275, 361].

Первые признаки преждевременного старения могут быть заметны именно на коже, так как кожа является самым большим видимым органом человека [147]. Но так как преждевременное старение неравномерно, то преждевременное старение кожи не всегда соответствует преждевременному старению всех органов человека. Считается, что первые признаки преждевременного старения кожи проявляются в виде сухости, морщин, ангиоэктазий и гиперпигментации [371]. Инволюционные изменения происходят на клеточном и внеклеточном уровне: в частности, фибробласты снижают свою синтетическую и пролиферативную активность, нарушаются посттрансляционные изменения, в результате чего еще больше нарушается структура внеклеточного матрикса кожи [154]. В свою очередь изменение свойств внеклеточного матрикса способствует большему старению фибробластов [254]. В исследованиях демонстрируется нарушение экспрессии основных генов, ответственных за синтез компонентов внеклеточного матрикса кожи [235]. Также снижается общее количество фибробластов за счет истощения ресурсов стволовых клеток [83].

В настоящее время существуют несколько понятий возраста человека. Так, «хронологический возраст» (календарный возраст) – это продолжительность жизни человека с момента рождения. «Биологический возраст» оценивает функциональный статус человека (в сравнении с другими людьми, имеющими такой же хронологический возраст). Биологический оценивается при помощи различных биомаркеров, способных оценить потерю функций различных систем органов. Прогнозирование возрастных изменений организма может основываться именно на биологическом возрасте человека [4]. Психологический возраст отражает отношение человека к времени жизни [38].

В последнее время относительно старения появился новый термин – «воспринимаемый возраст» человека. Это возраст, приписанный человеку другим

человеком при оценивании его внешнего облика [262]. Именно воспринимаемый возраст отвечает за межличностное общение, качество жизни. Наиболее тесно с воспринимаемым возрастом связано старение кожи [53]. Эстетическая медицина корректирует именно воспринимаемый возраст, разница между «хронологическим» возрастом и «воспринимаемым» возрастом называется «управление старением» [70]. Воспринимаемый возраст считается клиническим маркером «здорового» старения. Исследования показывают, что «воспринимаемый возраст» является биомаркером старения, который может предсказать выживаемость пациента, а также коррелирует с функциональными и молекулярными типами старения [53, 262].

Термин «преждевременное старение» достаточно часто используется в литературе. Ряд авторов указывает, что причиной преждевременного старения кожи может быть воздействие УФ-лучей, другие авторы указывают на возможное влияние гликации, преждевременное гормональное старение, следствие некоторых соматических патологий. Чаще всего к симптомам преждевременного старения кожи относят сухость кожи, появление гиперпигментации, телеангиоэктазий. Другим исследованием показано значение «эстетических маркеров» преждевременного старения у пациентов с ранним старением: выраженная асимметрия губ и складок, тонкие, уплощенные губы, ранние морщины верхней и нижней губы, выраженные морщины марионетки, заеды, подбородочная складка, «симптом наперстка» на подбородке. Существующие подходы к оценке выраженности старения кожи лишь позволяют оценить выраженность изменений, без корреляции с календарным возрастом [12, 126, 144, 264].

Существующие шкалы оценки выраженности возрастных изменений кожи лица могут представлять визуальную оценку выраженности морщин в хронологической последовательности [20]. Однако преждевременное старение характеризуется нарушением хронологической последовательности изменений, единого алгоритма, который мог бы являться золотым стандартом диагностики преждевременного старения кожи, в настоящее время нет. Для диагностики преждевременного старения с точки зрения биологического возраста

рассчитывается степень старения организма (отношение фактического возраста к должному возрасту) [4]. Для диагностики раннего сосудистого старения (EVA syndrome) рассчитываются возраст-ассоциированные сосудистые критерии [156, 157]. Таким образом поиск маркеров и предикторов преждевременного старения кожи, а также тактики ведения пациентов с преждевременным старением кожи требует дальнейших исследований.

1.2. Внеклеточный матрикс кожи

Одна из важнейших функций кожи – барьерная: она отграничивает организм от повреждения внешними факторами, для этого в коже присутствует большое количество сложных механизмов, направленных на самообновление и самозащиту. Одна из фундаментальных основ гомеостаза организма – способность к регенерации тканей после их повреждения [257]. У всех живых организмов присутствует способность к регенерации, но у большинства беспозвоночных в постэмбриональном периоде результатом заживления является рубец [355]. У человека только в эмбриональном периоде возможно полное восстановление целостности, биомеханики и функции тканей без образования рубца. Известно, что ВКМ регулирует клеточный состав, экспрессию генов клетками, а также клеточную миграцию и пролиферацию. Так нарушение регенерации может возникнуть вследствие нарушения архитектоники ВКМ, в частности нарушения строения коллагеновых волокон [133, 188].

Рубцовая ткань характеризуется нарушением функции (менее прочная на разрыв), с измененным строением. Так в рубцовой ткани происходит накопление фибриллярного коллагена в виде толстых параллельных пучков (а не в виде «плетеных корзин»). Нарушение молекулярных и клеточных взаимоотношений до сих пор до конца не изучены, как и причины нарушений регенерации (формирование патологических рубцов, длительно заживающие раны) [202, 372]. Нарушение процессов регенерации может быть обусловлено мультифакториальной этиологией, с участием генетических факторов и клинических состояний пациентов [76, 202, 313]. Кроме клеточного компонента

кожи, на процессы регенерации и старения тканей имеет влияние внеклеточный матрикс кожи (ВКМ).

1.2.1. Состав внеклеточного матрикса кожи

ВКМ обеспечивает биоактивную среду, контролирующую поведение клеток при помощи химических и механических сигналов. Ранее считалось, что ВКМ — это инертная среда, опора для клеток, но в настоящее время стало понятно, что компоненты ВКМ являются клеточным микроокружением, влияющим на поведение клеток (такие как пролиферация, адгезия и миграция клеток). ВКМ необходим для нормального гомеостаза клеток, компоненты ВКМ через интегрины, цитокины и факторы роста регулируют дифференцировку и гибель клеток [172, 222, 301, 347].

Ремоделирование ВКМ участвует в регуляции дифференцировки клеток, а аномальное ремоделирование может привести к неуправляемой пролиферации и дифференцировки, инвазии клеток, нарушении апоптоза и нарушению всех клеточных физиологических функций. Ремоделирование происходит под действием ММП и факторов роста. В дерме ВКМ влияет на миграцию, старение, экспрессию генов фибробластов и дифференцировку фибробластов. Поэтому с изменением ВКМ меняется и клеточный состав дермы (разные типы фибробластов). При старении повышается жесткость ВКМ за счет ретикуляции коллагеновых волокон – при этом фибробласты обладают большей экспрессией α -SMA [72]. В норме в коже существуют разные пулы фибробластов: фибробласты в сосочковой дерме менее склонны к производству большего количества коллагена, а в более глубоких слоях (ретикулярном слое) производят меньше мРНК коллагеназы и более склонны к излишнему фиброобразованию [314]. Под действием трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) и механического стресса фибробласты способны изменять свой клеточный профиль, и переходят в сократительные миофибробласты (альфа-гладкомышечные актиновые (α -SMA)-положительные клетки).

В гетерогенном составе ВКМ выделяют 2 класса макромолекул: гликопротеины (фибронектин, протеогликаны, ламинин) и волокнистые белки (коллаген, эластин). Все белки ВКМ (коллаген, фибрин, фибронектин, витронектин, эластин, фибриллин; интегрины (рецепторы, связанные с клеточной мембраной) и ламинины (секретируемые молекулы, составляющие часть базальной мембраны)) называются «матрисомой ВКМ», они влияют на многие жизненные процессы клеток [141, 243].

Основной волокнистый компонент ВКМ – коллаген, он составляет до 30% от общего белка. Коллагеновые волокна в большей степени обеспечивают защитную (от механических повреждений) функцию кожи [276]. Структура коллагеновых волокон обеспечивают прочность кожи на растяжение, а также восстановление тканей после растяжения (за счет связи с эластическими волокнами). Но в рубцовых тканях волокна более прямые и тонкие, в результате чего нарушается прочность на растяжение [341].

Существуют особенности строения коллагеновых волокон у разных этносов и лиц разного пола, но с возрастом у всех кожа становится более тонкой, более ригидной и менее эластичной [360]. В физиологических условиях обмен коллагена медленный, он ускоряется при заживлении тканей. Коллагеновые волокна, кроме механической функции, также играют ключевую роль в регуляции миграции и дифференцировке клеток, а также с ними связываются белки клеточной поверхности (сигнальная функция), а при распаде коллагеновых волокон высвобождаются пептидные регуляторы, влияющие на регенерацию. Механобиологическое взаимодействие между клетками и коллагеновым матриксом крайне важно для нормального заживления тканей, оно управляется физиологическими и патологическими процессами (например, аномальное уплотнение интерстициального коллагена может привести к патологическому фиброзу) [225, 257, 291].

Всего в организме человека выделяют 29 типов коллагена, кодируемых 45 различными генами. В разных органах, может быть, разный состав коллагеновых волокон, в зависимости от функции органов. В коже насчитывается 9 типов

коллагеновых волокон, мутации генов которых приводят к разным кожным патологиям. В дерме преобладают коллаген I типа, меньше коллагена III и V типов. Тем не менее последние 2 типа имеют большое значение, и мутации их генов могут приводить к развитию наследственных ДСТ. Так основным коллагеном коллагенового волокна является коллаген I типа, но именно коллаген III типа определяет диаметр волокна, а коллаген V типа инициирует образование коллагеновых волокон [61, 78, 234, 243, 245, 376].

Волокнистые пучки коллагена соединены с эластическими волокнами – таким образом реализуется адаптация к деформации [271]. Эластические волокна, составляющие до 2-4% сухой массы дермы, состоят из белка эластина и связанных с ним микрофибриллярных белков (фибриллин, фибулин и другие микрофибриллы-ассоциированные белки) [55, 252]. В сетчатой дерме эластические волокна ориентированы параллельно дерме, а затем разветвляются перпендикулярно и прикрепляются к дермальной стороне базальной мембраны [356, 358]. Не специфическими компонентами эластических волокон являются гепарансульфаты, модулирующие эластичность тканей, они относятся к гликозаминогликанам. Гепарансульфаты, а также другие ГАГ обеспечивают также и скольжение коллагеновых волокон [195].

Другие белки ВКМ также участвуют в опорной и сигнальной функции: фибронектин, ламинины, матриклеточные белки участвуют в качестве связующих белков, а фибрин, фибронектин и витронектин являются ключевыми медиаторами гемостаза и миграции клеток. Второй класс макромолекул ВКМ – протеогликаны, состоящие из крупных углеводов (чаще гликозаминогликаны (ГАГ)), прикрепленных к белку. Анионные ГАГ могут связывать воду, катионы, а также связываться друг с другом. Протеогликаны (гиалуронан, декорин, версикан, дерматопонтин и другие) способствуют адгезии клеток в ВКМ, заполняют пространство, служат смазкой ВКМ, связываются с секретируемыми белками и факторами роста во ВКМ. Протеогликаны связываются с коллагеновыми фибриллами и служат для привязки фибрилл к окружающей среде, являясь таким образом структурными компонентами [375].

Особым типом ГАГ, в котором отсутствует белковое ядро, является гиалуронан (гиалуроновая кислота (ГК)). ГК поддерживает гидратацию тканей и осмотический баланс, участвует в поддержании тканевого гомеостаза, имеет важную роль в биологических процессах (клеточная сигнализация, воспаление, заживление ран (физиологическое и фиброзное), развитие клеток). В зависимости от молекулярного веса действие может быть противоположно: высокомолекулярная ГК (более 500 кДа) обладает противовоспалительным действием, повышает экспрессию коллагеновых волокон III типа и повышает активность противфиброзного TGF- β 3, а низкомолекулярная ГК (менее 400 кДа) обладает провоспалительным эффектом, повышает экспрессию коллагена I типа, повышает пролиферацию и миграцию фибробластов. Регуляция фибробластов происходит через рецепторы к ГК (CD44 и RHAMM (рецептор для ГК-опосредованной подвижности)), а также при помощи аутокринной регуляции: молекула ГК улавливает молекулы TGF- β 1, что способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты. К другим ГАГ относятся дерматансульфат и хондроитинсульфат, они могут находиться в ВКМ в свободном состоянии или в составе протеогликанов. Декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан и аспорин относятся к семейству малых, богатых лейцитином повторяющихся протеогликанов (SLRPs) они также принимают участие в фибрилlogenезе, регулируя их пространственную организацию, сборке ВКМ, влияя на миграцию клеток. Так версикан агрегирует с эластическими волокнами, а декорин взаимодействует с коллагеновыми волокнами через сайты связывания β 1-интегрин – что необходимо для нормального фибрилlogenеза [108, 350]. У декорина есть средство связывания с TGF- β 1, таким образом он регулирует организацию коллагеновых волокон, а также может ингибировать TGF- β 1 (влияя на экспрессию коллагена, фибронектина и ГАГ) и снижать фиброзирование рубцов. Исследованиями показано его снижение в гипертрофических рубцах [211].

Люмикан действует через α 2-интегрин-опосредованный путь и способствует дифференцировке и сокращению миофибробластов, играет важную роль в проапоптотической передаче сигналов в фибробластах, также регулирует сборку

коллагеновых волокон [304]. Дерматопонтин увеличивает адгезию клеток к фибриновым матрицам, способствует фибриллогенезу коллагена, что клинически проявляется в виде увеличения эластичности кожи, повышению прочности на разрыв.

Следующий класс макромолекул ВКМ – гликопротеины, из них наиболее изучены фибронектины и ламинины. Фибронектин (второй по распространенности белок ВКМ) – димерная молекула, с доменами для других молекул ВКМ. Фибронектины могут находиться в свободном (растворенном) состоянии во ВКМ или быть закреплены на волокнах ВКМ [110]. Ламинины – трехмерные, сшитые гликопротеины, присутствующие в базальной мембране клеток, участвующие во взаимодействии с другими клетками (через клеточные рецепторы) и компонентами ВКМ (через внеклеточные лиганды) [170]. ВКМ удерживает сигнальные молекулы (хемокины, факторы роста и цитокины), создавая их «резервуар» в неактивной форме до активации их ММП или механическими силами.

1.2.2. Участие внеклеточного матрикса кожи в регенерации

После повреждения кожи репарационный ответ для восстановления целостности тканей и гомеостаза происходит в течение нескольких секунд. Первыми активизируются клеточные компоненты иммунной системы. Заживление повреждения происходит в три перекрывающиеся стадии, определяющие дальнейший процесс регенерации (воспаление (с гемостазом), пролиферация и ремоделирование) [252, 236].

На всех этапах участвуют разные цитокины, гормоны, хемокины и компоненты ВКМ [191]. При нарушении последовательности и/или протяженности стадий регенерации, дисбалансе сигнальных молекул, компонентов клеточного состава и ВКМ происходит нарушение заживления раны [91, 143, 149, 150, 164, 181, 246, 251, 263, 270, 368, 369, 373]. Также важно вовремя «переключать» фазы ответа на повреждение, нарушение этого ведет к нарушению формирования заживающего рубца [115].

Основные клеточные компоненты кожи и ВКМ присоединяются на стадии пролиферации раны, когда за счет пролиферации кератиноцитов, индукции ангиогенеза, пролиферации фибробластов и продукции ими грануляционной ткани (проколлаген, эластина и ГК), происходит реэпителизация раны. Миграция клеток в рану происходит в результате механического стресса и TGF β 1 сигнализации. Основные участвующие клетки: фибробласты, перициты, адипоциты, резидентные мезенхимальные клетки–предшественники и мезенхимальные стволовые клетки. После повреждения фибробласты продуцируют различные цитокины и факторы роста. Под действием TGF- β некоторые фибробласты дифференцируются в миофибробласты, способные также пролиферировать и секретировать белки ВКМ (коллагены I и III типа, фибронектин) [129, 163, 175]. Миофибробласты способствуют закрытию раны, за счет своей сократительной функции: они прикрепляются к ВКМ через интегрины и сокращаются через альфа-гладкомышечный актин (α SMA) – богатые стрессовые волокна [346]. Сетчатый слой дермы наиболее чувствителен к действию неблагоприятных факторов внешней среды, при дисбалансе работы компонентов ВКМ происходит стойкое воспаление, с формированием гипертрофических или келоидных рубцов [322].

Стадия ремоделирования (восстановления) – заключительная стадия регенерации, которая может длиться год и больше. Результатом стадии ремоделирования является формирование зрелого рубца: при поверхностной травме – едва заметный рубец, при глубокой травме нормотрофический рубец чаще виден (гладкий, бледный и приплюснутый рубец). На этой стадии происходит перестройка и ремоделирование всего неорганизованного ВКМ [212]. Происходит поэтапное снижение васкуляризации, апоптоз или миграция из раны клеток, участвовавших в стадиях воспаления и пролиферации. При этом остается область, богатая белковым компонентом ВКМ. Затем в течение 6–12 месяцев коллагеновые волокна III типа замещаются коллагеновыми волокнами I типа [202, 326].

Рубец представлен фибробластами и дезорганизованным ВКМ (в основном волокнами коллагена). Избыточное отложение ВКМ ведет к потере функции ткани (гипертрофические рубцы), что происходит при нарушении сигналинга факторов

роста и цитокинов. В гипертрофических рубцах фиброзная соединительная ткань состоит из неупорядоченных коллагеновых волокон, с повышенным содержанием фибробластов, коллагена III типа и повышенной плотностью сосудов [211, 344, 375]. На риск формирования гипертрофических рубцов влияют разные факторы, такие как пол, возраст, генетическая предрасположенность, иммунологические реакции пациента, тип травмы, размер и глубина раны, анатомическое расположение и первоначальное механическое натяжения раны, дисбаланс ВКМ [269, 314]. Причинами нарушения рубцевания могут быть: пролонгация стадии воспаления, чрезмерная продукция компонентов ВКМ, нарушение регуляции и работы ферментов, механофизиологические условия, старение кожи [107, 239].

Келоидные рубцы имеют генетическую предрасположенность и представляют собой другой тип рубцевания: гистологически отличаются по расположению коллагеновых волокон, наличию α -гладкомышечных актиноположительных миофибробластов (α -SMA) и степени ангиогенеза. В отличие от гипертрофических рубцов, они распространяются за пределы первоначальной раны и не имеют спонтанного регресса [312].

Коллагеновые волокна обеспечивают прочность кожи на разрыв и после повреждения кожи обеспечивают смыкание краев раны по ориентации коллагеновых волокон (линии натяжения Лангера), а также обеспечивают клеточную адгезию, миграцию и хемотаксис. При повреждении кожи активизируются коллагенолитические ферменты из «резервуара» ВКМ. Из них наиболее значимыми в ремоделировании ВКМ являются ММП и дезинтегрин и металлопротеиназа с семействами тромбоспондиновых мотивов (ADAMTS). Известно не менее 24 ММП которые классифицируются в зависимости от структурной организации и ферментной специфичности на 5 групп: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины и мембранные типы. Разные типы ММП участвуют в деградации всех основных компонентов ВКМ, в том числе и базальной мембраны. Эти цинкзависимые эндопептидазы секретируются в виде неактивных зимогенов с пропептидным доменом из предшественников ММП, включая аминокпромоген, маскирующий каталитический мотив связывания цинка. В

физиологических условиях их активность жестко регулируется ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеаз (TIMP), а повышается активность при патологических процессах [142, 302].

ММП имеют перекрестную субстратную чувствительность (разные ММП способны расщеплять разные компоненты ВКМ). Сначала ММП разрушают коллагеновые волокна I типа, что способствует ограничению миграции стромы. Затем ММП действуя на эластические и коллагеновые волокна, протеогликаны и ламинины, высвобождают пептиды – матрикины. Матрикины – это биологически активные ферменты, способные действовать на заживление раны, улучшение адгезии, миграции, пролиферации и синтеза фибробластов [366]. Адамлизины - ADAMs (дезинтегрин и металлопротеазы) и ADAMTS (адамлизины с тробоспондиновым мотивом) принимают участие в регуляции клеточного фенотипа, адгезии и миграции. Это протеиназы ВКМ, участвующие в обмене цитокинов, высвобождении факторов роста и деградации компонентов ВКМ.

Ключевыми медиаторами гемостаза и миграции клеток при регенерации являются фибрин, фибронектин и витронектин. Первая волокнистая структура, формирующая временный матрикс сгустка в ране формируется из фибрина (который образуется из фибриногена плазмы крови). Далее фибробласты сжимают фибриновый матрикс и заменяют его белками ВКМ [365]. Таким образом фибронектин участвует в организации и стабилизации ВКМ, TGF- β -зависимой стимуляции пролиферативной активности фибробластов, неоваскуляризации, а также в регуляции активности лизилоксидазы, участвующей в укреплении волокон коллагена [190].

В острой фазе фибронектин взаимодействует с разными клетками и фибриллами, участвующими в заживлении раны: связывается с интегрином $\alpha v \beta 3$, экспрессируемых фибробластами, и стимулирует их миграцию в раны, имеет сайт связывания и стабилизации фибрина (что необходимо для миграции фибробластов). Вторым компонентом, влияющим на пролиферацию фибробластов, опосредованную фибронектином – витронектин (модулятор мигрирующего и пролиферирующего ответа фибробластов). Он важен для раннего сокращения ран:

фибробласт сначала прикрепляется к фибронектину, затем к витронектину и только после этого к коллагеновым волокнам – таким образом создается необходимое натяжение фибробластов [281].

Другой уникальный компонент ВКМ, играющий роль при регенерации – тенасцин-С. Он относится к матрикинам, регулирует адгезию клеток, влияя на функциональность дермы при регенерации. В своем строении имеет множество повторов, связывающих интергрины (фибронектиноподобные домены) и повторы для связывания с компонентами ВКМ и передачи сигнала через рецептор EGF (EGF-подобные повторы). В неповрежденных тканях его экспрессия минимальна, а повышается при повреждении тканей [323, 376]. Баланс гомеостаза в заживающей ране поддерживается за счет дермапонттина, стимулирующего миграцию и декорина, ингибирующего миграцию.

С ранних этапов заживления раны требуется присутствие ГАГ, которые обеспечивают миграцию фибробластов через рецепторы CD44. Только у плода возможно безрубцовое заживление. ГАГ плода имеют большую длину молекулы и большой срок повышения их уровня [172, 206, 238, 301, 348].

Развитие эластических волокон в заживающей ране в большей степени связано с секретлируемым гликопептидом фибулином-5. Он не проявляет активности в физиологических условиях, его экспрессия следует после 14 дня заживления раны. Он вызывает образование грануляционной ткани и инициирует ремоделирование ВКМ, не влияя на миграцию и пролиферацию фибробластов. Остеопонтин, остеонектин, тромбоспондины -1 и -2, тенасцин-С, фибулины и семейство CCN относятся к матрично-клеточным белкам, секретлируемым и взаимодействующим в матриксе аутокринных и паракринных клеток. Это белки – сигнальные молекулы, присутствующие только при заживающей ране кожи. Они действуют на фибробласты, а фибробласты по аутокринному механизму синтезируют еще большее количество этих белков. Остеопонтин взаимодействует с коллагеновыми волокнами, фибронектином, интегринными и рецепторами CD44, может участвовать в процессах фиброобразования в коже. Остеопонтин необходим

для TGF- β -опосредованной дифференцировке миофибробластов, а также увеличивает миграцию и пролиферацию фибробластов [274].

Другой гликопротеин, связанный с фиброзированием в коже, остеоонектин – также может увеличивать экспрессию генов (включая коллагеновые волокна I типа). Матрично-клеточный пептид CCN2 появляющийся только при повреждении кожи, также увеличивает экспрессию фибробластами коллагеновых волокон I и III типов, тканевых ингибиторов ММП и основного фактора роста фибробластов. Также он усиливает миграцию и дифференцировку в фибробласты мезенхимальных стволовых клеток в области раны. Увеличение экспрессии CCN2 в коже связано с риском формирования гипертрофических рубцов [136].

1.2.3. Изменение внеклеточного матрикса кожи при старении

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) является основным регулятором биосинтеза компонентов ВКМ. По пути Smad он контролирует гомеостаз коллагена в фибробластах. Сигналами TGF- β /Smad напрямую регулируют активность генов ВКМ (включая коллагены, фибронектин, декорин и версикан). Активные формы кислорода (АФК) ингибирует передачу сигналов от TGF- β , а также увеличивают экспрессию ММП. При фрагментации коллагеновых волокон нарушается взаимодействие фибробластов и ВКМ, вследствие чего изменяется фенотип фибробластов (снижение продольного натяжения и механической силы, снижение площади клеточной поверхности фибробластов). «Стареющий» фенотип фибробластов синтезируют еще меньше белков ВКМ и больше ММП, что еще сильнее нарушает гомеостаз ВКМ кожи [310].

В нормальных условиях коллагеновые волокна имеют период полураспада зрелого ретикулированного коллагена около 15 лет. В физиологических условиях это достаточно медленный обмен, но в ответ на повреждение происходит повышение экспрессии ММП с быстрой деградацией коллагеновых волокон. УФО инициирует синтез ММП кератиноцитами и фибробластами, но без повышения экспрессии генов коллагена. Это приводит к деградации коллагеновых волокон и

фрагментации ВКМ кожи. Таким образом окислительный стресс, в отличие от реакции на повреждение кожи, способствует старению кожи [214].

При хроностарении коллагеновая сеть подвергается моделированию также за счет действия АФК, кроме этого, за счет гликирования, повышается количество сшивок коллаген-сахар-коллаген. Такой гликированный коллаген увеличивает ригидность (жесткость) тканей, а также снижается способность коллагена связывать ГК и другие ГАГ. Накопление ретикулированного коллагена еще больше снижает количество коллагена в коже. Кроме количественного изменения коллагеновых волокон и повышении ретикуляции, в коллагеновых волокнах меняется качественный состав: меняется соотношение коллагена I и III типов в сторону повышения количества III типа. С возрастом снижается экспрессия проколлагена I типа, при практически неизменной экспрессии проколлагена III типа. При фотостарении изменение соотношения коллагенов происходит за счет усиления деградации коллагена I типа ММП [84, 200].

В сосочковом слое дермы при хроностарении происходит разрушение микрофибрилл, богатых фибрилином. Так, например, снижается фибулин-5, связанный с ремоделированием эластических волокон. Нарушение строения коллагеновой и эластической сети клинически проявляется в виде нарушения упругости и эластичности кожи, формированием морщин, снижения регенерационной способности [89, 148].

Также происходит качественное и количественное изменение ГАГ: снижение уровня гепарансульфатов, хондроитинсульфата и ГК, при повышении уровня кератинсульфата и дерматансульфата при хроностарении. По другим данным с возрастом снижается содержание белков, связывающих ГК, сульфатированных ГАГ, при неизменном количестве самой ГК. Белки, связывающие ГК регулируют клеточную пролиферацию, миграцию и дифференцировку [247]. Также происходит изменение и в других протеогликанах: снижение экспрессии перлекана, уменьшение молекулярного размера декорина и версикана [364].

При экзогенном старении происходит повышение уровня сульфатированных ГАГ, с отложением их на эластическом материале сосочковой дермы, также

повышается уровень низкомолекулярной ГК [236]. Разрушение протеогликанов ведет к снижению связанной воды во ВКМ и, как следствие, к нарушению скольжения внутри коллагеновых волокон [199].

В молодой коже эластические волокна имеют высокоупорядоченную архитектуру. В сосочковом слое дермы микрофибриллы эластических волокон богаты фибриллинном, ориентированы перпендикулярно, а в сетчатом слое дермы имеют больший диаметр и представлены в основном эластином. В физиологических условиях они имеют очень низкую скорость обновления, с периодом полураспада около 70 лет. Поэтому эластические волокна являются легкой мишенью для накопления возрастных изменений [169]. При хроностарении в коже повышается активность эластазы, которая расщепляет эластические волокна, что клинически проявляется снижением эластичности кожи. Эластические волокна изменяют свою структуру (переходят от тонкой, одноцепочечной структуры, в структуру, в виде бисеринки), концевые фибриллы, простирающиеся до эпидермиса, исчезают [306].

При фотостарении происходит активизация ММП под действием УФО, ММП ферментируют эластические волокна, они изменяются, фрагментируются и накапливаются в верхней части дермы. Эластичность кожи теряется, а накопление аморфного эластиносодержащего материала в сосочковом слое дермы называется солнечный эластоз – это является отличительным признаком фотостарения кожи [214].

1.2.4. Генетические аспекты внеклеточного матрикса кожи

Известны сотни генов, отвечающих за экспрессию ВКМ и еще больше генов-регуляторов. И с каждым годом базы данных генов, принимающих участие в гомеостазе ВКМ кожи и регенерации, пополняются новыми данными. Так роль самых ранних генов-регуляторов, участвующих в транскрипции (*Ap-1*, *Fos*, *Jun*, *Krox*) показана на примере трансгендерных мышей. Данные гены участвуют в активации транскрипции остальных генов ВКМ. Кроме того, на первоначальном этапе активации генов огромное значение имеют эпигенетические факторы,

стоящие над генами и регулирующие их активность [165, 182, 282, 307]. Наибольший интерес в аспекте заживления ран и старения в настоящее время вызывают гены, участвующие в синтезе коллагена, а также гены, принимающие участие в сборке и синтезе эластических волокон, а также обмене ГК. В настоящее время известно большое количество мутаций генов, ответственных за синтез коллагенов кожи (коллаген I, III, IV, V, VI, VII, XIV, XVI, XVII типов). И в разных работах показана роль мутаций генов коллагенов кожи в развитии различных патологий соединительной ткани и аномалии заживления ран.

Мутации в генах коллагена приводят к изменению аминокислотного состава молекулы и изменению механических свойств волокон, изменению чувствительности к протеиназам, с развитием соединительно-тканной патологии [299, 359]. В исследованиях *in vivo* (на мышцах с дефицитом коллагеновых волокон III типа) показана возможность возникновения спонтанных кожных ран и образования неравномерных (по диаметру) коллагеновых фибрилл. А дефицит экспрессии *Col3A1* в грануляционной ткани при синдроме Эллерса-Данлоса IV типа приводит к повышению присутствия миофибробластов, с повышением риска гипертрофических рубцов [132, 152, 186, 301, 354, 375]. Мутации в генах коллагеновых волокон I типа также могут приводить к нарушению строения ВКМ. Так мутации гена *CollA2* могут повысить риск образования гипертрофических рубцов [185]. Мутации в гене, отвечающем за синтез эластина (*ELN*) и других компонентов эластических волокон также могут вызывать нарушение строения ВКМ.

Кроме мутаций в генах, отвечающих за строение коллагеновых и эластических волокон, важное значение для патологии имеют мутации в ферментах, участвующих в посттрансляционных модификациях коллагеновых и эластических волокон [279, 289, 349]. Мутации генов отвечающих за экспрессию других компонентов ВКМ, также могут приводить к нарушению строения ВКМ и повышенному риску нарушения функционирования ВКМ. Так при мутациях гена *FBN1* (кодирующим фибриллин-1), снижается количество микрофибрилл ВКМ, богатых фибриллинном. Данные внеклеточные микрофириллы являются

резервуаром для TGF- β , в результате нарушается передача сигнала от TGF- β . Такое нарушение передачи сигнала TGF- β клинически может проявляться в виде наследственной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (синдрома Марфана), с нарушением регенерации соединительной ткани [166, 240]. Другое исследование *in vivo* (на личинках *Lucilia sercata*) показало роль генов коллагена (*Colla2, Col4a1*) и регуляторных генов (*Ctsk, Ccl7, Angpt1, Cd40lg, Egf, Itgb5*) при регенерации. Их экспрессия в заживающей ране была максимальной, при этом другим исследованием показано снижение экспрессии генов эластина [125, 180, 339].

Кроме генов, ответственных за строение компонентов ВКМ и генов-регуляторов, существуют гены, ответственные за синтез ММП и ингибиторов ММП, и мутации в этих генах также могут влиять на полноценность соединительной ткани [139, 235]. Исследования по выявлению мутаций генов-кандидатов, участвующих в развитии патологии соединительной ткани, продолжается и базы данных постоянно пополняются новыми данными.

1.3. Дисплазия соединительной ткани

1.3.1. Современные представления о дисплазии соединительной ткани, роль в старении кожи

Нарушение функционирования соединительной ткани иногда первоначально можно увидеть именно на коже – так как именно кожа является видимым самым большим, по площади, соединительнотканым органом. Существует множество генов соединительной ткани, при мутациях которых может развиваться нарушение функции органов. Нарушение состава и функций ВКМ кожи приводит к изменению механических свойств кожи, а измененные механические свойства кожи влияют на фибробласты, еще больше нарушая свойства ВКМ и регенерацию ткани. Таким образом изменение механических свойств кожи влияет на риски рубцевания при регенерации [255, 276, 301].

Нарушение состава и функции соединительной ткани часто приводит к преждевременному старению кожи, поэтому такие пациенты часто обращаются

именно к врачам косметологам. Но такие пациенты имеют повышенные риски осложнений после проведения агрессивных косметологических процедур, а также дерматологического лечения [15, 32].

В России и за рубежом существует разный подход к определению патологии строения соединительной ткани. В России общепринятым термином является дисплазия соединительной ткани (ДСТ), где отдельно выделяются наследственные ДСТ (наследственные нарушения соединительной ткани). За рубежом под ДСТ чаще всего подразумеваются именно наследственные формы (синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана и другие), отдельно выделяется группа недифференцированных ДСТ (куда относятся аутоиммунные поражения соединительной ткани), остальные состояния входят или в группу гипермобильного синдрома, или никак не классифицируются (отмечаются лишь роль мутаций компонентов ВКМ в развитии различных синдромов). Раньше в публикациях также можно было встретить разные термины: «дисфункция или слабость соединительной ткани», «мезенхимальная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии», «неклассические формы соединительнотканной дисплазии» [16, 336].

Терминология происходит от древнегреческого: $\delta\nu\sigma$ - отрицательная приставка и $\pi\lambda\acute{\alpha}\sigma\iota\varsigma$ - «образование, формирование». Таким образом ДСТ - нарушение формирования соединительной ткани (патология волокнистого или аморфного вещества ВКМ), как правило, имеющее генетическую (наследственную) обусловленность. В данную группу могут относиться состояния, при которых могут быть разнообразные морфологические изменения ВКМ кожи (нарушение строения коллагеновых и эластических волокон, изменение гликопротеинов и протеогликанов) и функционирования фибробластов [18, 96]. Нарушение обмена кислых ГАГ относится отдельно в группу мукополисахаридов, а ДСТ часто относят к группе коллагенопатий.

Так как соединительная ткань присутствует в разных системах органов, то клинические проявления патологии соединительной ткани могут захватывать разные органы. Клинические проявления объединяют в фенотипы по внешним или

висцеральным синдромам. Данные синдромы могут проявляться изолированно (синдром гипермобильности суставов, сколиоз и другие) или вовлекаться в симптомокомплекс ДСТ [58].

Долгое время основное внимание уделялось лишь наследственным ДСТ – это моногенные заболевания, обусловленные генетической мутацией, имеющие низкую распространенность и проявляющиеся тяжелой патологией соединительной ткани. Встречаемость несовершенного остеогенеза составляет 1:10000, синдрома Элерса-Данлоса – 1:100000, синдрома Марфана – 1:10000-1:15000. Наследственные ДСТ характеризуются четко очерченной клинической картиной, с установленным типом наследования. Так диагностика синдрома Марфана основывается на Гентских критериях, синдром Элерса-Данло на Вильфранских критериях, при этом применяется балльная оценка признаков, диагноз может быть поставлен только при превышении критического уровня баллов [75, 193, 210].

ДСТ (до 2018 года в России использовался термин недифференцированные ДСТ) – это мультифакториальные заболевания соединительной ткани, где на имеющуюся генетическую предрасположенность оказывают влияние другие внутренние и внешние факторы. ДСТ может иметь многообразие клинических проявлений, но не клиническая картина пациента укладывается ни в одно из известных моногенных заболеваний соединительной ткани. По сути ДСТ ставится пациентам, имеющим клинические проявления нарушения функционирования соединительной ткани, не укладывающиеся в классические наследственные заболевания соединительной ткани. На развитие ДСТ может влиять множество факторов: дефициты микро- и макронутриентов, несбалансированные физические нагрузки, стрессы, загрязнения окружающей среды и другие. Распространенность ДСТ выше, чем у наследственных форм, но точную распространенность достаточно сложно посчитать в популяции (так как заболевание может проявляться в уже зрелом возрасте), но считается, что распространенность в России более 1:5. При этом считается, что частота встречаемости зависит от возраста обследуемых

[23]. По МКБ-10 для ДСТ использован код М35.8 – «Другие уточненные системные поражения соединительной ткани».

За рубежом термин ДСТ применим только к наследственным коллагенопатиям, вызванным мутациями в генах, участвующих в синтезе коллагеновых волокон (таких, как синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса) [227, 370]. Под термином недифференцированная ДСТ «undifferentiated (mixed) connective tissue dysplasia» подразумевается группа аутоиммунных заболеваний (таких как системная красная волчанка, системный склероз, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена и ревматоидный артрит), в связи с чем при дословном переводе может возникать путаница [215].

Пациенты, не укладывающиеся в классический синдром Марфана, но имеющие пролапс митрального клапана, нарушение строения скелета, стрии иногда описываются термином «MASS-фенотип» (Muscle, Aorta, Skeleton, Skin). Данный фенотип начал изучать M.J.Glesby, и в настоящее время существуют работы, продолжающие описывать таких пациентов [244].

В ортопедии отдельно выделяется синдром гипермобильности суставов, общепринятый и в России, и за рубежом, распространенность которого по данным разных авторов составляет от 10 до 57%. Основой патогенеза считается нарушение соотношения коллагена I и III типа [124, 258].

1.3.2. Патогенез дисплазии соединительной ткани

ВКМ соединительной ткани представлен во всем организме, принимает участие в построении стромы органов, соединительно-тканых перемычек других органов. Именно поэтому для клинических проявлений ДСТ характерна полисиндромность клинических проявлений в разных органах. Для проявления генетических мутаций характерна фенотипическая плеiotропность с разной пенетрацией (проявляемостью). При этом клинически заболевание проявляется лишь тогда, когда организм не способен синтезировать достаточное количество коллагена с правильной структурой, с неизменными функциями. При

достаточности синтеза неизмененного коллагена патология клинически может не проявляться [36, 40].

Клинические проявления патологии могут развиваться в результате трех основных дефектов [261, 341]:

1. Дефект контроля (выход коллагена с нарушенной структурой и нарушенным взаимодействием с другими компонентами ВКМ из клетки).

2. Дефект продукции (дефицит синтеза функционального коллагена, нарушение фолдинга, нарушение активности шаперонов (белков, участвующих в фолдинге)).

3. Дефект функции эндоплазматического ретикулула (подавление функции, накопление внутриклеточного коллагена, хронический клеточный стресс, усиление апоптоза).

Мутации в генах коллагенов приводят к изменениям аминокислотной последовательности, что может привести к образованию аномальных спиралей, гиперчувствительных к механическим нагрузкам. Также аномальные коллагеновые волокна приводят к нарушению структуры и функциональности соединительной ткани, которая не может обеспечить адекватный регенерационный ответ на повреждение кожи. Изменение морфологии ВКМ может влиять на морфологию фибробластов [261, 341].

Кроме генетических факторов, в развитии ДСТ могут иметь значение дисэлементозы. Так при дефиците магния может происходить ингибирование синтеза компонентов ВКМ кожи, а также повышение деградации компонентов ВКМ. Дефицит витамина D может влиять на все обменные процессы и также приводить к манифестации клинических проявлений ДСТ. А нарушение цитокинового баланса может нарушать регуляцию процесса синтеза и деградации компонентов ВКМ [3, 45, 59, 318].

Большое количество исследований направлено на поиск генов-кандидатов, мутации которых приводят к развитию наследственных ДСТ. При этом выявляются гены, ответственные за аминокислотную последовательность коллагеновых волокон, пространственную организацию коллагенового волокна, строение

ферментов, участвующих в пострасляционных модификациях [125, 234, 296]. Но ДСТ это мультифакториальная патология, где генетический фактор – это один из факторов, тем не менее поиск возможных генетических полиморфизмов крайне важен для первоначального скрининга пациентов. Разные исследования проводят поиск генетических полиморфизмов патологии соединительной ткани разных органов. Так была показана роль генетического полиморфизма гена *COL1A1* в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин. Ген *COL1A1* ответственен за синтез $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа, в результате нарушается соотношение $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -цепей в спирали коллагена, что нарушает механические свойства коллагеновых волокон [261, 341].

При наличии генетических полиморфизмов повышающих риск ДСТ клиническое проявление заболевания возможно при сочетании с другими внутренними и внешними факторами риска, например дисэлементозами [57, 104, 127, 168, 286]. Также было показано значение генетических полиморфизмов *COL1A1* при костно-суставном синдроме, патологии зубочелюстной системы, развитии грыж, патологии зрения и кожной патологии [73, 90, 99, 100, 102, 177, 223, 259].

Значение генетических полиморфизмов *COL3A1* (гена, ответственного за синтез коллагена III типа) отмечено в риске формирования фиброза кожи, пролапса тазового дна и недержания мочи, патологии пищеварительной системы. Но другие исследования могут отрицать связь с предыдущими полиморфизмами и показывать роль других полиморфизмов [79, 131, 184, 203, 285].

Коллаген V типа был открыт последним из фибриллярных коллагенов кожи, и в настоящее время показана его весомая роль в регуляции синтеза коллагеновых волокон кожи. Полиморфизмы гена *COL5A1* (кодирующего $\alpha 1$ -цепь коллагена V типа) играют роль в развитии сосудистой патологии, фибромышечной дисплазии и другой мышечной патологии, нарушении связочного аппарата, патологии зрения [74, 128, 183, 201, 335]. Другие исследования, наоборот, демонстрируют отсутствие связи с той или другой патологией, но в любом случае изучение влияния

генетических полиморфизмов в развитии ДСТ активно продолжается в настоящее время [135, 268].

1.3.3. Кожные проявления дисплазии соединительной ткани

Кожные проявления ДСТ могут быть различной степени тяжести, с разным временем манифестации у разных пациентов. Заболевание имеет прогрессирующее течение, и обычно более раннее начало говорит о большей степени тяжести заболевания. Некоторые авторы пациентов с кожными проявлениями ДСТ относят к элерсоподобному фенотипу. Он диагностируется после исключения синдрома Элерса-Данлоса, у пациента, имеющего более двух кожных проявлений с малыми проявлениями сосудистой, суставной и мышечной тканей [24, 68].

Для пациентов с ДСТ, с вовлечением кожи, как правило, характерна тонкая, рыхлая кожа, со сниженным тонусом, с повышенной растяжимостью; пациенты склонны к легкому образованию кровоподтеков без видимых причин, регенерация снижена. Может быть нарушение рубцевания: стрии, широкие рубцы «по типу папиросной бумаги», гипертрофические и келоидные рубцы. Для пациентов характерны признаки преждевременного старения лица: преимущественно увеличение глубины слезной борозды, носогубных складок, мимических морщин [33, 34].

ДСТ у пациентов дерматологического профиля может усиливать проявления атопического дерматита, с повышенным риском применения глюкокортикостероидов (ГКС). ГКС тормозят пролиферативную активность фибробластов, поэтому у пациентов с ДСТ, на фоне нарушения функциональности соединительной ткани повышен риск образования атрофических рубцов [68]. Также в работе Коновой Н.Ю. с соавт., 2017, показано ускорение фактического биологического возраста у пациентов с ДСТ на 8-9 лет в сравнении с календарным возрастом [31].

Также имеются данные о нарушении психологического здоровья у пациентов с ДСТ: психологический дискомфорт, социальная дезадаптация, ухудшение коммуникативных свойств, снижение качества жизни, повышенные требования к

внешнему виду, снижение оценки качества жизни. По данным других исследований у пациентов с ДСТ отмечена общая астенизация, повышенное восприятие боли, медленное восстановление после физических нагрузок, высокий уровень реактивной и личностной тревожности [28, 30, 44, 51].

При разработке рекомендаций пациентам, имеющим кожные проявления ДСТ необходимо учитывать мультифакториальную этиологию и возможную вовлеченность других систем органов. Таким образом пациентам необходимо регламентировать физические нагрузки (адекватные, умеренные), питание (разнообразное, богатое белком, обогащенное витаминами и минералами, необходимыми для синтеза ВКМ). Дополнительно пациентам необходима консультация смежных специалистов. Из эстетических процедур – акцент на улучшение трофики и микроциркуляции, биоревитализация с аминокислотами, витаминами и антиоксидантами. Также необходимо назначение витамина D перед оперативными вмешательствами для восстановления репаративной способности кожи [19, 33, 116].

1.3.4. Диагностика дисплазии соединительной ткани

Диагностика ДСТ у пациентов строится на выявлении клинических симптомов патологии. Изолированное поражение только одной системы органов встречается редко (около 5,3% случаев), чаще всего наблюдается вовлечение двух, трех или четырех систем органов. Соединительная ткань представлена во всем организме, поэтому в патологический процесс при ДСТ кроме кожи могут вовлекаться все органы, имеющие соединительно-тканную строму: мышечная, костно-суставная, бронхолегочная, сердечно-сосудистая, желудочно-кишечная, нервная система, мочевыводящие пути, система крови [27].

Существуют разные подходы к постановке диагноза ДСТ: анкетирование пациентов, выявление признаков-фенов ДСТ, выявление малых аномалий развития, а также определение клинических внешних признаков, с учетом диагностического порога (рассчитанного на основании диагностических критериев и критериев информативности), в настоящее время единого подхода и алгоритма

диагностики ДСТ не существует. Наиболее часто используется таблица признаков-фенов по M.J. Glesby, дополненная Л.Н. Аббакумовой (2008) (Рисунок 1). Показателем наличия ДСТ считается наличие трех и более фенотипических признаков [1, 17, 56, 66].

При диагностике важное значение имеет сбор анамнеза, включающий данные о наследственности заболевания, возможные клинические синдромы, появляющиеся в раннем детском возрасте (расстройства вегетативной нервной системы, синдром иммунологических нарушений). Также при обследовании пациента, без узкоспециализированных методов диагностики висцеральной патологии, необходимо учитывать наличие патологии в анамнезе, характерной для пациентов с ДСТ: деформации костного скелета и зубочелюстной системы, наличие арахнодактилии, наличие грыж, пролапсов органов, миопии, птоз внутренних органов, гипермобильность суставов. Однако, распространенность гипермобильности суставов снижается к 25-30 годам [27].

Астенический тип конституции	Астенический тип конституции
Арковидное небо	Арковидное небо
Гипермобильный суставной синдром	Гипермобильный суставной синдром
Сколиоз	Сколиоз
Плоскостопие	Плоскостопие
Миопия	Миопия
Воронкообразная деформация грудной клетки	Воронкообразная деформация грудной клетки
Килевидная деформация грудной клетки	Килевидная деформация грудной клетки
Повышенная растяжимость кожи	Повышенная растяжимость кожи
Множественные пигментные пятна на коже	Множественные пигментные пятна на коже
Потеря нормальной осанки	Искривление носовой перегородки
Арахнодактилия	Выраженная венозность кожи
Положительный симптом “запястья”	Поперечная исчерченность стопы
Положительный симптом “большого пальца”	Натоптыши
Прямая спина	Hallux valgus
Эктопия хрусталика	Большая вытопка стопы
	Наличие рубчиков на коже

Рисунок 1 – Внешние фенотипы ДСТ

Также исследованиями показаны особенности антропоморфометрических признаков у пациентов с ДСТ: более высокий рост, более низкий вес, голова с увеличением продольного размера и уменьшением поперечного, увеличение высоты лица, при снижении ширины, скошенный подбородок, антимоңголоидный разрез глаз, скученность зубов [29] (Рисунок 2). Таким образом, внешние проявления, суставные проявления, малые аномалии развития также можно использовать для диагностики ДСТ [16].

Для скрининговой диагностики на амбулаторном приеме предложены экспресс-тесты. Первый экспресс-тест включает оценку наличия 5 параметров (гипермобильность суставов и/или гиперрастяжимость кожи и/или наличие кожных стрий и/или варикозное расширение вен (наличие геморроидальных узлов) и/или склонность к легкому образованию кровоподтеков). Второй экспресс-тест направлен на диагностику фенотипических кожных проявлений ДСТ (тонкая, растяжимая, вялая, легкоранимая кожа, с патологическими рубцами и стриями). Обнаружение скрининговых признаков требует дальнейшего обследования пациента с целью уточнения наличия ДСТ [14, 37].



Рисунок 2 – Костно-скелетные, суставные и кожные проявления ДСТ, малые аномалии развития

Единого подхода к лабораторной диагностике ДСТ в настоящее время нет, рекомендовано определять показатели метаболизма соединительной ткани, включающие [27]:

- уровень оксипролина или гидроксипролина (свободный и связанный) в моче и крови;
- сульфатированные и суммарные ГАГ;
- уровень галактозилоксизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина и гидроксизилпиридинолина в сыворотке крови и мочи;
- уровень магния.

Свободный гидроксипролин является маркером деградации коллагена, а пептидосвязанный – и деградации и биосинтеза. При нарушении коллагенообразования у пациентов с ДСТ может быть нарушение баланса свободного и пептидосвязанного гидроксипролина [25, 43]. Поиск генетических полиморфизмов – предикторов ДСТ считается «медициной будущего», но в настоящее время четких критериев не существует. Приоритетными, считаются полиморфизмы генов *VDR*, *Col2A1*, *MMP13*. При наследственных ДСТ показана роль полиморфизмов генов коллагенов и генов, отвечающих за пространственную организацию волокон коллагена *COL1A2*, *COL1A1*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL4A1/2/3/4/5/6*, *COL5A1*, *COL5A2*, *PLOD1*, *PLOD2*, *PLOD3*. Но в большинстве исследований ведущий ген остается не установленным, так как в клиническом проявлении ДСТ может быть задействована реализация большого количества генов, с регуляторными механизмами [146, 198, 256, 305, 333, 343].

1.4. Современные методы коррекции инволюционных изменений кожи

1.4.1. Общие принципы коррекции старения кожи

Современные методы коррекции инволюционных изменений кожи могут быть направлены на коррекцию отдельно взятой эстетической проблемы (морщины, складки, птоз тканей), а также на общее омоложение кожи. К первой группе методов относятся хирургические методы коррекции, контурная пластика

лица, ботулинотерапия, нитевой лифтинг [138]. Основным механизмом действия второй группы препаратов является стимуляция регенерационной способности кожи. При этом стимуляция регенерации проводится не только непосредственно для омоложения, но и для подготовки перед агрессивными и хирургическими манипуляциями [367].

С целью улучшения регенерации могут быть использованы четыре группы препаратов: препараты общего действия, для приема per os (нутрицевтики), препараты для местного (накожного) применения, физиотерапевтические методики, а также инъекционные препараты (для внутрикожного введения). При этом некоторые активные ингредиенты могут использоваться в разных группах препаратов (например антиоксиданты, витамины, аминокислоты и другие). Различные витамины и минералы в составе разных препаратов внутреннего и наружного применения являются биологически активными катализаторами, а также строительным материалом ферментов, участвующих в различных биохимических процессах организма. Данные компоненты обеспечивают регуляцию и координацию биохимических и физиологических процессов. Кроме того, некоторые витамины являются антиоксидантами, и, как и другие антиоксиданты, снижают разрушающую активность АФК [49, 95, 216].

Аминокислоты в составе препаратов обеспечивают «строительный материал» для образования компонентов ВКМ кожи. Жирные кислоты и липиды участвуют в формировании водно-липидного барьера кожи, а также в стабилизации мембран клеток (повышая жизнеспособность клеток). ГК, как и коллаген, в зависимости от способа применения может оказывать различный эффект. Так наружное применение ГК препятствует потере воды, повышает увлажненность кожи, а внутрикожное применение – меняет условия окружающей среды фибробластов, повышая их синтетическую и пролиферативную способность. Пероральное употребление коллагена повышает доступность аминокислот для строительства, а внутрикожные инъекции активируют фибробласты. Ретиноевая, гликолевая кислота, пептиды через различные механизмы регулируют синтез компонентов ВКМ фибробластами [26, 49, 63, 130, 249].

Основа физиотерапевтического лечения: действие или на микроциркуляцию (микротоки, лазеры), или непосредственно на дерму (лазеры, радиоволновой лифтинг, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук). Так фракционные лазеры за счет прогрева дермы стимулируют синтез проколлагенов I и III типов. Радиоволновый лифтинг вызывает реорганизацию коллагеновых и эластических волокон, создаёт сжатие волокон коллагена, уменьшает солнечный эластоз. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук за счет создания микроран индуцирует коллагенообразование [114, 321, 379].

Внутрикожные инъекции доставляют активные ингредиенты непосредственно в дерму. ГК и коллаген влияют на синтетическую и пролиферативную активность фибробластов. Препараты на основе плазмы и плазмы, обогащенной тромбоцитами, содержат высокую концентрацию факторов роста из гранул тромбоцитов, влияя на пролиферативную и синтетическую активность фибробластов. Применение коллагеностимуляторов, на основе полимолочной кислоты, гидроксиапатита кальция и капролактона действуют через запуск воспалительной реакции в месте имплантации, в результате чего стимулируется синтез коллагеновых волокон [209, 219, 229, 378].

Кроме упомянутых методов омоложения, для улучшения качества кожи и коррекции инволюционных изменений, также применяется диетотерапия (направленная на ограничение поступления углеводов) и гормон заместительная терапия в пред- и менопаузе. Ограничение поступления углеводов снижает возможную гликацию и повреждение белков ВКМ сахарами. В настоящее время лекарственного препарата, способного дегликировать белки не существует, поэтому основная тактика – предотвращение. Гормон заместительная терапия восстанавливает гормональную сигнализацию и поддерживает уровень синтетической активности фибробластов, используется для замедления старения кожи: улучшает толщину и эластичность кожи, повышает содержание коллагена, а также увеличивает увлажненность кожи. Фитоэстрогены (изофлавоноиды сои) – агонисты рецепторов эстрогена, стимулируют выработку коллагена и ингибируют деградацию коллагена и эластина. Местное применения эффективно только в

липосомах. Среди новых и нераспространенных пока методов омоложения можно упомянуть механическое репрограммирование и редифференцировку фибробластов, направленное на восстановление «молодого» фенотипа фибробластов, а также эпигенетическое регулирование омоложения кожи и модификацию теломер. Активация теломеразы приводит к высокому уровню экспрессии обратной транскриптазы теломеразы в фибробластах и кератиноцитах кожи, что приводит к значительному повышению пролиферативной способности. Однако возрастают риски эпидермального канцерогенеза [86, 154].

1.4.2. Патогенетические аспекты применения современных методик омоложения кожи

Большинство эстетических методик направлено на прямое или косвенное воздействие на фибробласты, с целью повышения синтетической активности. Клинические результаты методик проявляются в виде улучшения качества кожи, омоложения кожи. Применение различных аминокислот, гидролизатов белков (в том числе коллагена), витаминов и минералов повышает доступность субстратов, необходимых в биохимических процессах синтеза новых компонентов ВКМ. Так гидролизированный коллаген состоит из небольших пептидов с низкой молекулярной массой, обогащенных специфическими аминокислотами: глицином, пролином, гидроксипролином. Свободные аминокислоты являются строительными блоками для образования волокон коллагена и эластина, олигопептиды коллагена действуют как лиганды, связываясь с рецепторами, присутствующими на мембране фибробластов и стимулируют выработку нового коллагена, эластина и ГК. Витамины необходимы для нормального роста и развития тканей и клеток. Они являются биологическими катализаторами и строительным материалом для большого количества ферментов, таким образом участвуя во многих биохимических реакциях на различных уровнях. Минералы – незаменимые микронутриенты, которые не могут быть синтезированы в организме, а поступают только извне. Выступают в качестве кофакторов и коэнзимов в различных ферментных системах, способствуя регуляции и координации

биохимических и физиологических функций. Витамин С является кофактором гидроксилирования лизина и пролина, необходимых для создания тройной спиральной структуры коллагена, также он участвует в сшивке эластина – превращает тропоэластин в эластин. Таким образом витамин С увеличивает синтез коллагена I типа. Жирные кислоты играют роль в структуре и функции кожи, участвуют в формировании водно-липидного барьера, обеспечивая адекватную гидратацию и защиту от внешних факторов, также обладают противовоспалительным действием [49, 95, 109, 130, 216, 249].

Применение антиоксидантов снижает количество свободных радикалов и предотвращает разрушение тканей АФК. В качестве антиоксидантов используются разные компоненты, наиболее часто витамин С и Е, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, кофермент Q10, экстракт зеленого чая и алоэ вера. Также экстракт зеленого чая предотвращает старение через рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит к улучшению структуры кожи, а N-ацетилцистеин, предшественник глутатиона, также эффективен по возрастном снижении регенерации тканей. Нейтрализуя АФК антиоксидант ингибирует активизированный путь MAPK (в результате снижая продукцию MMP). Однако необходимо понимать, что окислители выполняют важные физиологические функции в организме, поэтому снижение АФК при антиоксидантной терапии должен быть только до уровня здоровых клеток. Излишний прием антиоксидантов может приводить к нежелательным явлениям. Некоторые антиоксиданты могут оказывать и противовоспалительный эффект: снижение уровня воспалительных цитокинов после УФО и восстановление уровня проколлагенов [95, 130, 189, 216, 245, 249, 332].

Действие других методов направлено на сигнальные пути синтеза компонентов ВКМ (в том числе коллагена) или подавление экспрессии MMP. При местном применении ретиноидов (третионина) происходит повышение экспрессии компонентов ВКМ (проколлагена I и III типа, ретикулярных волокон, тропоэластина, фибриллина-1, ГАГ), также ингибирование AP-1, с подавлением экспрессии MMP и предотвращением деградация компонентов ВКМ. Наблюдается

увеличение толщины эпидермиса и закрепляющих фибрилл, увеличение волнистости дермо-эпидермального соединения, с увеличением фиксирующих фибрилл. В дерме был отмечен неоангиогенез, выработка эластических волокон и ГАГ. Биохимические изменения: увеличение экспрессии проколлагена I и III типа, ретикулярных волокон, тропоэластина, фибриллина-1 и ГАГ. Также широким спектром биологической активности на модуляцию ВКМ обладают пептиды и матрикины, которые являются фрагментами белков ВКМ [228, 367].

На повышение уровня проколлагенов синтетически активными фибробластами также направлен каскад биохимических реакций факторов роста и цитокинов, высвобождаемых при дегрануляции тромбоцитов при внутрикожном инъектировании плазмы или плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP). Среди основных факторов роста тромбоцитов можно отметить тромбоцитарный фактор роста, TGF- β , фактор роста фибробластов, в большей степени влияющие на фибробласты. Клинические результаты применения плазмы заключаются в уменьшении выраженности признаков старения: улучшения цвета и увлажнение кожи, смягчение текстуры, уменьшение выраженности мелких морщин. Кроме того, в коже повышается общий регенераторный потенциал, что используется при лечении дерматологических заболеваний, а также восстановлении после агрессивных процедур [119, 159, 197].

Одним из перспективных методов омоложения считается терапия кожи стволовыми клетками. Трансплантация жировой ткани может не только увеличить объем тканей, но и улучшить качество кожи. Так стволовые клетки, полученные из жировой ткани, способствуют регенерации кожи во время старения. Стволовые клетки жировой ткани продуцируют ряд факторов роста (фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор роста кератиноцитов, фактор роста тромбоцитов, фактор роста плаценты). Также данные клетки обладают способностью трансдифференцироваться в эпителиальные стволовые клетки [81, 324].

В настоящее время у всех применяемых методов эстетической медицины, доказанного эффекта на «омоложение» эластических волокон не отмечено. Действие всех основных методик направлено на изменение морфотипа фибробластов, увеличение выработки коллагеновых волокон и ГАГ, а относительно эластических волокон остается концепция максимальной защиты их от повреждений [127]. Эффект повышения синтеза компонентов ВКМ фибробластами достигается или восстановлением их в синтетически активную форму, или за счет биохимических сигналов активности фибробластов [288]. Из всех методов омоложения кожи наибольшую популярность имеет биоревитализация и набирающая популярность методика применения коллагеностимуляторов.

1.4.3. Клинические и патогенетические эффекты применения биоревитализантов и коллагеностимуляторов

Метод коллагеностимуляции (подкожного введения полуперманентных наполнителей) в последние годы быстро популяризируется, что связано с достаточно быстрым клиническим эффектом уплотнения кожи. Наиболее часто в качестве коллагеностимуляторов используют гидроксиапатит кальция, поликапролактон, полимолочная кислота. Действие поликапролактона и гидроксиапатита кальция схоже – вокруг частиц материала происходит неоколлагенез. При гистологических исследованиях тканей после инъекирования коллагеностимуляторов определяются признаки воспалительного процесса (обнаружение фагоцитов, макрофагов, моноцитов, эозинофилов) и процесса образования соединительной ткани (новообразованные капилляры, коллагеновые и эластические волокна). Укрепление кожи происходит за счет утолщения дермы, также улучшается текстура кожи [114, 209, 229].

Так после инъекирования гиперразбавленного гидроксиапатита кальция, при гистологическом исследовании тканей через 1 месяц видно большое количество коллагена III типа. При этом частицы кальция являются каркасом для формирования коллагеновых волокон [378].

Снижение дряблости и уплотнения кожи после инъекирования полимолочной кислоты происходит также за счет повышения коллагенообразования (коллаген I и III типов). Повышение экспрессии коллагена I типа опосредовано активацией сигнальных белков p38, Akt и JNK. После инъекирования препарата на основе полимолочной кислоты субдермально в тканях была отмечена слабая воспалительная реакция, с инфильтрацией гигантскими клетками инородного тела и удлинённых фибробластов. Макрофаги, захватившие частицы полимолочной кислоты повышают секрецию цитокина TGF- β , стимулирующего синтез коллагена фибробластами [219, 284, 297].

Эффект от субдермального введения коллагеностимуляторов возникает за счет воспалительного ответа типа «реакция хозяина на имплантат», а от внутрикожного инъекирования биоревитализантов за счет восстановления пролиферативной и синтетической активности фибробластов дермы. Так при сравнении гистологических изменений в ответ на субдермальное введение коллагена и гидроксиапатита кальция, показана инфильтрация гигантскими клетками инородного тела после последнего в 4 раза выше, чем после коллагена (в сроке 1 месяц). Оценка инфильтрации гигантскими клетками инородного тела является показателем интенсивности хронического воспалительного ответа. В другом исследовании при сравнении действия ГК и полимолочной кислоты на культуру фибробластов показано снижение пролиферации и жизнеспособности фибробластов, с местной тканевой реакцией с интенсивным воспалительным процессом после добавления полимолочной кислоты. На месте острой воспалительной реакции формировалась фиброзная капсула. Добавление же ГК способствовало повышению пролиферации и жизнеспособности фибробластов с повышением синтеза компонентов ВКМ, не вызывая реакцию острого воспаления [62, 158, 217].

С другой стороны, необходимо учитывать, что при субдермальном введении полусинтетических коллагеностимуляторов воспалительная реакция способствует дифференцировке адипоцитов ПЖК в миофибробласты, с формированием фиброзной капсулы вокруг импланта. Существует 2 проблемы такого

преобразования: потеря адипоцитов ПЖК, являющихся, по сути, источниками молодости и опорой для дермы, а также развития фиброза. Фиброзная ткань – это избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса (таких как коллаген и фибронектин), в норме является стадией восстановления тканей [253]. При незначительных повреждениях происходит лишь временное накопление избыточных компонентов ВКМ и быстрое устранение избытков, с восстановлением нормальной архитектуры тканей. При значительных повреждениях или повторяющейся травме (или продолжающейся реакции ткани на присутствие наполнителя), компоненты ВКМ продолжают накапливаться, что может приводить к дисфункции или отказу органа [194]. К фиброзу тканей может приводить чрезмерная воспалительная стимуляция и инфильтрация иммунными клетками [260]. Учитывая то, что в настоящее время научно-обоснованных методик по восстановлению адипоцитов ПЖК нет, задача косметологов максимально сохранять адипоциты, предупреждая их разрушение [231]. Поэтому в настоящее время наиболее безопасным и изученным методом омоложения, с доказанной эффективностью остается биоревитализация (внутридермальное введение ГК, коллагена, с добавлением или без добавления дополнительных ингредиентов).

При биоревитализации происходит восстановление оптимальной, для синтетической способности фибробластов, физиологической среды, в результате чего повышается синтез фибробластами компонентов ВКМ. Клинические результаты проявляются в повышении увлажненности кожи, тонуса, тургора и эластичности. Исторически первой в препаратах для биоревитализации использовалась не ретикулированная ГК, затем появились препараты со стабилизированной или частично стабилизированной ГК, затем появились комбинированные с различными биоактивными ингредиентами: аминокислоты, пептиды, витамины, минералы и другие). Также существуют препараты на основе коллагена, по своей сути действия они схожи именно с биоревитализантами на основе ретикулированной ГК. «Золотым стандартом» биоревитализации (омоложения) является ГК. Она регулирует клеточную пролиферацию и миграцию, обеспечивает активацию фибробластов и гидратацию кожи. Действие ГК на

фибробласты обеспечивается за счет рецепторного воздействия. ГК также участвует в заживлении раны, регуляции активности воспалительных клеток, взаимодействии с протеогликанами ВКМ. ГК разной молекулярной массы имеет разные биологические эффекты, в частности высокомолекулярная ГК имеет дополнительные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты. В исследованиях показано увеличение экспрессии коллагена I типа и ингибитора ММП, со снижением количества ММП-1 в ответ на внутрикожное применение ГК. При инкубации культуры фибробластов с ГК (в исследовании *in vitro*) происходило повышение жизнеспособности фибробластов, увеличении экспрессии генов коллагена I типа и эластина. Добавление дополнительных активных ингредиентов в состав внутрикожных препаратов усиливает действие ГК за счет повышения доступности субстратов и регуляторов синтеза компонентов ВКМ. Клинические результаты применения ГК: повышение качества кожи (упругость и эластичность кожи), улучшение сияния и цвета кожи лица [113, 126, 210, 321].

Препараты на основе ретикулированной ГК не только воссоздают оптимальную среду для работы фибробластов, но и меняют фенотип фибробластов. При добавлении ретикулированной ГК во ВКМ кожи у фибробластов становится больше контактов для натяжения, фибробласты становятся более вытянутой формы, переходя в более активный фенотип. В исследованиях *in vivo* показано повышение экспрессии проколлагенов I и III типов, генов, отвечающих за синтез ГК, а также увеличение экспрессии ингибиторов ММП. В исследовании *in vitro* при культивировании фибробластов с ретикулированной и не ретикулированной ГК было показано увеличение экспрессии генов коллагена IV типа (в базальной мембране), эластина и интегринов. При анализе пациентов через 3 и 6 месяцев было отмечено сохранение повышенного уровня проколлагенов. Клинически повышение уровня экспрессии генов, отвечающих за синтез компонентов ВКМ, проявляется в повышении увлажненности кожи, тургора, тонуса и эластичности [97, 205, 364].

Схожим действием с препаратами на основе ретикулярной ГК, имеют препараты на основе коллагена. Коллаген способен к самоорганизации в волокно и

при его внутридермальном введении это создает опору для клеточного и ВКМ. Фибробласты способны «прилипнуть» к новообразованным волокнам. При взаимодействии фибробластов с коллагеновым матриксом повышается изометрическое натяжение, что стимулирует β -актин-содержащие стрессовые волокна. Затем эти волокна интегрируют α -SMA и G-актин, в результате чего образуется цитоплазматическая актиновая микрофиламентная система, содержащая α -SMA. Такая система является типичной для миофибробластов. Также взаимодействие фибробластов с коллагеном за счет механорецепторов (интегринов) приводит к усилению сигналинга активации и пролиферации фибробластов, с реорганизацией коллагеновых волокон [134, 226, 260].

В исследовании действия микронизированного коллагена I типа показано стимулирующее влияние на клеточную линию фибробластов. При этом происходило повышение экспрессии коллагенов I и III типа, сверхэкспрессии пролил-4-гидроксилазы и белка теплового шока. Фермент пролил-4-гидроксилаза играет важнейшую роль в гидроксировании коллагена, обеспечивая устойчивость третичной структуры молекулы коллагена. Белки теплового шока способствуют ускорению образования и стабилизации тройной спирали коллагена, а также способствуют выходу белковой молекулы из клетки. Присутствие суспензии коллагена способно индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты: в исследовании показано натяжение плазматической мембраны фибробластов, увеличение экспрессии α -гладкомышечного актина (α -SMA), повышение внеклеточных везикул. В другом исследовании показано изменение фенотипа фибробластов: при обработке культуры фибробластов коллагеном, фибробласты становились более крупными, с более удлиненной формой, также перестраивался цитоскелет клеток с реорганизацией актиновых стресс-волокон и увеличение внеклеточных везикул. В другом исследовании показан $\alpha 2\beta 1$ интегрин-зависимый путь стимуляции коллагеновыми комплексами пролиферации и синтеза фибробластов, с ингибированием клеточной гибели. При гистологическом исследовании *in vivo* при подкожном введении ретикулированного коллагена новообразованная соединительная ткань наблюдалась через 1 месяц после

введения и процесс образования наблюдался в динамике через 3, 6 и 12 месяцев, с постепенной деградацией препарата [62, 106, 111, 117, 224, 353].

Таким образом, если при имплантации полуперманентных коллагеностимуляторов мы видим воспалительную реакцию по типу «реакции хозяина на имплантат», то внутридермальное введение коллагена, ГК, и других биоактивных компонентов восстанавливают пролиферативную и синтетическую активность фибробластов. С патогенетической точки зрения применение препаратов для биоревитализации более обоснованно и безопасно. Старение захватывает разные клеточные и внеклеточные компоненты кожи. И именно биоревитализация (и препараты на основе коллагена) «благоприятным» образом влияют не только на подкожную стимуляцию коллагена (как полусинтетические коллагеностимуляторы), но и на другие компоненты ВКМ кожи и фибробласты дермы. Однако некоторые исследования отмечают низкую клиническую эффективность методики. Кроме того, все препараты (не зависимо от состава активных ингредиентов) имеют одинаковые показания. Способы повышения эффективности, при сохранении высокой безопасности методики, а также поиск персонализированного подхода к выбору препаратов требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации» и клиники пластической хирургии и косметологии «Доктор Альбрехт» г. Воронеж.

2.1. Общая характеристика пациентов

За период 2019–2023 года диагноз L57.4 (Старческая вялость (атрофия) кожи) был поставлен 1408 пациентам от 23 до 72 лет, из которых была 831 женщина, в возрасте 35–45 лет. Для участия в скрининговом и лабораторном этапе исследования были отобраны 93 женщины, согласно критериям включения/исключения. На клиническом этапе было проведено 900 процедур внутридермального введения изотонического раствора NaCl, нативной ГК, комплексного препарата ГК, препарата коллагена, из которых в анализируемую выборку попали 127 пациентов. В длительное наблюдение были включены 45 женщин в возрасте от 33 до 48 лет, с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старения кожи.

Существуют разные возрастные рамки, определяющие стадии старения, так по данным ВОЗ молодость с 18 до 44 лет, по классификации старения кожи молодость от 19 до 45 лет, в классификации старения по Glogau scale умеренное старение от 35 до 50 лет, с другой стороны исследователями показано, что первые заметные признаки старения у женщин появляются после 35 лет. По данным некоторых исследований возраст женщины 30–45 лет относится в группу с нормальным менструальным циклом, далее начинается период пред менопаузы, а дефицит эстрогенов напрямую влияет на выраженность инволюционных изменений кожи [35, 214, 377].

В связи с этими положениями был выбран возрастной период женщин 35–45 лет, с учетом наличия или отсутствия критериев включения и исключения.

Критерии включения/исключения в исследование

Критерии включения в исследование:

- Женщины, славянского типа.
- Возраст 35–45 лет.
- I-III фототипы кожи.
- Отсутствие критериев исключения.
- Подписание информированного согласия на участие в исследовании и на фотодокументирование лица пациентки.

Критерии исключения из исследования:

1. Мужчины.
2. Возраст младше 35 и старше 45 лет.
3. IV-VI фототипы кожи.
4. Выраженное фотостарение лица.
5. Проведение в анамнезе процедур контурной коррекции морщин, складок и объемов лица (кроме коррекции объема губ); нитевого лифтинга и пластической хирургии лица.
6. Проведение других косметологических процедур (химические пилинги, аппаратные процедуры, ботулинотерапия, мезотерапия, биоревитализация, плазмолифтинг) в предшествующий год или в ходе исследования.
7. Участие в других исследованиях.
8. Нарушение полноценности питания (белковое голодание, вегетарианство и другие).
9. Беременность, период лактации.
10. Менопауза.
11. Резкая потеря веса (более 5 кг) в предшествующий год.
12. Прием изотретиноина в течение предшествующих 6 месяцев.
13. Склонность к формированию келоидных рубцов.
14. Нарушения свертываемости крови.

15. Онкологические заболевания; сахарный диабет и заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации.
16. Острые инфекционные, соматические заболевания и психоневрологические расстройства, ВИЧ, гепатит В и С.
17. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.
18. Дерматозы (дерматиты различной этиологии, экземы различной этиологии, псориаз и др.).
19. Системные и аутоиммунные заболевания соединительной ткани с поражением кожи и подкожной клетчатки (системная красная волчанка, гранулема кольцевидная, дискоидная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит и др.).
20. Моногенные (наследственные) ДСТ.
21. Прием глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и других лекарственных средств, влияющих на реактивность кожи.
22. Гиперчувствительность к компонентам изучаемых медицинских изделий.
23. Отказ от участия в настоящем исследовании или от выполнения полного протокола настоящего исследования.

Таким образом, в исследовании приняли участие 78 женщин, в возрасте от 35 до 45 лет, средний возраст составил $39,4 \pm 3,14$ лет (медиана 40 лет).

На основании данных клинико-anamnestического исследования были сформированы 2 группы исследования:

- **1 группа – основная** – 55 женщины, в возрасте 35-45 лет, с более выраженными признаками старения.
- **2 группа – сравнения** – 38 женщин, в возрасте 35-45 лет, с менее выраженными признаками старения.

В основную группу вошло 55 женщин, в возрасте от 35 до 45 лет, средний возраст $38,9 \pm 3,13$ лет (медиана 39,5 лет). Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 17,1 до 38,5, средний ИМТ – $22,8 \pm 4,45$ кг/м², индекс Варге – $1,90 \pm 0,433$. Среди пациентов основной группы преобладал усталый преимущественный тип старения – 39 (75%), также было 8 пациентов (15,4%) с деформационным морфотипом и 5

пациентов (9,6%) пациентов с мелкоморщинистым типов старения. По фототипам кожи распределение было следующим: I фототип был отмечен у 1 пациента (1,9%), II фототип – у 17 пациентов (32,7%), III фототип – у 34 пациентов (65,4%).

В группу сравнения вошло 38 женщин, в возрасте от 35 до 45 лет, средний возраст $40,5 \pm 2,92$ лет (медиана 40 лет). Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 20,8 до 37,6, средний ИМТ – $26,5 \pm 4,24$ кг/м², индекс Варге – $2,25 \pm 0,426$. Среди пациентов основной группы преобладал деформационный преимущественный тип старения – 17 (65,4%), также было 8 (30,8%) пациентов с усталым и 1 пациент (3,8%) с мелкоморщинистым морфотипом старения. По фототипам кожи распределение было следующим: II фототип – у 8 пациентов (30,8%), III фототип – у 18 пациентов (69,2%). Статистически значимой разницы по возрасту в основной группе и группе сравнения не было ($p > 0,05$ по критерию Манн-Уитни).

2.2. Дизайн исследования

Перед проведением исследования все пациенты заполняли информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом (ЛЭК) КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого №119/2023 от 07.06.2023 года. Все данные регистрировались в разработанной нами карте пациента, одобренной ЛЭК, также туда вносились результаты лабораторных исследований и данные полученные в ходе клинического этапа исследования.

Основное исследование проводилось в 3 этапа: скрининговый, лабораторный (включая биохимический и молекулярно-генетический) и клинический (Рисунок 3).

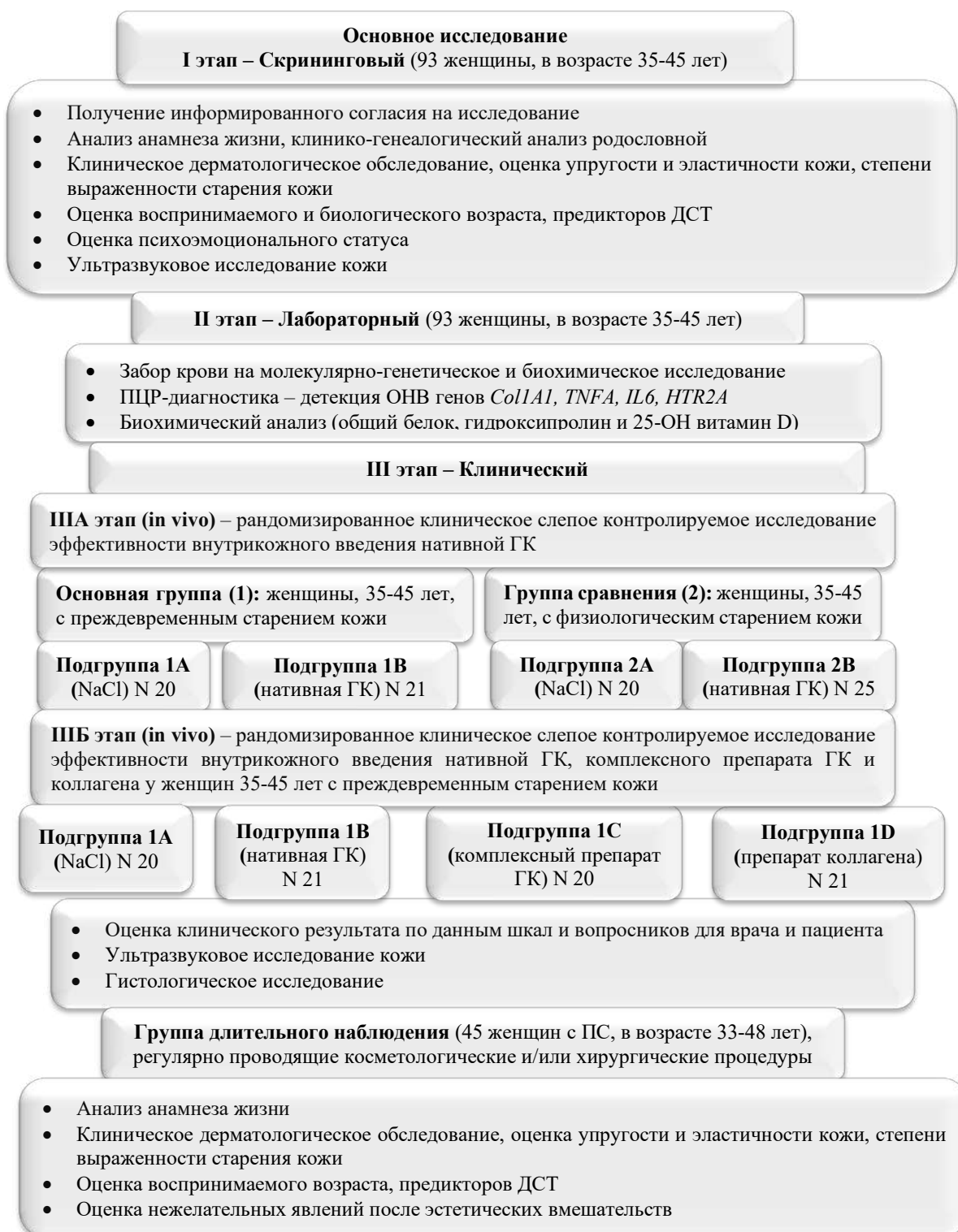


Рисунок 3 – Дизайн исследования

На первом этапе была произведена оценка выраженности возрастных изменений кожи пациентов и распределение пациентов по группам исследования. На скрининговом этапе исследования были проведены следующие исследования:

- Анализ анамнеза жизни и косметологического анамнеза
- Клинико-генеалогический анализ родословной

- Стандартизированное физикальное обследование
- Фотодокументация пациента
- Оценка упругости, эластичности и растяжимости кожи – по данным физикального исследования, определение фототипа кожи по шкале Фитцпатрика, определение превалирующего типа старения кожи лица и профиля пациента
- Оценка степени выраженности старения и предикторов дисплазии соединительной ткани с применением шкал и опросников: модифицированная шкала морщин по Фитцпатрику, фотографические шкалы выраженности морщин и складок, выраженности возрастных изменений по Глогау, таблица предикторов ДСТ. Определение биологического возраста по методу Войтенко. Определение воспринимаемого возраста
- Оценка психоэмоционального статуса пациента
- Гистологическое исследование
- Ультразвуковое исследование кожи

На втором этапе всем пациентам были проведены биохимические и молекулярно-генетические исследования. Для этого был произведен забор образцов крови из кубитальной вены в объеме 5 мл в вакутейнер VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с активатором свертывания крови (для биохимического исследования) и в объеме 9 мл в вакутейнеры VACUETTE с K3 EDTA (для молекулярно-генетического исследования). Затем заполненный кровью вакутейнер с активатором свертывания крови подвергался центрифугированию на скорости 10000 об/мин в течение 10 минут. Из пробирки была забрана разделенная сыворотка в эппендорфы по 2 мл. Вакутейнеры с EDTA и эппендорфы с разделенной сывороткой были пронумерованы цифровыми кодами пациентов и хранились в соответствии с условиями хранения биологических жидкостей при температуре -20 градусов Цельсия.

На III этапе исследования было проведено сравнение клинической эффективности препарата на основе нативной ГК у пациенток с преждевременным и физиологическим старением кожи, а также сравнение эффективности препаратов на основе нативной ГК, комплексного препарата на основе ГК и препарата

коллагена у пациенток с преждевременным старением кожи. На **IIIА этапе** исследования было проведено клиническое слепое контролируемое исследование эффективности внутрикожного введения биоревитализанта на основе нативной ГК у пациенток с преждевременным старением кожи (основная группа (1)) и пациенток с физиологическим старением кожи (группа сравнения (2)). Для этого были сформированы 4 подгруппы пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов основной группы и группы сравнения по подгруппам, в зависимости от проводимой терапии (IIIА этап)

Подгруппа \ Группа	Основная группа (1)	Группа сравнения (2)
Подгруппа А (изотонический раствор NaCl), Σn 40	n=20, средний возраст $38,4 \pm 2,96^*$	n=20, средний возраст $39,9 \pm 3,03^*$
Подгруппа В (нативная ГК), Σn 46	n=21, средний возраст $39,8 \pm 2,58^*$	n=25, средний возраст $40,5 \pm 2,96^*$

Примечание: сравнение между группами * $p > 0,05$

На **IIIБ этапе** исследования пациенткам с преждевременным старением кожи было проведено клиническое слепое контролируемое исследование эффективности внутрикожного введения биоревитализантов на основе нативной ГК, комплексного препарата с ГК и коллагена. Для этого были сформированы 4 подгруппы пациентов с преждевременным старением кожи (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов основной группы по подгруппам, в зависимости от проводимой терапии (IIIБ этап)

Подгруппа	Основная группа (1)
Подгруппа А (NaCl), Σn 40	n=20, средний возраст $38,4 \pm 2,96^*$
Подгруппа В (нативная ГК), Σn 46	n=21, средний возраст $39,8 \pm 2,58^*$
Подгруппа С (комплексный препарат ГК), Σn 20	n=20, средний возраст $38,7 \pm 3,29^*$
Подгруппа D (препарат коллагена), Σn 21	n=21, средний возраст $39,3 \pm 3,51^*$

Примечание: сравнение между группами * $p > 0,05$

Для объективности оценки эффективности и информативности методов, во всех подгруппах распределение по возрасту и полу было равномерным и группы были сопоставимы по всем параметрам.

Внутрикожные инъекции лица проводились с интервалом 14-21±2 дня (согласно проколу препаратов). Перед проведением исследования всем пациентам, после обработки кожи водным раствором хлоргексидина, наносился крем для аппликационной анестезии (Эмла, Астра Зенека, Швеция, регистрационное удостоверение (РУ) П № 014033/01). Внутридермальные инъекции осуществлялись в области кожи лица (верхняя, средняя и нижняя треть лица) и в области периаурикулярной зоны (пациентам, у кого планировалось проведение последующей биопсии этой области) папульной техникой (с диаметром папул до 2 мм), с расстоянием 1-1,5 см между папулами и линиями.

Пациентам были выбраны препараты, имеющие эстетические показания к коррекции возрастных изменений кожи, увядающей кожи, при снижении тонуса и тургора кожи (изотонический раствор NaCl был использован как альтернативный метод сопоставления). В качестве препарата с нативной ГК (содержание ГК 1,8%) был использован препарат Гион (Hyon) 1,8% (Инфарм, Россия, РУ № РЗН 2018/7614), комплексный препарат на основе ГК (содержал нестабилизированную ГК 1,5%, аминокислоты, витамины, антиоксиданты и минералы) – Teosyal Redensity 1 (Теохане (Теоксан), Швейцария, РУ № ФСЗ 2011/09821) (Таблица 4), препарат на основе коллагена (содержание коллагена 7%) - Коллост 7% (БиоФАРМАХОЛДИНГ, Россия, РУ № ФСР 2008/02112).

Таблица 4 – Состав препарата Teosyal Redensity 1 (Теохане (Теоксан), Швейцария)

Основной ингредиент	Дополнительные ингредиенты
He ретикулированная ГК, 15мг/мл	<ul style="list-style-type: none"> • 0,3% лидокаина • α-липоевая кислота, глутатион, N-ацетил-L-цистеин, L-аргинин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизил моногидрат, глицин, L-валин, L-треонин, L-пролин, пиридоксина гидрохлорид, цинка ацетата дигидрат и сульфата меди пентагидрат

Все три препарата имеют эстетические показания к коррекции возрастных изменений кожи, коррекции увядающей кожи, при снижении тонуса, тургора и эластичности кожи. Действие препаратов Гион (Hyon) 1,8% и Teosyal Redensity 1 схожи – они создают оптимальную среду и гидратацию дермы, что ведет к продолжительному улучшению эластичности кожи [9, 145]. Teosyal Redensity 1 дополнительно содержит компоненты, являющиеся строительными субстратами для работы фибробластов, таким образом осуществляется доставка нутриентов необходимых для синтеза компонентов ВКМ к месту синтеза.

Действие препарата Коллост 7% основана на способности коллагена (фибрилярного белка соединительной ткани) обеспечивать структурную основу ВКМ, создавая физиологическую матрицу для репарационных процессов в коже [23].

Пациенты могли повторно быть включены в исследование с другим препаратом по истечению 12 месяцев после последней процедуры с препаратом (6 месяцев для изотонического раствора NaCl), при условии возвращения клинических и инструментальных данных к исходным (до проведения процедур) показателям и отсутствия проведения других эстетических процедур в течение этого времени. После проведения процедуры, пациентам выдавали рекомендации по уходу за лицом после биоревитализации.

Контроль эффективности процедур был проведен через 35 ± 4 дня после третьей процедуры внутрикожного инъекирования препарата по шкалам и опросникам для врача и пациента, по данным ультразвуковой сонографии, по данным гистологического исследования и электронной микроскопии.

Критериями эффективности препаратов были:

- статистически значимое увеличение толщины кожи по данным УЗ сонографии (при оценке до и после проведения процедур), а также в сравнении с показателями УЗИ в области, где инъекции не проводились (субментальная зона) и показателями толщины кожи в подгруппах после инъекирования изотонического раствора NaCl;

- статистически значимая разница удовлетворенности пациентов эстетического улучшения пациентами после препаратов (по шкале PAIS) с удовлетворенностью пациентов после изотонического раствора NaCl;
- статистически значимая разница самооценки пациентами изменений состояния кожи после препаратов с изменениями после изотонического раствора NaCl;
- статистически значимые изменения по данным гистологического анализа биоптатов кожи (в частности, по данным морфометрии и изменении относительного количества коллагеновых волокон III типа).

Для проведения гистологического исследования или электронной микроскопии пациентам была проведена биопсия кожи периаурикулярной области. Биопсия кожи была проведена до и через 35 ± 4 дней после проведения курса инъекций изотонического раствора NaCl (в основной группе и группе сравнения), препарата Гион 1,8% (в основной группе и группе сравнения), препарата Teosyal Redensity 1 (в основной группе), препарата Коллост 7% (в основной группе).

Проведение биопсии кожи периаурикулярной области было с соблюдением условий стерильности. Перед проведением процедуры кожа была обработана раствором хлоргексидина, антисептическим раствором и водным раствором Бетадина, затем была проведена инфильтрационная анестезия (раствором лидокаина). Проведение биопсии кожи было осуществлено стерильным, одноразовым дермапанчем, диаметром 5 мм, иссечение кусочка кожи было проведено одноразовым стерильным скальпелем №15. Затем кусочек кожи сразу же был помещен в 10% раствора формальдегида (для проведения гистологического исследования) или специальный буферный раствор (для проведения электронной микроскопии). Ушивание раны было произведено простым узловым швом. На рану был наложен стерильный пластырь Омнистрип. Пациентам выдана памятка после биопсии. Снятие швов было проведено через 7-8 дней.

В группу длительного наблюдения были включены пациенты, с ПС или высоким риском ПС, посещавшие клинику на протяжении не менее 3х лет. Были проанализированы возникшие нежелательные явления после проведения

косметологического и хирургического лечения, индикаторы риска ПС, воспринимаемый возраст пациентов, а также индекс инволюционных изменений у пациенток 35–45 лет. Средний возраст пациенток был $40,2 \pm 4,31$ лет (медиана 41 лет).

2.3. Оценка выраженности старения

Для объективизации оценки степени выраженности старения были использованы клинические методы, основанные на физикальном обследовании пациента. Степень выраженности старения была определена по совокупности выраженности таких признаков старения как: снижение тонуса, тургора и эластичности кожи, выраженности морщин и складок, выраженности проявленийптоза мягких тканей лица. В настоящее время в экспериментальных и клинических исследованиях с высокой доказательной базой основным способом оценки выраженности возрастных изменений кожи является применение валидированных шкал.

Для оценки степени выраженности морщин лба, межбровья, «гусиных лапок», носогубных морщин, морщин «марионетки», морщин верхней губы, а также положения бровей, выраженность подглазничных и средне-щечной борозды, изменения овала, опущение углов рта, наполненности губ и возрастных изменений областей кистей рук и шеи были использованы фотографические шкалы для визуальной оценки старения Merz Aesthetics Scale [7, 161, 250]. При этом выраженность изменений рассчитывается в баллах:

- 0 – нет изменений;
- 1 – начальные изменения;
- 2 – средней-степени выраженности;
- 3 – выраженные;
- 4 – крайне-выраженные.

Для оценки степени выраженности губоподбородочной складки, морщин «аккордеона», морщин перед ушами были использованы фотографические шкалы для визуальной шкалы старения G. Lemperle [70]. Выраженность изменений также учитывалась в баллах.

Степень выраженности избытков кожи век и жировых грыж определяли визуально по дополненной классификации Грищенко С.В. и Фришберга И.А. [11, 64]. Выраженность изменений также учитывалась в баллах.

Дополнительно был оценен тонус кожи (пальпаторно), эластичность кожи в области нижнего века, тургор кожи. Эластичность кожи в области нижнего века была оценена методом «щипка»: кожа захватывалась двумя пальцами при этом была оценена задержка расправления складки:

«+» тест – когда складка расправлялась сразу

«-» тест – когда кожа расправлялась с задержкой (Фото 1А)

Тургор кожи был оценен при помощи ротационно-компрессионного теста, для этого палец врача прикладывался к коже в области средней трети лица и слегка надавливая отводился в сторону (при этом было оценено сопротивление тканей отведению и легкость формирования морщин) (Фото 1Б):

«-» тест – присутствует сопротивление ткани, морщины не образуются при небольшом смещении

«+-» тест – образуется веер тонких морщин, исчезающих после давления

«+» – смещение тканей при слабом давлении, много мелких морщин



Фото 1 – Оценка эластичности (А) и тургора (Б) кожи: А – Отрицательный тест на эластичность в области нижнего века (снижение эластичности кожи); Б – Ротационно-компрессионный тест: «+-» - появляется веер тонких морщин, исчезающие после прекращения давления

Также были оценены общие возрастные изменения лица (Glogau Scale) и общая выраженность морщин по модифицированной шкале морщин по Фитцпатрику (Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale) (Таблица 1, 5) [7].

Таблица 5 – Модифицированная шкала морщин по Фитцпатрику

Оценка	Определение
0	Нет морщин: нет видимые морщин, линий на коже
0,5	Очень мелкие, но видимые морщины
1	Мелкие морщинки: морщины, с незначительными углублениями
1,5	Видимые морщины с углублениями: глубина морщины менее 1 мм
2	Умеренные морщины: четко различимые морщины 1-2 мм
2,5	Выраженные морщины: более 2, но менее 3 мм в глубину
3	Глубокие морщины: глубокие морщины, борозды, глубиной > 3 мм

2.4. Диагностика дисплазии соединительной ткани

Диагностика ДСТ была осуществлена на основании выявления трех и более критериев (признаков-фенов) по M.J.Glesby и Л.Н. Аббакумовой (Рисунок 4) [5,16, 27].

Выявление признаков-фенов было произведено при осмотре пациентов, а также на основании данных анкет по ДСТ, которые пациенты заполняли в присутствии врача [1]. Также, дополнительно, для определения ДСТ фенотипические признаки были оценены по баллам, разработанным Л. Фоминой (2000). Согласно данной методике, баллы были просуммированы: при сумме баллов менее 12 – считалось вариантом нормы, от 12 до 23 баллов – средней степенью ДСТ, более 23 баллов – тяжелой степенью ДСТ.

В связи с тем, что соединительная ткань представлена во всем организме, клинические проявления можно увидеть в разных органах и тканях, при этом генетический дефект может иметь разную пенетрантность (проявляемость) признака. Так как в исследовании в большей степени акцент приходился на

соединительно-тканную патологию кожи, то кожные проявления были отмечены отдельно (вне зависимости от наличия других признаков-фенов).

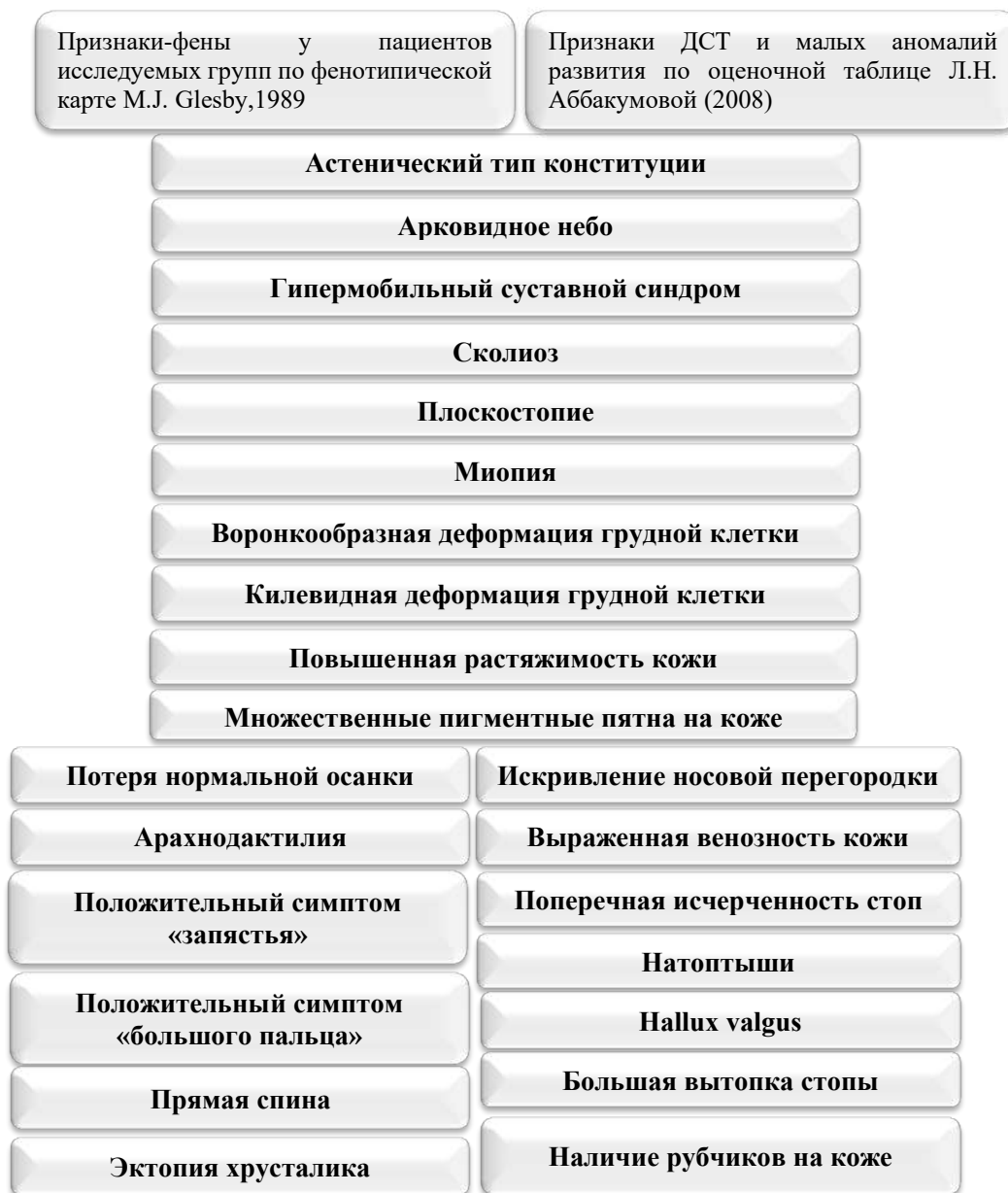


Рисунок 4 – Признаки-фены у пациентов с ДСТ по данным фенотипической карты M.J. Glesby, 1989 и оценочной таблице Л.Н. Аббакумовой (2008)

Среди кожных проявлений отдельно были отмечены:

- рыхлая, вялая кожа;
- повышенная растяжимость кожи (Фото 2А);
- повышенная «венозность» кожи (Фото 2Б);
- легкоранимая кожа (легкое, беспричинное образование кровоподтеков);

- нарушение рубцевания (гипертрофические, атрофические, широкие рубцы) (Фото 2В);
- наличие стрий.

Оценка растяжимости кожи была проведена над латеральным краем ключицы, результат измерения записывался в мм. Растяжимость кожи 20-30 мм был отмечен как «гиперрастяжимостью кожи».



Фото 2 – Оценка кожных проявлений ДСТ: А – оценка растяжимости кожи над латеральным краем ключицы: кожа свободно и безболезненно оттягивается на 20 мм; Б – повышенная «венозность» кожи на груди; В – нарушение рубцевания по типу широкого рубца

Также дополнительно было отмечено наличие гипермобильности суставов (Фото 3), наличие варикозного расширения вен, опущения органов, грыжи и арахнодактилия (несоразмерно длинные пальцы) (Фото 4).



Фото 3 – Оценка гипермобильности суставов



Фото 4 – Оценка наличия арахнодактилии – тест запястья: обхват кисти первым и пятым пальцем с перекрытием на 1 фалангу

Всем пациентам, имеющим признаки ДСТ в конце исследования были даны соответствующие рекомендации по образу жизни для снижения риска развития дальнейшей патологии соединительной ткани.

2.5. Оценка воспринимаемого и биологического возраста

Выраженность старения кожи наиболее тесно связана с «воспринимаемым возрастом». Воспринимаемый возраст – возраст, приписанный другим человеком, при оценивании его внешности. По сути «управление возрастом» в эстетической медицине это как раз влияние на воспринимаемый возраст. От показателей воспринимаемого возраста зависят качество жизни пациента, его межличностные взаимоотношения и многое другое, более того некоторые исследования показали, что именно «воспринимаемый возраст» является биомаркером старения, который может предсказать выживаемость пациента, а также коррелирует с функциональными и молекулярными типами старения. Единого способа оценки воспринимаемого возраста нет, исследователями используются или специальные приложения (для смартфонов), определяющих возраст по фотографии или набор группы добровольцев – оценивающих возраст [53, 70, 176, 262, 380].

В настоящей работе для оценки воспринимаемого возраста была создана группа из 21 респондента, в возрасте от 28 до 59 лет, средний возраст 40,47 лет. Из них 10 (47,6%) мужчин, 11 (52,4%) женщин. По профессии: 7 (33,33%) – врачи пластические хирурги, 7 (33,33%) – врачи косметологи, 7 (33,33%) – люди других, не медицинских, специальностей.

Всем респондентам были предложены фотографии пациентов, принявших участие в настоящем исследовании. Все фотографии были сделаны на одинаковом расстоянии от камеры, с одинаковым разрешением, с одинаковым освещением, до проведения курса эстетических процедур. В итоговую оценку воспринимаемого возраста записывался средний результат оценки респондентами.

Биологический возраст – показывает функциональный статус человека (отражает функционирование различных систем органов). По данным

исследований по биологическому возрасту может основываться прогнозирование возрастных изменений организма [4].

В исследовании оценка биологического возраста была проведена по методу по В.П. Войтенко. Были проведены оба возможных варианта тестов (с применением спирометра – с повышенной информативностью, и без применения спирометра – более доступного). Для определения биологического возраста в карте была отмечена масса тела (в кг), систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление. Были проведены пробы с задержкой дыхания после глубокого вдоха (проба Штанге) и задержкой дыхания после глубокого выдоха (проба Генчи). При помощи спирометра была определена жизненная емкость легких, статическая балансировка (стоя на левой ноге с закрытыми глазами и руками вдоль туловища). Также пациенты самостоятельно заполняли опросник определения индекса самооценки здоровья. По специальным формулам был рассчитан фактический и должный календарный возраст, и на основании разницы между ними был определен коэффициент старения: позитивный, нейтральный или негативный. При негативном варианте биологического возраста в сравнении с должным было диагностировано преждевременное биологическое старение [41, 42].

2.6. Биохимические исследования

Биохимические исследования были проведены на базе ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии» (руководитель – к.б.н., доцент Пожиленкова Е.А.) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (ректор – д.м.н., доцент Протопопов А.В.).

Биохимическое исследование по определению концентрации общего белка в сыворотке крови было проведено на анализаторе Super Z (Rayto Life and Analytical Sciences, Китай). В анализатор Super Z были загружены опытные пробы (сыворотки пациенток) 0,10 мл, к сывороткам было добавлено по 5 мл рабочего раствора биуретового реагента, а также калибровочная проба (0,10 мл калибровочного раствора общего белка с 5 мл рабочего раствора биуретового реагента) и

контрольная (холостая) проба (0,10 мл дистиллированной воды с 5 мл рабочего раствора биуретового реагента). Результат был зафиксирован в карте (нормативные показатели: 65-85 г/л общего белка).

Определение уровня сывороточного витамина D (25-ОН) было проведено при помощи ИФА на анализаторе Уникон (Пикон, Россия) с помощью набора реагентов для определения Витамина D, 25-ОН (DRG, Германия). Сначала в микротитровальные лунки было внесено по 50 мкл стандарта, контроля и образцов. Затем в лунки было внесено по 150 мкл диссоциирующего реагента, с перемешиванием. После инкубирования при температуре 37 градусов в течение 60 минут содержимое лунок встряхнули и промыли 4 раза 300 мкл разбавленного промывочного раствора. Затем внесли по 50 мкл ферментного конъюгата в каждую лунку, затем по 50 мкл ферментного комплекса в каждую лунку. После 30 минут инкубирования при температуре 37 градусов промыли 4 раза 300 мкл разбавленного промывочного раствора. В каждую лунку внесли по 100 мкл раствора субстрата, затем инкубировали 15 минут при температуре 37 градусов. Для остановки ферментативной реакции добавили 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм с помощью анализатора иммуноферментных реакций Униплан. Полученные результаты в нг/мл были занесены в базу данных пациентов (нормативные показатели: <10 – дефицит, 10-29 – недостаточность, 30-100 – оптимальные значения, >100 – токсичность).

Определение уровня сывороточного свободного гидроксипролина было проведено при помощи ИФА на анализаторе Уникон (Пикон, Россия) с помощью набора реагентов для определения Гидроксипролина (Нур) методом ИФА (Cloud-Clone Corp., США). Сначала в микротитровальные лунки было внесено по 50 мкл стандартов, разведенных по инструкции, образцов и бланк. Затем в лунки было внесено по 50 мкл Детектирующего реагента А, с перемешиванием. После инкубирования при температуре 37 градусов в течение 60 минут содержимое лунок встряхнули и промыли 4 раза 350 мкл Промывающего раствора. Затем внесли по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента В в каждую лунку, затем по

50 мкл ферментного комплекса в каждую лунку. После 30 минут инкубирования при температуре 37 градусов промыли 4 раза 350 мкл Промывающего раствора. В каждую лунку внесли по 90 мкл ТМБ, затем инкубировали 15 минут при температуре 37 градусов. Для остановки ферментативной реакции добавили 50 мкл стоп-реагента в каждую лунку. Оптическую плотность измеряли при длине волны 450 нм с помощью анализатора иммуноферментных реакций Униплан. Полученные результаты в нг/мл были занесены в базу данных пациентов.

2.7. Генетические методы исследования

Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии» (руководитель – к.б.н., доцент Пожиленкова Е.А.) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (ректор – д.м.н., доцент Протопопов А.В.).

Для проведения генетического исследования были использованы кодированные вакутейнеры с EDTA. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (103-20, «АмплиПрайм», Россия) сорбционным методом согласно инструкции производителя. Для этого к 100 мкл лейкоцитарной взвеси добавляли 300 мкл лизирующего раствора, смесь инкубировали при комнатной температуре 10 мин. Затем добавляли по 25 мкл универсального сорбента и перемешивали с в центрифуге-вортекса Multi-Spin MSC-6000 (BioSan, Латвия), затем инкубировали 2 минуты и повторяли предыдущий этап. Осаждение универсального сорбента проводилось на центрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия) – 30 секунд (5000 об/мин). Затем удалялась надосадочная жидкость и в каждую пробирку вносили по 300 мкл раствора для отмывки № 1, центрифугировали 30 секунд (5000 об/мин), удаляли супернатант отсасывателем. Затем вносили в каждую пробирку раствор для отмывки №2 по 500 мкл и центрифугировали 30 секунд (10000 об/мин), надосадочную жидкость удаляли. Затем пробирки с открытой крышкой помещались в термостат ТЕРМО 24-15 (Биокот, Россия) на 10 мин при температуре 65° С, затем в них добавляли по 50

мкл ТЕ-буфера и инкубировали еще 5 мин при температуре 65° С, встряхивая на вортексе. В конце пробирки центрифугировали 1 мин (12000 об/мин) – удаление освобождённого от ДНК сорбента. Надосадочную жидкость (с ДНК) переносилась в чистые маркированные пробирки.

Определение носительства полиморфных аллельных вариантов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan. Для исследования использовали набор реагентов для определения полиморфизма С1997А гена *COL1A1* (rs1107946), набор реагентов для определения полиморфизма G1245Т гена *COL1A1* (rs1800012), набор реагентов для определения полиморфизма 4682G>А гена *TNFA* (rs1800629), набор реагентов для определения полиморфизма С174G гена *Il6* (rs1800795), набор реагентов для определения полиморфизма А/Г гена *HTR2A* (rs7997012), набор реагентов для определения полиморфизма С/Т гена *HTR2A* (rs6313) («Синтол», Россия). Амплификация была выполнена в объёме 25 мкл (100-150 нг ДНК) 50 циклов: 95°С – 10 мин; 92°С – 15 секунд, 60°С – 90 секунд. В качестве отрицательного контроля была использована дистиллированная вода.

Обозначение вариантов генотипов ОНВ генов было проведено с помощью электронной базы данных SNPedia.com [327] (Таблица 6). Выбор генов был сделан на основе проанализированных источников литературы, где возможной моделью старения является влияние хронического стресса (ген-кандидат *HTR2A*) на старение кожи, с развитием хронического воспаления (гены-кандидаты *TNFA* и *Il6*). Также в выборку попал ген, отвечающий за структурное строение ВКМ (ген *COL1A1*), так как его широко используют в коммерческих генетических панелях в качестве предиктора биологического старения, несмотря на то что подтверждающих это исследований в настоящее время нет.

Таблица 6 – Варианты генотипов генов, изученных в исследовании у пациентов основной группы и группы сравнения

Ген	rs	Гомозиготный генотип по высоко продуцирующему аллелю	Гетерозиготный генотип	Гомозиготный генотип по низко продуцирующему аллелю
<i>COL1A1</i> , кодирующий α1 цепь коллагена I типа	1800012	G;G	G;T	T;T
	1107946	C;C	C;A	A;A
<i>TNFA</i> , кодирующий ФНО α	1800629	G;G	G;A	A;A
<i>IL6</i> , кодирующий ИЛ6	1800795	C;C	G;C	G;G
<i>HTR2A</i> , кодирующий 2A серотониновые рецепторы	7997012	A;A	A;G	G;G
	6313	C;C	C;T	T;T

2.8. Оценка психоэмоционального статуса пациента

Оценка психоэмоционального статуса проведена методом анкетирования и опроса. В анкетную часть карты пациента были внесены вопросы для выявления возможных факторов хронического стресса: обычная полноценность сна (более 8 часов) и подверженность стрессу (с указанием примерной частоты).

Для оценки выраженности тревоги и депрессии была использована валидированная шкала – Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Шкала разделена на 2 части на 7 вопросов: первая часть оценка тревоги, вторая часть – оценка депрессии. В каждом вопросе по 4 варианта ответа с соответствующими баллами. При интерпретации

результатов учитывается сумма баллов в каждой части: 0-7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, более 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия [2].

Для оценки восприятия своего образа пациенты заполняли опросники по методике исследования образа тела, разработанных Т.Ф. Cash: «Опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела» (SIBID) и «Опросник представлений о внешности» (ASI-R). Первый опросник создан для оценки негативного отношения к собственному телу в различных жизненных ситуациях. Второй опросник оценивает «телесное Я», представление о внешности, понимании и влияния внешности на жизнь.

Опросник SIBID состоит из 20 вопросов, представляющих различные ситуации, для выявления насколько часто человек испытывает неудовлетворенность по поводу внешности. Пациент пользуется шкалой от 1 до 4 – для определения насколько часто возникают отрицательные эмоции по поводу своей внешности. Суммарный балл делится на количество вопросов и сравнивается с нормальными показателями. Нормой для женщин считается $1,80 \pm 0,9$, чем выше балл, тем более выражена неудовлетворенность образом тела [65].

Опросник ASI-R также состоит из 20 вопросов, и определяет отношение пациента к своей внешности и сколько внимания он готов ей уделять. Шкала от 1 до 5. Общий балл рассчитывается как среднее значение баллов по каждому из вопросов. Средний балл ASI-R составляет $3,53 \pm 0,62$. Повышение балла говорит о том, что пациенты больше внимания уделяют своей внешности [6, 39].

2.9. Оценка клинической эффективности процедур

Оценку эффективности проведенного лечения проводили при помощи валидированных шкал для пациента Patient Aesthetic Improvement Scale (PAIS) и врача Global Aesthetic Scale (GAIS) (рис. 5), а также по изменению толщины кожи при проведении УЗИ мягких тканей в динамике. Кроме того, в связи с тем, что пациенты не всегда четко понимают критерии результата от биоревитализации,

дополнительно оценка результата была при помощи разработанной авторами шкалы-опросника динамики показателей кожи (Таблица 7). Изменения кожи были отмечены в баллах от 0 (нет изменений) до 2 (выраженные изменения). Если пациент считал, что не было какого-либо эстетического недостатка – то ставил пропуск в ответе. Заполнение шкал осуществлялось пациентом при контрольном визите в присутствии врача до проведения УЗИ и до обсуждения результатов исследования.

Оценка	Степень удовлетворённости	Описание
1	Выраженное улучшение	Отличный результат коррекции
2	Очень хорошее улучшение	Отмечено улучшение внешности, но не полностью удовлетворенное
3	Улучшение	Улучшение состояния в сравнении с предыдущим, но необходима докоррекция
4	Нет изменения	Внешний вид остался одинаковым с предыдущим
5	Ухудшение состояния пациента	Внешний вид ухудшился в сравнении с предыдущим

Рисунок 5 – Глобальная шкала эстетического улучшения (Patient (Global) Aesthetic Improvement Scale (PAIS, GAIS))

Таблица 7 – Изменения качественных показателей кожи

Характеристика	Нет изменений	Улучшения заметны	Выраженные улучшения
Цвет кожи	1	2	3
Сияние кожи	1	2	3
Увлажненность кожи	1	2	3
Мягкость (приятная текстура)	1	2	3
Расширенные поры	1	2	3
Тонус кожи	1	2	3
Мелкие морщинки	1	2	3

2.10. Ультразвуковая сонография

Проведение ультразвуковой визуализации мягких тканей лица проведено на УЗ-сканере экспертного класса Mindray DC-70 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics, КНР, РУ № РЗН 2017/6113) (Рисунок 6).



Рисунок 6 – УЗИ сканер Mindray DC-70 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics)

Для УЗИ мягких тканей лица был использован высокоплотный линейный датчик L12-3E, имеющий частоту 3,0-13,5 МГц, апертура 38 мм, 192 элемента. Исследование проведено в В-режиме сканирования, который строит двухмерное изображение вертикального среза дермы (Рисунок 7А). Измерение толщины кожи проводилось в 6 стандартных точках лица у всех пациентов в полувертикальном положении на кушетке. Первые 2 точки – в проекции середины скуловой дуги справа и слева, вторые 2 точки – в проекции середины тела нижней челюсти за линией морщины марионетки справа и слева, третьи точки – в субментальной области под линией нижней челюсти, параллельно со вторыми изменениями справа и слева (Рисунок 7Б). Толщина кожи измерялась от гиперэхогенной полосы («входное эхо эпидермиса») до границы между гиперэхогенным слоем (сетчатая дерма), и гипоэхогенной области (ПЖК).

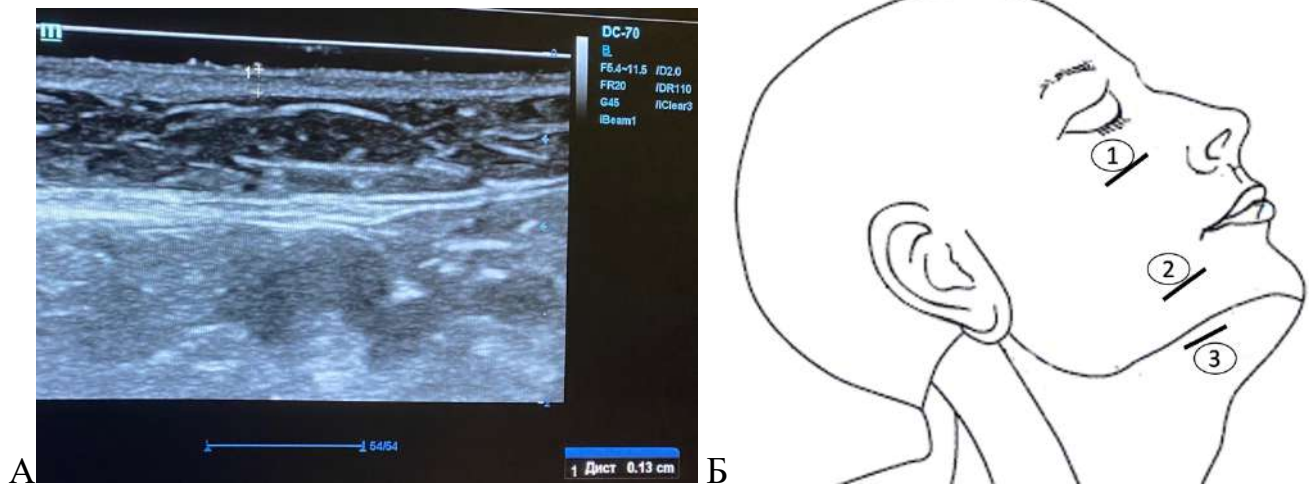


Рисунок 7 – УЗИ кожи: А – пример УЗ сканирования мягких тканей лица в субментальной области; Б – схема расположения датчика при исследовании

2.11. Гистологические методы исследования

Гистологические методы исследования были проведены на базе кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии (заведующий кафедрой – профессор, д.м.н. Иванов Александр Викторович) ФГБОУ ВО Курского государственного медицинского университета МЗ РФ (ректор – профессор, д.м.н. Лазаренко Виктор Анатольевич).

Гистологическое исследование было проведено 26 пациентам основной группы и группы сравнения до и через 35 ± 4 дней после применения препаратов. Учитывая наличие повторного включения пациентов в исследование (через год после окончания предыдущего курса), всего было исследовано 78 образцов кожи. 10 образцов, взятых от пациентов с физиологическим старением кожи до проведения процедур, 16 образцов, взятых от пациентов с преждевременным старением кожи до проведения процедур. После проведения процедур: 5 образцов после изотонического раствора NaCl и 10 образцов после применения нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи; 5 образцов после изотонического раствора NaCl, 12 образцов после применения нативной ГК, 10 образцов после применения комплексного препарата ГК и 10 образцов после применения коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи.

Гистологическое исследование было проведено на биопсийном материале – участок кожи, диаметром 5 мм, взятый за ушной раковиной в складке перед сосцевидным отростком. Полученный биоматериал фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин по стандартной методике и изготавливали гистологические срезы толщиной 5–7 мкм. Полученные срезы окрашивали для обзорной световой микроскопии - гематоксилином и эозином, для оценки волокнистого компонента соединительной ткани дермы кожи - по методам Ван Гизон и Маллори, для поляризационной микроскопии, с целью дифференцировки коллагеновых волокон I типа (зрелый коллаген) и III типа (незрелый коллаген) – Sirius Red. Количество каждого типа коллагена определяли путем анализа цветовой гаммы после окраски Sirius Red в поляризационном свете. Коллагеновые волокна, содержащие коллаген I типа имели красный оттенок свечения, содержащие коллаген III типа – зеленое свечение. Соотношение типов коллагена вычисляли с использованием программы «Fiji» (США, 2022). Для световой микроскопии был использован микроскоп – Nikon C-TeP3 ECLIPSE Ni (Япония) для поляризационной микроскопии – Микмед 6, Ломо (Россия), сканирование микропрепаратов осуществлялось на сканере Nano Zoomer HAMAMATSU (Япония). Для проведения морфометрического исследования, с целью подтверждения достоверности выявленных структурных изменений в коже, использовали микрофотографии, полученные на слайд сканере, на которых проводили расчет следующих показателей:

- Соотношение площадей сосочкового и сетчатого слоев дермы проведен путем деления площади сосочкового слоя дермы (в мкм^2) на площадь сетчатого слоя дермы (в мкм^2) при фиксированном увеличении 24,5x и выравнивании по верхней границе препарата (Рисунок 8).
- Соотношение структурированного и неструктурированного вещества в сосочковом и сетчатом слоях путем деления общей площади (в мкм^2) структурированного компонента слоя (соединительнотканые волокна и клеточные элементы) на общую площадь (в мкм^2) неструктурированного вещества этого же слоя (межклеточные и межволоконные оптически пустые пространства)

при фиксированном увеличении 24,5x и выравнивании по верхней границе препарата. Изображение препарата было переведено в формат 8-bit цветопередачи (черно-белый формат), затем было проведено выделение всех участков препарата, имеющих окрашивание (не белых). После получения соотношения окрашенных и неокрашенных участков, полученные значения были переведены из процентного вида в долевой и умножены на площадь исследуемого слоя для приведения площадей к абсолютным единицам (Рисунок 9).

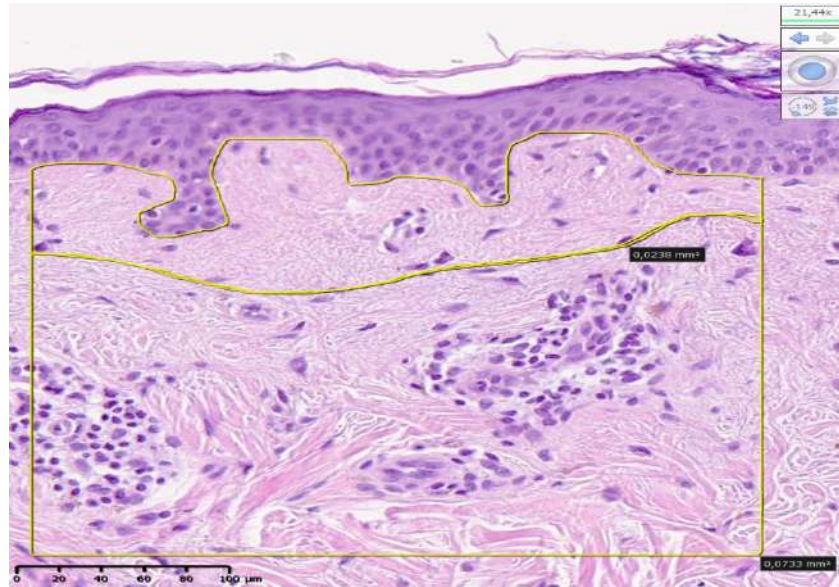


Рисунок 8 – Вычисление площади сосочкового и сетчатого слоя дермы (в μm^2) с использованием функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022), увеличение 24,5x



Рисунок 9 – Расчет соотношения структурированного и неструктурированного вещества в сосочковом и сетчатом слоях кожи, с использованием программы «Fiji» (США, 2022), увеличение 24,5x

- Подсчет количества клеток в исследуемых слоях дермы проводился в ручном режиме при использовании функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022) (Рисунок 10).

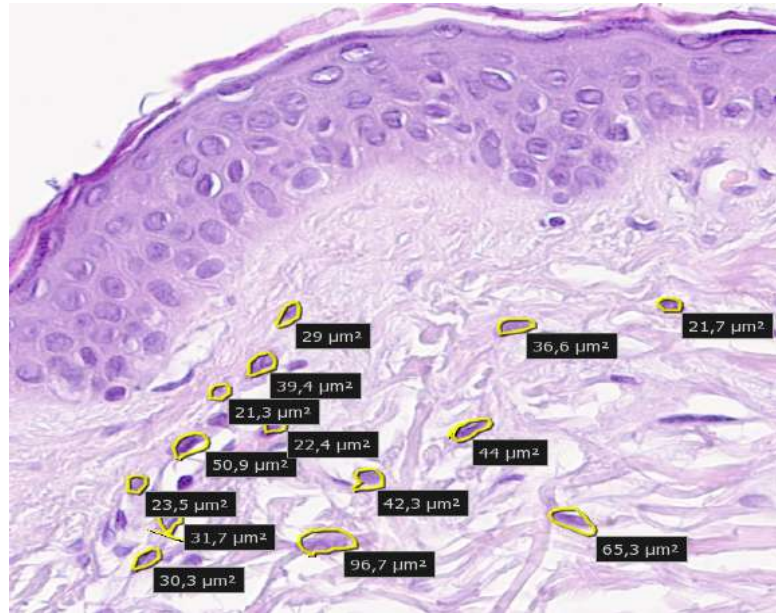


Рисунок 10 – Подсчет количества клеток в сосочковом и сетчатом слоях дермы с использованием функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022), увеличение 24,5x

- Вычисление толщины рогового слоя эпидермиса проводилось с помощью функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022). Толщина была измерена на 20 участках каждого препарата в местах наиболее хорошо сохранившегося слоя. Затем было вычислено среднее значение толщины рогового слоя эпидермиса для каждого препарата (Рисунок 11).
- Вычисление высоты эпидермальных гребней проводилось с помощью функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022). На каждом исследуемом участке препарата были проведены две параллельные линии, содержащие между собой все гребни, присутствующие в поле зрения. Затем на каждом участке был выбран гребень, занимавший большую часть пространства между линиями в сравнении с другими, или касался их, затем измерялась его длина. Затем было вычислено среднее значение высоты гребней для каждого препарата (Рисунок 12).

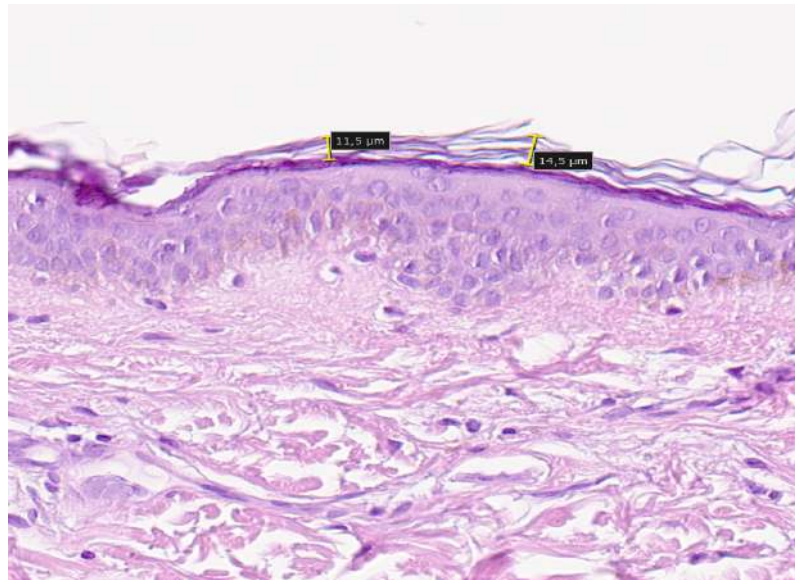


Рисунок 11 – Вычисление толщины рогового слоя эпидермиса с использованием функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022), увеличение 24,5х

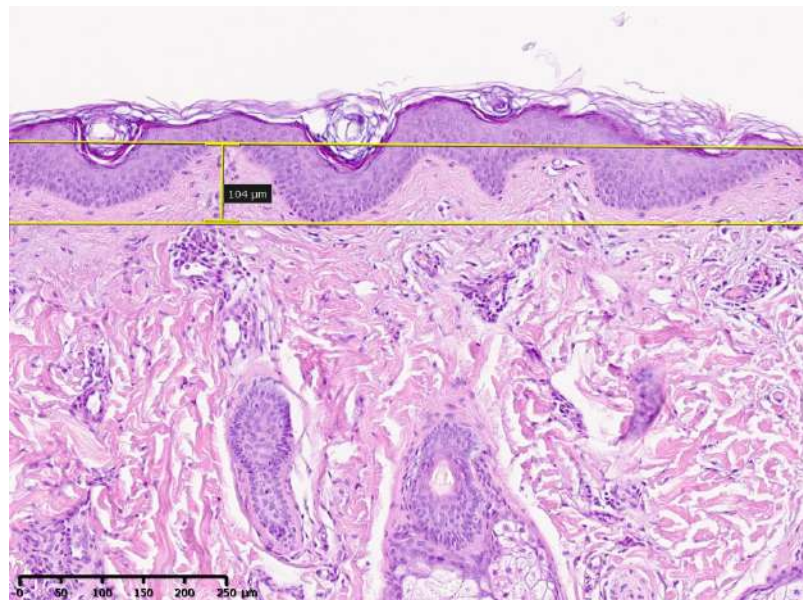


Рисунок 12 – Вычисление высоты эпидермальных гребней с использованием функционала программы «NDPI.view 2» (Япония, 2022), увеличение 24,5х

2.12. Трансмиссионная электронная микроскопия

Трансмиссионная электронная микроскопия была выполнена в отделе электронной микроскопии (заведующий отделом электронной микроскопии – д.б.н. Киреев Игорь Игоревич) Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского МГУ имени М.В.Ломоносова (директор Института – академик РАН, д.б.н. Скулачев Владимир Петрович). Для

трансмисионной электронной микроскопии был взят кусочек кожи в периаурикулярной области, после чего был промыт физиологическим раствором и опущен в 2 мл 2,5% раствора фиксатора с рН 7,2 (2,5% раствор глутарового альдегида на 0,1М какодилатном буфере). Затем материал фиксировали (осмиевая кислота 1%) и заливали в эпон. Для получения ультратонких срезов использовали алмазный нож (Diatome, Швейцария), срезы получали на ультрамикротоме UltrCut III (Reichert, Германия). Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (JEOL, Япония). Снимки проводились при увеличении 6000, 8000, 12000, 15000, 20000 и 25000.

2.13. Статистические методы исследования

По результатам проведенного исследования была сформирована электронная таблица в программе MS Excel (Версия 16.55). Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics (Версия 22.0), Jamovi (Версия 2.3).

Для количественных показателей рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ); для нормального типа распределения – среднее значение и стандартное отклонение (SD); для иного типа распределения – медиану и интерквартильный размах (Q1; Q3) [8].

Оценка распределения количественных признаков производилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении проверка межгрупповых различий производилась с использованием критерия Стьюдента (Student), при ином типе распределения – с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney test) – для попарных сравнений. Для сравнения нескольких групп применялся дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test) при ином типе, включая Post-Нос анализ (с поправкой Тьюки) для попарного сравнения групп. Внутригрупповые сравнения (до и после лечения) оценивались с помощью критерия Стьюдента для зависимых выборок (Student) при нормальном

распределении и с помощью критерия Вилкоксона (Wilcoxon) при ином типе распределения.

Для непараметрических показателей рассчитывались частота и доля. При определении статистической значимости различий между качественными признаками в разных группах использовался критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера (при наличии значений в ячейках таблицы сопряженности менее 5).

Для оценки ассоциации между степенью старения и потенциальными факторами риска вычислялось отношение шансов (odds ratio) и 95% ДИ.

Статистическая значимость результатов была оценена в соответствии с уровнем значимости « p » при пороговом значении, равном или менее 0,05, что является стандартом для медицинских исследований.

Связь между признаками оценивалась при помощи корреляционного анализа, с расчетом коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении, ранговой корреляции Спирмена (ρ) при ином типе распределения. Корреляция признавалась средней силы при коэффициенте корреляции от 0,5 до 0,7, сильной – от 0,7 до 0,9.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ КОЖИ. ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ КОЖИ

3.1. Результаты расчета индекса инволюционных изменений кожи для определения преждевременного старения кожи

В связи с тем, что в доступной литературе существует критерии преждевременного старения широко описаны только для биологического возраста [4], в начале были разработаны критерии старения кожи, которые можно использовать для определения преждевременного старения кожи в группе пациенток 35–45 лет [50].

Для этого первично все пациенты были поделены на 2 группы: пациенты, имеющие более выраженные признаки старения (основная группа) и пациенты имеющие менее выраженные признаки старения (группа сравнения). Данное разделение было проведено на первом этапе автором по результатам физикального обследования пациентов. В итоге в двух группах была проведена оценка выраженности возрастных изменений кожи лица (Таблица 8).

После этого признаки были сгруппированы в 3 категории:

1. Мимические гиперфункциональные морщины (морщины лба и межбровья, «гусиные лапки», губоподбородочная складка).
2. Изменение периоральной области (морщины верхней и нижней губы, объем губ, изменение контура губ (белого валика)).
3. Возрастные признаки, связанные с изменением тонуса кожи и углублением морщин и складок (остальные признаки, не вошедшие в первые две группы, кроме возрастных изменений рук, так как эти изменения были статистически не значимы между двумя группами ($p > 0,05$)).

Таблица 8 – Выраженность возрастных изменений лица у пациентов основной группы и группы сравнения, в баллах (Me [Q1; Q3])

Группы	Основная группа	Группа сравнения	p (Mann-Whitney test)
Признак			
Тонус кожи	2 [2; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$

Продолжение Таблицы 8

Эластичность кожи	2 [2; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Ротационно-компрессионный тест	2 [2; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Кожные поры	4 [2; 4]	2 [0; 2]	p<0,001
Морщины лба, статика	2 [1; 2]	1 [1; 2]	p=0,016
Морщины межбровья, статика	1 [1; 2]	1 [1; 1]	p=0,018
«Гусиные лапки», статика	2 [1; 2]	1 [1; 1,75]	p<0,001
Положение бровей	1 [1; 2]	1 [0; 1]	p<0,001
Нависание верхнего века	2 [2; 2]	1 [0; 1]	p<0,001
Грыжи нижнего века	2 [1; 2]	1 [1; 2]	p<0,001
Медиальная часть подглазничных борозд	2 [2; 3]	1 [1; 2]	p<0,001
Латеральная часть подглазничных борозд	1 [1; 2]	0 [0; 0]	p<0,001
Средне-щечная борозда	2 [2; 2]	1 [1; 1]	p<0,001
Носогубные складки	3 [3; 3]	2 [2; 2,75]	p<0,001
Морщины «марионетки»	1 [1; 2]	1 [1; 1]	p<0,001
Губоподбородочная складка	1 [1; 2]	0,250 [1; 1,75]	p=0,02
Морщины «аккордеона»	1 [0; 1,25]	0 [0; 0]	p<0,001
Морщины перед ушами	1 [0,75; 1,25]	0 [0; 0]	p<0,001
Линия овала	1 [1; 2]	1 [1; 1]	p<0,01
Морщины верхней губы	0 [0; 0,25]	0 [0; 0]	p=0,339
Изменение объема губ	0 [0; 3]	0 [0; 0]	p=0,007
Изменение белого валика губ	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p=0,137
Морщины нижней губы	-	-	
Опущение уголка губ	1,50 [1; 2]	1 [0; 1]	p<0,001
Возрастные изменения шеи	2 [1; 2]	1 [1; 1]	p<0,001
Возрастные изменения кистей	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p=0,387

Таким образом для двух групп были определены суммарные индексы старения по трем группам признаков (Таблица 9). Для первой группы признаков суммарный групповой индекс в основной группе был от 2 до 14 баллов, в группе сравнения – от 2 до 8 баллов. Для второй группы признаков суммарный групповой индекс в основной группе был от 0 до 5 баллов, в группе сравнения – от 0 до 5 баллов. В третьей группе признаков суммарный групповой индекс в основной

группе был от 22 до 39 балла, в группе сравнения – от 9 до 21 балла, баллов (Рисунок 13А, Б, В).

Таблица 9 – Результаты суммирования групповых возрастных признаков лица, баллы (Me [Q1; Q3])

Группы признаков \ Группы пациентов	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
1. Мимические гиперфункциональные морщины	7 [5; 8]	4 [4; 6]	$p < 0,001$
2. Изменение периоральной области	0 [0; 3]	0 [0; 0,75]	$p = 0,032$
3. Возрастные признаки, связанные с изменением тонуса кожи и углублением морщин и складок	32 [29; 35]	13 [11,3; 16,5]	$p < 0,001$

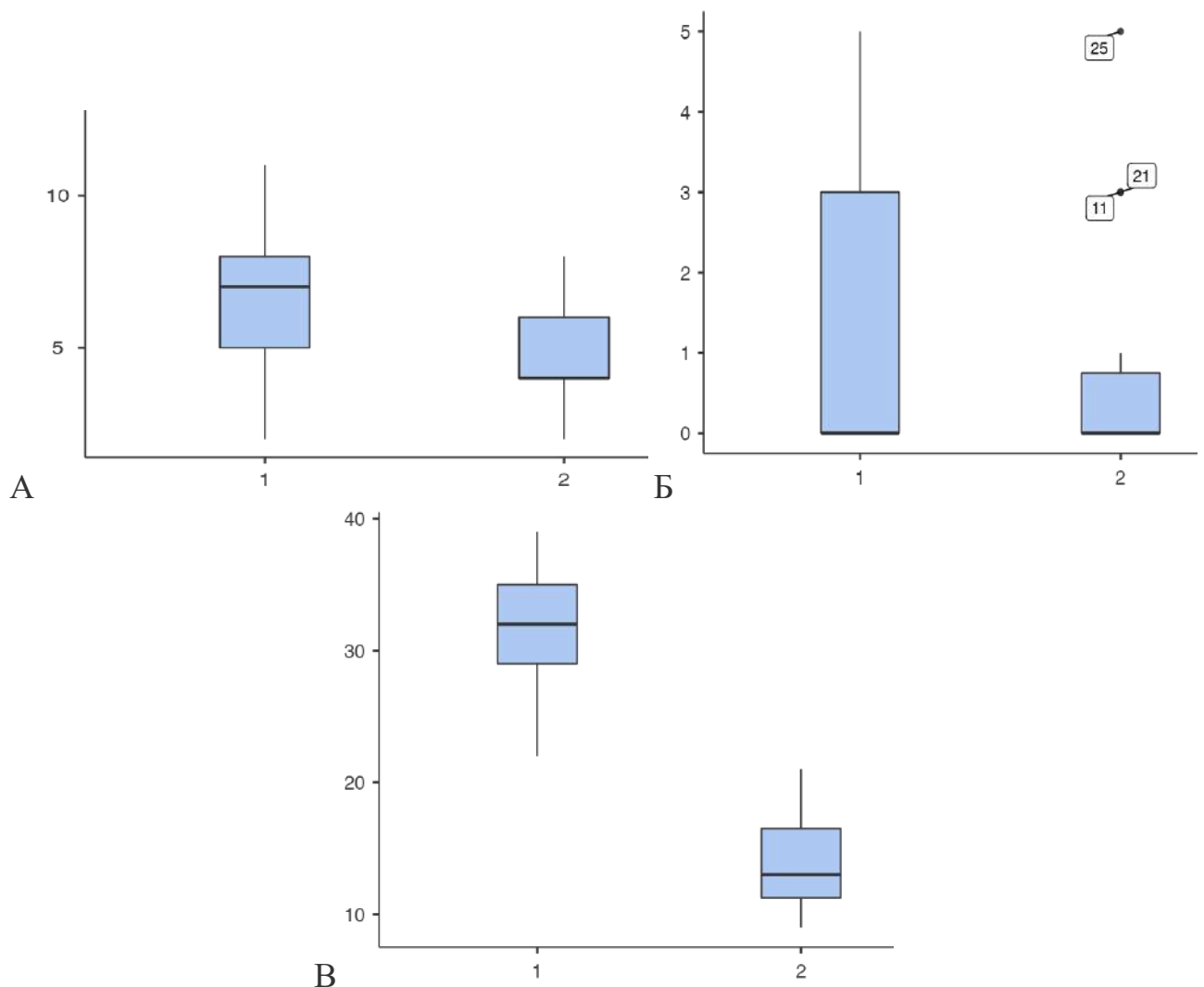


Рисунок 13 – Сумма баллов по первой группе (А), второй группе (Б) и третьей группе (В) признаков возрастных изменений в основной группе (1) и группе сравнения (2). Сумма баллов отражена по вертикальной оси

Группу пациентов 35-45 лет, по данным некоторых авторов, также можно разбить на 2 подгруппы: 35-40 лет и 41-45 лет [377]. В таких подгруппах можно увидеть корреляцию выраженности групповых признаков старения с возрастом пациентов в основной и контрольной группе (Рисунок 14А, Б, В).

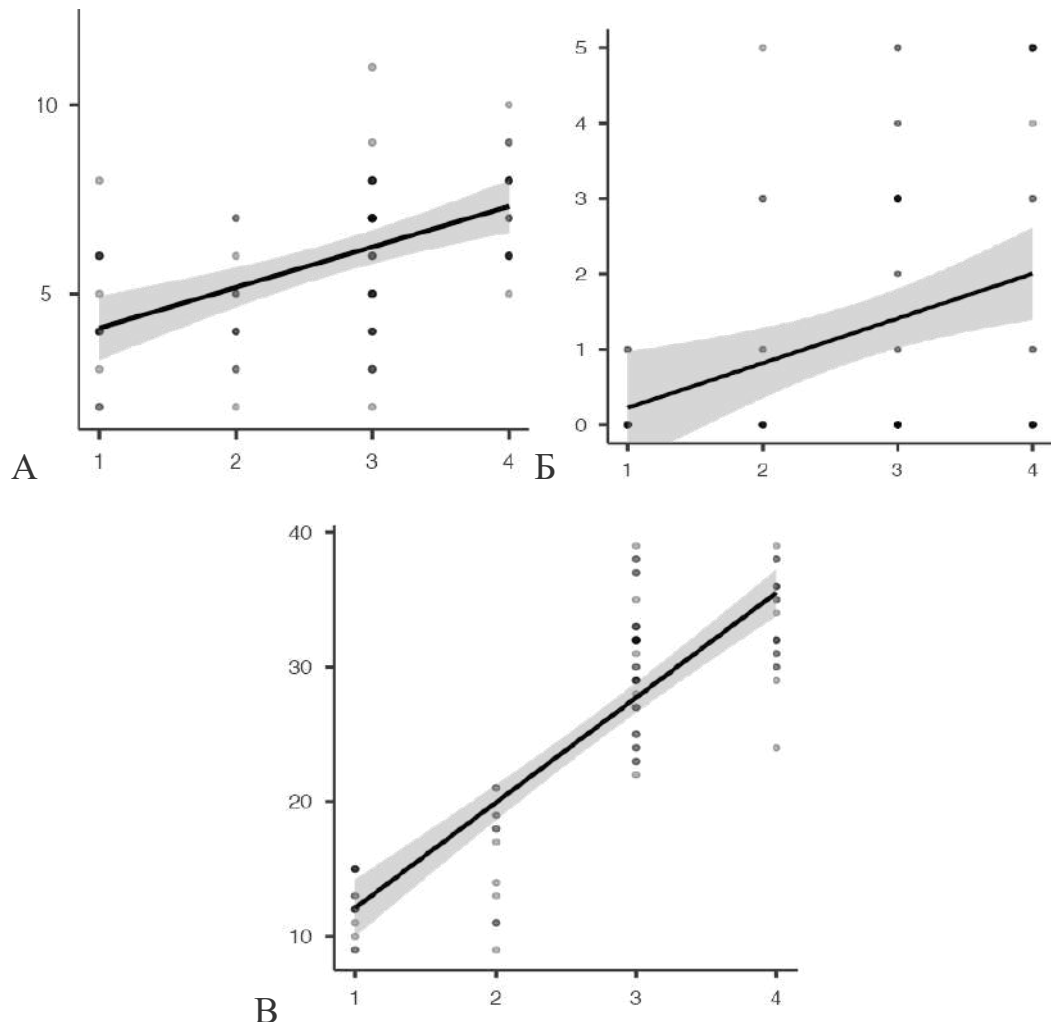


Рисунок 14 – Корреляции групп признаков старения, в зависимости от возрастных подгрупп в основной группе и группе сравнения, где по вертикали обозначено количество баллов, по горизонтали: 1 – пациенты 35-40 лет группы сравнения, 2 – пациенты 41-45 лет группы сравнения, 3 – пациенты 35-40 лет основной группы, 4 – пациенты 41-45 лет основной группы; А – первая группа признаков (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,530$ ($p < 0,001$)); Б – вторая группа признаков (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,303$ ($p < 0,007$)); В – третья группа признаков (коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,798$ ($p < 0,001$))

Таким образом, наиболее сильная корреляция суммы баллов признаков с возрастом была отмечена по третьей группе признаков старения. В ней можно сделать уточненный индекс инволюционных изменений (ИИИ) по возрастным

группам (Таблица 10) (Рисунок 15). Так у пациентов основной группы 35-40 лет ИИИ был от 22 до 39, у пациентов основной группы 41-45 лет – от 24 до 39, у пациентов группы сравнения 35-40 лет – от 9 до 15, у пациентов группы сравнения 41-45 лет – от 9 до 21.

Таблица 10 – Индекс инволюционных изменений у пациентов основной группы и группы сравнения в возрасте 35-40 лет и 41-45 лет, баллы (Me [Q1; Q3])

Группы	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
35-40 лет	30,5 [27; 32,8]	12,0 [11,3; 14,5]	<i>p</i> <0,001
41-45 лет	33,0 [31,0; 36,0]	17,5 [12,5; 19,0]	<i>p</i> <0,001

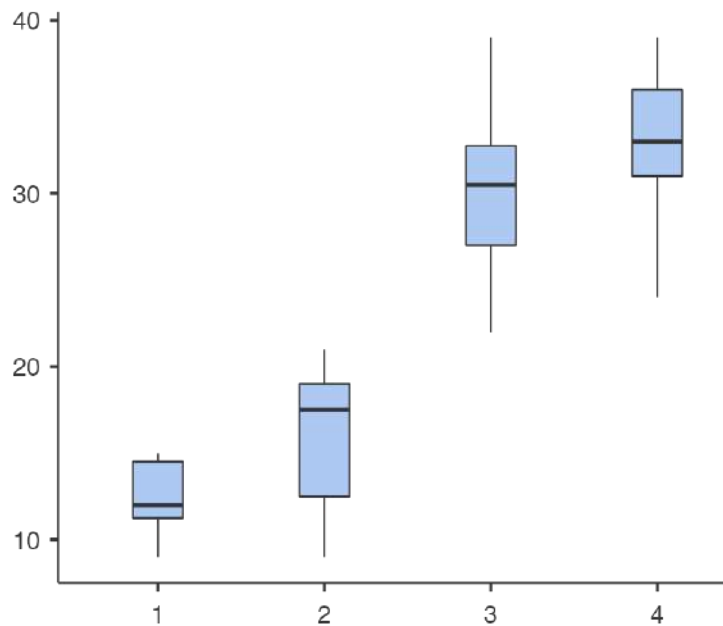


Рисунок 15 – Индекс инволюционных изменений у пациентов основной группы и группы сравнения, где 1 – пациенты 35-40 лет группы сравнения, 2 – пациенты 41-45 лет группы сравнения, 3 – пациенты 35-40 лет основной группы, 4 – пациенты 41-45 лет основной группы. Сумма баллов отражена по вертикальной оси

Далее был определен воспринимаемый возраст для каждого пациента, разница между вычисленным воспринимаемым возрастом и фактическим календарным была записана в результатах. Пациенты основной группы чаще воспринимались старше на 4,2 года (Me), разница возраста была от 0,5 лет до 9,81 лет. Пациенты группы сравнения чаще воспринимались моложе на 1,3 года (Me),

разница возраста была от -9,71 лет до 3,67 лет (Таблица 11) (Рисунок 16). Стоит отметить, что воспринимаемый возраст также зависит от наличия избыточного веса [277]. Поэтому отдельно разница возраста была посчитана для пациентов, с ИМТ до 24,9 кг/м² и с ИМТ более 25 кг/м². Отмечена статистически значимая разница возраста у пациентов в основной группе и группе сравнение как в общей выборке, так и при выделении групп пациентом с нормальным и повышенным ИМТ. Учитывая, что разница статистически значима по разным параметрам, пациенты первой группы были отнесены к преждевременному старению кожи (воспринимаемый возраст превышает календарный).

Таблица 11 – Разница воспринимаемого возраста у пациентов основной группы и группы сравнения, лет (Me [Q1; Q3])

ИМТ \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Общая выборка	4,2 [3,13; 5,56]	-1,3 [-2,58; 0,1]	<i>p</i> <0,001
Пациента с ИМТ до 24,9 кг/м ²	3,69 [2,43; 4,74]	-2,84 [-4,86; -2,33]	<i>p</i> <0,001
Пациенты с ИМТ более 25 кг/м ²	4,72 [4,26; 6,29]	0,08 [-0,54; 0,6]	<i>p</i> <0,001

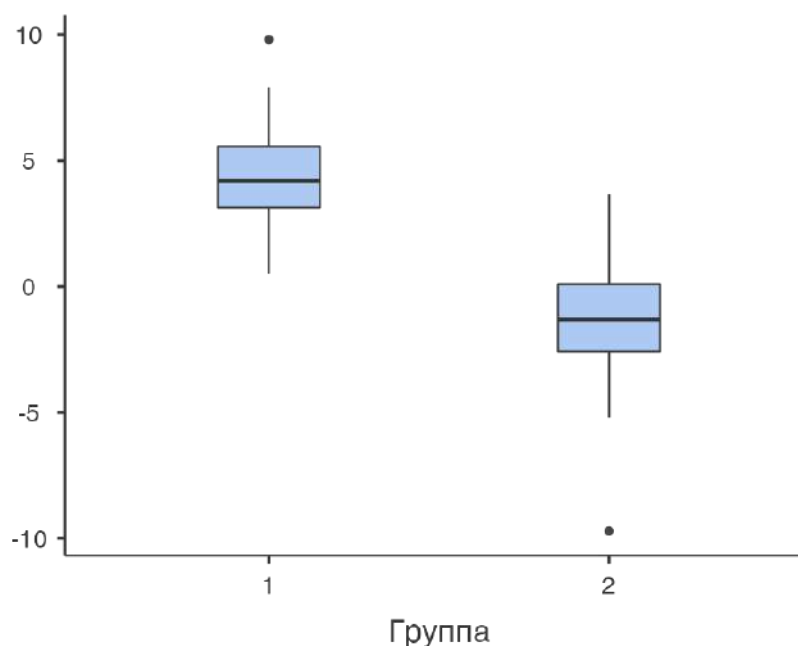


Рисунок 16 – Общая разница возраста у пациентов основной группы (1) и группы сравнения (2). По вертикали отмечена разница возраста (лет).

Значение ИИИ положительно коррелировало с разницей воспринимаемого возраста (Рисунок 17).

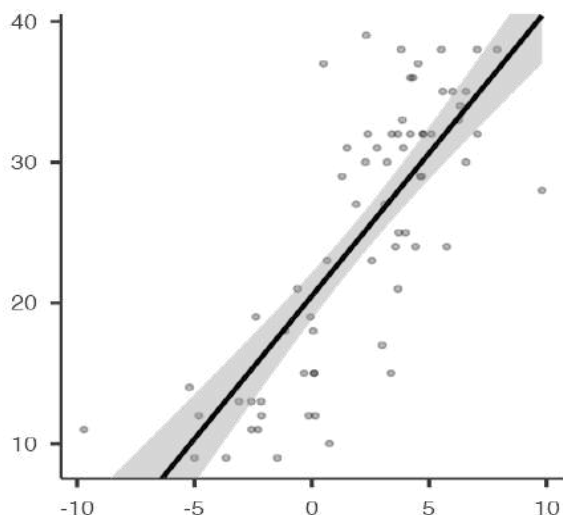


Рисунок 17 – Корреляция ИИИ и разницы воспринимаемого возраста в основной группе и группе сравнения, где по вертикали обозначено количество баллов, по горизонтали разница воспринимаемого возраста (лет) (коэффициент корреляции Спирмена ρ 0,773 ($p < 0,001$))

Таким образом, ИИИ может быть использован для определения темпа старения кожи пациентов, которым не проводилось эстетическое лечение, влияющее на выраженность возрастных изменений.

Несмотря на однозначную тенденцию по воспринимаемому возрасту 29 пациенток (55,8%) основной группы считали, что они выглядят моложе своих сверстниц, 17 пациенток (32,7%) – считали, что так же, как сверстницы, и только 6 пациенток (11,5%) ощущали себя, что выглядят старше.

Возраст появления первых признаков старения (по мнению пациентов) в основной группе варьировал от 21 до 43, средний возраст $31,2 \pm 4,87$ лет. Возраст появления первых признаков старения (по мнению пациентов) в группе сравнения варьировал от 29 до 42, средний возраст $35,0 \pm 3,49$ лет (Рисунок 18).

Наиболее значимые инволюционные изменения пациентов с преждевременным старением кожи были связаны с тонусом кожи (с чем косвенно

связано расширение пор), изменениями средней трети лица (подглазничные борозды, носогубная складка), а также были отмечены изменения овала лица и шеи. Поэтому тактика эстетической коррекции таких пациентов должна быть направлена прежде всего на устранение и профилактику указанных изменений [46-49].

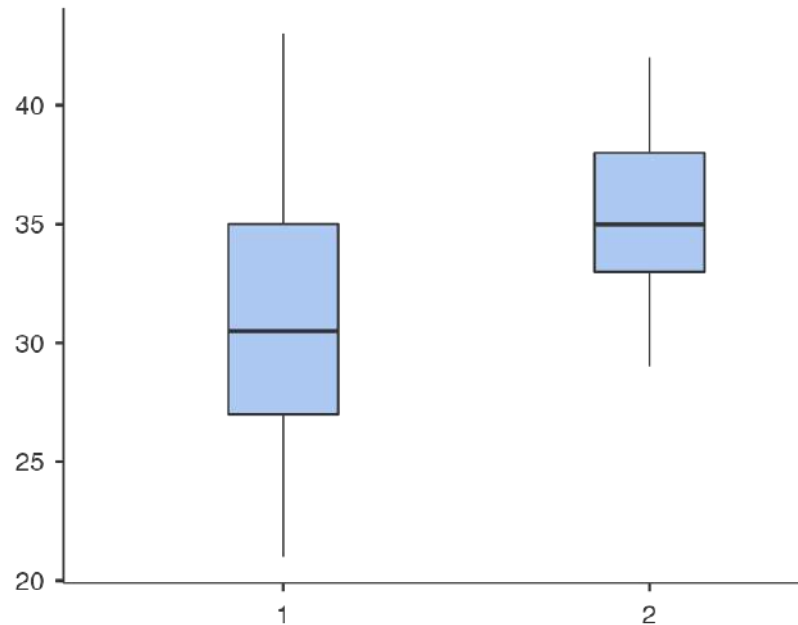


Рисунок 18 – Возраст появления инволюционных изменений лица в основной группе (1) и группе сравнения (2) ($p < 0,001$)

3.2. Результаты оценки факторов образа жизни, анамнеза и сопутствующей соматической патологии у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи

При оценке факторов образа жизни по данным анамнеза учитывались такие параметры как полноценность сна (более 8 часов в сутки), физическая активность, употребление большого количества углеводов, курение, психологические стрессы, домашний уход, прием витаминов, использование солнцезащитного крема – все эти факторы по данным разных авторов могут влиять на развитие преждевременного старения кожи. Результаты анкетирования представлены в Таблице 12. Не было выявлено статистически значимой разницы по факторам образа жизни у пациентов

основной группы и группы сравнения ($p>0,05$), лишь невыраженная тенденция: в группе с преждевременным старением кожи больше пациентов с неполноценным сном, с гиподинамией, употребляющих большое количество легкодоступных углеводов, с курением.

Таблица 12 – Распространенность факторов образа жизни, влияющих на старение, у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Факторы образа жизни \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	Критерий χ^2 Пирсона
Не полноценный сон	36; 69,2%	16; 61,5%	$p=0,639$
Гиподинамия	25; 48,1%	8; 30,8%	$p=0,239$
Большое количество углеводов	47; 90,4%	22; 84,6%	$p=0,694$
Отсутствие приема витаминов	10; 19,2%	6; 23,1%	$p=0,858$
Частое воздействие стресса	30; 57,7%	16; 61,5%	$p=0,829$
Подверженность УФ облучению	14; 26,9%	7; 26,9%	$p=0,405$
Курение (в том числе в анамнезе)	36; 69,2%	16; 61,5%	$p=0,519$

При оценке анамнеза оценивалась наследственность (наличие у пациентов родственников с ранними возрастными изменениями лица), наличие аллергических реакций, наличие сопутствующей соматической патологии, возраст появления первых возрастных изменений лица, возраст первичного обращения к косметологу, наличие побочных эффектов после выполнения косметологических процедур. Из всей выборки пациентов только 3 пациента из основной группы отметили, что имеют наследственную отягощенность по раннему появлению возрастных признаков (по линии матери). Подобной наследственной отягощенности в группе сравнения отмечено не было ($p=0,212$). Статистически значимой разницы между частотой аллергических реакций у пациентов основной группы и группы сравнения не было: 18 пациентов (33,33%) основной группы и 7 пациентов (26,92%) группы сравнения (Критерий χ^2 Пирсона 0,471, $p=0,493$). В сопутствующих заболеваниях учитывалась патология, наиболее часто встречающаяся при ДСТ (Таблица 13).

Оценка была основана на данных анамнеза, когда пациентам уже был поставлен тот или иной диагноз. У пациентов с преждевременным старением кожи чаще было расстройство вегетативной нервной системы и варикозное расширение вен нижних конечностей, также они чаще отмечали склонность к простудным заболеваниям (более 4 раз в год).

Таблица 13 – Распространенность соматической патологии у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Соматическая патология \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Расстройство вегетативной НС	16; 30,77%	0	p<0,001
Склонность к простуде	10; 19,23%	0	p=0,013
Варикозное расширение вен	17; 32,69%	3; 11,54%	p=0,037
Пролапс митрального клапана	1; 1,92%	0	p=0,667
Опухания органов/грыжи позвоночника	14; 26,9%	2; 7,7%	p=0,047

3.3. Результаты клинической оценки признаков ДСТ у пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

ДСТ – полиорганный патология, одним из симптомов кожных проявлений которой может являться преждевременное старение кожи [32]. В настоящее время нет единого подхода к диагностике ДСТ, поэтому в работе использовалось анкетирование пациентов (учитывалась сумма баллов), определялись критерии диагностики по Glesby, Аббакумовой, сумма баллов по шкале, разработанной Фоминой [15, 17, 27]. По результатам исследования была получена статистически значимая разница по сумме баллов в основной группе и группе сравнения, независимо от выбранного метода анкетирования (Таблица 14).

Таблица 14 – Оценка фенотипических признаков ДСТ у пациентов с преждевременным и физиологическим старением, в баллах (Me [Q1; Q3])

Критерии ДСТ	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Признаки-фены у пациентов по фенотипической карте M.J.Glesby	4 [2; 5]	1 [0; 2]	$p < 0,001$
Признаки ДСТ и малых аномалий развития по оценочной таблице Л.Н.Аббакумовой	4 [3; 6]	1 [1; 2]	$p < 0,001$
Сумма баллов фенотипических признаков по Л.Фоминой	18,3 [13,9; 22,5]	6 [2; 8,88]	$p < 0,001$
Сумма баллов по самоанкетированию	32 [23; 39,3]	16 [10,5; 21,8]	$p < 0,001$

В целом, на основании критериев диагностики по Glesby и Аббакумовой диагноз ДСТ был поставлен 40 пациентам (72,7%) основной группы и 7 пациентам (18,4%) группы сравнения (Рисунок 19).

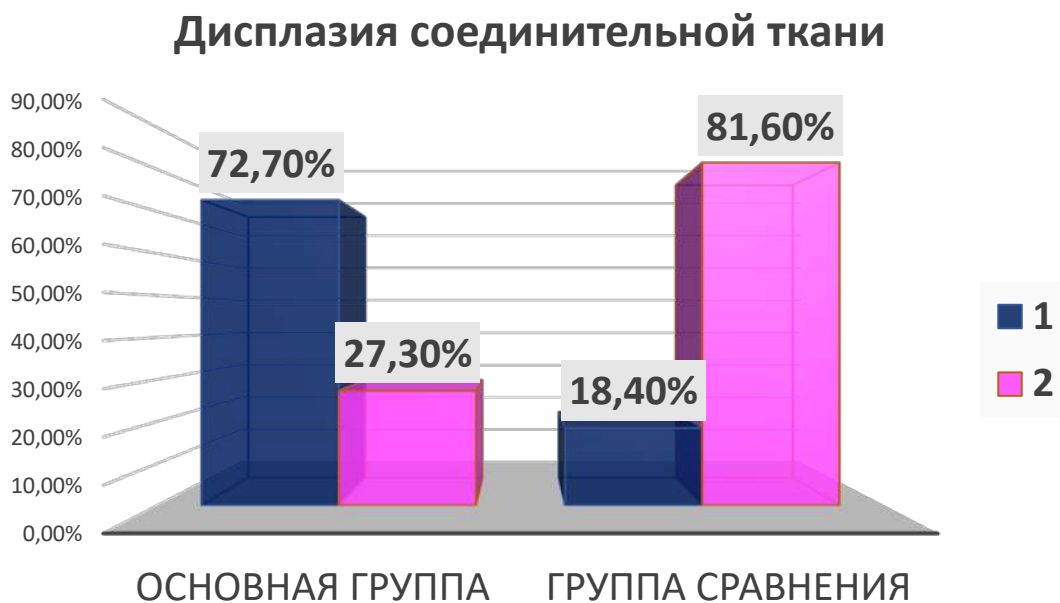


Рисунок 19 – Распространенность ДСТ среди пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи, где: 1 – пациенты с ДСТ, 2 – пациенты без ДСТ (Критерий χ^2 Пирсона 20,3, $p < 0,001$)

В дерматологической и косметологической практике важное значение имеет наличие кожных проявлений ДСТ, таких как:

- гиперрастяжимость кожи (формирование кожной складки 2-3 см над латеральным краем ключицы);
- тонкая, «просвечивающая» кожа, с выраженной венозностью;
- вялая, рыхлая кожа;
- легкоранимая кожа (легкое образование петехий, даже при незаметном повреждении);
- наличие телеангиоэктазий (расширенные капилляры лица);
- нарушение регенерации и рубцевания.

Все кожные проявления в группе пациентов с преждевременным старением кожи встречались статистически значимо чаще, чем в группе с физиологическим старением кожи (Таблица 15). Также статистически значимо отличалась растяжимость кожи, так растяжимость кожи над латеральным краем ключицы в группе с преждевременным старением кожи была от 5 мм до 30 мм (среднее $18,4 \pm 6,08$ мм; медиана 20 мм), в группе с физиологическим старением кожи – от 5 мм до 20 мм (среднее $9,81 \pm 4,35$ мм; медиана 10 мм) (Рисунок 20). Кроме того, в группе пациентов с преждевременным старением кожи чаще были встречались пациенты с гипермобильностью суставов (28; 50,9%, в сравнении с 2; 6,7% - в группе пациентов с физиологическим старением) и арахнодактилией (21; 38,2% и 0 – в группе пациентов с физиологическим старением) ($p < 0,001$) [74].

Таблица 15 – Распространенность кожных проявлений ДСТ у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Кожные проявления ДСТ \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Гиперрастяжимость кожи (>2 см)	42; 76,4%	2; 5,3%	$p < 0,001$
Тонкая, «просвечивающая» кожа, с выраженной венозностью	39; 70,9%	4; 10,5%	$p < 0,001$
Легкоранимая кожа	37; 67,3%	3; 7,9%	$p < 0,001$
Наличие телеангиоэктазий	35; 63,6%	7; 18,4%	$p < 0,001$

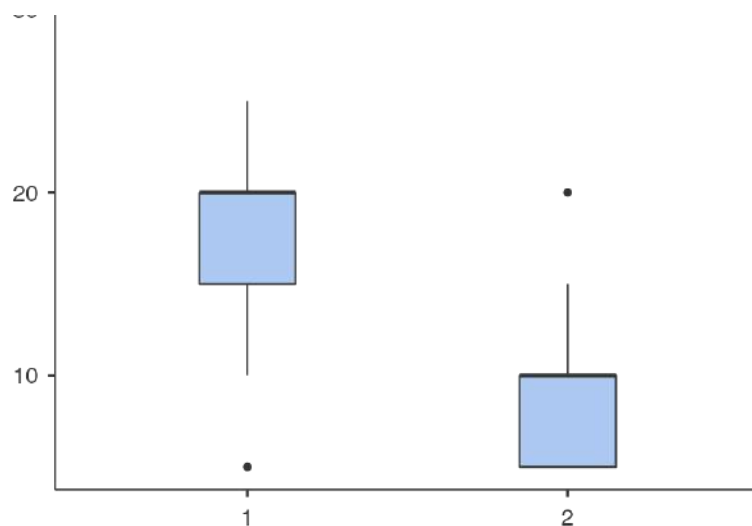


Рисунок 20 – Растяжимость кожи над латеральным краем ключицы у пациентов в основной группе (1) и группе сравнения (2) ($p < 0,001$), где по вертикали отмечена растяжимость кожи в мм

В целом можно отметить, что в группе пациентов, имеющих преждевременное старение кожи, было больше пациентов с ДСТ, и ее кожными проявлениями, гипермобильностью суставов и арахнодактилией. Таким образом, все вышеперечисленное можно считать предикторами преждевременного старения кожи.

3.4. Результаты физикального обследования пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

При первичном осмотре, кроме выраженности возрастных изменений лица у всех пациентов был оценен тип кожи, цвет кожи, тип старения, наличие телеангиоэктазий на лице, нарушение пропорций подбородочной области, жалобы на отечность лица (в периорбитальной области или всего лица). Кроме того, отмечали наличие третьего типа мочки уха (приросшая мочка), что относится к аномалии развития, формирующей «косметический синдром» при ДСТ.

Получена статистически значимая разница по типу старения в двух группах: так преимущественным типом старения в основной группе был усталый (41; 74,5%), тогда как в группе сравнения – деформационный (25; 65,8%) (Таблица 16).

Таблица 16 – Преимущественный тип старения пациентов в группе пациентов с преждевременным и физиологическим старением (абс; %)

Тип старения	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Мелкоморщинистый	6; 11%	1; 2,6%	p=0,66
Усталый	41; 74,5%	12; 31,6%	p<0,001
Деформационный	8; 14,5%	25; 65,8%	p<0,001

По типу кожи статически значимой разницы отмечено не было: в основной группе преобладали пациенты с сухой кожей (23; 44,2%), в группе сравнения преобладали пациенты с комбинированной кожей (критерий χ^2 Пирсона 3,93, p=0,270) (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение по типам кожи у пациентов с преждевременным и физиологическим старением (абс; %)

Тип кожи	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Нормальная	13; 25%	7; 26,9%	p=0,93
Сухая	23; 44,2%	6; 23,1%	p=0,08
Жирная	3; 5,8%	3; 11,5%	p=0,39
Комбинированная	13; 25%	10; 38,5%	p=0,29

В группе пациентов с преждевременным старением кожи преобладали пациенты с бледным или сероватым оттенком кожи лица, без здорового блеска (46; 83,6%) (Таблица 18). В группе пациентов с физиологическим старением преобладали пациенты с обычным (розовым цветом кожи), здоровым блеском (31; 81,6%).

По частоте гиперпигментации статистически значимых отличий получено не было: 15 (27,3%) пациентов в основной группе и 6 (15,7%) – в группе сравнения. Жалобы на отечность периорбитальной области или всего лица чаще предъявляли пациенты основной группы – 28 (50,9%) пациентов, в группе сравнения только 9 (23,7%) пациентов жаловались на отечность области лица.

Среди наиболее частых аномалий развития, формирующих «косметический синдром» при ДСТ, третий тип мочки уха является наиболее простым для визуальной оценки врачей дерматологов. Так третий тип мочки чаще встречался у пациентов основной группы (16; 29,1%), но статистически значимой разницы получено не было.

Таблица 18 – Результаты физикального обследования пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Признаки	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Бледный, сероватый цвет лица, без здорового блеска	46; 83,6%	7; 18,4%	p<0,001
Пигментные пятна	15; 27,3%	6; 15,7%	p=0,393
Наличие телеангиоэктазий	35; 63,6%	7; 18,4%	p<0,001
Отечность лица	28; 50,9%	9; 23,7%	p=0,015
Дефицит подбородочной области	13; 23,6%	6; 15,8%	p=0,557
Приращенная мочка уха	16; 29,1%	6; 15,8%	p=0,393

Еще одним критерием патологии соединительной ткани является снижение массы тела, в зависимости от возраста. Показатель, учитывающий ИМТ и возраст – индекс Варге, рассчитывается по формуле:

$$\text{Индекс Варге} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м)}^2} - \frac{\text{Возраст (годы)}}{100}$$

Индекс Варге в группе пациентов с преждевременным старением кожи был от 1,30 до 3,45, средний $1,90 \pm 0,433$, индекс Варге в группе пациентов с физиологическим старением кожи был от 1,69 до 3,37, средний $2,27 \pm 0,426$ (рис. 21) ($p < 0,001$).

Для диагностики патологии соединительной ткани имеет значение снижение индекса Варге до 1,7 и менее [27]. В группе пациентов с преждевременным старением кожи 26 пациентов (47,3%) имели Индекс Варге равный или менее 1,7,

а в группе пациентов с физиологическим старением кожи такой индекс был только у 1 пациента (2,6%) (точный критерий Фишера $p < 0,001$).

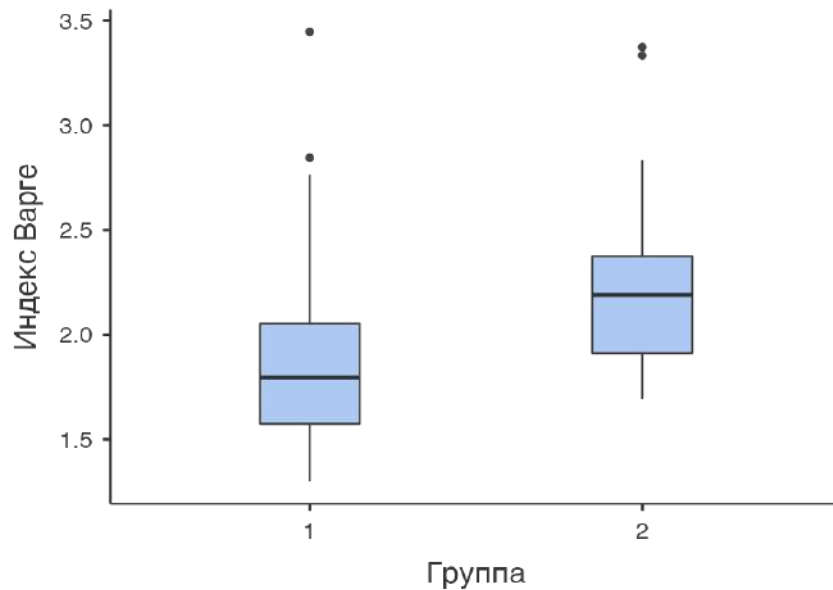


Рисунок 21 – Индекс Варге в основной группе (1) и группе сравнения (2)

В целом можно отметить, что в группе пациентов с преждевременным старением кожи преобладали пациенты с усталым морфотипом старения, а также с бледным или сероватым оттенком кожи лица, без здорового блеска, с наличием телеангиоэктазий, пациенты чаще жаловались на отеки лица, также можно отметить снижение индекса Варге. По типам кожи и аномалиям развития, таким как дефицит в подбородочной области и третий тип мочки уха статистически значимой разницы получено не было.

3.5. Результаты оценки регенерации кожи пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

Пациенты с преждевременным старением кожи чаще жаловались на легкое образование петехий (без видимых причин) (37; 67,3%), отечность лица (28; 50,9%), снижение регенерации – длительное заживление после повреждения кожи (21; 38,2%), наличие гипертрофических или широких рубцов (11; 20%) (Фото 5А, Б). Пациенты с физиологическим старением реже жаловались на легкое образование

петехий (без видимых причин) (3; 7,9%), снижение регенерации (6; 15,8%), не было отмечено гипертрофических или широких рубцов (Таблица 19) [242].

Таблица 19 – Особенности регенераторной способности кожи пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Показатели \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Склонность к петехиям	37; 67,3%	3; 7,9%	$p < 0,001$
Склонность к отечности лица	28; 50,9%	9; 23,7%	$p = 0,015$
Снижение регенерации	21; 38,2%	6; 15,8%	$p = 0,037$
Нарушение рубцевания	11; 20,0%	0	$p = 0,017$
Стрии	24; 43,6%	15; 39,5%	$p = 0,808$



Фото 5 – Нарушение рубцевания у пациентов основной группы: А – Широкий атрофический рубец после аппендэктомии (16 лет назад); Б – Рубец на стадии заживления после кесарева сечения (36 месяцев)

Статистически значимой разницы по распространенности атрофических рубцов – стрий, отмечено не было: 24 (43,6%) пациента в основной группе и 15 (39,5%) пациентов в группе сравнения. У всех пациентов причиной формирования стрий стало колебание веса и/или беременность, беспричинных стрий, характерных для пациентов с ДСТ обнаружено не было.

После биопсии кожи в околоушной области контрольный осмотр рубца был через 6 месяцев. Биопсия кожи не проводилась у пациентов с нарушением рубцевания по данным анамнеза. Через 6 месяцев на месте проведения биопсии

кожи было выявлено 3 варианта рубцов: нормотрофический, тонкий заживший (белый); широкий заживший (белый); рубец на стадии заживления (красный и уплотненный) (Фото 6А, Б, В).

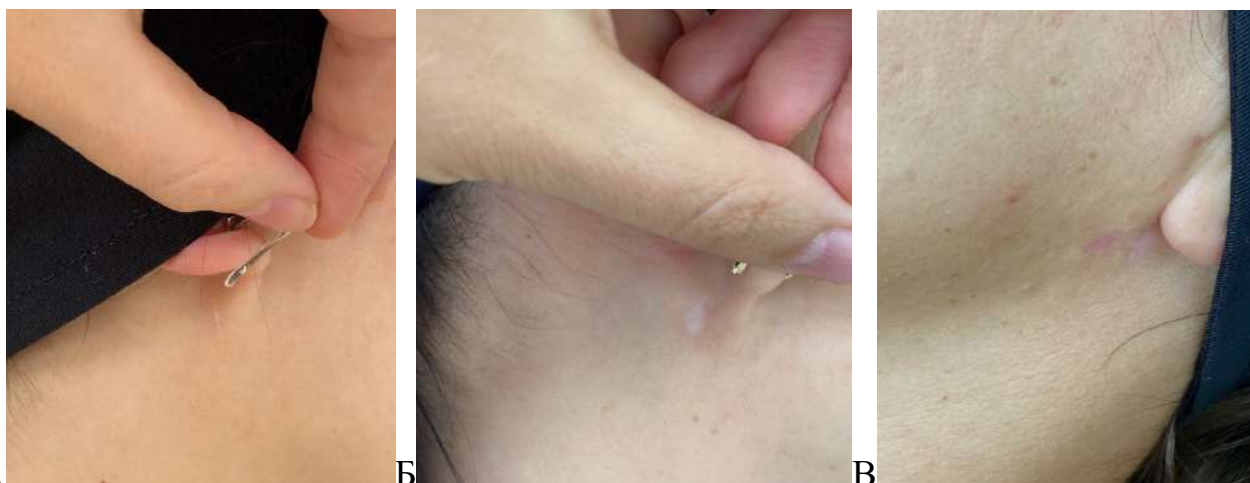


Фото 6 – Варианты рубцевания через 6 месяцев после биопсии в периаурикулярной области через 6 месяцев: А – Заживший тонкий нормотрофический рубец; Б – Заживший широкий нормотрофический рубец; В - Рубец на стадии заживления

У пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо чаще встречалось нарушение рубцевания: широкий рубец или рубец в стадии заживления – 37,5% и 50% пациентов соответственно (Рисунок 22).

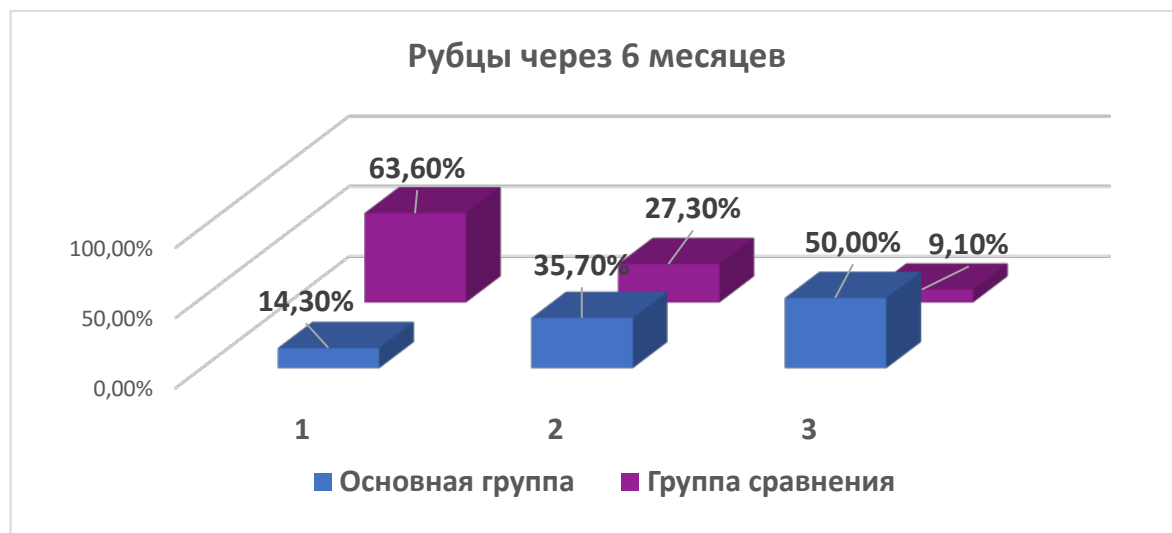


Рисунок 22 – Характер рубцевания в основной группе и группе сравнения через 6 месяцев после биопсии, где 1 – нормотрофический, тонкий заживший (белый), 2 – широкий заживший (белый), 3 – рубец в стадии заживления (красный) (точный критерий Фишера $p=0,023$)

В группе сравнения только у одной пациентки был рубец на стадии заживления, но при биохимическом исследовании у пациентки была обнаружена токсический уровень витамина D (114 нг/мл) вследствие передозировки витаминным комплексом. Что может говорить о необходимости контроля уровня сывороточного витамина D пациентами, а также об опасности бесконтрольного применения витаминов.

Некоторые авторы указывают на то, что ДСТ является одним из рисков нарушения рубцевания. В исследовании была получена данную тенденцию: нарушение рубцевания (широкие рубцы и заживающие) было характерно для 75% пациентов с ДСТ (которым бралась биопсия) и для 58,8% пациентов без ДСТ, но без статистически значимой разницы (Критерий χ^2 Пирсона 0,618, $p=0,734$).

30 пациентов с преждевременным старением кожи и 15 пациентов с физиологическим старением кожи уже обращались к косметологам с целью проведения уходов, мезотерапии, биоревитализации, ботулинотерапии, проведения аппаратной косметологии и/или увеличения губ. Возраст первичного обращения к косметологу статистически значимо отличался: в группе пациентов с преждевременным старением кожи он был $30,4 \pm 4,80$ года (Me 30 лет), а в группе пациентов с физиологическим старением $33,4 \pm 5,97$ лет (Me 35 лет) (Рисунок 23).

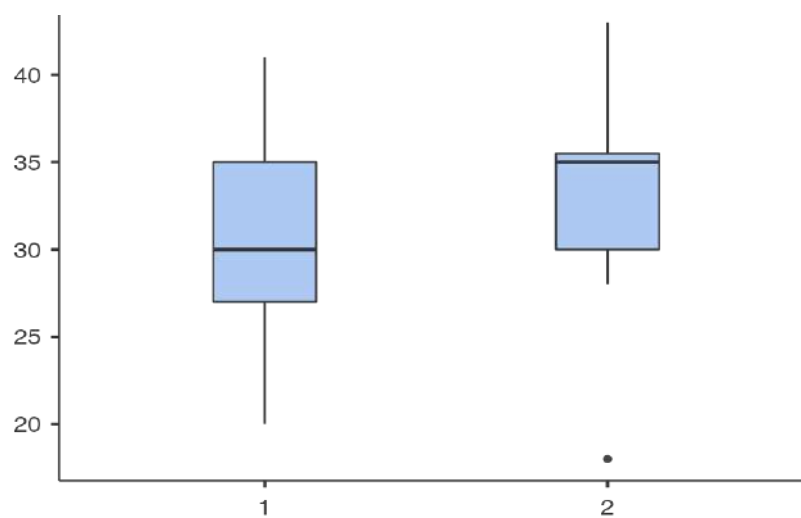


Рисунок 23 – Средний возраст первичного обращения к косметологам у пациентов основной группы (1) и группы сравнения (2) ($p < 0,001$)

При этом среди пациентов с преждевременным старением кожи было 7 пациентов (23,33%), у которых были отмечены нежелательные явления (НЯ) после проведения эстетических процедур (истончение кожи после шлифовки, длительный отек после ботулинотерапии, контурирование геля после увеличения губ, аутоиммунная реакция на плазмолифтинг). У пациентов с физиологическим старением НЯ отмечено не было, получена статистически значимая разница результатов между двумя группами (критерий χ^2 Пирсона 4,14, $p=0,042$). Гематомы и длительная отечность после инъекционных процедур также относятся к НЯ. Учитывая более высокую склонность пациентов основной группы к петехиям и отечности, можно говорить о том, что риск таких НЯ также повышен.

Таким образом, были получены статистически значимая разница по нарушению регенерации и рубцевания, склонности к образованию петехий у пациентов с преждевременным старением кожи. При планировании агрессивного вмешательства такие пациенты требуют особого контроля и подготовки к процессу заживления. Также было отмечено, что пациенты с преждевременным старением кожи обращались к врачам косметологам в более раннем возрасте и имели повышенный риск НЯ.

3.6. Результаты оценки биологического возраста пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

Ранее в исследованиях было показано повышение биологического возраста у пациентов с ДСТ [31]. В Исследовании была проведена оценка биологического возраста у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи по методу В.П. Войтенко, по двум формулам расчета фактического биологического возраста (ФБВ): первая формула считается более точной (так лучше оценивает жизненные показатели), вторая более легкой в исполнении (так не требует специального оборудования – спирометра). Степень старения оценивалась по формуле степени старения (СС)=ФБВ/ДБВ (должный биологический возраст, рассчитанный по формуле). Разность возраста (РВ) оценивалась по формуле: ФБВ-

ДБВ. Таким образом преждевременное биологическое старение было при степени старения менее 1,0 или положительной разнице возраста [41].

В проведенном исследовании биологический возраст пациентов был выше у пациентов с физиологическим старением кожи, при этом статистически значимая разница была получена лишь по второй формуле (менее точной, где одним из критериев которой являлся вес пациента) (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты оценки биологического возраста у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (Me [Q1; Q3])

Биологическое старение \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Степень старения 1 (CC1)	0,904 [0,816; 0,993]	0,987 [0,859; 1,05]	<i>p</i> =0,088
Степень старения 2 (CC2)	0,874 [0,805; 0,969]	0,978 [0,867; 1,05]	<i>p</i> =0,021
Разность возраста 1 (PB1) (годы)	-3,8 [-7,21; -5,65]	-0,462 [-5,65; 2,11]	<i>p</i> =0,089
Разность возраста 2 (PB2) (годы)	-5,06 [-7,23; -1,19]	-0,926 [-5,44; -2,01]	<i>p</i> =0,027

Также не было отмечено статистически значимой разницы в частоте встречаемости пациентов с преждевременным биологическим возрастом у пациентов с преждевременным старением кожи (14; 25,5%) и физиологическим старением кожи (12; 31,6%) (критерий χ^2 Пирсона 2,37, *p*=0,124).

Однако отмечен более выраженный разброс показателей биологического возраста у пациентов с преждевременным старением кожи, в сравнении с пациентами с физиологическим старением кожи (Рисунок 24А, Б).

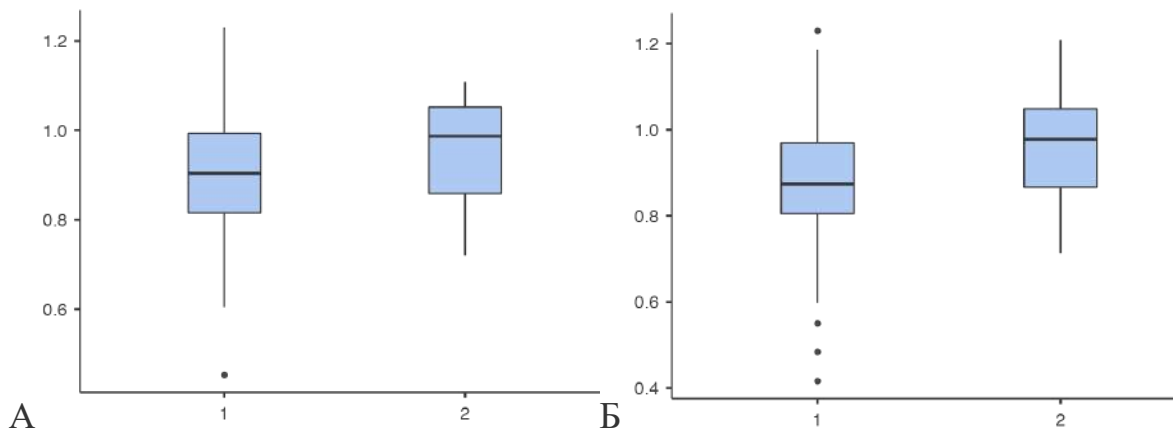


Рисунок 24 – Степень старения у пациентов основной группы (1) и группы сравнения (2), по первой (А) и второй (Б) формуле В.П. Войтенко, где по вертикали указан коэффициент старения

Полученные результаты могут быть связаны с тем, что пациенты с преждевременным и физиологическим старением кожи отличались по среднему ИМТ ($22,8 \pm 4,45$ кг/м² – в основной группе и $26,5 \pm 4,24$ кг/м² - в группе сравнения), поэтому по второй формуле (зависящей от веса пациентов) были получены статистически значимые результаты. Была отмечена положительная корреляция степени биологического старения с весом пациентов (Рисунок 25). Данная тенденцию не зависела от наличия или отсутствия ДСТ у пациентов.

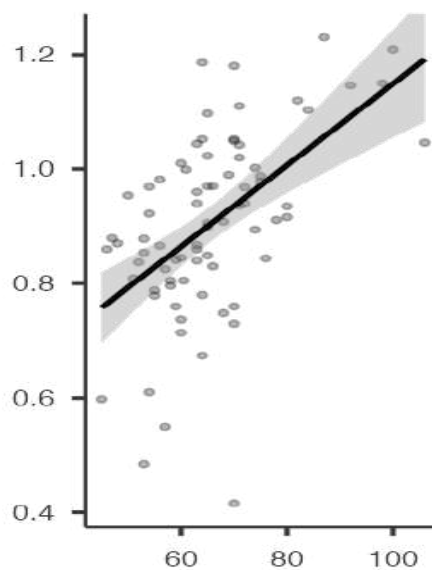


Рисунок 25 – Корреляция степени старения и веса пациентов в общей выборке пациентов (коэффициент корреляции Спирмена ρ 0,538 ($p < 0,001$))

Таким образом, не было получено статистически значимой разницы в степени старения (биологический возраст) у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи.

3.7. Результаты оценки психоэмоционального статуса пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

При оценке психоэмоционального статуса пациентов было отмечено повышение среднего балла тревоги у пациентов с преждевременным старением кожи ($p < 0,05$) (Таблица 21). Также была отмечена тенденция повышения балла депрессии ($p > 0,05$). Пациенты двух групп показали сравнимый уровень удовлетворенности собственным телом. В целом среднестатистические показатели соответствовали средне-популяционным нормам (до 7 баллов – по шкале тревоги и депрессии, $1,80 \pm 0,9$ – по шкале SIBID, $3,53 \pm 0,62$ – по шкале ASI-R).

Таблица 21 – Результаты исследования психоэмоционального статуса у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Группы Показатели психоэмоционального статуса	Основная группа	Группа сравнения	p (Mann-Whitney test)
Шкала тревоги (HADS)	7 [4,5; 8]	6 [4; 7]	$p=0,071$
Шкала депрессии (HADS)	4 [2; 6,5]	4,5 [2; 6]	$p=0,213$
«Опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела» (SIBID)	1,13 [0,788; 1,81]	1,13 [0,95; 1,45]	$p=0,596$
«Опросник представлений о внешности» (ASI-R)	2,9 [2,64; 3,25]	3,02 [2,55; 3,30]	$p=0,609$

Распространенность субклинической и клинической тревоги и депрессии (сумма баллов больше 7 по шкале тревоги/депрессии HADS) у пациентов с преждевременным старением кожи была выше, чем у пациентов с физиологическим старением кожи (Таблица 22).

Таблица 22 – Частота субклинической/клинической тревоги и депрессии у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Тревога/депрессия \ Группа	Основная группа	Группа сравнения	Критерий Фишера
Субклиническая и клиническая тревога	24; 43,6%	7; 18,4%	p=0,043
Субклиническая и клиническая депрессия	10; 18,2%	3; 7,9%	p=0,250

Ранее в исследованиях было показано, что пациенты, имеющие ДСТ имеют определенные изменения эмоционально-волевой сферы [28]. Поэтому дополнительно была оценена разница между группой пациентов, имеющих ДСТ и без ДСТ (Таблица 23). Было выявлено, что пациенты с ДСТ имели статистически значимо больший уровень тревоги и тенденцию к повышению уровня депрессии. Также пациенты с ДСТ больше внимания уделяли своей внешности, в сравнении с пациентами без ДСТ и имели тенденцию к более завышенным ожиданиям от своей внешности.

Таблица 23 – Результаты исследования психоэмоционального статуса у пациентов имеющих ДСТ и пациентов без ДСТ, в баллах (Me [Q1; Q3])

Показатели психоэмоционального статуса \ Группа	Пациенты с ДСТ	Пациенты без ДСТ	p (Mann-Whitney test)
Шкала тревоги (HADS)	7 [4,25; 9]	6 [3,5; 7]	p=0,011
Шкала депрессии (HADS)	3,5 [2; 6]	5 [2; 6]	p=0,193
«Опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела» (SIBID)	1,10 [0,85; 1,77]	1,2 [0,8; 1,52]	p=0,149
«Опросник представлений о внешности» (ASI-R)	2,95 [2,73; 3,27]	2,85 [2,52; 3,27]	p=0,012

Таким образом отмечено повышение уровня тревоги и депрессии у пациентов с преждевременным старением кожи, особенно имеющих признаки ДСТ. Также такие пациенты имели повышенные ожидания о своей внешности и

повышенную неудовлетворенность своим телом. Такие пациенты требуют повышенного внимания врачей дерматологов, косметологов и пластических хирургов, и консультации психотерапевта, так как уровень удовлетворенности процедурами у них может быть ниже.

3.8. Результаты оценки морфологической характеристики кожи пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

При сравнении толщины кожи по данным УЗ сонографии у пациентов с преждевременным старением кожи было отмечено уменьшение её в трех точках измерения (Рисунки 26-28), в сравнении с пациентами с физиологическим старением.

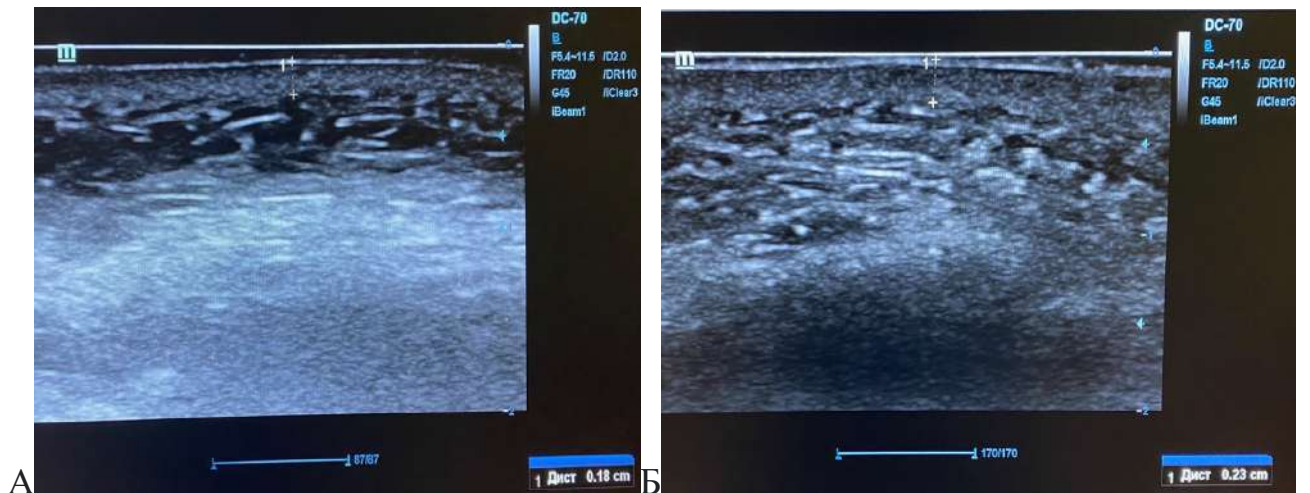


Рисунок 26 – Пример ультразвуковой сонографии в средней трети лица у пациентки основной группы (А) и пациентки группы сравнения (Б)

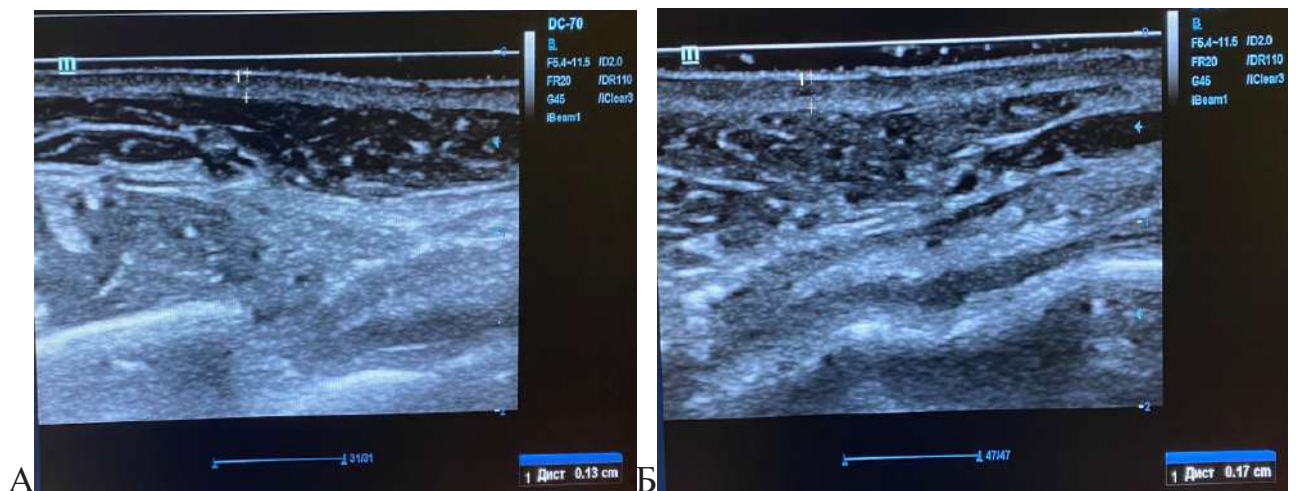


Рисунок 27 – Пример ультразвуковой сонографии в нижней трети лица у пациентки основной группы (А) и пациентки группы сравнения (Б)

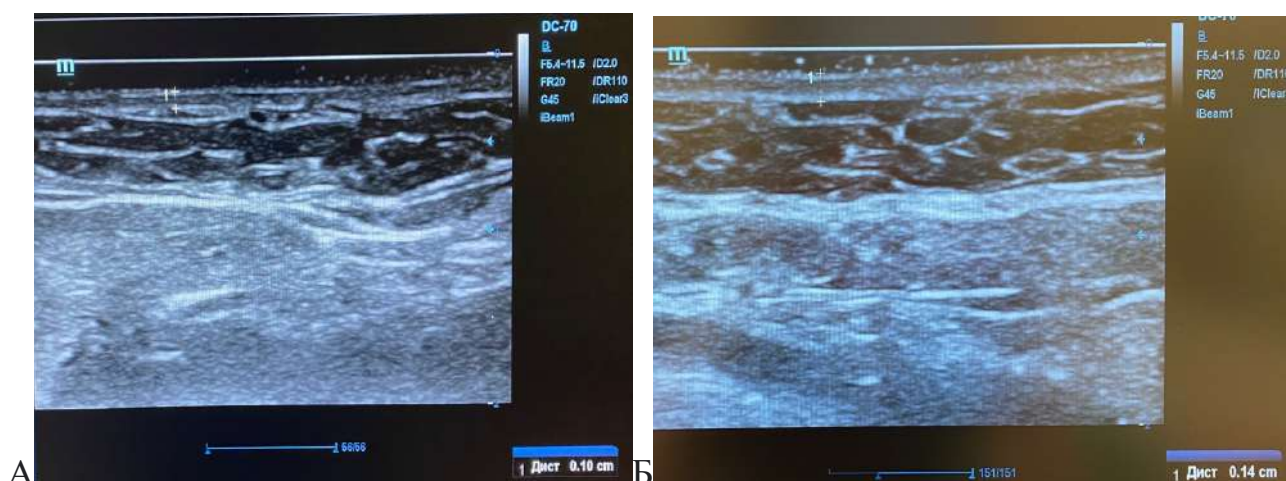


Рисунок 28 – Пример ультразвуковой сонографии в субментальной области у пациентки основной группы (А) и пациентки группы сравнения (Б)

У пациентов с преждевременным старением кожи толщина кожи в области средней трети лица была от 1,40 мм до 2,20 мм (ДИ 1,80-1,93), в нижней трети лица – от 1,20 мм до 2,20 мм (ДИ 1,46-1,62), в субментальной области – от 0,90 мм до 1,80 мм (ДИ 1,29-1,40) (Таблица 24). У пациентов с физиологическим старением толщина кожи в области средней трети лица была от 1,60 мм до 2,30 мм (ДИ 1,90-2,08), в нижней трети лица – от 1,20 мм до 2,30 мм (ДИ 1,54-1,75), в субментальной области – от 1,10 мм до 1,80 мм (ДИ 1,35-1,47).

Таблица 24 – Результаты измерения толщины кожи (при УЗИ) у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи, в мм (Me [Q1; Q3])

Точки измерения \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Средняя треть лица	1,9 [1,7; 2,0]	1,95 [1,8; 2,18]	<i>p</i> =0,023
Нижняя треть лица	1,5 [1,3; 1,7]	1,6 [1,5; 1,8]	<i>p</i> =0,05
Субментальная область	1,3 [1,2; 1,5]	1,4 [1,3; 1,5]	<i>p</i> =0,045

Данные морфометрического исследования структурных компонентов кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи представлены

в Таблице 25. При гистологическом исследовании микросрезов кожи **пациентов с физиологическим старением**, визуализировалась сохранность ее архитектоники.

Слои эпидермиса были дифференцированы. В базальном слое эпидермиса визуализировались эпителиоциты призматической формы, с хорошо выраженными границами, с ядрами в базальной части. В шиповатом слое визуализировалось несколько рядов клеток крупных размеров, с ядрами сферической формы. В зернистом слое эпидермиса визуализировались уплощенные клетки, с темными крупными гранулами кератогиалина в цитоплазме. Толщина рогового слоя составила 18,3 [18,0; 22,6] мкм, роговые чешуйки эпидермиса отслаивались от нижележащих слоев (Рисунок 29 А, Б).

Таблица 25 – Морфометрическое исследование структурных компонентов кожи у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (Me [Q1; Q3])

Группы Показатели	Основная группа	Группа сравнения	p (Mann-Whitney test)
Площадь сосочкового слоя (мкм ²)	33220 [23850; 35045]	25910 [25759; 34845]	p=0,508
Площадь сетчатого слоя (мкм ²)	71960 [70105; 82335]	67335 [66265; 72470]	p=0,063
Площадь структурированного вещества (мкм ²)	53910 [44990; 57551]	50677 [46688; 63434]	p=0,578
Площадь неструктурированного вещества (мкм ²)	57519 [47409; 58800]	46854 [41297; 47543]	p=0,008
Толщина рогового слоя эпидермиса (мкм)	22,9 [19,6; 42,1]	18,3 [18,0; 22,6]	p=0,02
Площадь структурированного вещества дермы (%)	0,51 [0,434; 0,549]	0,531 [0,516; 0,612]	p=0,05
Глубина эпидермальных сосочков (мкм)	97,3 [91,3; 99,9]	86,0 [74,5; 90,5]	p=0,002
Клеточный компонент сосочкового слоя	23,9 [14,8; 40,5]	22,4 [15,1; 23,4]	p=0,508

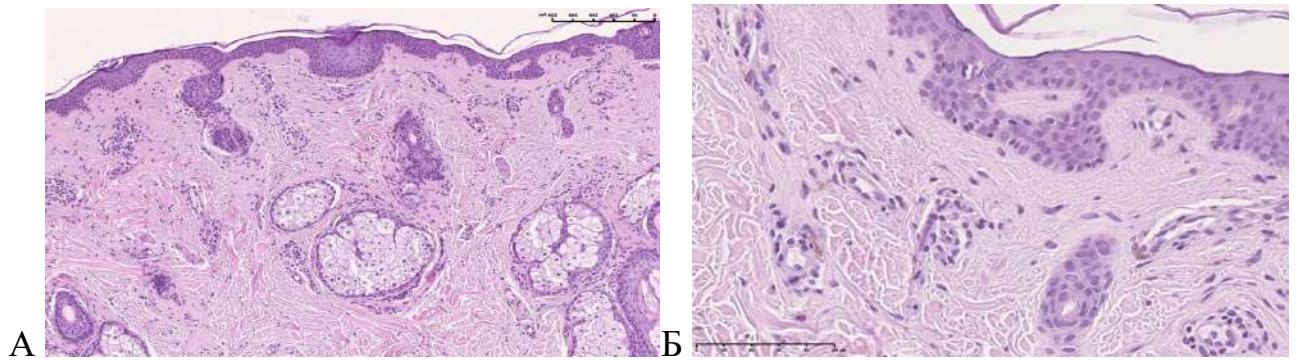


Рисунок 29 – Микрофотографии среза кожи пациентов с физиологическим старением кожи до проведения процедур. На микросрезках визуализировалась сохранность архитектоники кожи. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), увеличение 100 (А), 200 (Б)

Дерма была образована сосочковым и сетчатым слоями. Граница между эпидермисом и дермой была сглажена, эпидермальные гребни короткие и широкие. Глубина их погружения в дерму составила 86,0 [74,5; 90,5] мкм. Площадь сосочкового слоя составила 25910 [25759; 34845] мкм². Он был образован рыхлой волокнистой соединительной тканью, волокнистый компонент был образован волокнами, расположенными хаотично и неупорядоченно, без тенденции к образованию пучков. Соединительнотканые волокна тонкие. Клеточный компонент гетерогенный по своему составу, количество клеток на стандартной площади среза было 22,4 [15,1; 23,4]. Граница между сосочковым и сетчатым слоями была выражена умеренно, отмечен плавный переход сосочкового слоя в сетчатый (Рисунок 30А, Б).

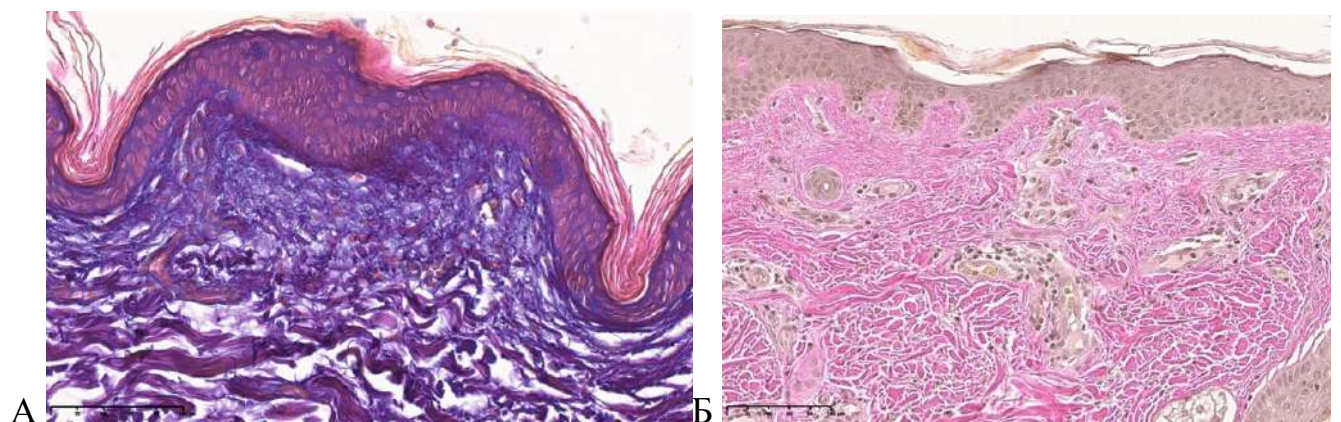


Рисунок 30 – Микрофотографии среза кожи пациентов с физиологическим старением до проведения процедур. Отмечена сглаженность границы между эпидермисом и дермой с короткими и широкими эпидермальными гребнями; плавный переход сосочкового слоя в сетчатый. Окрашено по методу Маллори (А), по методу Ван Гизон (Б), увеличение 100 (Б), 200 (А)

Площадь сетчатого слоя составила 67335 [66265; 72470] $\mu\text{м}^2$, сетчатый слой преобладал над сосочковым в 2,36 раза. Сетчатый слой был образован неоформленной соединительной тканью, визуализировались пучки коллагеновых волокон, ориентированных в различных направлениях. Волокнистый компонент преобладал над клеточным. Между пучками соединительнотканых волокон визуализировались межволоконные оптически пустые пространства («неструктурированное вещество») (Рисунок 31А, Б). Коэффициент соотношения структурированного и неструктурированного вещества составил 1,24.

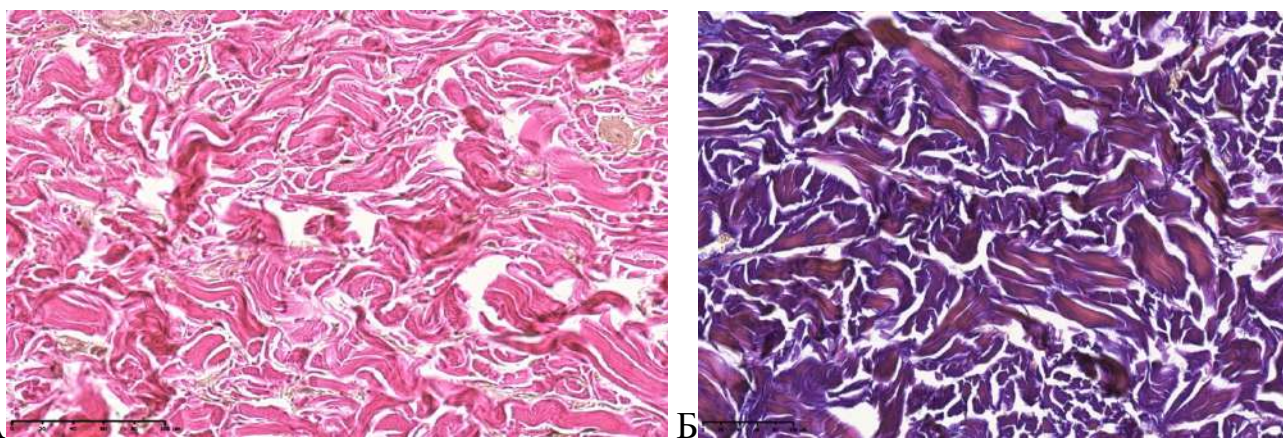


Рисунок 31 – Микрофотографии среза кожи пациентов с физиологическим старением до проведения процедур. В сетчатом слое дермы визуализировались пучки коллагеновых волокон, ориентированных в разных направлениях, между которыми визуализировались межволоконные оптически пустые пространства. Окрашено по методу Ван Гизон (А) и методу Маллори (Б), увеличение 200

Гистологическое исследование срезов кожи пациентов с преждевременным старением выявило уменьшение толщины эпидермиса, преимущественно за счет уменьшения количества рядов клеток шиповатого слоя. Толщина рогового слоя была увеличена в 1,4 раза, в сравнении с пациентами с физиологическим старением. Наблюдалось отслоение рогового слоя от нижележащих слоев эпидермиса. Зернистый слой был выражен слабо. Граница между дермой и эпидермисом была волнообразная. Морфологическим проявлением более выраженной складчатости кожи было увеличение высоты эпидермальных гребней в 1,2 раза, в сравнении с пациентами с физиологическим старением, которые на срезах выглядят узкими и длинными (Рисунок 32А, Б).

Индекс соотношения сосочкового и сетчатого слоя у пациентов с преждевременным старением статистически значимо не отличался от индекса у пациентов с физиологическим старением (2,39 и 2,36 соответственно). В сосочковом слое дермы коллагеновые волокна более тонкие, наблюдалось уменьшение межволоконных оптически пустых промежутков. Плотность клеточного компонента несколько больше (23,9 [14,8; 40,5]), чем в группе пациентов с физиологическим старением кожи. Граница между сосочковым и сетчатым слоями дермы кожи была более контрастна (Рисунок 33).

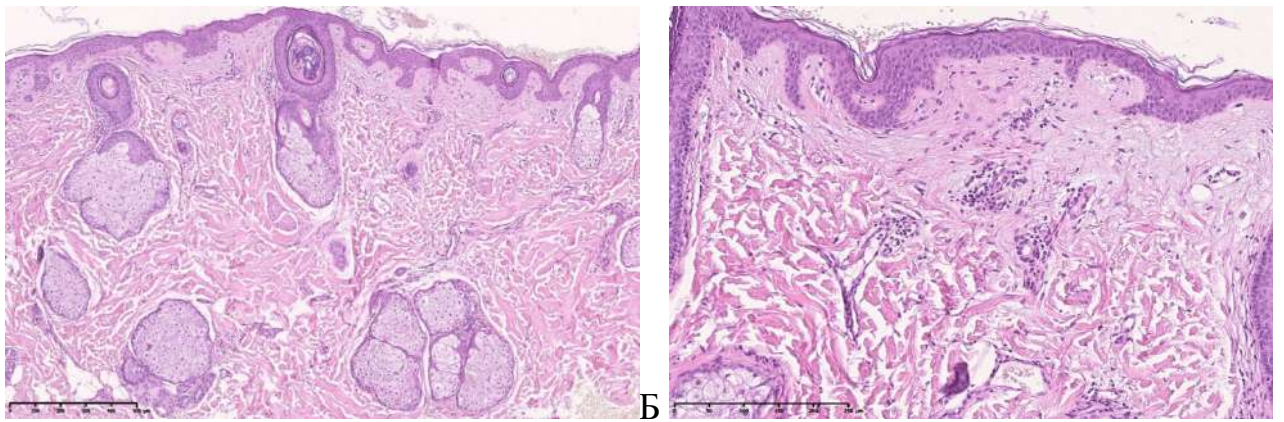


Рисунок 32 – Микрофотографии среза кожи пациентов с преждевременным старением до проведения процедур. Выявлено уменьшение толщины эпидермиса, увеличение высоты и уменьшение ширины эпидермальных гребней, отслоение рогового слоя от нижележащих слоев эпидермиса. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), увеличение 100

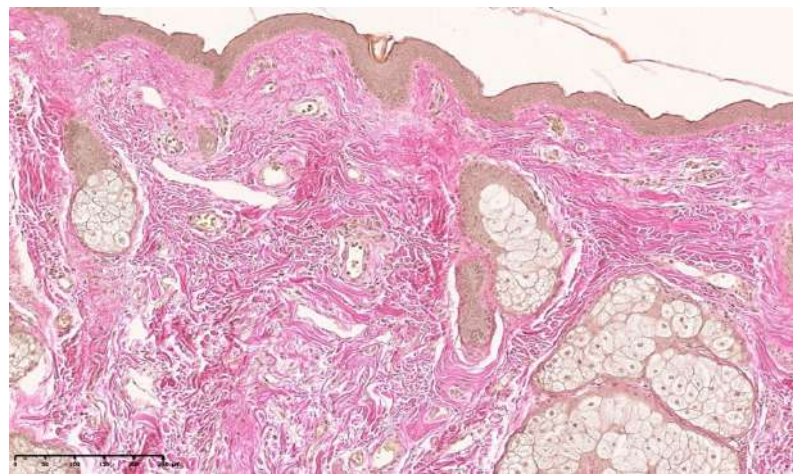


Рисунок 33 – Микрофотография среза кожи пациентов с преждевременным старением до проведения процедур. В сосочковом слое дермы отмечено уменьшение межволоконных оптически пустых промежутков, более контрастная граница между сосочковым и сетчатым слоем дермы. Окрашено по методу Ван Гизон, увеличение 100

Пучки коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы были грубые, деформированные. Снижена площадь межволоконных оптически пустых промежутков (Рисунок 34А, Б). Соотношение структурированного вещества к неструктурированному составило – 0,92, что в 1,35 раз ниже, чем у пациентов с физиологическим старением ($p \leq 0,05$).

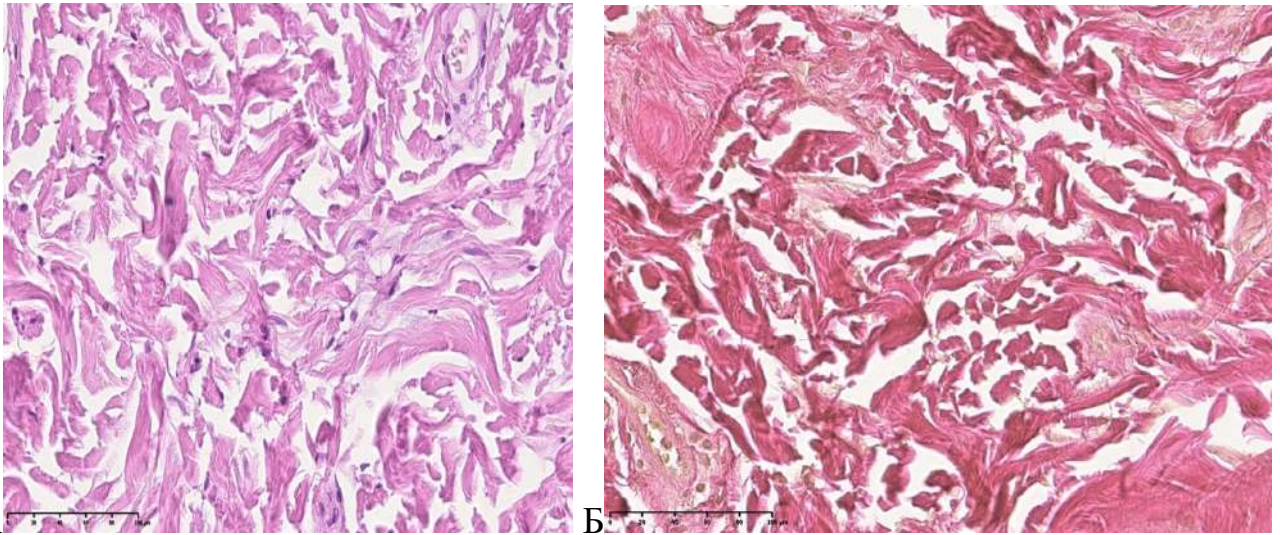


Рисунок 34 – Микрофотографии среза кожи пациентов с преждевременным старением до проведения процедур. Грубые, деформированные пучки коллагеновых волокон сетчатого слоя дермы, со снижением площади межволоконных оптически пустых промежутков. Окрашено гематоксилином и эозином (А), по методу Ван Гизон (Б), увеличение 200

При поляризационной микроскопии срезов кожи, окрашенных сириусом красным, коллагеновые волокна были представлены плотно упакованными между собой фибриллами различного диаметра, формирующими сетчато-волоконистую или параллельно-волоконистую архитектонику. Коллагеновые волокна I типа имели красное окрашивание, III типа – зеленое окрашивание и были значительно тоньше. Коллагеновые волокна III типа являются относительным маркером интенсивности неколлагеногенеза [60]. В группе пациентов с физиологическим старением кожи относительное количество коллагеновых волокон III типа было значительно выше, чем в группе пациентов с преждевременным старением кожи (Таблица 26).

Таблица 26 – Относительное содержание коллагеновых волокон III типа у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи (Me [Q1; Q3])

Группы наблюдения	Относительное содержание коллагеновых волокон III типа (%)	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Группа сравнения	9,18 [2,17, 22,0]	p=0,031
Основная группа	2,14 [0,570, 5,35]	

По данным литературы относительное содержание коллагеновых волокон III типа в коже (среди всех коллагенов) составляет, в среднем от 9 до 12% [60]. Таким образом, в группе пациентов с преждевременным старением кожи было отмечено снижение относительного содержания коллагеновых волокон III типа, а значит и интенсивности неоколлагеногенеза.

3.9. Результаты биохимического анализа пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

В биохимическом анализе сыворотки крови у пациентов основной группы и группы сравнения был проанализирован уровень витамина D, общего белка и свободного гидроксипролина. Уровень сывороточного витамина D у пациентов с преждевременным старением кожи был от 13 нг/мл до 95,8 нг/мл, в группе пациентов с физиологическим старением от 15,6 нг/мл до 115 нг/мл. Была отмечена тенденция к снижению уровня витамина D у пациентов с преждевременным старением кожи (Таблица 27). Не было показано статистически значимой разницы по уровню общего белка в сыворотке крови в двух группах.

Таблица 27 – Биохимические показатели у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (Me [Q1; Q3])

Показатели \ Группы	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Витамин D (нг/мл)	27,9 [22,8; 38,8]	29,5 [26,1; 43,5]	p=0,423
Общий белок (г/л)	66,5 [65,3; 68,5]	66,6 [65,3; 67,2]	p=0,719
Свободный гидроксипролин (нг/мл)	104 [57,2; 232]	70,3 [51,8; 158]	p=0,149

Частным показателем состояния белкового обмена является свободный гидроксипролин сыворотки крови. Свободный гидроксипролин показывает интенсивность распада коллагена. В исследовании у пациентов с преждевременным старением кожи была отмечена тенденция к повышению уровня свободного гидроксипролина в сыворотке крови. Также отмечен гораздо больший разброс показателей его у пациентов с преждевременным старением кожи, в сравнении с пациентами с физиологическим старением (Рисунок 35).

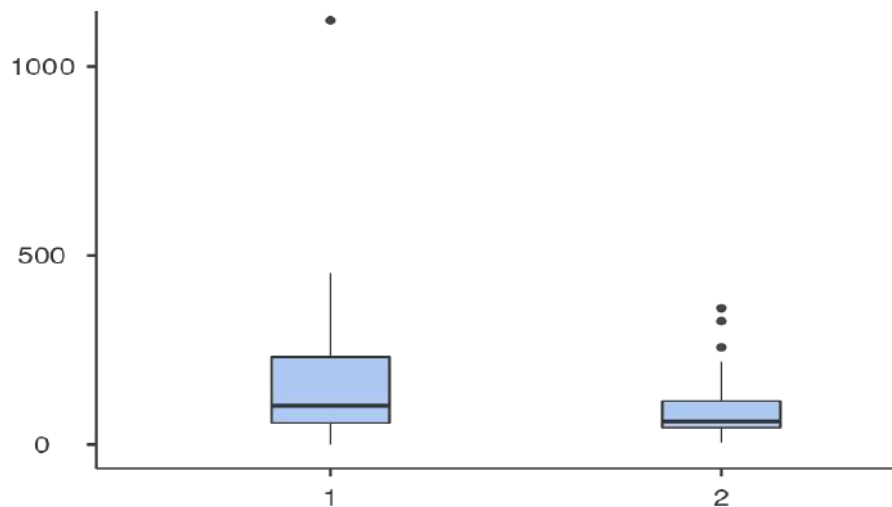


Рисунок 35 – Концентрация свободного гидроксипролина в сыворотке крови пациентов основной группы (1) и группы сравнения (2), где концентрация гидроксипролина отмечена по вертикали в нг/мл

При оценке уровня сывороточного витамина D важен не только фактический уровень, но и находится ли он в зоне дефицита. В исследовании 56,9% пациентов с преждевременным старением кожи и 44% пациентов с физиологическим старением имели уровень сывороточного витамина D в зоне дефицита (<30 нг/мл) (Рисунок 36).

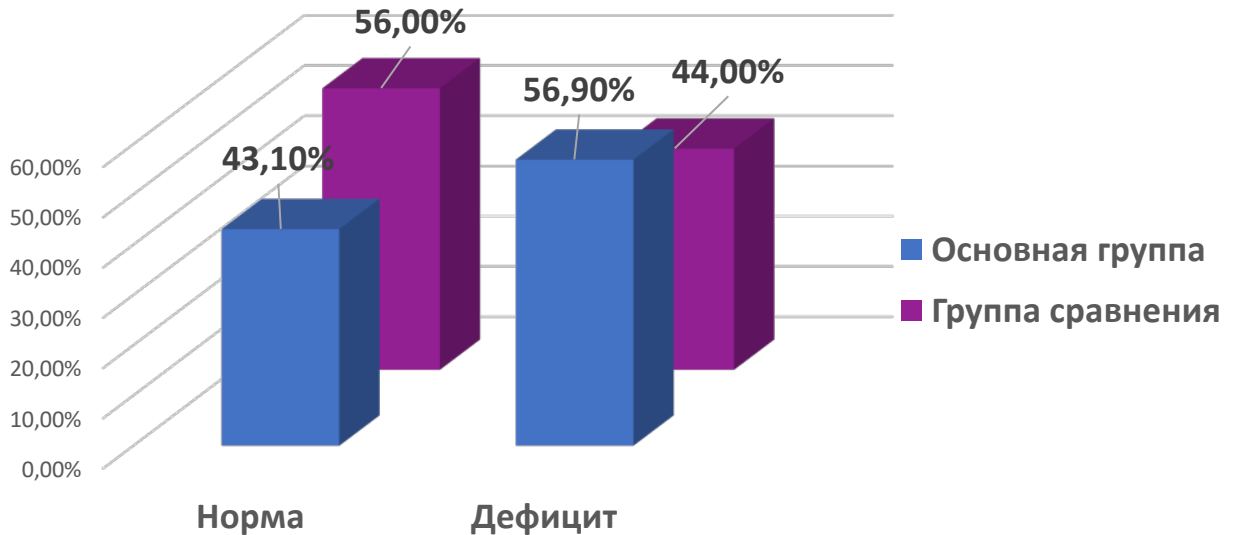


Рисунок 36 – Дефицит витамина D в сыворотке крови пациентов основной группы и группы сравнения ($p=0,291$)

Таким образом, по биохимическим показателям была отмечена лишь тенденция к снижению уровня сывороточного витамина D и повышению уровня свободного гидроксипролина у пациентов с преждевременным старением кожи. Витамин D рассматривается в качестве фактора старения [113], однако в исследовании большинство пациентов принимали витаминно-минеральные комплексы (80,8% пациентов основной группы и 77,9% пациентов группы сравнения). Поэтому не было получено достоверных данных о вкладе дефицита витамина D в развитие преждевременного старения кожи. Было отмечено, что несмотря на прием витаминных комплексов с витамином D у 56,9% пациентов с преждевременным старением кожи и у 44,0% пациентов с физиологическим старением был отмечен дефицит витамина D. Также у 2 пациентов с физиологическим старением кожи был выявлен избыток витамина D выше токсического уровня (>100 нг/мл). Эти факты говорят о необходимости биохимического контроля при приеме витаминных комплексов пациентами.

3.10. Результаты генетического анализа пациентов, имеющих преждевременное и физиологическое старение кожи

Была изучена ассоциация преждевременного старения кожи с шестью ОНВ: rs1800012 и rs1107946 гена *COL1A1*, отвечающего за строение $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа; rs180795 гена *IL6*, отвечающего за синтез ИЛ6; rs1800629 гена *TNFA*, отвечающего за синтез ФНО α ; rs6313 и rs7997012 гена *HTR2A*, отвечающего за серотониновые 2A рецепторы. Для оценки результатов оценивались частоты аллелей (мультипликативная модель) и частоты генотипов (Таблица 28).

Статистически значимой разницы между группами пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи по проанализированным шести ОНВ упомянутых четырех генов отмечено не было. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что 1) обозначенные участки генов не связаны с развитием преждевременного старения кожи и/или 2) подтверждает гипотезу о том, что преждевременное старение представляет собой многофакторную патологию с множеством звеньев, в которой задействовано множество генов и сигнальных путей, связанных с синтезом коллагенового волокна [8, 21], так и компонентов ВКМ [340]. Поэтому важен поиск аддитивного влияния различных генов.

Таблица 28 – Частота аллелей и генотипов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Аллели, генотипы	Основная группа	Группа сравнения	Отношение шансов	95% ДИ	Критерий χ^2 Пирсона
<i>COL1A1</i> rs1800012					
G	73; 70,19%	37; 74,0%	0,827	0,387 – 1,767	p=0,625
T	31; 29,81%	13; 26,0%	1,209	0,566 – 2,581	
GG	29; 56,8%	14; 56,0%	0,991	0,379 – 2,589	p=0,611
GT	15; 28,8%	9; 36,0%	0,721	0,262 – 1,985	
TT	8; 15,4%	2; 8,0%	2,091	0,410 – 10,667	
<i>COL1A1</i> rs1107946					
C	84; 80,77%	39; 78,0%	1,185	0,518 – 2,711	p=0,689
A	20; 19,23%	11; 22,0%	0,844	0,369 – 1,932	
CC	33; 63,5%	16; 64,0%	0,977	0,362 – 2,636	p=0,401

Продолжение Таблицы 28

CA	18; 34,6%	7; 28,0%	1,361	0,480 – 3,865	
AA	1; 1,9%	2; 8,0%	0,255	0,019 – 2,614	
<i>IL6 rs180795</i>					
C	43; 41,35%	20; 40,0%	1,057	0,532 – 2,103	p=0,874
G	61; 58,65%	30; 60,0%	0,946	0,476 – 1,881	
CC	7; 13,5%	4; 16,0%	0,817	0,215 – 3,098	p=0,815
CG	29; 55,8%	12; 48,0%	1,366	0,525 – 3,555	
GG	16; 30,8%	9; 36,0%	0,790	0,289 – 2,163	
<i>TNFA rs1800629</i>					
G	84; 80,77%	41; 82,0%	0,922	0,386 – 2,202	p=0,855
A	20; 19,23%	9; 18,0%	1,085	0,454 – 2,591	
GG	38; 73,1%	20; 80,0%	0,679	0,214 – 2,156	p=0,327
GA	8; 15,4%	1; 4,0%	4,364	0,515 – 36,998	
AA	6; 11,5%	4; 16,0%	0,685	0,175 – 2,685	
<i>HTR2A rs6313</i>					
C	70; 67,3%	37; 74,0%	0,723	0,341 – 1,536	p=0,399
T	34; 32,7%	13; 26,0%	1,382	0,651 – 2,936	
CC	19; 36,5%	12; 48,0%	0,624	0,237 – 1,640	p=0,523
CT	32; 61,5%	13; 52,0%	1,477	0,564 – 3,870	
TT	1; 1,9%	0	–	–	
<i>HTR2A rs7997012</i>					
A	63; 60,58%	28; 56,0%	1,207	0,610 – 2,390	p=0,589
G	41; 39,42%	22; 44,0%	0,828	0,418 – 1,640	
AA	11; 21,2%	4; 16,0%	1,409	0,400 – 4,963	p=0,315
AG	41; 78,8%	20; 80,0%	0,604	0,285 – 3,047	
GG	0	1; 4,0%	–	–	

Вместе с тем при проведении исследования была выявлена статистически значимая разница в частоте гомозиготных рецессивных аллелей по гену *HTR2A* (rs6313 и rs7997012) у пациентов с наличием и отсутствием субклинической/клинической депрессии (Таблица 29).

Таблица 29 – Частота и отношение шансов наличия одной или двух рецессивных гомозигот (по гену *HTR2A*) у пациентов с наличием и отсутствием субклинической/клинической депрессии (абс; %)

Генотип	Пациенты с клинической/ субклинической депрессией	Пациенты без клинической/ субклинической депрессией	Отношение шансов	95% ДИ	Критерий Фишера
CC/CT rs6313 и AA/AG rs7997012 гена <i>HTR2A</i>	3; 30,0%	40; 60,6%	0,279	0,066 – 1,176	p<0,001
TT rs6313 или GG rs7997012 <i>HTR2A</i>	5; 50,0%	26; 39,4%	1,538	0,405 – 5,842	
TT rs6313 и GG rs7997012 <i>HTR2A</i>	2; 20,0%	0	–	–	

Для проведения этого анализа была выделена группа пациентов с субклинической и клинической депрессией и оценена частота носительства гомозиготных рецессивных аллелей гена *HTR2A* в этой группе и у остальных пациентов. Сочетание двух гомозиготных аллелей по гену *HTR2A* было отмечено лишь в группе пациентов с субклинической или клинической депрессией.

Полученные данные подтверждают результаты проведенных ранее исследований о влиянии мутаций гена *HTR2A*, отвечающего за серотониновые 2A рецепторы, на развитие депрессии [98]. Выявление данных мутаций можно использовать для скрининга пациентов высокого риска нарушения психоэмоционального состояния.

3.11. Результаты расчета риска преждевременного старения кожи

Исходя из вышеизложенного, можно выделить следующие предикторы преждевременного старения:

1. Усталый морфотип старения (по классификации И.И. Кольгуненко)
2. Наследственная предрасположенность (раннее старение в семье)
3. Сопутствующая соматическая патология:
 - a. Расстройство вегетативной нервной системы
 - b. Варикозное расширение вен
 - c. Склонность к простудным заболеваниям (более 4 раз в год)
 - d. Опущение органов и/или грыжи межпозвоночных дисков
4. Дисплазия соединительной ткани
5. Отдельные фенотипические проявления ДСТ:
 - a. Гипермобильность суставов
 - b. Арахнодактилия
 - c. Снижение индекса Варге ниже 1,7
6. Кожные проявления:
 - a. Бледная, тусклая кожа
 - b. Тонкая кожа, с повышенной венозностью
 - c. Жалобы на отечность лица (в том числе в периорбитальной области)
 - d. Телеангиоэктазии
 - e. Гиперрастяжимая кожа
 - f. Склонность к петехиям
 - g. Патологическое рубцевание
 - h. Снижение регенерационной способности кожи

Таблица 30 – Отношения шансов преждевременного старения в зависимости от наличия индикаторов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи (абс; %)

Признаки	Основная группа	Группа сравнения	Отношение шансов	95% ДИ	Критерий Фишера
Усталый морфотип старения	41; 74,5%	12; 31,6%	6,750	2,379 – 19,153	p<0,001

Продолжение Таблицы 30

Наследственная предрасположенность	4; 7,3%	0	–	–	p=0,212
Расстройство вегетативной нервной системы	17; 30,9%	0	–	–	p<0,001
Склонность к простуде	11; 20,0%	0	–	–	p=0,013
Варикозное расширение вен	18; 32,7%	4; 10,5	5,829	1,231 – 27,586	p=0,037
Опухания органов/грыжи позвоночника	15; 27,3%	3;7,9%	4,421	0,922 – 21,193	p=0,047
ДСТ	40; 72,7%	7; 18,4%	11,400	3,603– 36,070	p<0,001
Гипермобильность суставов	28; 50,9%	2; 6,7%	12,000	2,569 – 56,062	p<0,001
Арахнодактилия	21; 38,2%	0	–	–	p<0,001
Индекс Варге менее 1,7*	26; 47,3%	1; 2,6%	23,148	2,917 – 183,725	p<0,001
Бледный, сероватый цвет лица	46; 83,6%	7; 18,4%	23,100	6,736 – 79,219	p<0,001
Отечность лица	28; 50,9%	9; 23,7%	3,600	1,244 – 10,414	p=0,015;
Наличие телеангиоэктазий	35; 63,6%	7; 18,4%	7,295	2,364 – 22,512	p<0,001
Тонкая кожа, с выраженной венозностью	39; 70,9%	4; 10,5%	18,911	4,930 – 72,543	p<0,001
Гиперрастяжимость кожи (>2 см)	42; 76,4%	2; 5,3%	83,333	10,201 – 680,747	p<0,001
Склонность к петехиям	37; 67,3%	3;7,9%	24,706	5,220 – 116,931	p<0,001
Снижение регенерации	21; 38,2%	4; 10,5%	3,438	1,032 – 11,447	p=0,037
Нарушение рубцевания	11; 20,0%	0	–	–	p=0,017

Для всех предикторов (индикаторов) было рассчитано отношение шансов (Таблица 30). Исследование показало статистически значимую разницу по частоте встречаемости найденных предикторов в группе пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи ($p<0,05$). Далее все предикторы были занесены

в сводную таблицу, наличие каждого предиктора оценивалось в 1 балл. В группе пациентов с преждевременным старением кожи сумма баллов была от 3 до 14, Ме 9 [7; 11]. В группе пациентов с физиологическим старением кожи сумма баллов была от 0 до 4, Ме 2 [1; 3,0] ($p < 0,001$) (Рисунок 37).

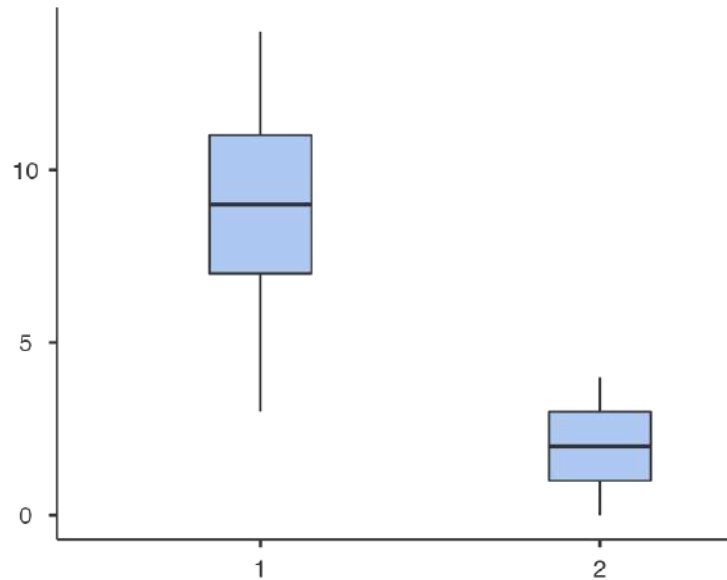


Рисунок 37 – Сумма баллов предикторов преждевременного старения кожи в основной группе (1) и группе сравнения (2), где по вертикали отмечена сумма баллов по таблице предикторов преждевременного старения кожи

Исходя из полученных результатов, можно выделить следующие группы риска преждевременного старения кожи (по баллам предикторов):

- 0 – 2 балла – низкий риск преждевременного старения кожи;
- 3 – 6 баллов – средний риск преждевременного старения кожи;
- 7 и выше баллов – высокий риск преждевременного старения кожи.

Расчет рисков преждевременного старения кожи важен у пациентов, к которым не подходит расчет ИИИ (имеющие в анамнезе коррекцию инволюционных изменений кожи с помощью контурной пластики лица, нитевого лифтинга, пластической хирургии).

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОРЕВИТАЛИЗАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

4.1. Результаты оценки клинической эффективности применения изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации применялись шкалы PAIS (для пациента) и GAIS (для врача) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженный результат) до 5 (ухудшение внешнего вида)), а также разработанная авторами шкала изменения состояния кожи (в баллах от 0 до 2). В качестве контроля использовались показатели клинической эффективности в группах с применением изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи (подгруппа 1А) и физиологическим старением кожи (подгруппа 1В). Полученные данные отражены в Таблицах 31, 32.

Таблица 31 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после изотонического раствора NaCl (Patient (Global) Aesthetic Improvement Scale), в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Шкалы	Подгруппа 1А, n=20	Подгруппа 2А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
PAIS	1 [1; 1]	1 [0; 1]	p=0,789
GAIS	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p=1,00

Таким образом, было отмечено, что улучшение кожи после проведения курса внутрикожных инъекций изотонического раствора NaCl отметили 16 пациентов (80%) с преждевременным старением кожи и 14 пациентов (70%) с физиологическим старением кожи. В группе пациентов с физиологическим старением кожи одна пациентка считала изменения очень выраженными, не требующими коррекции (по шкале PAIS). При оценке результата врачом косметологом заметных изменений кожи по фотографиям отмечено не было у пациентов двух групп.

Таблица 32 – Результаты анкетирования пациентов по шкале изменения состояния кожи после изотонического раствора NaCl, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Показатели кожи	Подгруппа 1А, n=20	Подгруппа 2А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Цвет	1 [0; 1]	1 [0; 1]	<i>p</i> =0,877
Сияние	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<i>p</i> =1,000
Увлажненность	1 [0; 1]	1 [0; 1]	<i>p</i> =0,684
Мягкость	1 [0; 1]	1 [0; 1]	<i>p</i> =0,751
Расширенные поры	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<i>p</i> =0,051
Тонус кожи	1 [0; 1]	0 [0; 0,5]	<i>p</i> =0,032
Мелкие морщины	0 [0; 0,25]	0 [0; 0]	<i>p</i> =0,023

Изменение цвета кожи отметили 11 пациентов (55%) в группе с преждевременным старением кожи и в группе с физиологическим старением кожи, улучшение сияния кожи – 3 пациента (15%) в группе с преждевременным старением кожи и в группе с физиологическим старением кожи. Повышение увлажненности кожи – 11 пациентов (55%) в группе с преждевременным старением кожи и 13 пациентов (65%) в группе с физиологическим старением кожи, смягчение кожи – 14 пациентов (70%) в группе с преждевременным старением кожи и 13 пациентов (65%) в группе с физиологическим старением кожи, сужение расширенных пор отметили 4 пациента (20%) в группе с преждевременным старением кожи; повышение тонуса кожи – 12 пациентов (60%) в группе с преждевременным старением кожи и 5 пациентов (25%) в группе с физиологическим старением кожи; уменьшение выраженности мелких морщин отметили 5 пациентов (25%) в группе с преждевременным старением кожи.

Статистически значимая разница в показателях «улучшение тонуса кожи» и «уменьшение выраженности мелких морщин» может быть объяснена первоначальной разницей в выраженности изменения тонуса кожи и выраженности мелких морщин у пациентов с физиологическим и преждевременным старением.

4.2. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации применялись шкалы PAIS (для пациента) и GAIS (для врача) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженный результат) до 5 (ухудшение внешнего вида)), а также разработанная автором шкала изменения состояния кожи (в баллах 0 – 2).

В качестве контроля использовались показатели клинической эффективности в группе пациентов с физиологическим старением после изотонического раствора NaCl (подгруппа 2А). Улучшение состояния кожи после проведения курса внутрикожных инъекций нативной ГК отметили все пациенты с физиологическим старением кожи (подгруппа 2В), врачом улучшение состояния кожи было отмечено также у всех пациентов (Таблица 33) (Рисунки 38, 39).

Таблица 33 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Шкалы	Подгруппа 2В, n=25	Подгруппа 2А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
PAIS	2 [2; 3]	1 [0; 1]	<i>p</i> <0,001
GAIS	3 [3; 3]	0 [0; 0]	<i>p</i> <0,001

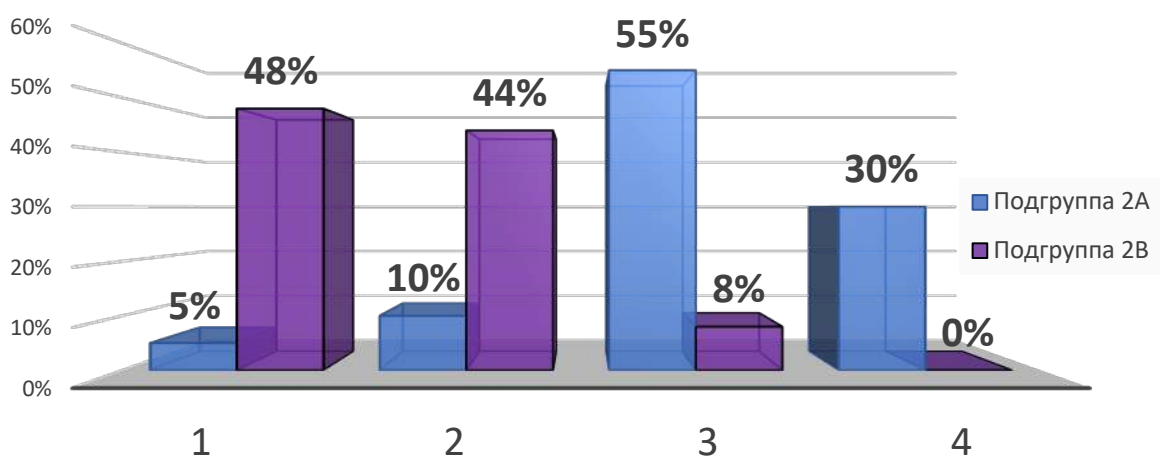


Рисунок 38 – Клиническая эффективность препарата на основе нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим старением кожи по шкале PAIS, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (точный критерий Фишера *p*<0,001)

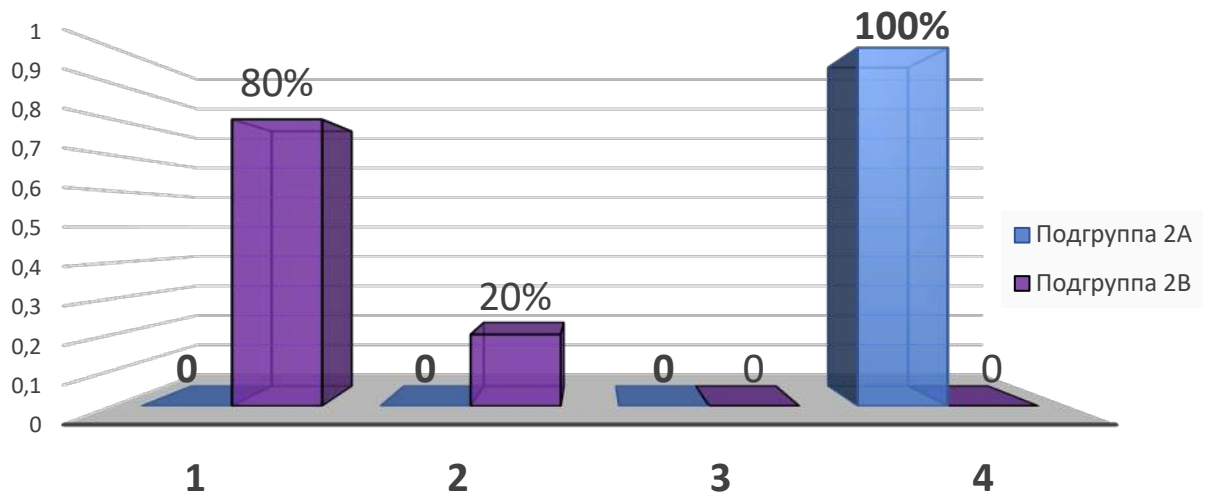


Рисунок 39 – Клиническая эффективность препарата на основе нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим старением кожи по шкале GAIS (по мнению врача), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (точный критерий Фишера $p < 0,001$)

Изменение цвета кожи, улучшение сияния, повышение увлажненности, смягчение кожи, повышение тонуса кожи после лечения отметили все пациенты с физиологическим старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 2В), кроме пациентов, которые изначально не отмечали проблем по перечисленным параметрам (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты анкетирования пациентов по шкале изменения состояния кожи после нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Показатели кожи	Подгруппа 2В, n=25	Подгруппа 2А, n=20	p (Mann-Whitney test)
Цвет	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Сияние	1 [1; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$
Увлажненность	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Мягкость	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Расширенные поры	1 [1; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$
Тонус кожи	1 [1; 2]	0 [0; 0,5]	$p < 0,001$
Мелкие морщины	2 [1; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$

Сужение расширенных пор отметили 12 (48%) пациентов, 10 (40%) считали, что не имеют расширенных пор. Уменьшение выраженности мелких морщин отметили 20 пациентов (80%) подгруппы 2В, 4 пациента (16%) считали, что не имеют мелких морщин на коже лица.

Таким образом, клиническая эффективность применения нативной ГК в группе пациентов с физиологическим старением статистически значимо выше, чем применение изотонического раствора NaCl. Данные показали статистически значимую разницу при оценке с помощью валидизированных и не валидизированных шкал.

4.3. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи

Под наблюдением в группе пациентов с преждевременным старением кожи, которым в качестве терапии инволюционных изменений кожи лица была назначена биоревитализация препаратом с нативной ГК 1,8%, был 21 пациент (подгруппа 1В).

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации применялись шкалы PAIS (для пациента) и GAIS (для врача) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженный результат) до 5 (ухудшение внешнего вида)), а также разработанная автором шкала изменения состояния кожи (в баллах 0 – 2).

В качестве контроля использовались показатели клинической эффективности в группе пациентов с преждевременным старением кожи после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) (Таблица 35). Улучшение состояния кожи после проведения курса внутрикожных инъекций препарата с нативной ГК отметили 19 пациентов (90,5%) с преждевременным старением кожи (подгруппа 1В), но при этом не было отмечено статистически значимой разницы с подгруппой 1А (пациенты с преждевременным старением кожи после изотонического раствора NaCl) (Рисунок 40). Врачом исследователем изменение состояния кожи было отмечено у 6 пациентов (28,6%) подгруппы 1В, что статистически значимо выше,

чем у пациентов подгруппы 1А, но при этом «очень хорошего улучшения» и «выраженного улучшения» (оценка 2 и 1 по шкале GAIS) отмечено не было (Рисунок 41).

Таблица 35 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Шкалы	Подгруппа 1В, n=21	Подгруппа 1А, n=20		<i>p</i> (Mann-Whitney test)
PAIS	1 [1; 2]	1 [1; 1]		<i>p</i> =0,11
GAIS	0 [0; 1]	0 [0; 0]		<i>p</i> =0,011

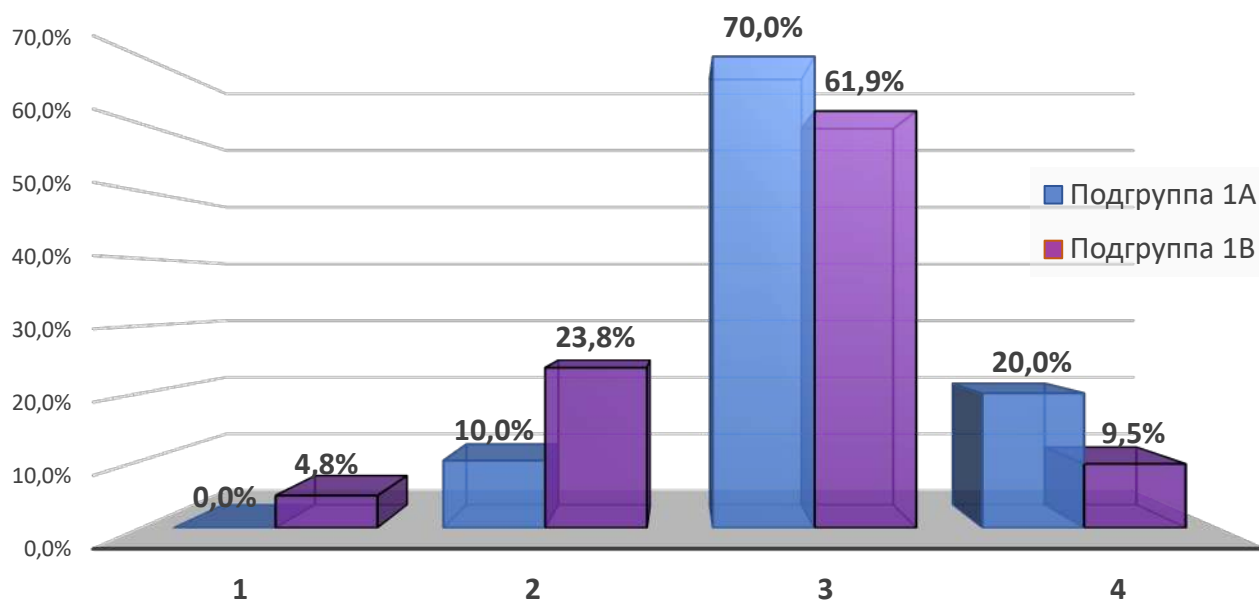


Рисунок 40 – Клиническая эффективность препарата на основе нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале PAIS, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (точный критерий Фишера $p=0,429$)

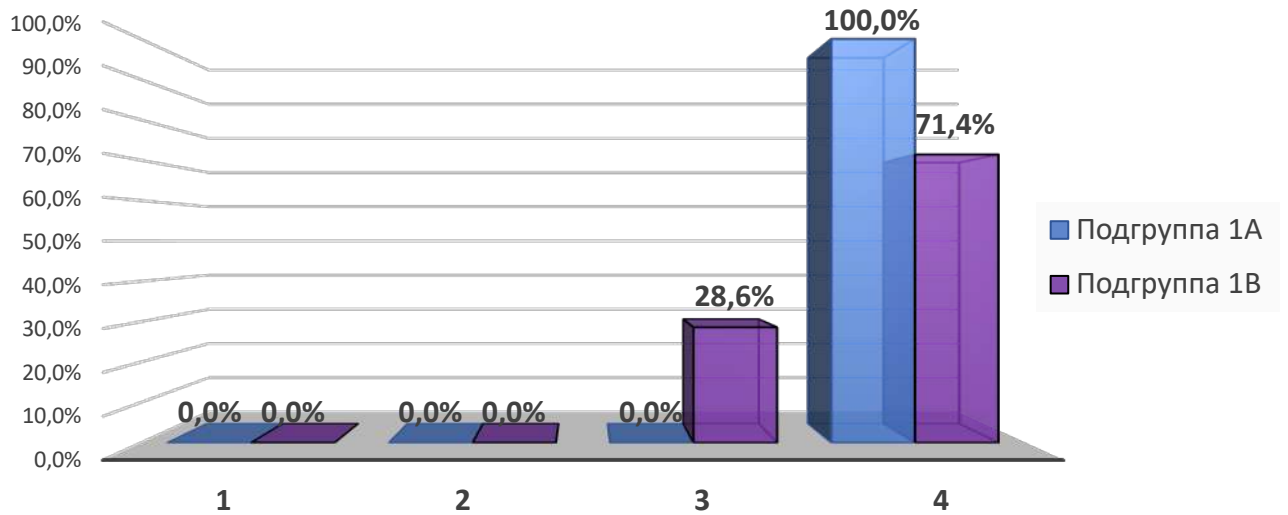


Рисунок 41 – Клиническая эффективность препарата на основе нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале GAIS (по мнению врача), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (точный критерий Фишера $p=0,021$)

Изменение качественных характеристик кожи (по мнению пациентов) у пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 1В), в сравнении с изотоническим раствором NaCl (подгруппа 1А) статистически значимо было больше лишь по параметрам мягкость кожи и уменьшения выраженности мелких морщин (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты анкетирования пациентов по шкале изменения состояния кожи после нативной ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы / Показатели кожи	Подгруппа 1В, n=21	Подгруппа 1А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Цвет	1 [0; 1]	1 [0; 1]	$p=0,371$
Сияние	0 [0; 1]	0 [0; 0]	$p=0,085$
Увлажненность	1 [1; 1]	1 [0; 1]	$p=0,068$
Мягкость	1 [1; 1]	1 [0; 1]	$p=0,036$
Расширенные поры	0 [0; 1]	0 [0; 0]	$p=0,27$
Тонус кожи	1 [1; 1]	1 [0; 1]	$p=0,331$
Мелкие морщины	1 [0; 1]	0 [0; 0,25]	$p=0,017$

Изменение цвета кожи и улучшение сияния отметили 14 пациентов (67,3%) с преждевременным старением кожи после применения препарата с нативной ГК. Повышение увлажненности и тонуса кожи отметили 16 пациентов (76,2%). Больше количество пациентов отметили повышение мягкости кожи (18 пациентов (85,7%) подгруппы 1В, а меньшее количество пациентов отметили изменение сияния кожи и сужение расширенных пор – по 8 пациентов (38,1%) подгруппы 1В.

Таким образом, в клинической эффективности применения препарата нативной ГК 1,8% у пациентов с преждевременным старением кожи можно отметить лишь тенденцию к ее повышению. Полученные результаты не показали статистически значимой разницы с применением изотонического раствора NaCl при оценке с помощью валидизированных и не валидизированных шкал.

4.4. Сравнительная оценка клинической эффективности применения комплексного препарата на основе ГК у пациентов с преждевременным старением кожи

Под наблюдением в группе пациентов с преждевременным старением кожи, которым в качестве терапии инволюционных изменений кожи лица была назначена биоревитализация комплексным препаратом с гиалуроновой кислотой, было 20 человек (подгруппа 1С).

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации применялись шкалы PAIS (для пациента) и GAIS (для врача) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженный результат) до 5 (ухудшение внешнего вида)), а также разработанная автором шкала изменения состояния кожи (в баллах 0 – 2).

В качестве контроля использовались показатели клинической эффективности в группе пациентов с преждевременным старением кожи после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) (Таблица 37).

Таблица 37 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после комплексного препарата ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Шкалы	Подгруппа 1С, n=20	Подгруппа 1А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
PAIS	2 [1; 2]	1 [1; 1]	$p < 0,001$
GAIS	3 [2; 3]	0 [0; 0]	$p < 0,001$

Улучшение состояния кожи после проведения курса внутрикожных инъекций комплексного препарата ГК отметили все пациенты с преждевременным старением кожи (Рисунок 42), также улучшение состояния кожи было отмечено врачом у всех пациентов (Рисунок 43).

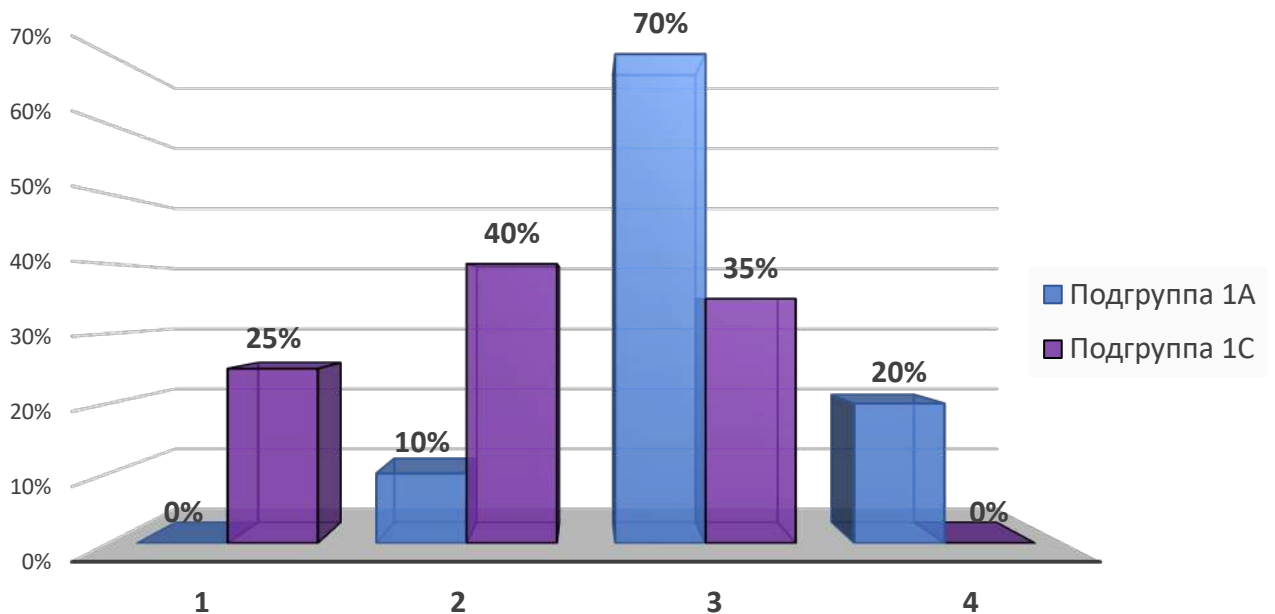


Рисунок 42 – Клиническая эффективность комплексного препарата на основе ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале PAIS, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (точный критерий Фишера $p < 0,001$)

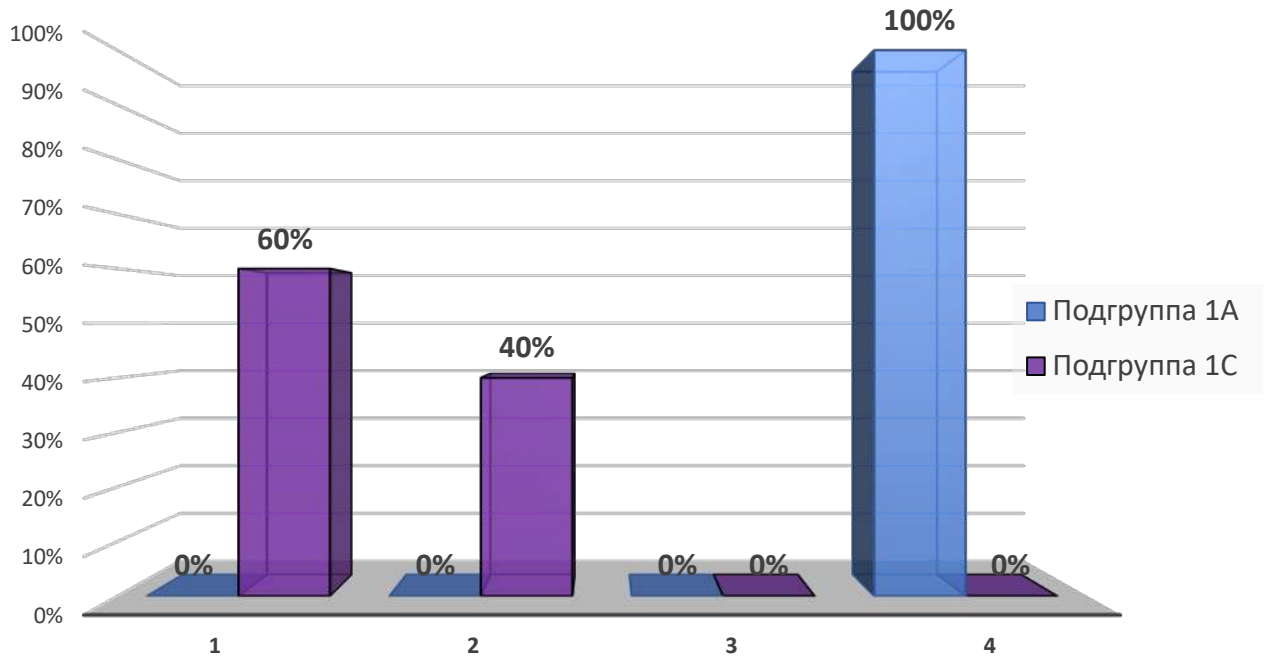


Рисунок 43 – Клиническая эффективность комплексного препарата на основе ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале GAIS (по мнению врача), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (Критерий χ^2 Пирсона 45, $p < 0,001$)

Изменение качественных характеристик кожи (по мнению пациентов) у пациентов с преждевременным старением кожи после применения комплексного препарата на основе ГК (подгруппа 1С), в сравнении с изотоническим раствором NaCl (подгруппа 1А) было статистически значимо выше по всем параметрам (Таблица 38).

Таблица 38 – Результаты анкетирования пациентов по шкале изменения состояния кожи после комплексного препарата ГК и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Показатели кожи	Подгруппа 1С, n=20	Подгруппа 1А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Цвет	1 [1; 2]	1 [0; 1]	$p=0,003$
Сияние	1 [1; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$
Увлажненность	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Мягкость	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$

Продолжение Таблицы 38

Расширенные поры	1 [1; 1,25]	0 [0; 0]	p<0,001
Тонус кожи	1 [1; 2]	1 [0; 1]	p=0,004
Мелкие морщины	1 [1; 2]	0 [0; 0,25]	p<0,001

Изменение цвета кожи и улучшение сияния отметили 16 пациентов (80%) с преждевременным старением кожи после применения комплексного препарата с ГК (подгруппа 1С). Повышение увлажненности, смягчение кожи и сужение расширенных пор отметили 19 пациентов (95%). Повышение тонуса кожи и уменьшение выраженности мелких морщин после лечения отметили по 18 пациентов (90%) подгруппы 1С.

Таким образом, клиническая эффективность применения комплексного препарата ГК у пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо выше, чем клиническая эффективность применения изотонического раствора NaCl. Данные показали статистически значимую разницу при оценке с помощью валидизированных и не валидизированных шкал.

4.5. Сравнительная оценка клинической эффективности применения препарата на основе коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи

Под наблюдением в группе пациентов с преждевременным старением кожи, которым в качестве терапии инволюционных изменений кожи был назначен курс интрадермального введения препарата коллагена 7%, был 21 пациент (подгруппа 1D).

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации применялись шкалы PAIS (для пациента) и GAIS (для врача) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженный результат) до 5 (ухудшение внешнего вида)), а также разработанная автором шкала изменения состояния кожи (в баллах от 0 до 2).

В качестве контроля использовались показатели клинической эффективности в группе пациентов с преждевременным старением кожи после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) (Таблица 39).

Таблица 39 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после препарата коллагена и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Шкалы	Подгруппа 1D, n=21	Подгруппа 1А, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
PAIS	2 [2; 3]	1 [1; 1]	$p < 0,001$
GAIS	3 [2; 3]	0 [0; 0]	$p < 0,001$

Улучшение состояния кожи после проведения курса внутрикожных инъекций коллагена отметили все пациенты с преждевременным старением кожи (Рисунок 44), также улучшение состояния кожи было отмечено врачом у всех пациентов (Рисунок 45).

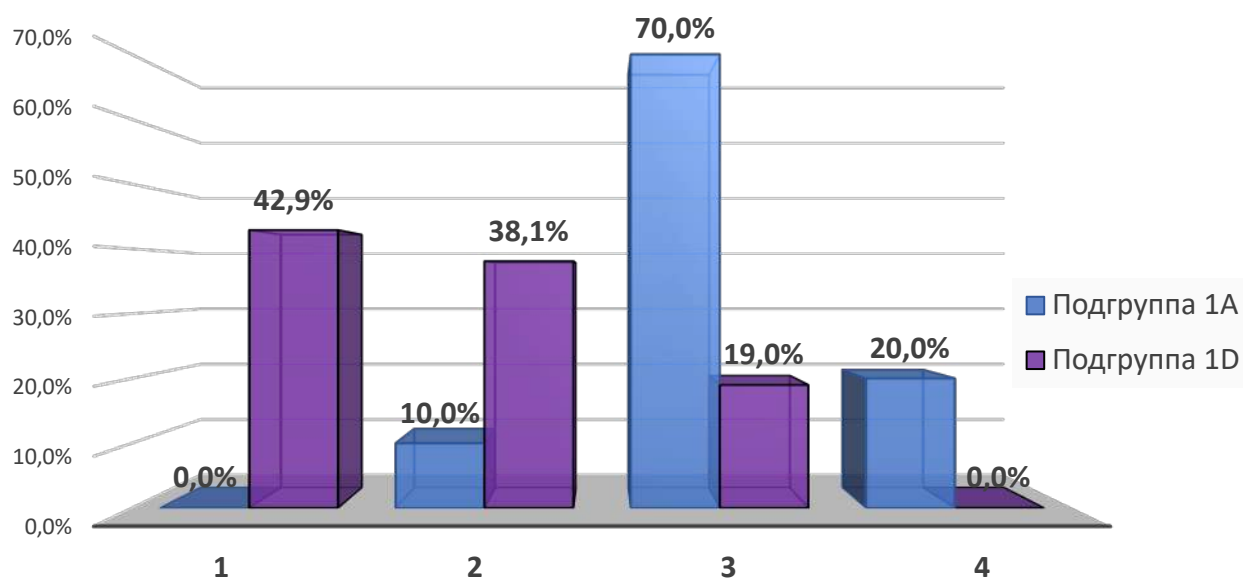


Рисунок 44 – Клиническая эффективность препарата на основе коллагена и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале PAIS, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (точный критерий Фишера $p < 0,001$)

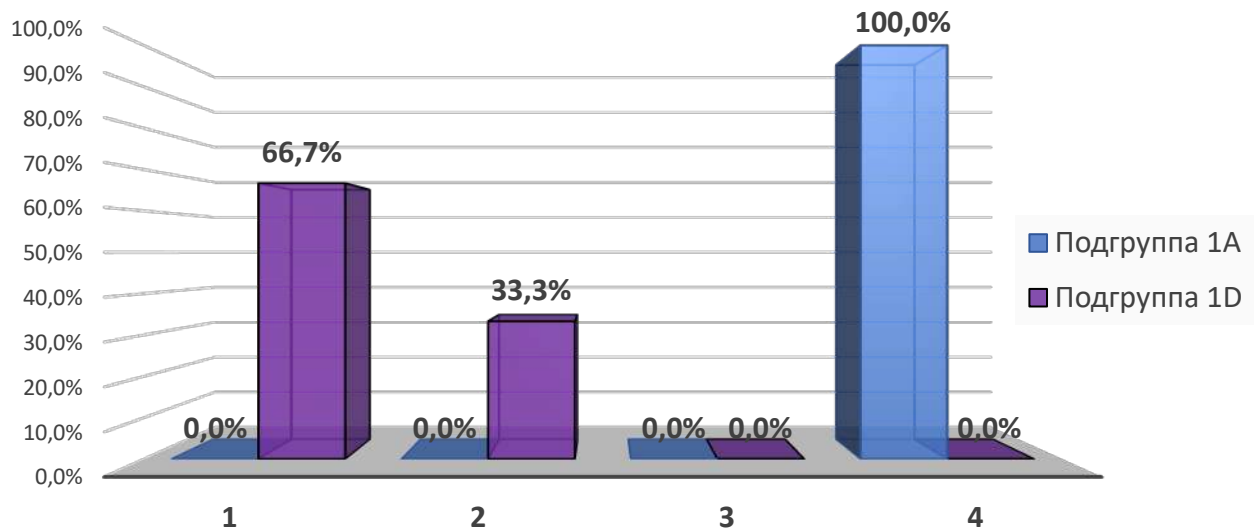


Рисунок 45 – Клиническая эффективность препарата на основе коллагена и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале GAIS (по мнению врача), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения (Критерий χ^2 Пирсона 41, $p < 0,001$)

Изменение качественных характеристик кожи (по мнению пациентов) у пациентов с преждевременным старением кожи после применения препарата на основе коллагена (подгруппа 1D), в сравнении с изотоническим раствором NaCl (подгруппа 1A) было статистически значимо выше по всем параметрам (Таблица 40).

Таблица 40 – Результаты анкетирования пациентов по шкале изменения состояния кожи после препарата коллагена и изотонического раствора NaCl у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Показатели кожи	Подгруппа 1D, n=21	Подгруппа 1A, n=20	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Цвет	1 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Сияние	1 [1; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$
Увлажненность	1,5 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Мягкость	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Расширенные поры	1 [1; 2]	0 [0; 0]	$p < 0,001$
Тонус кожи	2 [1; 2]	1 [0; 1]	$p < 0,001$
Мелкие морщины	1 [0,75; 2]	0 [0; 0,25]	$p < 0,001$

Изменение цвета кожи и смягчение кожи отметили по 19 пациентов (90,5%) с преждевременным старением кожи после применения препарата на основе коллагена (подгруппа 1D). Повышение увлажненности отметили все пациенты, а повышение тонуса кожа – 20 пациентов (95,2%) подгруппы 1D. Повышение сияния и разглаживание мелких морщин отметили 15 пациентов (71,4%) подгруппы 1D. Сужение расширенных пор после лечения отметили только 14 пациентов (66,7%) подгруппы 1D.

Таким образом, клиническая эффективность применения препарата на основе коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо выше, чем клиническая эффективность применения изотонического раствора NaCl. Данные показали статистически значимую разницу при оценке результата с помощью валидизированных и не валидизированных шкал.

4.6. Сравнительная клиническая эффективность применения биоревитализантов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи

Для сравнительной оценки эффективности эстетического лечения в разных подгруппах был использован дисперсионный анализ (ANOVA) – Post-Hoc анализ (с определением критерия Тьюкки).

Изучение клинической эффективности нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи показало низкие результаты. Удовлетворенность пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК была статистически значимо ниже (подгруппа 1B), удовлетворенности пациентов с физиологическим старением кожи после ГК (подгруппа 2B) и была сравнима с удовлетворенностью пациентов после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1A) ($p > 0,05$). У пациентов с физиологическим старением кожи клиническая эффективность нативной ГК статистически значимо выше изотонического раствора NaCl (подгруппа 2A) ($p < 0,001$).

У пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения препарата коллагена (подгруппа 1D), в сравнении с нативной ГК и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$). Также у пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения комплексного препарата на основе ГК (подгруппа 1C), в сравнении с нативной ГК ($p < 0,05$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$)

Статистически значимой разницы в удовлетворенности пациентов по шкале PAIS между подгруппами 1C, 1D и 2B отмечено не было ($p > 0,05$), а также статистически значимой разницы в удовлетворенности пациентов по шкале PAIS между подгруппами 1A, 1B и 2A также отмечено не было ($p > 0,05$).

Большее количество высших оценок (выраженное улучшение) было отмечено в подгруппе 1D и 2B (Рисунок 46). Применение комплексного препарата на основе ГК дало более низкую степень удовлетворенности (но статистически значимой разницы с подгруппой 1D отмечено не было ($p = 0,544$)).

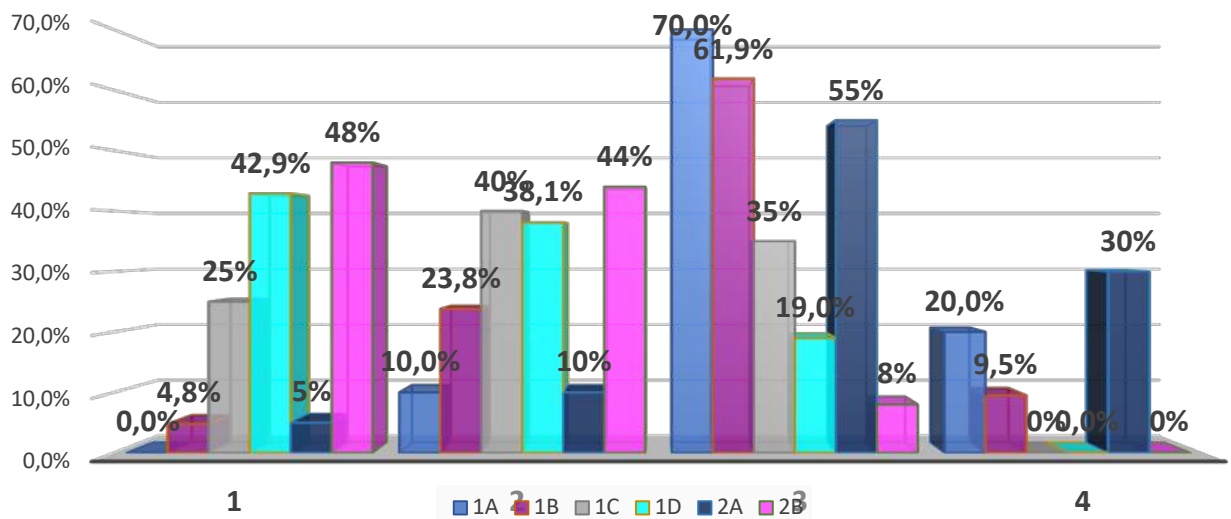


Рисунок 46 – Сравнительная клиническая эффективность препаратов в основной группе и группе сравнения по шкале PAIS (удовлетворенность по мнению пациентов), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения; 1A – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1B – пациенты основной группы после нативной ГК, 1C – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2A – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2B – пациенты группы сравнения после нативной ГК

По большинству параметров оценки состояния кожи также наиболее высокие оценки были в подгруппе 1С (пациенты с преждевременным старением кожи после комплексного препарата ГК), 1D (пациенты с преждевременным старением кожи после препарата коллагена) и подгруппе 2В (пациенты с физиологическим старением кожи после нативной ГК) (Рисунки 47-53). Лишь по показателям увлажненности и мягкости кожи после курса процедур в подгруппе 1В (пациенты с преждевременным старением кожи после нативной ГК) удовлетворенность пациентов выше, но все-равно меньше таковых в предыдущих трех группах.

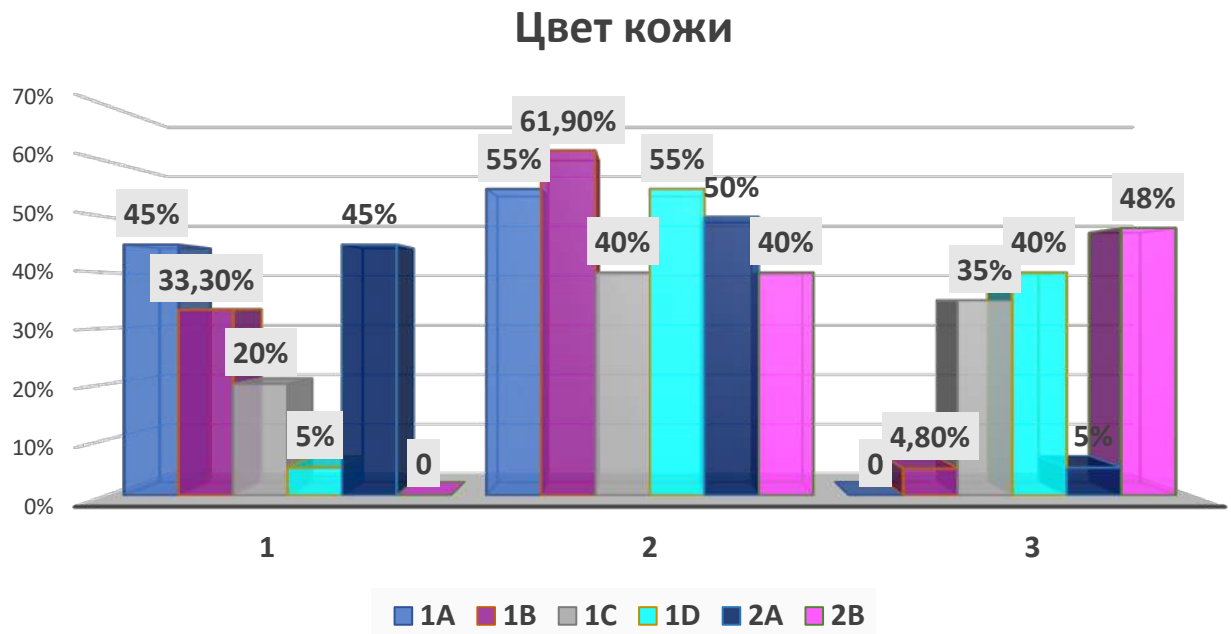


Рисунок 47 – Изменение цвета кожи в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

Сияние кожи

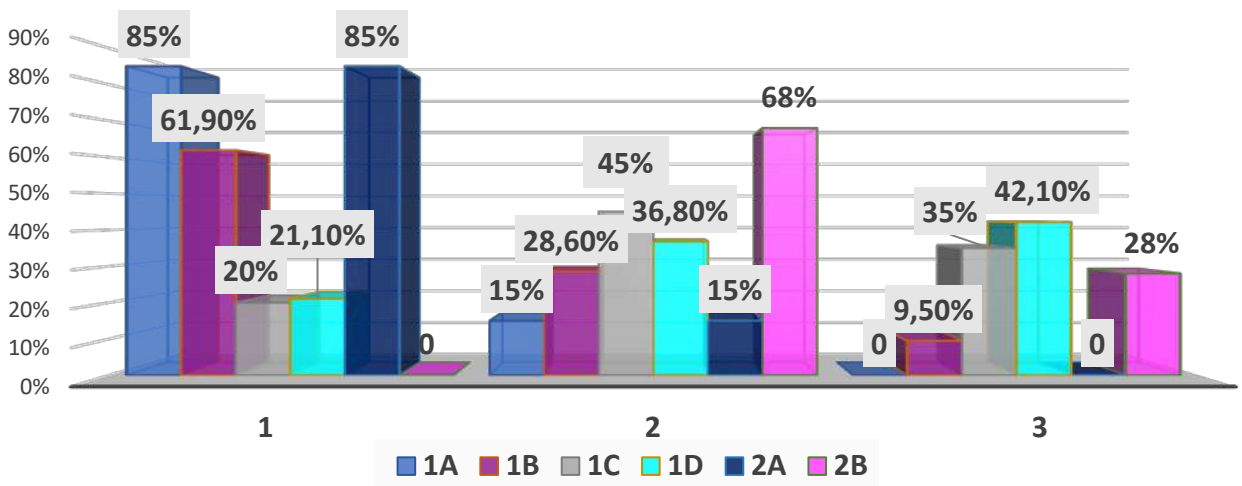


Рисунок 48 – Изменение сияния кожи в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

Увлажненность кожи

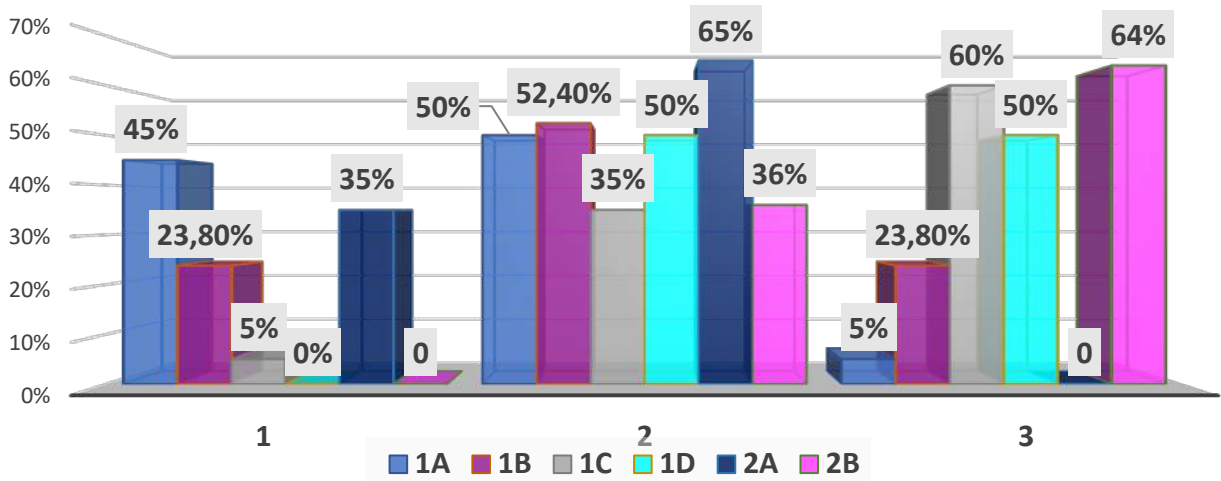


Рисунок 49 – Изменение увлажненности кожи в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

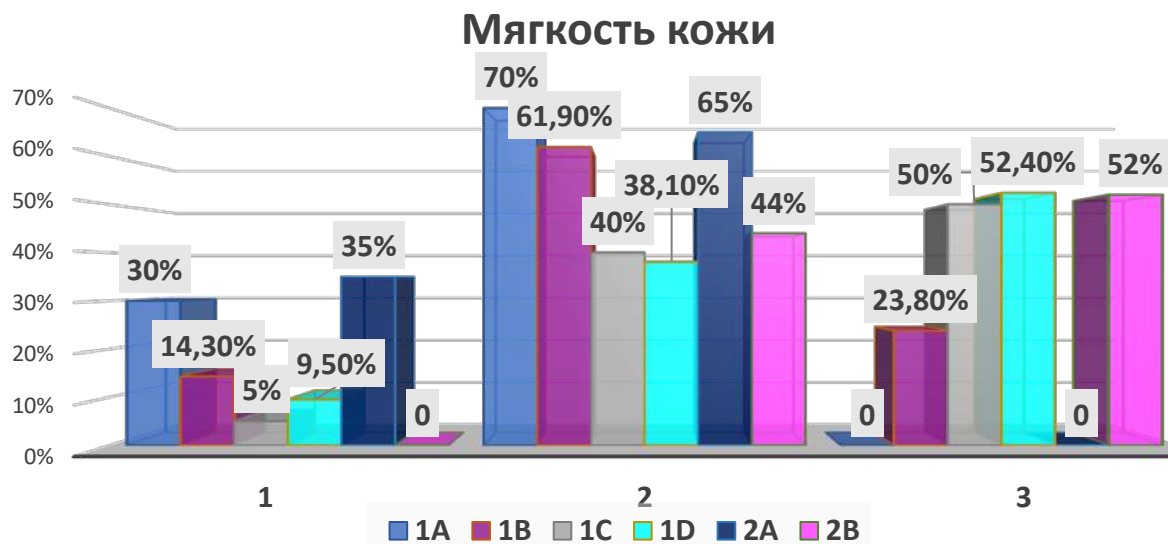


Рисунок 50 – Изменение мягкости кожи в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

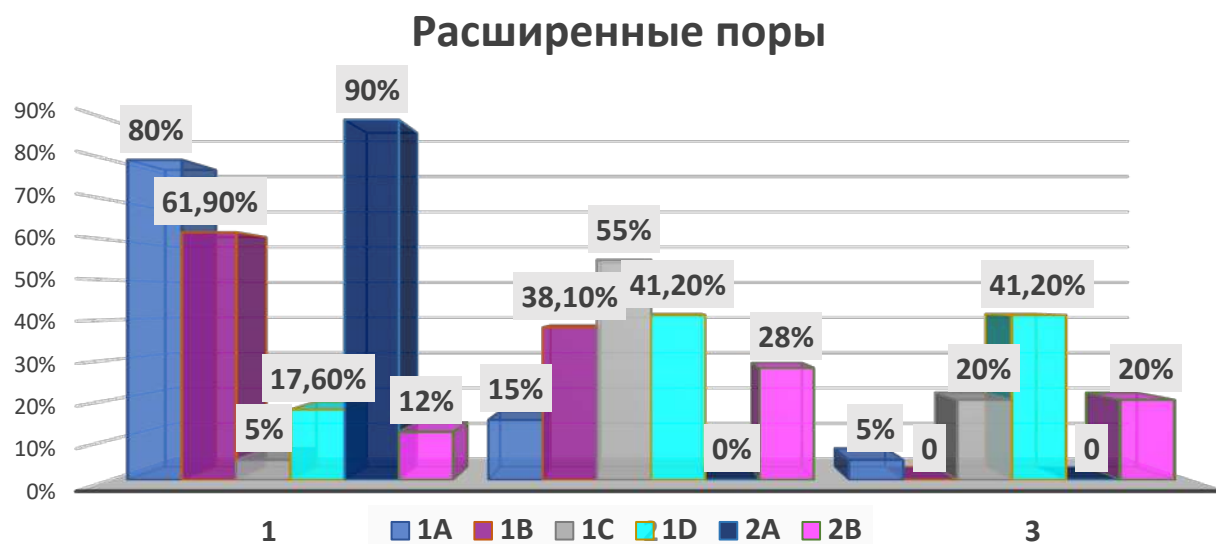


Рисунок 51 – Сужение расширенных пор у пациентов в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

Тонус кожи

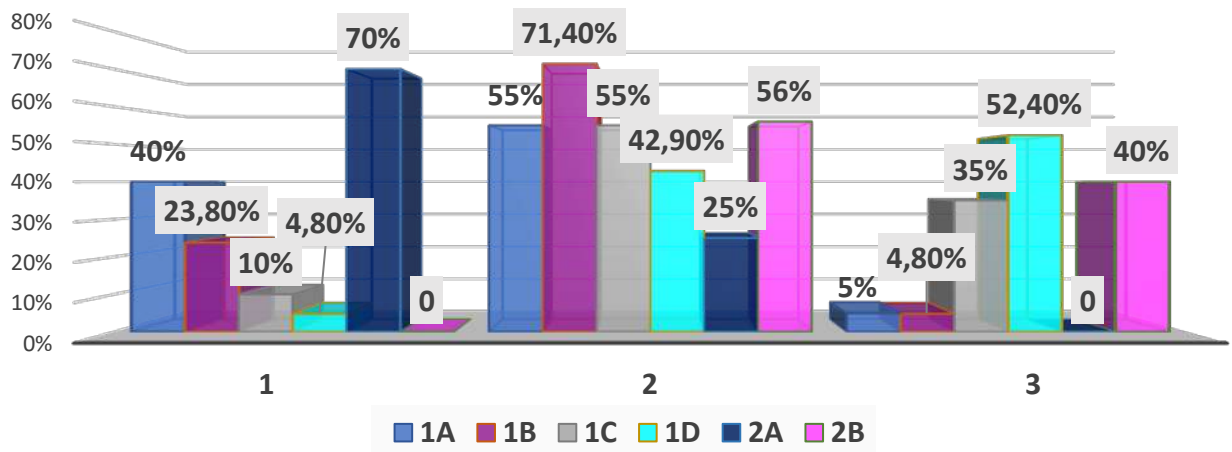


Рисунок 52 – Повышение тонуса кожи в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

Мелкие морщинки

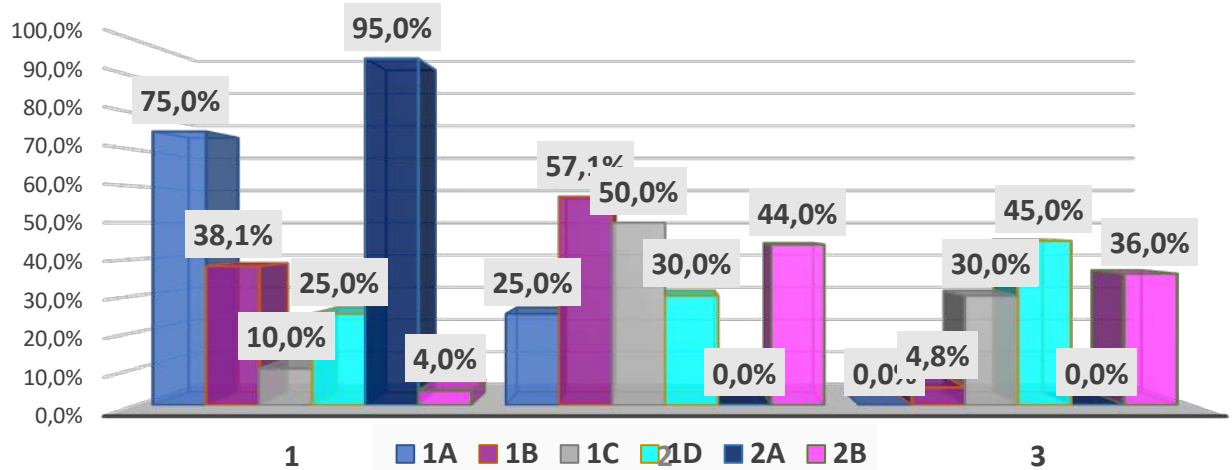


Рисунок 53 – Уменьшение выраженности мелких морщин в основной группе и группе сравнения после инъекционных процедур по мнению пациентов, где 1 – нет изменений, 2 – улучшение, 3 – выраженное улучшение; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

Таким образом, клиническая эффективность применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи была низкой и была сравнима с клинической эффективностью изотонического раствора NaCl в группе пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи. В то время как, клиническая эффективность применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи была высокой, статистически значимо выше, чем у пациентов с преждевременным старением кожи и чем после изотонического раствора NaCl.

Статистически значимо высокая клиническая эффективность у пациентов с преждевременным старением кожи была отмечена после применения комплексного препарата на основе ГК и препарата коллагена. При этом клиническая эффективность применения нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи была сравнима с клинической эффективностью применения комплексного препарата на основе ГК и препарата коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи.

4.7. Оценка психоэмоционального статуса пациентов после проведения эстетического лечения

По данным некоторых авторов проведение эстетического лечения может изменять эмоциональный фон и оценку своего образа [6, 39, 342]. Была проведена оценка психоэмоционального статуса по шкале HADS, а также оценка восприятия своего образа по шкалам SIBID и ASI-R до эстетического лечения и после. Результаты представлены в Таблицах 41-44.

Таблица 41 – Результаты анкетирования пациентов по шкале HADS (тревога) до и после лечения, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Подгруппа 1А	5,5 [4; 8]	7 [4,75; 8]	<i>p</i> =0,104
Подгруппа 1В	7 [4; 9]	6 [4; 9]	<i>p</i> =0,812

Продолжение Таблицы 41

Подгруппа 1С	5 [4; 8]	7 [4; 8]	p=0,168
Подгруппа 1D	8 [6; 10]	8 [5; 10]	p=0,552
Подгруппа 2А	5 [3,75; 7]	6 [3,75; 7]	p=0,932
Подгруппа 2В	6 [4; 7]	4 [2; 6]	p=0,352

Таблица 42 – Результаты анкетирования пациентов по шкале HADS (депрессия) до и после лечения, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	До лечения	После лечения	p (Wilcoxon)
Подгруппа 1А	4,5 [3; 6,25]	5,5 [3; 6,25]	p=0,677
Подгруппа 1В	4 [2; 7]	3 [1; 5]	p=0,171
Подгруппа 1С	3 [1,75; 6]	3,5 [1; 6]	p=0,832
Подгруппа 1D	4 [3; 7]	4 [3; 6]	p=0,538
Подгруппа 2А	3,5 [2; 5]	3,5 [1; 5]	p=0,402
Подгруппа 2В	4 [2; 6]	4 [2; 6]	p=0,352

Таблица 43 – Результаты анкетирования пациентов по шкале SIBID до и после лечения, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	До лечения	После лечения	p (Wilcoxon)
Подгруппа 1А	1,27 [0,825; 1,86]	1,33 [0,925; 1,66]	p=0,959
Подгруппа 1В	1,25 [0,7; 1,85]	1,25 [0,8; 1,55]	p=0,903
Подгруппа 1С	1,1 [0,837; 1,2]	1,05 [0,837; 1,36]	p=0,965
Подгруппа 1D	1,3 [0,85; 1,7]	1,4 [0,9; 1,65]	p=0,918
Подгруппа 2А	1,27 [0,837; 1,46]	1 [0,85; 1,41]	p=0,155
Подгруппа 2В	1,05 [0,95; 1,45]	1,25 [0,7; 1,75]	p=0,436

Таблица 44 – Результаты анкетирования пациентов по шкале ASI-R до и после лечения, в баллах (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	До лечения	После лечения	p (Wilcoxon)
Подгруппа 1А	3,1 [2,75; 3,21]	2,98 [2,73; 3,15]	p=0,075
Подгруппа 1В	2,95 [2,65; 3,3]	3,15 [2,55; 3,25]	p=0,05

Продолжение Таблицы 44

Подгруппа 1С	2,88 [2,59; 3,16]	2,88 [2,6; 3,17]	p=0,975
Подгруппа 1D	2,8 [2,65; 3,05]	2,8 [2,6; 3,15]	p=0,346
Подгруппа 2А	3 [2,65; 3,34]	2,77 [2,49; 3,3]	p=0,878
Подгруппа 2В	3 [2,5; 3,3]	2,85 [2,55; 3,15]	p=0,069

Как видно из таблиц статистически значимой разницы по шкалам, отражающим психоэмоциональное состояние пациентов до и после лечения, не было выявлено во всех группах. Лишь тенденция на снижение балла по шкале ASI-R в подгруппах 1В и 2В. Однако, в исследовании было отмечено, что пациенты, имеющие больший балл по шкале тревоги и депрессии HADS часто «занижают» оценку удовлетворенности результатом после процедур. Были проанализированы анкеты пациентов, получавших препараты, исключив пациентов подгрупп 1А и 2А (после изотонического раствора NaCl).

Были выделены 2 группы пациентов:

- первая группа «пациенты, занижающие оценки» - сюда вошел 51 пациент, чья оценка по шкале PAIS была ниже, чем оценка по шкале GAIS, данная врачом, и по данным фотодокументирования, УЗ исследования имели выраженный результат;

- вторая группа пациентов – 36 «пациентов, не занижающих оценку», чья оценка по шкале PAIS совпала или была выше оценки по шкале GAIS (врачом). Сначала определили средний балл по анкетам, заполненным после процедур (табл. 45).

Статистически значимой разницы по шкалам SIBID и ASI-R получено не было, но по шкале HADS показатели у первой группы были статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Таблица 45 – Результаты оценки психоэмоционального статуса у пациентов, занижающих и не занижающих оценку удовлетворённости результатом, в баллах (Me [Q1; Q3])

Шкалы	Пациенты, занижающие оценку	Пациенты, не занижающие оценку	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
HADS (тревога)	8 [6,75; 9]	5 [3; 8]	<i>p</i> =0,02
HADS (депрессия)	6 [3; 8]	4 [1; 5]	<i>p</i> =0,04
SIBID	1,38 [0,8; 1,67]	1,2 [0,75; 2,05]	<i>p</i> =0,36
ASI-R	2,85 [2,55; 3,02]	2,95 [2,6; 3,25]	<i>p</i> =0,601

Затем было проанализирована частота субклинической и клинической тревоги и депрессии среди таких пациентов. Субклиническая тревога и депрессия диагностируется при сумме баллов по шкале HADS 8-10, клиническая тревога и депрессия при сумме баллов 11 и выше. Пациенты, находившиеся в клинической и субклинической тревоге и депрессии чаще были не удовлетворены результатами эстетических процедур (Таблица 46).

Таблица 46 – Частота субклинической и клинической тревоги и депрессии среди пациентов с разной удовлетворенностью результатами процедур (абс; %)

Тревога/ депрессия	Пациенты, занижающие оценку	Пациенты, не занижающие оценку	Критерия Фишера
Субклиническая/ клиническая тревога	20; 55,6%	14; 27,5%	<i>p</i> =0,008
Субклиническая/ клиническая депрессия	12; 33,3%	4; 7,8%	<i>p</i> =0,003

Полученные данные, подтверждающие снижение оценки пациентами с повышенным уровнем тревоги и депрессии, свидетельствуют о необходимости скрининга пациентов общесоматической шкалой (HADS) для оценки тревоги и депрессии перед назначением эстетического лечения. С последующей специализированной консультацией психотерапевта пациентов с субклинической/клинической тревогой или депрессией.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СОНОГРАФИИ КОЖИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим и преждевременным старением

Для проведения оценки результатов ультразвуковой сонографии использовали измерение толщины кожи в трех точках на каждой половине лица: в проекции средней части скуловой дуги, в области средней части тела нижней челюсти за морщиной «марионетки», в субментальной области параллельно второй точке измерения.

Оценивалась общая толщина кожи от входного эха эпидермиса до нижней гиперэхогенной границы между сетчатой дермой и ПЖК. Из полученных результатов измерений справа и слева учитывался средний результат. Разница в толщине кожи по данным ультразвуковой сонографии до и после курса внутрикожных инъекций рассчитывалась по формуле:

$$\frac{T_2 - T_1}{T_1} \cdot 100\%$$

где T1 – данные, полученные в точке измерения до курса лечения, T2 – данные, полученные в точке измерения после курса лечения.

Разницу показателей выражали в % от исходного показателя толщины. При этом увеличение толщины кожи записывалось положительным результатом, уменьшение толщины, по результатам измерения – отрицательным (со знаком «-»). Полученные данные заносились в общую таблицу, после чего проводили статистическую обработку данных.

В качестве контроля использовались результаты ультразвуковой сонографии в подгруппах с применением изотонического раствора NaCl, а также показатели в субментальной области, где инъекции не проводились. Полученные данные у

пациентов с преждевременным старением кожи (подгруппа 1А) и физиологическим старением кожи (подгруппа 2А) до и после изотонического раствора NaCl отражены в Таблицах 47–49.

Таблица 47 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с преждевременным старением кожи до и после изотонического раствора NaCl, в мм (Me [Q1; Q3])

Точки измерения	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Средняя треть лица	1,8 [1,7; 2,02]	1,83 [1,7; 1,92]	<i>p</i> =0,938
Нижняя треть лица	1,4 [1,29; 1,61]	1,48 [1,34; 1,61]	<i>p</i> =0,516
Субментальная область	1,3 [1,2; 1,46]	1,3 [1,25; 1,36]	<i>p</i> =0,905

Таблица 48 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с физиологическим старением кожи до и после изотонического раствора NaCl, в мм (Me [Q1; Q3])

Точки измерения	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Средняя треть лица	1,95 [1,84; 2,11]	1,92 [1,84; 2,11]	<i>p</i> =0,913
Нижняя треть лица	1,55 [1,49; 1,71]	1,55 [1,49; 1,66]	<i>p</i> =0,305
Субментальная область	1,38 [1,29; 1,45]	1,38 [1,30; 1,45]	<i>p</i> =0,771

Таблица 49 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным и физиологическим старением после изотонического раствора NaCl, в % (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Точки измерения	Подгруппа 1А	Подгруппа 2А	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Средняя треть лица	0 [-2,4; 2,74]	0 [-2,86; 2,78]	<i>p</i> =0,797
Нижняя треть лица	-2,54 [-3,28; 3,33]	1,52 [-3,29; 4,69]	<i>p</i> =0,255
Субментальная область	0 [-3,45; 4,0]	1,67 [-3,29; 4,26]	<i>p</i> =0,634

Таким образом, статистически значимого изменения толщины кожи (по данным УЗ сканирования мягких тканей) до и после лечения, а также в динамике показателей между подгруппами пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи после изотонического раствора NaCl отмечено не было.

5.2. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с физиологическим старением

У пациентов с физиологическим старением кожи после курса внутривнутрикожного инъекционирования препарата на основе нативной ГК 1,8% (подгруппа 2В) происходило увеличение толщины кожи в области средней и нижней трети лица (рисунки 54, 55). Толщина кожи в субментальной области (где препарат на основе ГК не вводился) статистически значимо не изменялась по данным УЗ сканирования кожи (Рисунок 58).

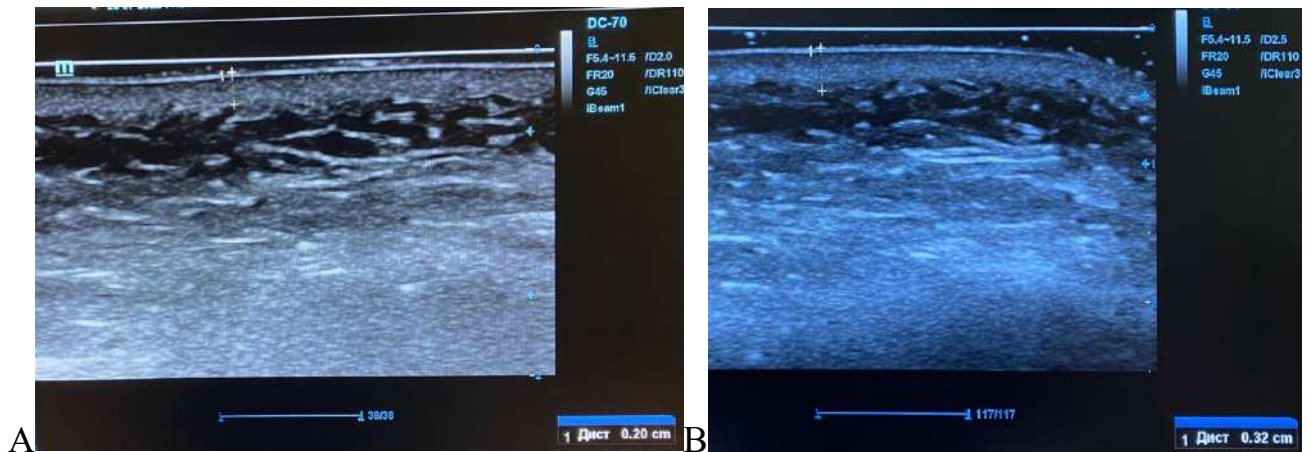


Рисунок 54 – Пример ультразвукового сканирования кожи средней трети лица у пациентки подгруппы 2В до (А) и после лечения (В)

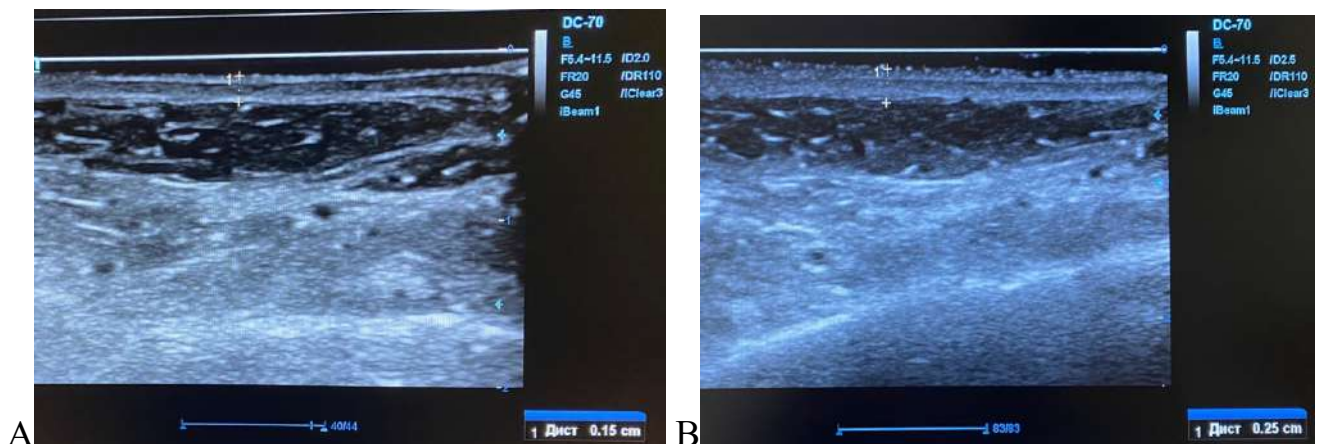


Рисунок 55 – Пример ультразвукового сканирования кожи нижней трети лица у пациентки подгруппы 2В до (А) и после лечения (В)

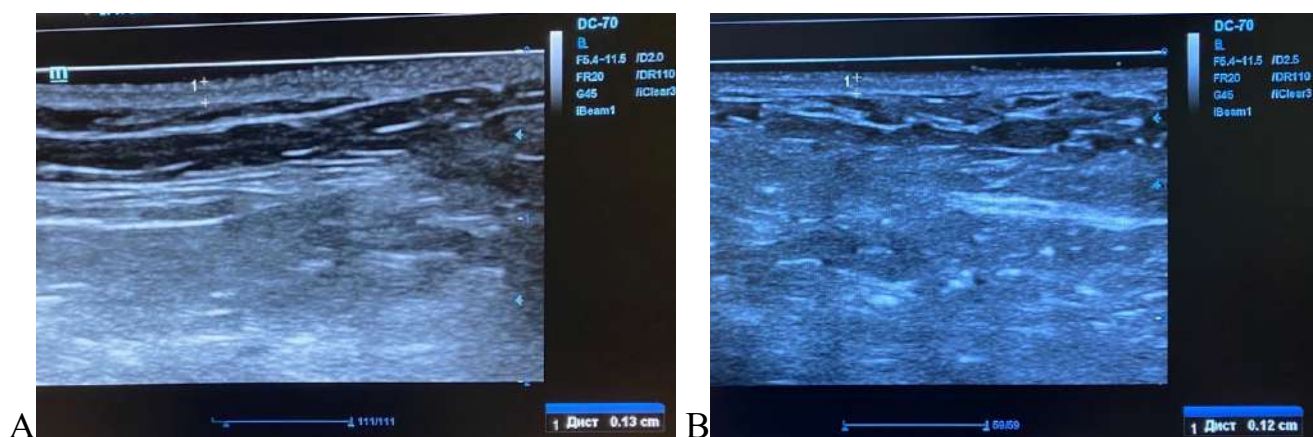


Рисунок 56 – Пример ультразвукового сканирования кожи субментальной области у пациентки подгруппы 2В до (А) и после лечения (В)

Динамика показателей толщины кожи по данным УЗ исследования у пациентов с физиологическим старением кожи до и после курса внутридермальных инъекций нативной ГК 1,8% представлена в Таблице 50.

Таблица 50 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с физиологическим старением кожи до и после нативной ГК 1,8%, в мм (Me [Q1; Q3])

Точки измерения	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Средняя треть лица	1,90 [1,80; 2,05]	2,45 [2,45; 3,05]	<i>p</i> <0,001
Нижняя треть лица	1,55 [1,50; 1,75]	2,15 [1,95; 2,35]	<i>p</i> <0,001
Субментальная область	1,35 [1,30; 1,45]	1,35 [1,25; 1,45]	<i>p</i> =0,677

Изменение толщины кожи по результатам УЗ сканирования мягких тканей после применения нативной ГК у пациентов с физиологическим старением было:

- в средней трети лица от 23,3% до 77,5%, ДИ 95% (38,1%; 49,9%);
- в нижней трети лица от 13,3% до 56,7%, ДИ 95% (31,9%; 41,1%);
- в субментальной области от -17,2% до 12,0%, ДИ 95% (-3,13%; 1,99%) (Рисунок 57).

Изменение толщины кожи у пациентов с физиологическим старением после применения нативной ГК статистически значимо было выше, чем после изотонического раствора NaCl (Таблица 51).

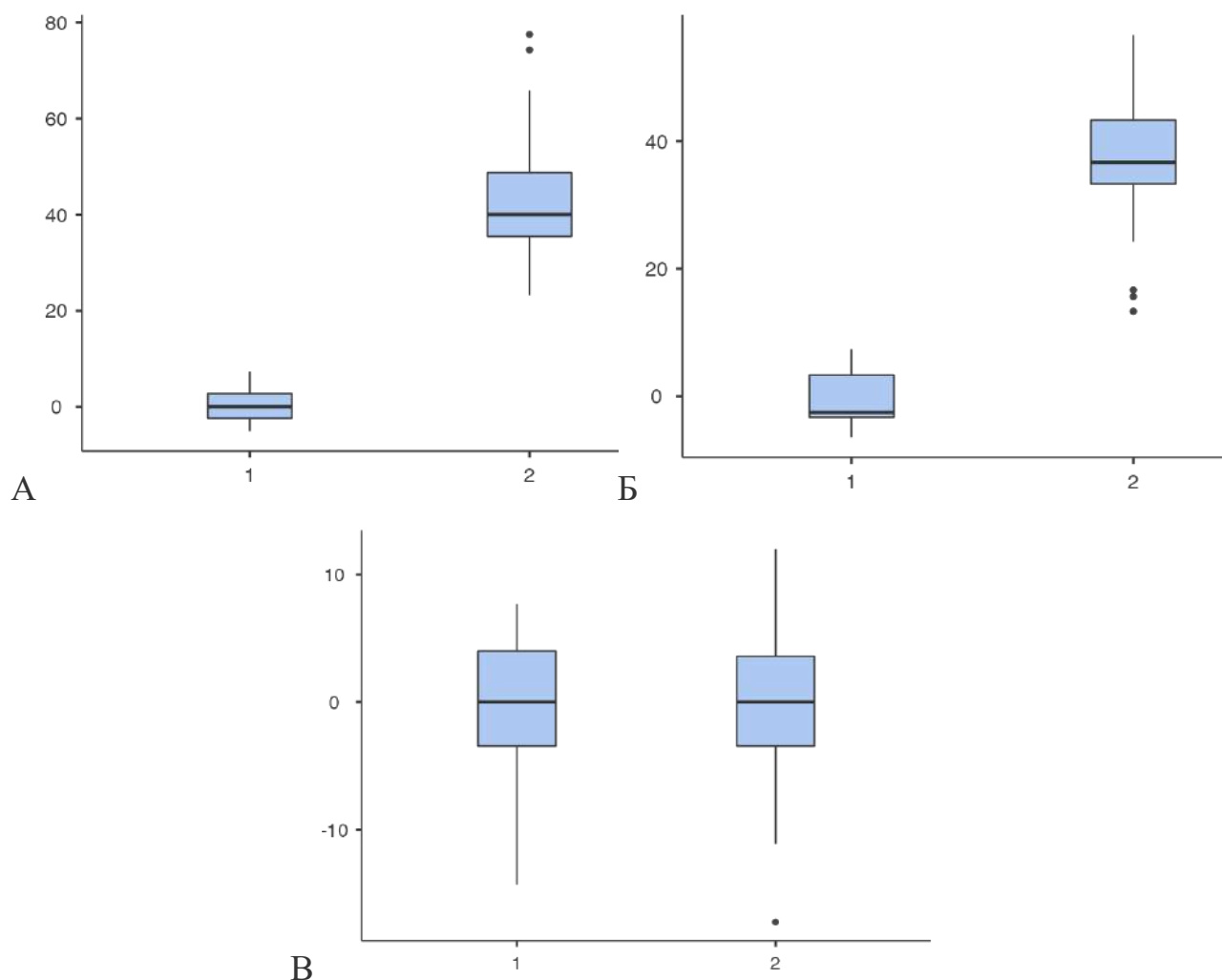


Рисунок 57 – Изменение толщины кожи у пациентов с физиологическим старением после нативной ГК (2) и изотонического раствора NaCl (1): А – в средней трети; Б – нижней трети лица; В – субментальной области, по вертикали обозначено изменение толщины кожи (в %)

Таблица 51 – Изменение толщины кожи у пациентов с физиологическим старением после нативной ГК и изотонического раствора NaCl, в % (Me [Q1; Q3])

Точки измерения \ Подгруппы	Подгруппа 2В	Подгруппа 2А	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Средняя треть лица	40 [35,5; 48,7]	0 [-2,86; 2,78]	<i>p</i> <0,001
Нижняя треть лица	36,7 [33,3; 43,3]	1,52 [-3,29; 4,69]	<i>p</i> <0,001
Субментальная область	0 [-3,45; 3,57]	1,67 [-3,29; 4,26]	<i>p</i> =0,873

Изменение толщины кожи у пациентов с физиологическим старением, после применения препарата на основе нативной ГК было статистически значимо выше

изменения толщины кожи у пациентов после изотонического раствора NaCl в точках в области средней и нижней трети лица. Статически значимой разницы в точках на субментальной области (где инъекции не проводились) отмечено не было.

5.3. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением

У пациентов с преждевременным старением кожи после курса внутрикожного инъекцирования препарата на основе нативной ГК 1,8% (подгруппа 1В) статистически значимого увеличения толщины кожи в области средней и нижней трети лица отмечено не было (рисунки 58-59). Толщина кожи в субментальной области (где не вводился препарат на основе ГК) также статистически значимо не изменялась по данным УЗ сонографии кожи (Рисунок 60).

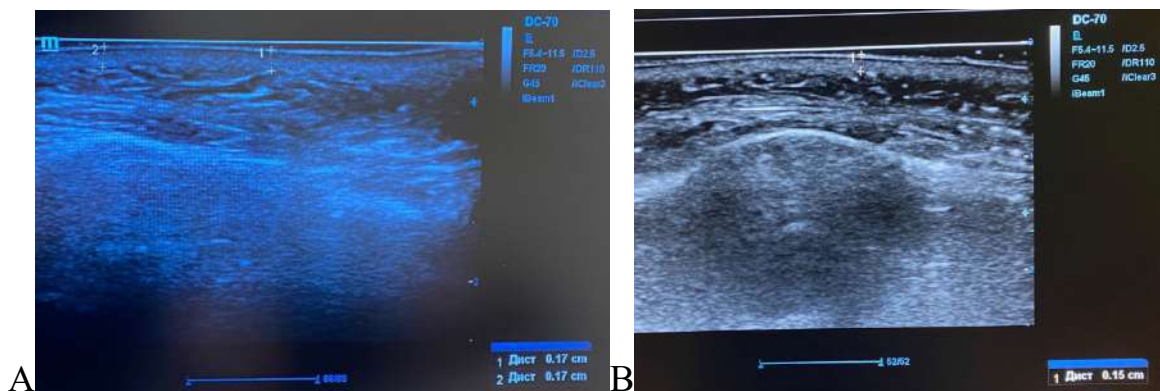


Рисунок 58 – Пример ультразвукового сканирования кожи средней трети лица у пациентки подгруппы 1В до (А) и после лечения (В)

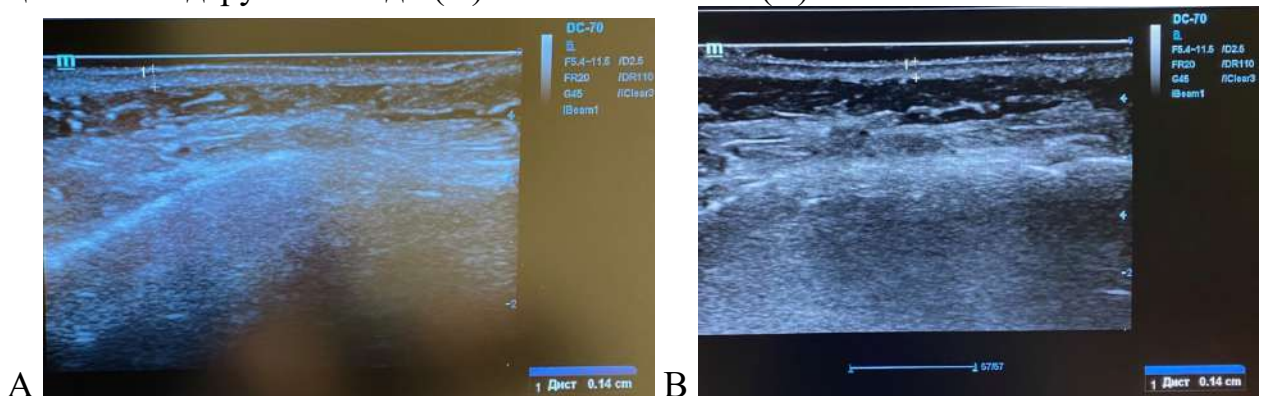


Рисунок 59 – Пример ультразвукового сканирования кожи нижней трети лица у пациентки подгруппы 1В до (А) и после лечения (В)

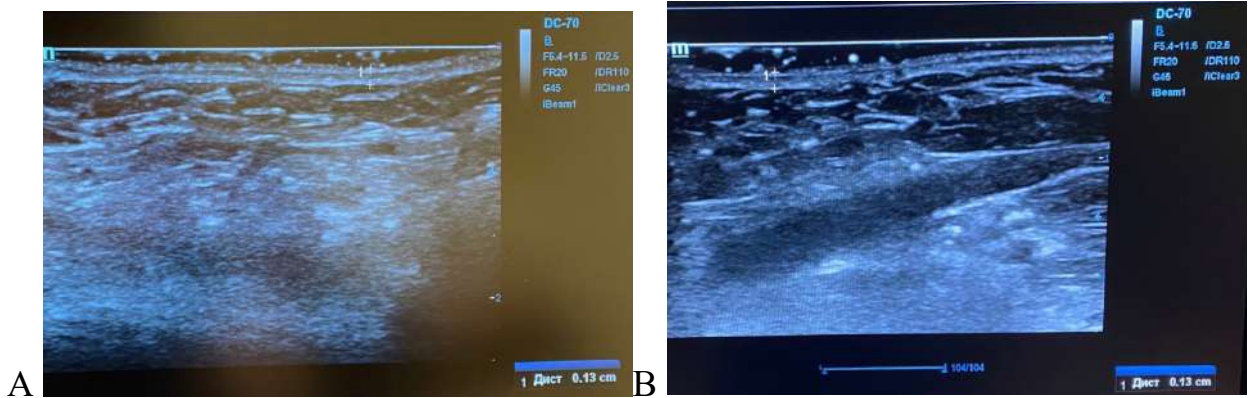


Рисунок 60 – Пример ультразвукового сканирования кожи субментальной области у пациентки подгруппы 1В до (А) и после лечения (В)

Динамика показателей толщины кожи по данным УЗ исследования у пациентов с преждевременным старением до и после курса внутридермальных инъекций препарата на основе нативной ГК представлена в Таблице 52.

Таблица 52 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с преждевременным старением кожи до и после нативной ГК 1,8%, в мм (Me [Q1; Q3])

Точки измерения	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Средняя треть лица	2 [1,8; 2,1]	2 [1,9; 2,15]	<i>p</i> =0,152
Нижняя треть лица	1,65 [1,55; 1,8]	1,7 [1,5; 1,8]	<i>p</i> =0,421
Субментальная область	1,45 [1,4; 1,55]	1,45 [1,3; 1,55]	<i>p</i> =1,000

Изменение толщины кожи по результатам УЗ сканирования мягких тканей после применения препарата с нативной ГК 1,8% в группе пациентов с преждевременным старением кожи было:

- в средней трети лица от -6,82% до 16,7%, ДИ 95% (-0,503%; 5,60%);
- в нижней трети лица от -12,1% до 16,7%, ДИ 95% (-1,89%; 5,12%);
- в субментальной области от -10,7% до 9,09%, ДИ 95% (-2,53%; 2,53%) (Рисунок 61).

Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после применения нативной ГК статистически значимо не отличалось от изменения толщины кожи после изотонического раствора NaCl (Таблица 53).

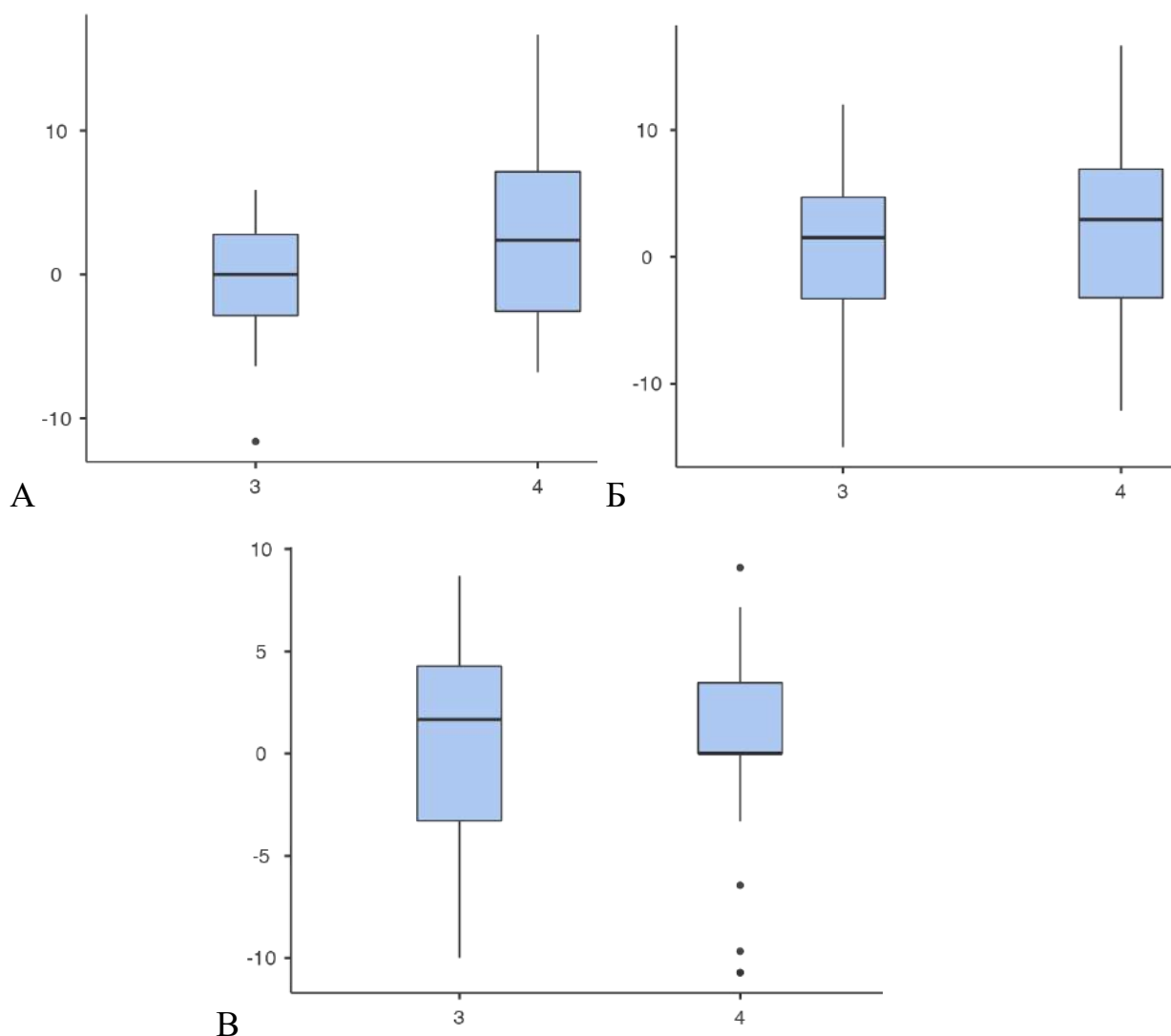


Рисунок 61 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после нативной ГК (4) и изотонического раствора NaCl (3): А – в средней трети; Б – нижней трети лица; В – субментальной области, по вертикали обозначено изменение толщины кожи (в %)

Таблица 53 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после нативной ГК и изотонического раствора NaCl, в % (Me [Q1; Q3])

Точки измерения \ Подгруппы	Подгруппа 1В	Подгруппа 1А	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Средняя треть лица	2,38 [-2,56; 7,14]	0 [-2,4; 2,74]	<i>p</i> =0,296
Нижняя треть лица	-2,94 [-3,23; 6,9]	-2,54 [-3,28; 3,33]	<i>p</i> =0,784
Субментальная область	0 [0; 3,45]	0 [-3,45; 4,0]	<i>p</i> =0,684

Статически значимой разницы изменения толщины кожи в точках измерения на субментальной области (где инъекции не проводились) отмечено не было.

5.4. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения комплексного препарата на основе ГК у пациентов с преждевременным старением

У пациентов с преждевременным старением кожи после курса внутрикожного инъекционного введения комплексного препарата на основе ГК 1,5% (подгруппа 1С) было отмечено статистически значимое увеличение толщины кожи в области средней и нижней трети лица (рис. 62, 63). Толщина кожи в субментальной области (где не вводился комплексный препарат на основе ГК) статистически значимо не изменялась по данным УЗ сканирования кожи (Рисунок 64).

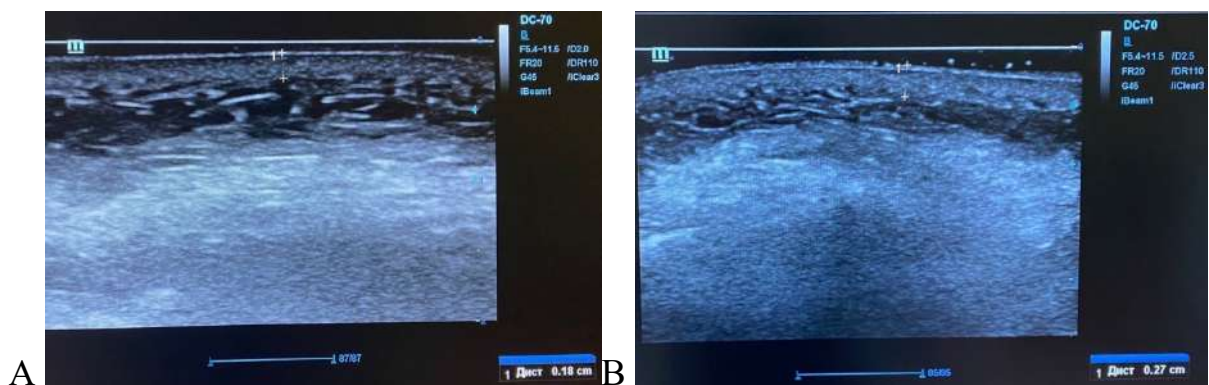


Рисунок 62 – Пример ультразвукового сканирования кожи средней трети лица у пациентки подгруппы 1С до (А) и после лечения (В)

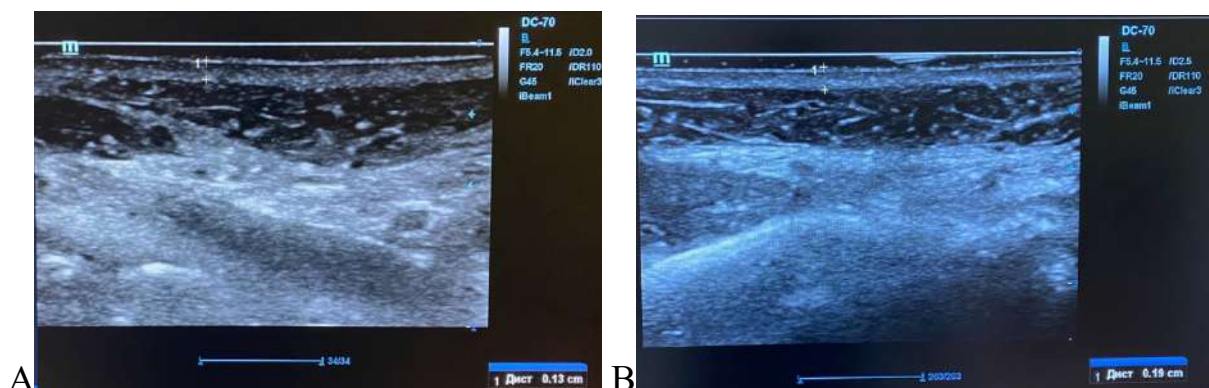


Рисунок 63 – Пример ультразвукового сканирования кожи нижней трети лица у пациентки подгруппы 1С до (А) и после лечения (В)

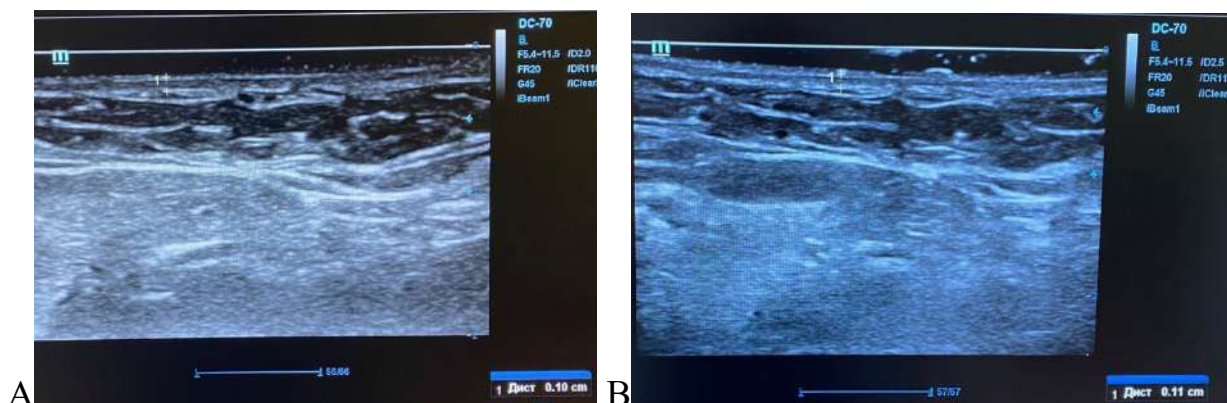


Рисунок 64 – Пример ультразвукового сканирования кожи субментальной области у пациентки подгруппы 1С до (А) и после лечения (В)

Динамика показателей толщины кожи по данным УЗ исследования у пациентов с преждевременным старением до и после курса внутридермальных инъекций комплексного препарата на основе ГК представлена в Таблице 54.

Таблица 54 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с преждевременным старением кожи до и после применения комплексного препарата на основе ГК, в мм (Ме [Q1; Q3])

Точки измерения	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Средняя треть лица	1,85 [1,74; 2,05]	2,65 [2,52; 2,92]	<i>p</i> <0,001
Нижняя треть лица	1,52 [1,37; 1,66]	2,15 [2,04; 2,32]	<i>p</i> <0,001
Субментальная область	1,38 [1,2; 1,45]	1,32 [1,19; 1,42]	<i>p</i> =0,493

Изменение толщины кожи по результатам УЗ сканирования мягких тканей после применения комплексного препарата на основе ГК в основной группе было:

- в средней трети лица от 22,7% до 100%, ДИ 95% (36,4%; 55,0%)
- в нижней трети лица от 20,6% до 69,6%, ДИ 95% (35,5%; 48,3%)
- в субментальной области от -14,8% до 10,5%, ДИ 95% (-4,44%; 2,23%)

(Рисунок 65).

Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением кожи, после применения комплексного препарата на основе ГК было статистически значимо выше изменения толщины кожи у пациентов после применения

изотонического раствора NaCl в точках измерения в области средней и нижней трети лица (Таблица 55).

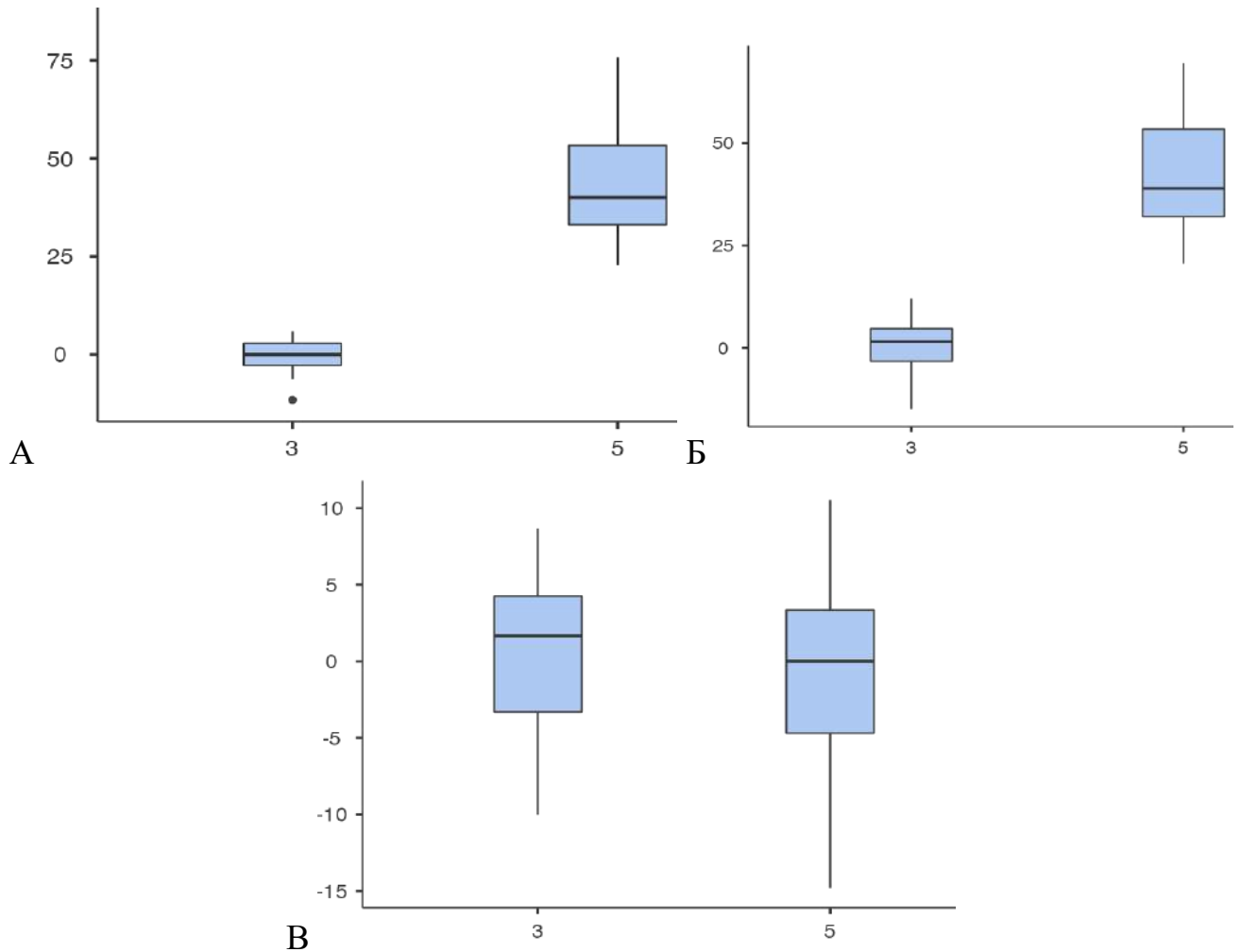


Рисунок 65 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после комплексного препарата ГК (5) и изотонического раствора NaCl (3): А – в средней трети; Б – нижней трети лица; В – субментальной области, по вертикали обозначено изменение толщины кожи (в %)

Таблица 55 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после комплексного препарата ГК и изотонического раствора NaCl, в % (Me [Q1; Q3])

Подгруппы Точки измерения	Подгруппа 1С	Подгруппа 1А	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Средняя треть лица	40 [33,1; 53,3]	0 [-2,4; 2,74]	<i>p</i> <0,001
Нижняя треть лица	38,9 [32,1; 53,4]	-2,54 [-3,28; 3,33]	<i>p</i> <0,001
Субментальная область	0 [-4,69; 3,36]	0 [-3,45; 4,0]	<i>p</i> =0,407

Статически достоверной разницы в точках измерения на субментальной области (где инъекции не проводились) отмечено не было.

5.5. Результаты ультразвуковой сонографии кожи до и после применения препарата на основе коллагена у пациентов с преждевременным старением

У пациентов с преждевременным старением кожи после курса внутрикожного инъекирования препарата на основе коллагена 7% (подгруппа 1D) было отмечено статистически значимое увеличение толщины кожи в области средней и нижней трети лица (рисунки 66, 67). Толщина кожи в субментальной области (где не вводился препарат на основе коллагена) статистически значимо не изменялась по данным УЗ сканирования кожи (Рисунок 68).

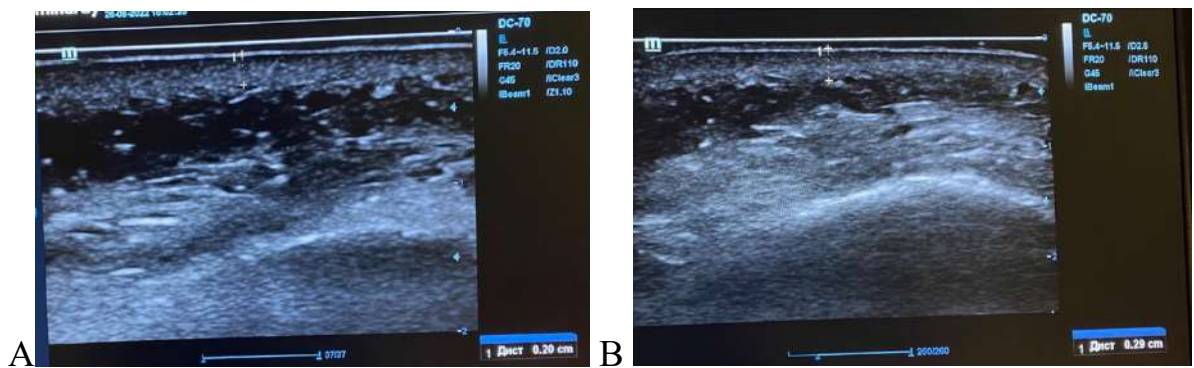


Рисунок 66 – Пример ультразвукового сканирования кожи средней трети лица у пациентки подгруппы 1D до (A) и после лечения (B)

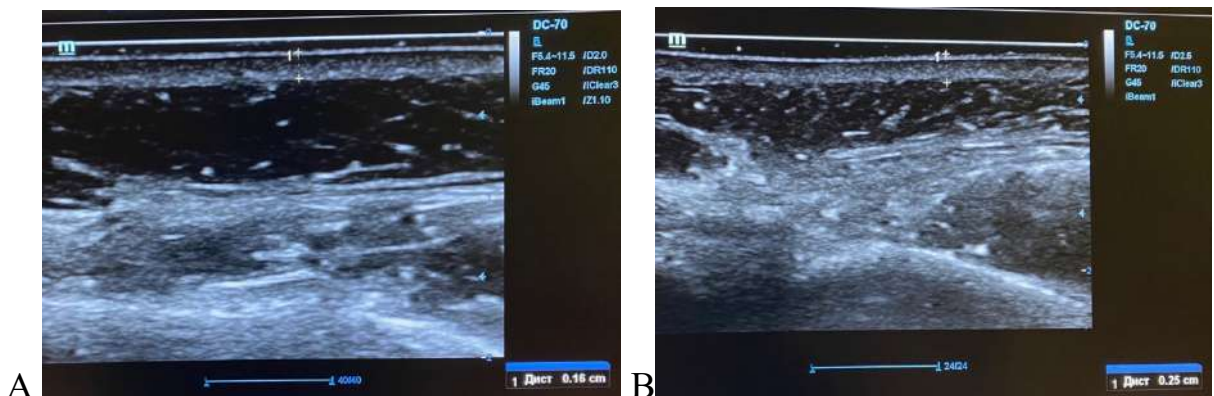


Рисунок 67 – Пример ультразвукового сканирования кожи нижней трети лица у пациентки подгруппы 1D до (A) и после лечения (B)

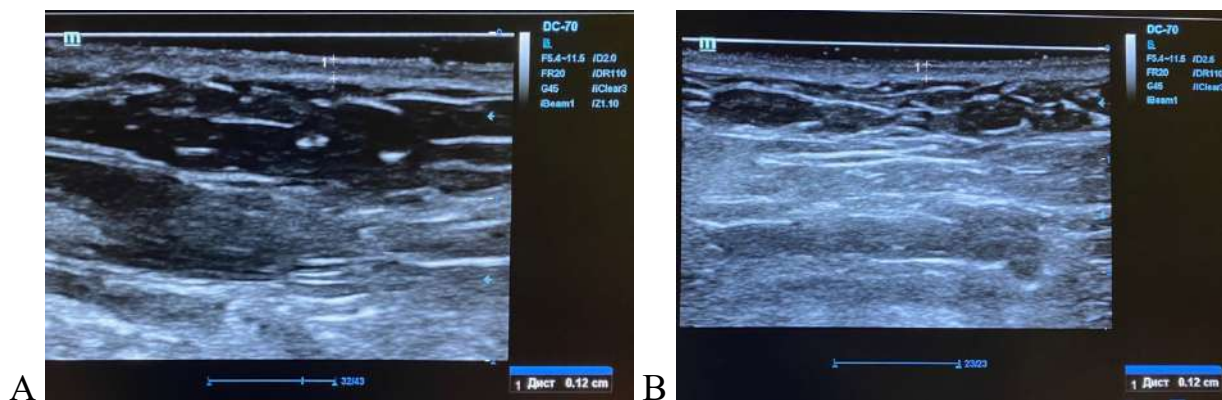


Рисунок 69 – Пример ультразвукового сканирования кожи субментальной области у пациентки подгруппы 1D до (А) и после лечения (В)

Динамика показателей толщины кожи по данным УЗ исследования у пациентов с преждевременным старением до и после курса внутридермальных инъекций препарата на основе коллагена представлена в Таблице 56.

Таблица 56 – Результаты УЗ сонографии у пациентов с преждевременным старением кожи до и после применения препарата на основе коллагена, в мм (Me [Q1; Q3])

Точки измерения	До лечения	После лечения	<i>p</i> (Wilcoxon)
Средняя треть лица	1,8 [1,7; 2,0]	2,55 [2,25; 2,8]	<i>p</i> <0,001
Нижняя треть лица	1,45 [1,4; 1,6]	2,1 [1,9; 2,2]	<i>p</i> <0,001
Субментальная область	1,3 [1,2; 1,45]	1,25 [1,2; 1,35]	<i>p</i> =0,585

Изменение толщины кожи по результатам УЗ сканирования мягких тканей после применения препарата коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи было:

- в средней трети лица от 16,5% до 73,5%, ДИ 95% (32,7%; 47,5%);
- в нижней трети лица от 8,82% до 75,0%, ДИ 95% (32,1%; 46,6%);
- в субментальной области от -22,6% до 14,3%, ДИ 95% (-6,56%; 2,81%) (Рисунок 70).

Изменение толщины дермы у пациентов с преждевременным старением кожи после применения препарата на основе коллагена было статистически значимо

выше изменения толщины дермы у пациентов после применения изотонического раствора NaCl в области средней и нижней трети лица (Таблица 57).

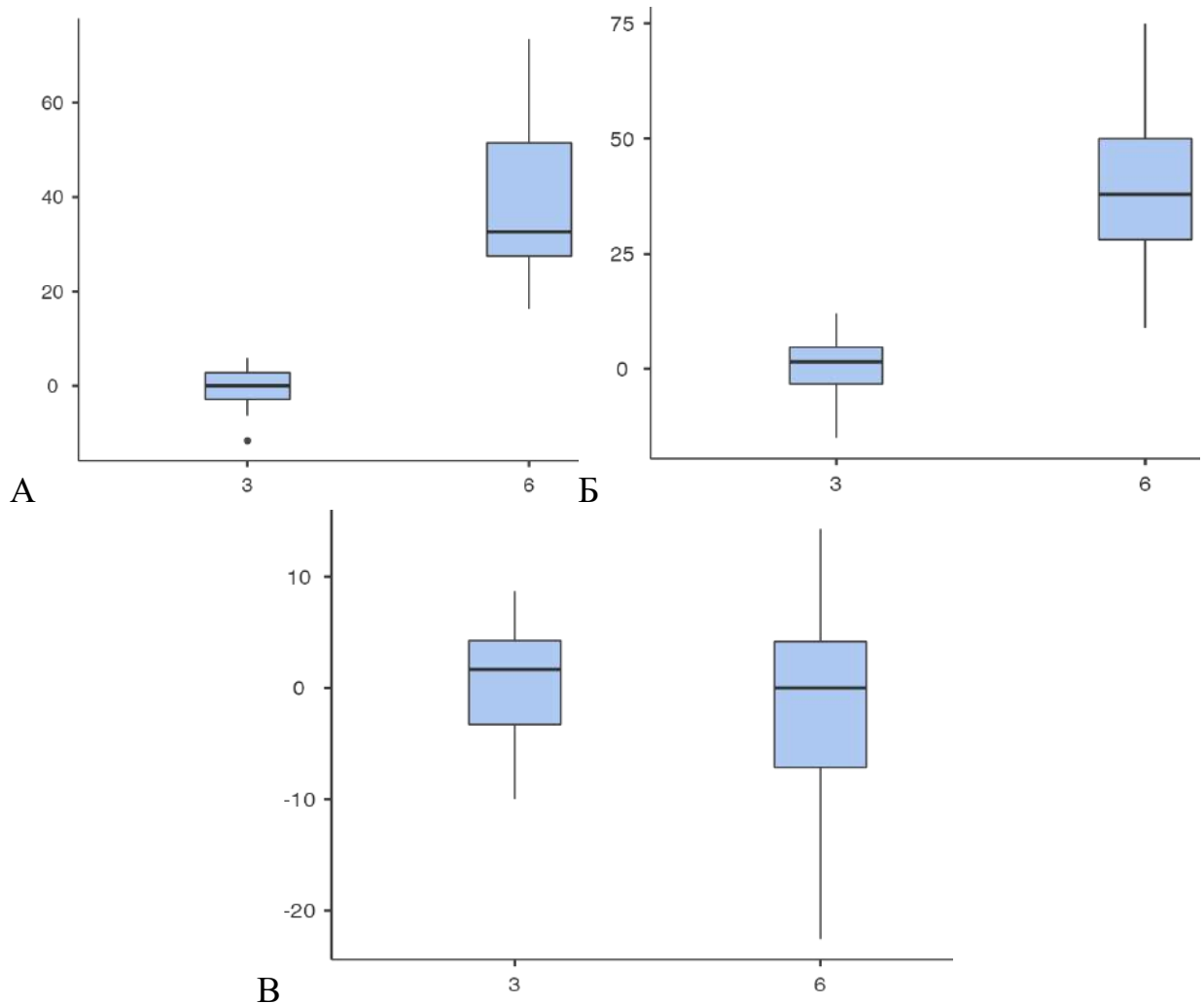


Рисунок 70 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после препарата коллагена (6) и изотонического раствора NaCl (3): А – в средней трети; Б – нижней трети лица; В – субментальной области, по вертикали обозначено изменение толщины кожи (в %)

Таблица 57 – Изменение толщины кожи у пациентов с преждевременным старением после препарата коллагена и изотонического раствора NaCl, в % (Ме [Q1; Q3])

Подгруппы Точки измерения	Подгруппа 1D	Подгруппа 1A	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Средняя треть лица	32,6 [27,5; 51,4]	0 [-2,4; 2,74]	<i>p</i> <0,001
Нижняя треть лица	37,9 [28,1; 50,0]	-2,54 [-3,28; 3,33]	<i>p</i> <0,001
Субментальная область	0 [-7,15; 4,17]	0 [-3,45; 4,0]	<i>p</i> =0,347

Статически значимой разницы динамики толщины кожи на субментальной области (где инъекции не проводились) отмечено не было.

5.6. Сравнительные результаты ультразвуковой сонографии при применении биоревитализантов у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи

Для сравнительной оценки результатов УЗИ после эстетического лечения в разных группах был использован дисперсионный анализ (ANOVA) – Post-Нос анализ (с определением критерия Тьюкки).

По динамике толщины кожи до и после лечения в области средней и нижней трети лица (по данным УЗИ) статистически значимое различие было отмечено:

- у пациентов с физиологическим старением после нативной ГК (подгруппа 2В), в сравнении с пациентами с преждевременным старением кожи после нативной ГК (подгруппа 1В) и с пациентами после изотонического раствора NaCl (подгруппа 2А) ($p < 0,001$) (рис. 70);
- у пациентов с преждевременным старением после комплексного препарата ГК (подгруппа 1С), в сравнении с пациентами с преждевременным старением кожи после нативной ГК (подгруппа 1В) и с пациентами после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) ($p < 0,001$);
- у пациентов с преждевременным старением после препарата коллагена (подгруппа 1 D), в сравнении с пациентами с преждевременным старением кожи после нативной ГК (подгруппа 1В) и с пациентами после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) ($p < 0,001$).

Статистически значимой разницы по динамике толщины кожи (по данным УЗИ) между подгруппами 1С, 1D и 2В отмечено не было ($p > 0,05$), а также статистически значимой разницы не было отмечено между подгруппами 1А, 1В и 2А ($p > 0,05$).

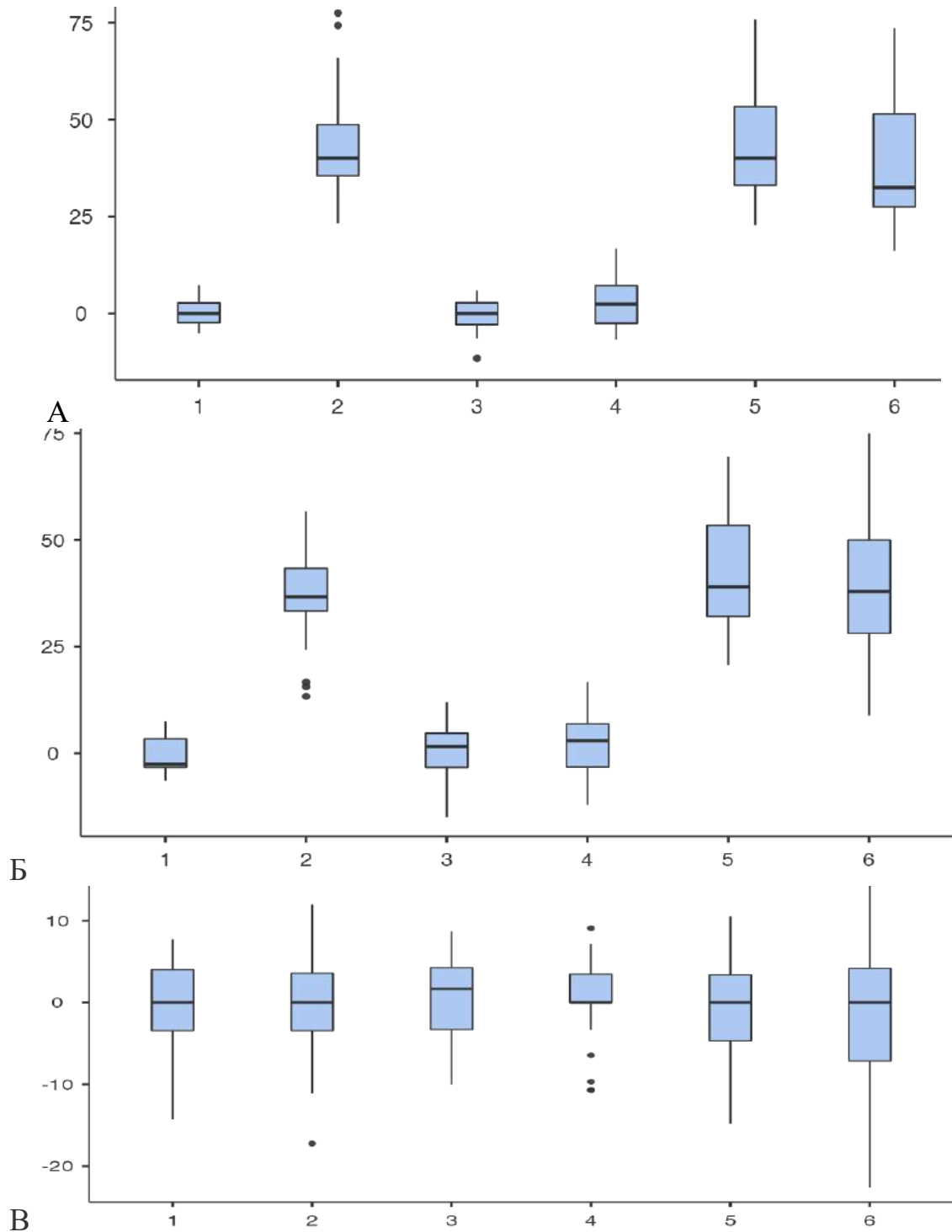


Рисунок 70 – Изменение толщины кожи у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи после эстетического лечения: А – средняя треть лица; Б – нижняя треть лица; В – субментальная область; где 1 – пациенты подгруппы 2А (группы сравнения) после изотонического раствора NaCl, 2 – пациенты подгруппы 2В (группы сравнения) после нативной ГК, 3 – пациенты подгруппы 1А (основной группы) после изотонического раствора NaCl, 4 – пациенты подгруппы 1В (основной группы) после нативной ГК, 5 – пациенты подгруппы 1С (основной группы) после комплексного препарата ГК, 6 – пациенты подгруппы 1D (основной группы) после препарата коллагена, по вертикали обозначено изменение толщины кожи (в %)

Таким образом, динамика толщины кожи по данным УЗ сонографии после применения препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи была сравнима с динамикой толщины кожи при после применения изотонического раствора NaCl в основной группе и группе сравнения ($p > 0,05$). При этом у пациентов с физиологическим старением кожи динамика толщины кожи по данным УЗ сонографии после применения препарата на основе нативной ГК была статистически значимо выше динамики толщины кожи при после применения изотонического раствора NaCl и динамики толщины кожи при после применения нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи.

У пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимая динамика толщины кожи в области средней и нижней трети лица была отмечена после применения комплексного препарата на основе ГК и препарата коллагена.

Статистически значимого изменения толщины кожи в субментальной области (где инъекции не проводились) у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи отмечено не было.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОЖИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

6.1. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением после применения изотонического раствора NaCl

После введения изотонического раствора NaCl в обеих подгруппах наблюдения пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи (подгруппа 1А и 2А) статистически значимых морфологических изменений выявлено не было (Рисунок 71).

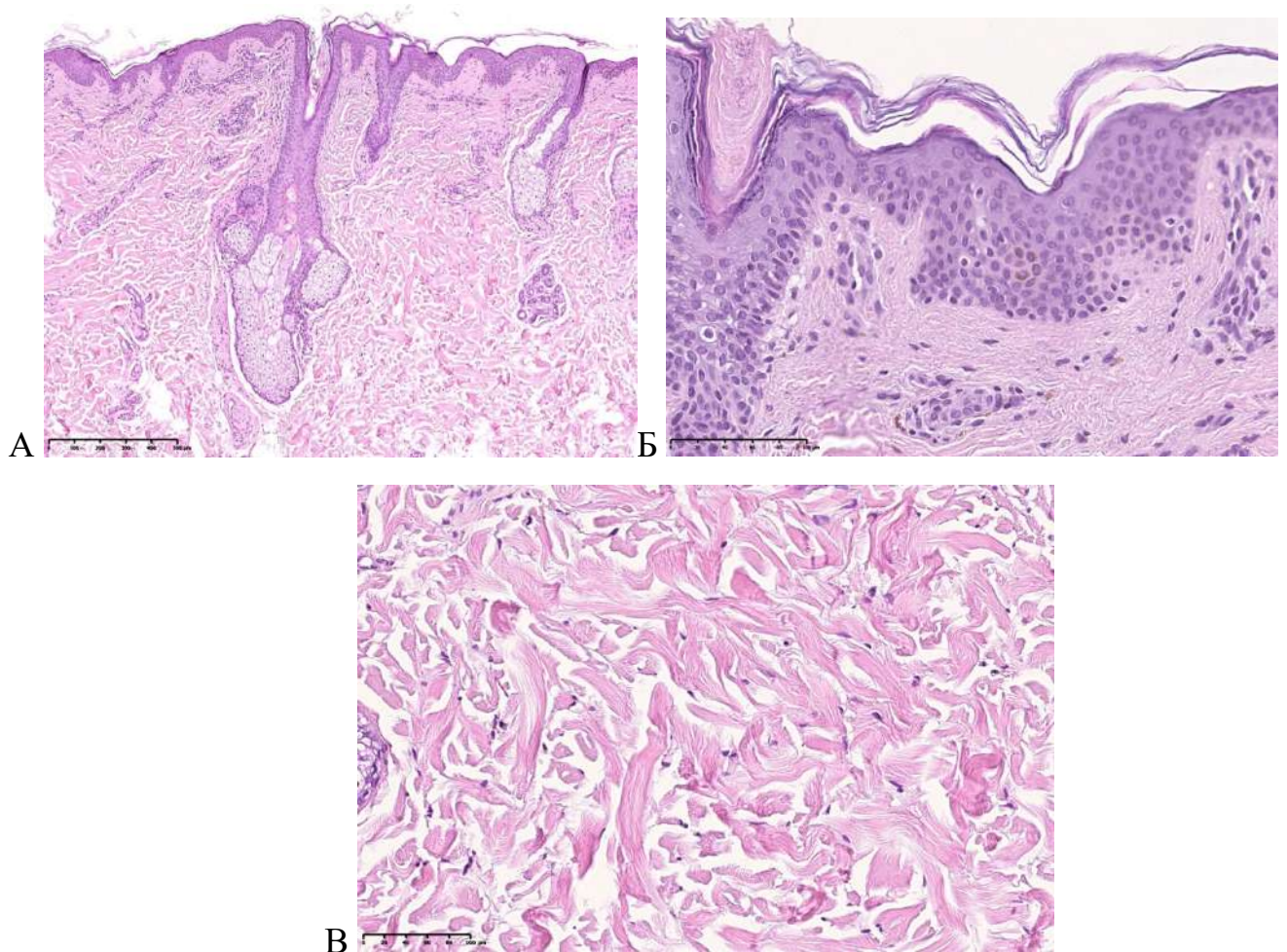


Рисунок 71 – Микрофотографии срезов кожи в группе у пациентов с физиологическим старением кожи. После введения изотонического раствора NaCl значимых морфологических изменений не отмечено. Окрашено гематоксилином и эозином, увеличение x100 (А), x200 (В), x400 (Б)

6.2. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с физиологическим старением после применения нативной ГК

У пациентов с физиологическим старением кожи после введения нативной ГК 1,8%, были выраженные структурные изменения. Было отмечено увеличение толщины эпидермиса, преимущественно за счет увеличения количества рядов клеток шиповатого слоя. Граница между эпидермисом и дермой была сглажена, эпидермальные гребни широкие и короткие (Таблица 58) (Рисунок 72А).

После введения нативной ГК площадь сосочкового слоя дермы увеличилась в 1,37 раза до 34260 [32960; 39990] мкм², с плавным переходом к сетчатому слою дермы (Таблица 59). Соотношение площади сосочкового слоя к сетчатому слою увеличилось и составило 0,54. Пучки коллагеновых волокон сетчатого слоя крупные, отмечена тенденция к увеличению межволоконных оптически пустых промежутков (Рисунок 72Б, В).

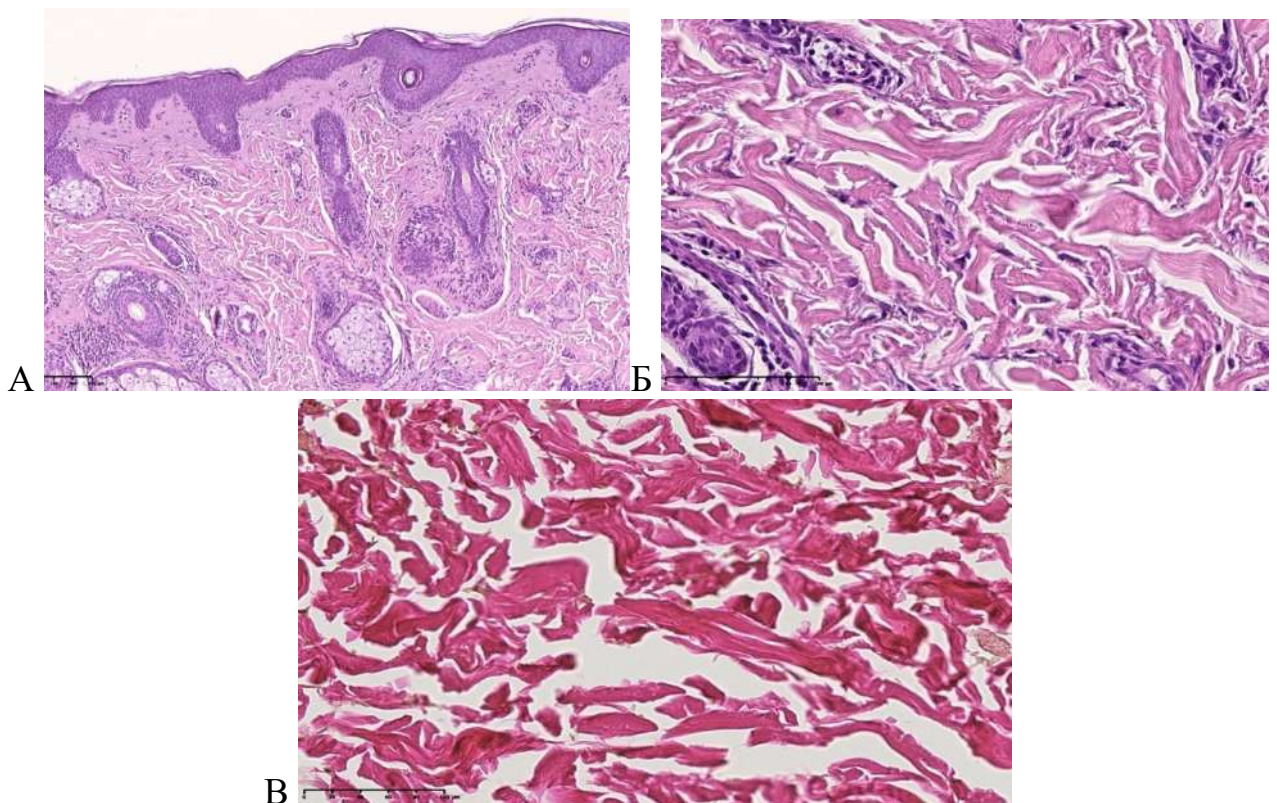


Рисунок 72 – Микрофотографии срезов кожи пациентов с физиологическим старением кожи после введения нативной ГК. Отмечено увеличение толщины эпидермиса, эпидермальные гребни широкие и короткие (А); увеличение плотности клеточного компонента (Б); крупные пучки коллагеновых волокон с увеличением межволоконных оптически пустых промежутков (В). Окрашено гематоксилином и эозином (А,Б), по методу Ван Гизон (В), увеличение x100 (А), x200 (Б, В)

Таблица 58 – Морфометрическое исследования структурных компонентов кожи (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	Толщина рогового слоя эпидермиса (мкм)		Площадь структурированного вещества дермы (%)		Глубина эпидермальных сосочков (мкм)		Клеточный компонент сосочкового слоя	
	До	После	До	После	До	После	До	После
1A	27,2 [24,0; 35,1]	28,6 [25,2; 36,3]	0,422 [0,401; 0,49]	0,411 [0,39; 0,491]	89,5 [86,7; 97,5]	88,6 [85,6; 96,7]	32,3 [27,5; 47,0]	33,5 [28,5; 48,1]
1B	22,9 [19,6; 30,4]	15,3 [15,1; 28,4]*	0,497 [0,434; 0,549]	0,441 [0,390; 0,524]	99,5 [97,2; 99,9]	82,2 [82,2; 89,1]*	26,1 [23,9; 40,5]	21,5 [16,0; 26,4]
1C	21,2 [18,5; 24,7]	14,9 [13,6; 16,4]*	0,51 [0,481; 0,530]	0,543 [0,516; 0,551]*	98,6 [97,3; 102]	81,0 [66,8; 98,6]*	25,0 [19,4; 29,7]	15,0 [13,2; 18,3]*
1D	26,6 [22,0; 33,3]	13,6 [12,8; 17,1]*	0,466 [0,41; 0,511]	0,57 [0,48; 0,61]*	98,6 [95,7; 102]	77,8 [64,6; 81,5]*	33,3 [25,5; 50,0]	14,2 [6,85; 22,1]*
2A	19,2 [17,4; 24,5]	18,9 [17,1; 21,4]	0,575 [0,527; 0,63]	0,57 [0,53; 0,62]	88,5 [75,6; 96,1]	88,0 [75,5; 95,5]	20,4 [14,1; 23,5]	20,3 [14,0; 23,4]
2B	18,3 [18,0; 22,6]	20,3 [17,9; 29,1]	0,531 [0,516; 0,612]	0,489 [0,466; 0,529]*	86,0 [74,5; 90,5]	120 [83,5; 125]*	22,4 [15,1; 23,4]	23,6 [14,9; 34,3]*

Примечание: * $p \leq 0.05$ при сравнении до и после биоревитализации (с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon))

Подгруппы: 1A – пациенты с преждевременным старением кожи после изотонического раствора NaCl, 1B – пациенты с преждевременным старением кожи после нативной ГК, 1C – пациенты с преждевременным старением кожи после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты с преждевременным старением кожи после коллагена, 2A – пациенты с физиологическим старением кожи после изотонического раствора NaCl, 2B – пациенты с физиологическим старением кожи после нативной ГК.

Таблица 59 – Морфометрическое исследование структурных компонентов кожи (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	Площадь сосочкового слоя (мкм ²)		Площадь сетчатого слоя (мкм ²)		Площадь структурированного вещества (мкм ²)		Площадь неструктурированного вещества (мкм ²)	
	До	После	До	После	До	После	До	После
1 A	31450 [27869; 35467]	30760 [24765; 34225]	75572 [71224; 83987]	75265 [72456; 82567]	53462 [45652; 54376]	54620 [46152; 53465]	56341 [48742; 59877]	53498 [47409; 58800]
1 B	27425 [23850; 33220]	21600 [19965; 32430]	70570 [70105; 81110]	65265 [59615; 72385]	52722 [44990; 53901]	45012 [40241; 45027]	53498 [47409; 58800]	48959 [43003; 59604]
1 C	30323 [26350; 33428]	25438 [25188; 25901]*	71265 [70454; 74744]	77023 [72034; 81839]*	53312 [50789; 54285]	53123 [50639; 56106]*	56149 [51031; 70493]	46454 [44422; 50910]*
1 D	30323 [26350; 35871]	21635 [20905; 27815]*	70338 [68429; 73701]	72910 [70670; 74565]*	48856 [42735; 53017]	44813 [30702; 44881]	56149 [51031; 61913]	54335 [53672; 57004]*
2 A	32065 [28692; 36546]	31072 [27651; 35522]	75725 [72225; 84986]	76766 [73454; 85563]	54621 [46521; 56375]	53420 [42151; 54463]	54341 [47421; 58772]	54982 [48401; 59802]
2 B	25910 [25750; 34845]	34260 [32960; 39990]*	67335 [66265; 72470]	66495 [58015; 73520]	50677 [46688; 63434]	52544 [44589; 55497]	47198 [42593; 48409]	58013 [49318; 61052]*

Примечание: * $p \leq 0.05$ при сравнении до и после биоревитализации (с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon))

6.3. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным старением после применения нативной ГК

У пациентов с преждевременным старением кожи после введения нативной ГК 1,8% было отмечено уменьшение высоты эпидермальных гребней в 1,08 раза и увеличение их ширины (Рисунок 73А). Также было отмечено увеличение толщины эпидермиса. Толщина рогового слоя после введения нативной ГК уменьшилась в 1,3 раза, роговой слой плотно прилежал к зернистому и не отслаивается (табл. 58).

В сосочковом слое дермы увеличилась плотность волокнистых структур. Однако после введения нативной ГК соотношение структурного вещества к неструктурному было снижено в 2 раза (в сравнении с образцами до процедуры) (табл. 59). В сетчатом слое пучки коллагеновых волокон были толстые, межволоконные оптически пустые промежутки расширены. В сетчатом слое отмечено большое количество тонких волокон. Граница между сосочковым и сетчатым слоями была выражена нечетко (рисунки 73Б, В).

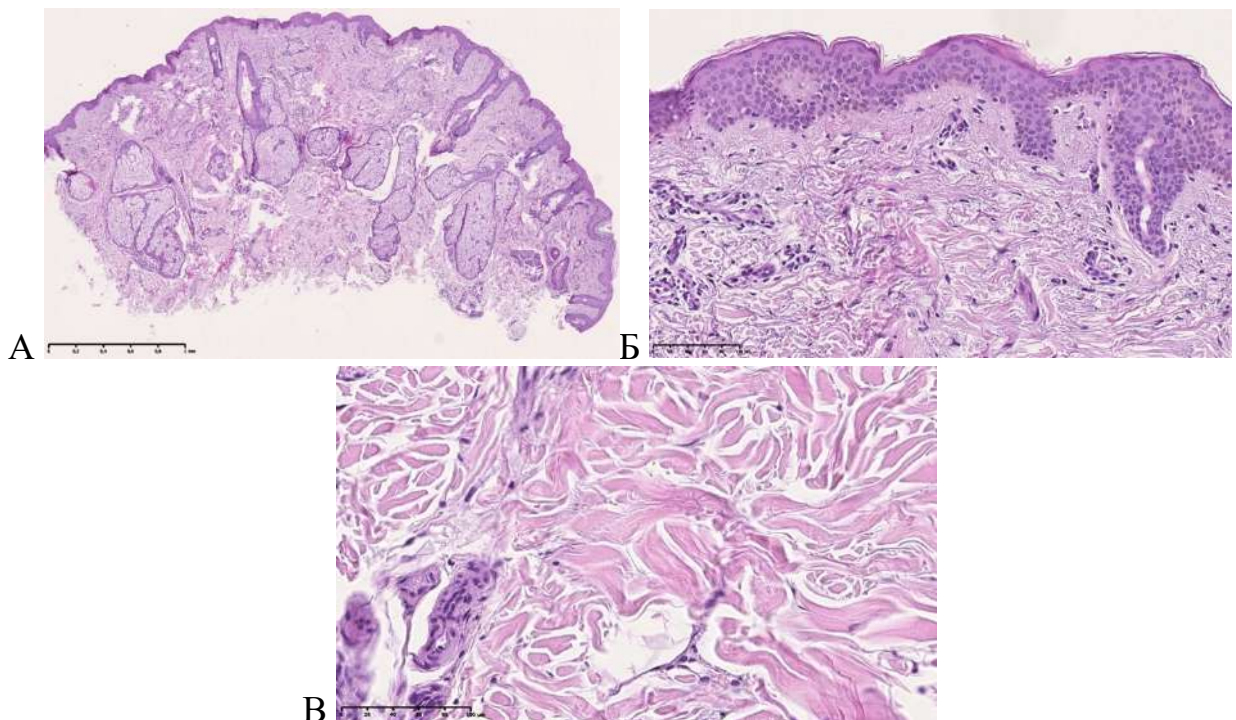


Рисунок 73 – Микрофотографии срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи после введения нативной ГК 1,8%. Отмечено увеличение толщины эпидермиса, уменьшение высоты и увеличение ширины эпидермальных гребней (А); повышение плотности волокнистых структур в сосочковом слое дермы (Б); толстые пучки коллагеновых волокон в сетчатом слое дермы, межволоконные оптически пустые промежутки расширены (В). Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Ван Гизон (В), увеличение x100 (А), x200 (Б, В)

6.4. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным старением после применения комплексного препарата ГК

В группе пациентов с преждевременным старением кожи после введения комплексного препарата на основе ГК наблюдалась ярко выраженная динамика морфологических изменений. Отмечено увеличение толщины эпидермиса, преимущественно за счет увеличения количества рядов клеток шиповатого слоя, роговые чешуйки плотно прилежали к кератиноцитам. Отмечено уменьшение рогового слоя эпидермиса в 1,6 раз, что было максимальным из всех подгрупп (табл. 58). Снижение толщины рогового слоя эпидермиса и снижение скорости ороговения могло свидетельствовать об улучшении кровоснабжения соединительной ткани дермы. На границе дермы и эпидермиса отмечено снижение глубины эпидермальных гребней в 1,35 раз. Граница между эпидермисом и дермой была более сглажена (в сравнении с границей до процедуры), отмечалось уплощение эпидермальных гребней (Рисунки 74А, Б, В).

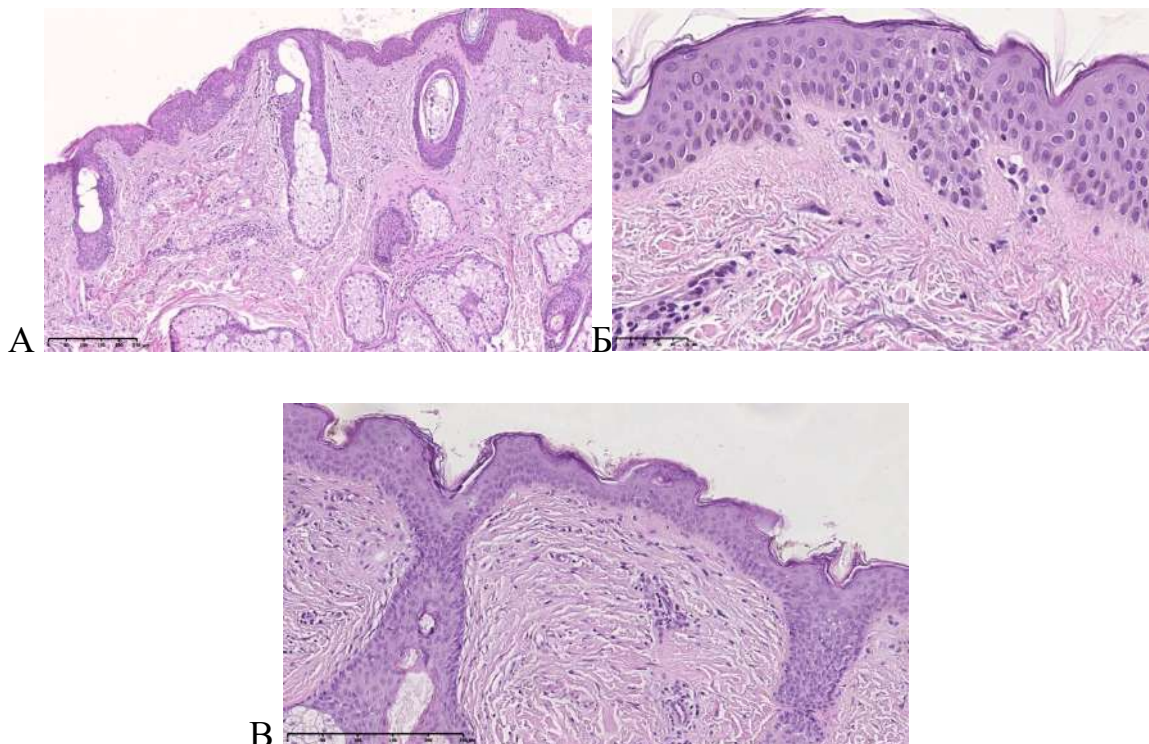


Рисунок 74 – Микрофотографии срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи в после введения комплексного препарата на основе ГК. Отмечено снижение глубины эпидермальных гребней (А); увеличение толщины эпидермиса, снижение скорости ороговения (Б); сглаженность границы между эпидермисом и дермой (Б). Окрашено гематоксилином и эозином, увеличение x100 (А), x200 (Б), x300 (Б)

После введения комплексного препарата ГК у пациентов с преждевременным старением кожи было отмечено увеличение площади поперечного сечения сетчатого слоя дермы (в 1,1 раза) и увеличение скоплений фибробластов в верхних слоях сосочкового слоя дермы, также было отмечено полнокровие сосудов поверхностного сплетения (Таблица 59). Наблюдался более постепенный переход от сосочкового к сетчатому слою (Рисунок 74А, Б).

В сетчатом слое дермы межволоконные оптически пустые промежутки были более широкими (в сравнении со срезами до процедуры), визуализировалось значительное количество тонких новообразованных волокон между толстыми пучками коллагеновых волокон. Плотность структурированного вещества на единицу площади среза была больше, соотношение структурированного к неструктурированному веществу было увеличено в 1, 2 раза (Рисунок 75А, Б). В дерме отмечалось преобладание клеток фибробластического дифферона и макрофагов.

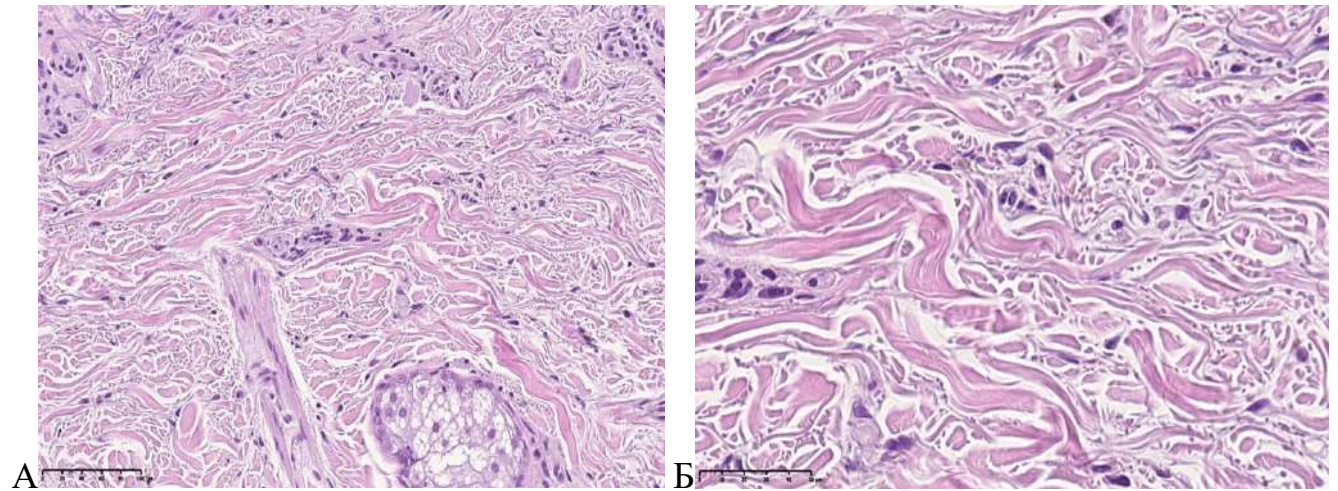


Рисунок 75 – Микрофотографии срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи в после введения комплексного препарата на основе ГК. Между пучками толстых коллагеновых волокон визуализировались тонкие новообразованные волокна, межволоконные оптические промежутки были расширены, повышена плотность клеточного компонента. Окрашено гематоксилином и эозином, увеличение x300 (А), x400 (Б).

6.5. Результаты гистологического исследования кожи пациентов с преждевременным старением после применения коллагена

У пациентов с преждевременным старением кожи после введения препарата коллагена было отмечено снижение скорости ороговения (более плотное прилегание роговых чешуек эпидермального слоя), толщина рогового слоя уменьшилась в 1,36 раз, что может быть объяснено улучшением кровоснабжения соединительной ткани дермы (Таблица 58). Несмотря на извилистость эпидермально-дермальной границы, эпидермальные гребни не глубокие и широкие, отмечено уменьшение высоты эпидермальных гребней в 1,4 раза (Рисунок 76А).

После введения препарата коллагена толщина сосочкового слоя уменьшилась в 1,3 раза, площадь данного слоя составила 21635 [20905; 27815] мкм² (табл. 59). В сосочковом слое дермы визуализировались утолщенные коллагеновые волокна, что косвенно свидетельствует об активации коллагеногенеза и снизилась степень выраженности границы между сосочковым и сетчатыми слоями. Введение коллагена приводило к росту соотношения структурного вещества к неструктурному в 1,2 раза, за счет новообразованных коллагеновых волокон (Рисунок 76Б).

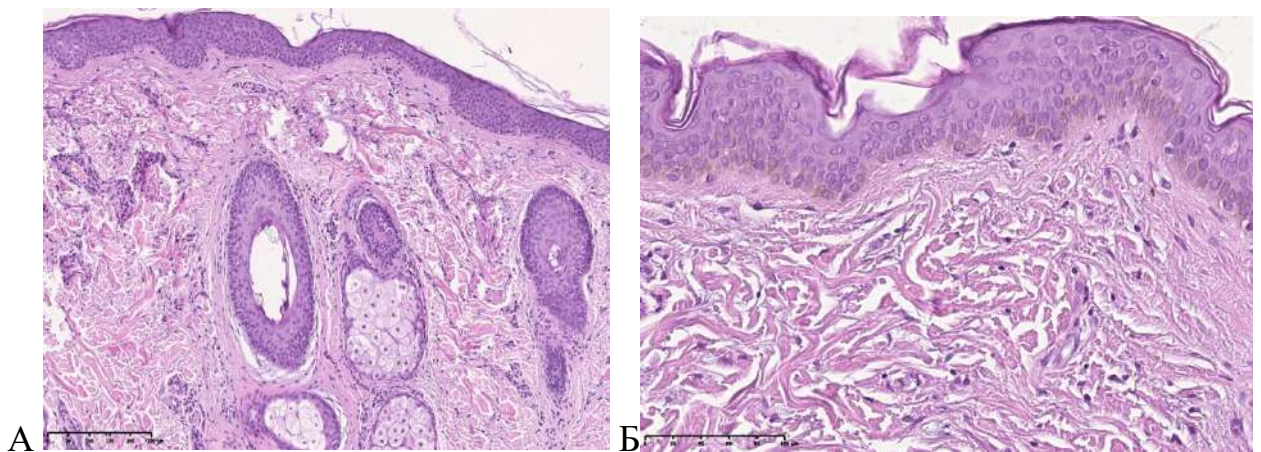


Рисунок 76 – Микрофотографии срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи после введения коллагена. Отмечено увеличение толщины эпидермиса, снижение скорости ороговения, снижение глубины и увеличение ширины эпидермальных гребней (А); уменьшение площади сосочкового слоя дермы, утолщение коллагеновых волокон (Б). Окрашено гематоксилином и эозином, увеличение x100 (А), x200 (Б)

В сетчатом слое дермы соединительнотканые волокна были утолщены, образовывали плотные пучки, между которыми визуализировались отдельные тонкие волокна. Наблюдалось повышенное скопление коллагеновых волокон, с определенной структурностью и расположением в непосредственной близости к волосяным фолликулам и сальным железам. Плотность структурированного вещества было больше, преимущественно за счет волокнистого компонента, коэффициент соотношения структурного вещества к неструктурному составил 1,3. В клеточном компоненте преобладали элементы фибробластического дифферона (Рисунки 77А, Б).

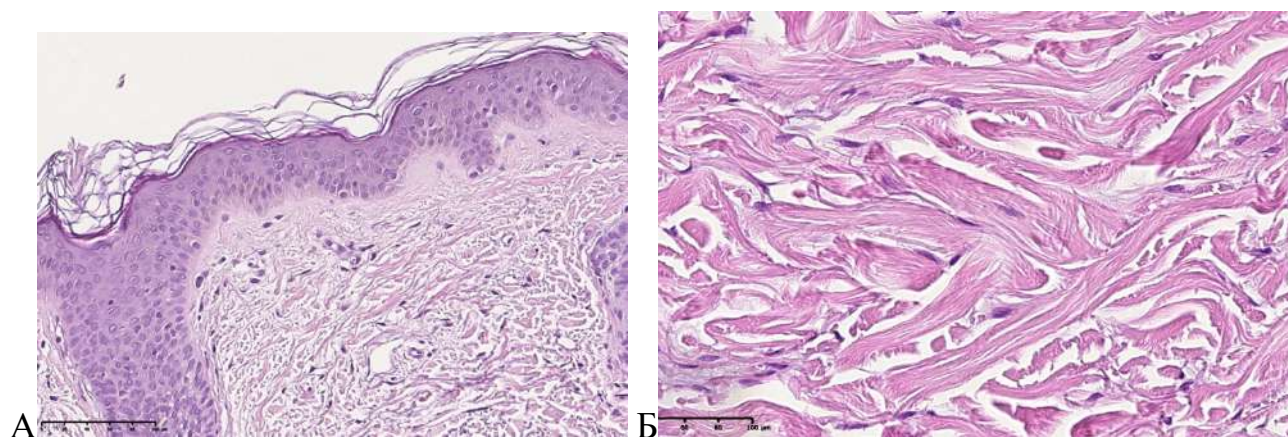


Рисунок 77 – Микрофотографии срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи после введения коллагена. В сетчатом слое дермы отмечено скопление новообразованных волокон с расположением поблизости от сальных желез (А), между плотными пучками коллагена визуализировались отдельные тонкие волокна (Б). Окрашено гематоксилином и эозином, увеличение x200 (А), x400 (Б)

6.6. Результаты поляризационной микроскопии кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением до и после проведенного лечения

При проведении поляризационной микроскопии срезов кожи окрашенных сириусом красным, коллагеновые волокна были представлены плотно упакованными между собой фибриллами различного диаметра и формировали сетчато-волокнистую или параллельно-волокнистую архитектонику. Коллагеновые волокна I типа имели красное окрашивание, III типа – зеленое

окрашивание и были значительно тоньше. Количество коллагеновых волокон III типа до введения препаратов было больше у пациентов с физиологическим старением (табл. 26) (рис. 78А, Б).

После введения нативной ГК в группе пациентов с физиологическим старением кожи относительное содержание коллагеновых волокон III типа статистически значимо не менялось, а в группе пациентов с преждевременным старением кожи было отмечено лишь небольшое повышение относительного содержания коллагеновых волокон III типа (без достижения средних нормативных показателей) [60] (Таблица 60) (Рисунок 78В, Г).

Таблица 60 – Относительное количество коллагеновых волокон III типа у пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи до и после лечения, в % (Me [Q1; Q3])

Подгруппы	До лечения	После лечения	<i>p</i> (критерий Wilcoxon)
Подгруппа 1А	2,04 [1,07; 2,68]	2,30 [1,4; 2,8]	<i>p</i> =0,93
Подгруппа 1В	2,29 [1,27; 3,88]	4,57 [1,43; 6,2]	<i>p</i> =0,84
Подгруппа 1С	2,19 [1,27; 3,44]	7,99 [2,56; 14,5]	<i>p</i> =0,017
Подгруппа 1D	2,44 [1,74; 5,35]	14,2 [3,56; 22,6]	<i>p</i> =0,002
Подгруппа 2А	9,28 [5,6; 20,7]	9,17 [5,2; 18,3]	<i>p</i> =0,96
Подгруппа 2В	8,44 [4,1; 18,8]	13,3 [10,5; 20,3]	<i>p</i> =0,25

После введения комплексного препарата на основе ГК у пациентов с преждевременным старением кожи было отмечено статистически значимое повышение относительного количества коллагеновых волокон III типа ($p < 0,05$).

После введения препарата на основе коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи также было отмечено статистически значимое повышение относительного количества коллагеновых волокон III типа ($p < 0,05$). При этом повышение количества коллагеновых волокон III типа после введения коллагена (подгруппа 1D) было выше (но без статистически значимой разницы ($p > 0,05$), чем после введения комплексного препарата на основе ГК (подгруппа 1С). Это может свидетельствовать о более активном неоколлагенезе в группе пациентов с преждевременным старением кожи после применения коллагена (Рисунки 78Д, Е).

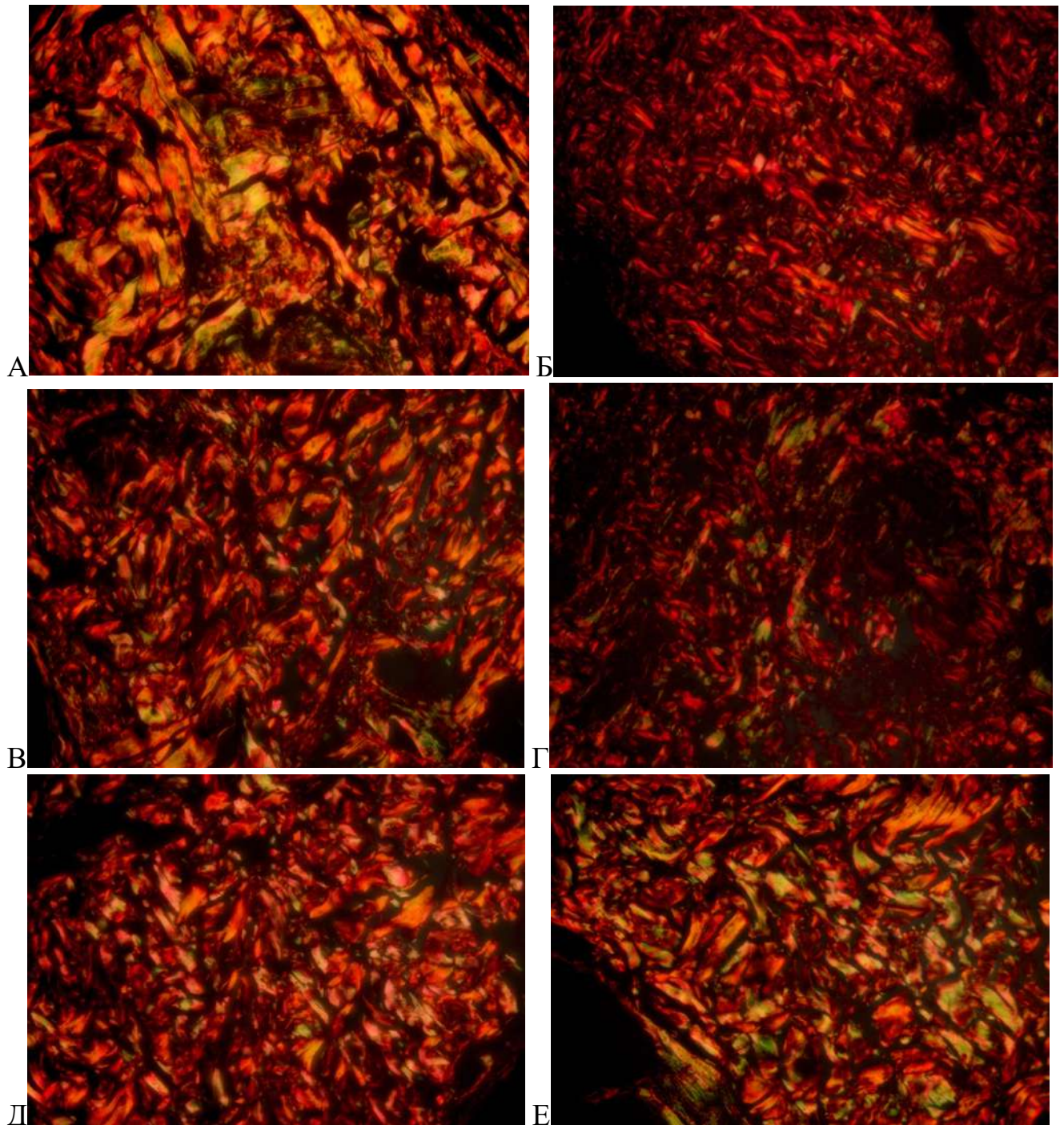


Рисунок 78 – Микрофотографии срезов кожи при проведении поляризационной микроскопии: у пациентки с физиологическим старением кожи до лечения (А) отмечено более высокое относительное количество коллагеновых волокон III типа, в сравнении пациентами с преждевременным старением кожи (Б). После курса процедур: у пациентов с физиологическим старением после нативной ГК статистически достоверных изменений отмечено не было (В); у пациентов с преждевременным старением кожи – после нативной ГК – не выраженное увеличение относительного количества коллагеновых волокон III типа (Г); после комплексного препарата на основе ГК – статистически значимое увеличение (Д); после коллагена – статистически значимое увеличение относительного количества коллагеновых волокон III типа (Е). Окрашено сириусом красным. Поляризационная микроскопия, увеличение x400

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что наиболее активное коллагенообразование у пациентов с преждевременным старением кожи происходило после внутридермального введения препарата коллагена, в меньшей степени после комплексного препарата на основе ГК. Внутридермальное инъецирование нативной ГК в группе пациентов с преждевременным и физиологическим старением кожи статистически достоверно не влияло на относительное количество коллагеновых волокон III типа.

6.7. Результаты электронной микроскопии кожи пациентов с физиологическим и преждевременным старением до и после лечения

В образцах кожи, взятых у пациентки с преждевременным старением кожи, до процедуры хорошо была видна базальная мембрана, однослойная, состоящая из двух пластинок (*lamina lucida* и *lamina dense*) (рисунки 79). Фибро-ретикулярная пластина была довольно плотная, в ней видны крепящие фибриллы. От базальной мембраны отходили пучки микрофиламентов. Слой дермы под фибро-ретикулярной пластиной был довольно рыхлый.

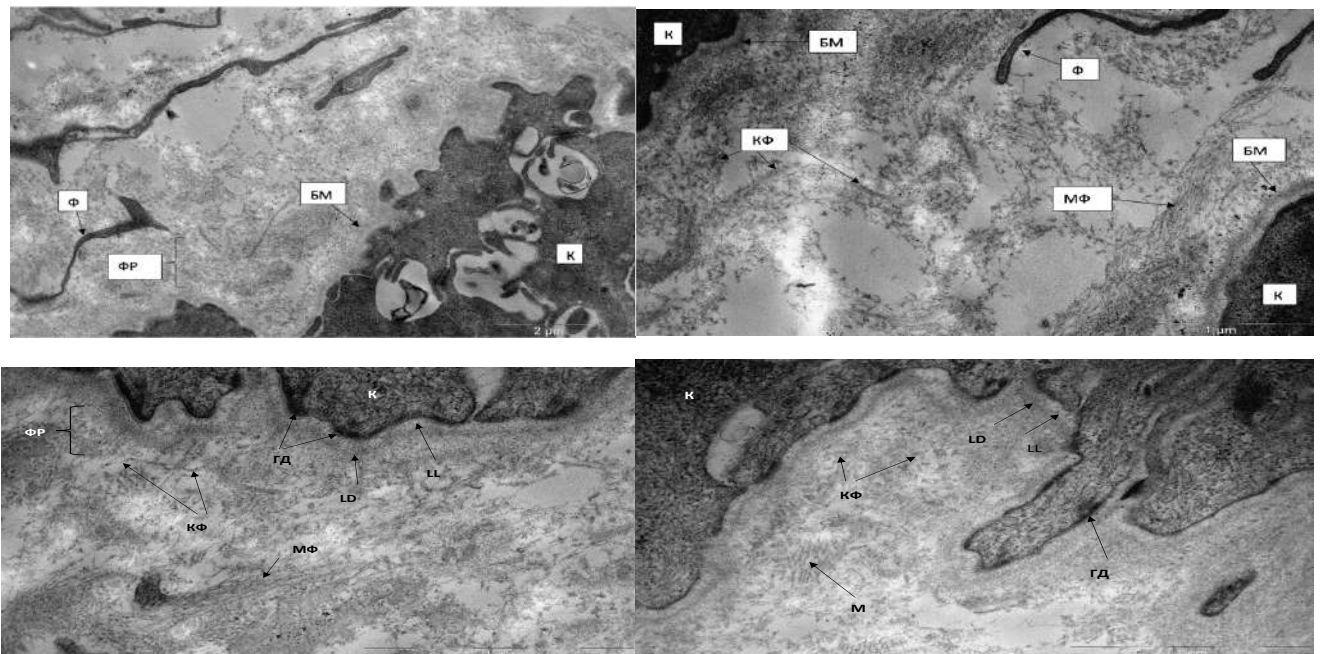


Рисунок 79 – Трансмиссионная электронная микроскопия кожи пациентки с преждевременным старением кожи: БМ – базальная мембрана, LL – *lamina lucida*, LD – *lamina dense*, ФР – фибро-ретикулярная пластина, КФ – крепящие фибриллы, МФ – пучки микрофиламентов, ГД – гемидесмосомы, К – кератиноциты, Ф – фибробласты

После интрадермального введения нативной ГК морфологическая картина мало менялась, но появились коллагеновые волокна с хорошо видной исчерченностью фибрилл (Рисунок 80).

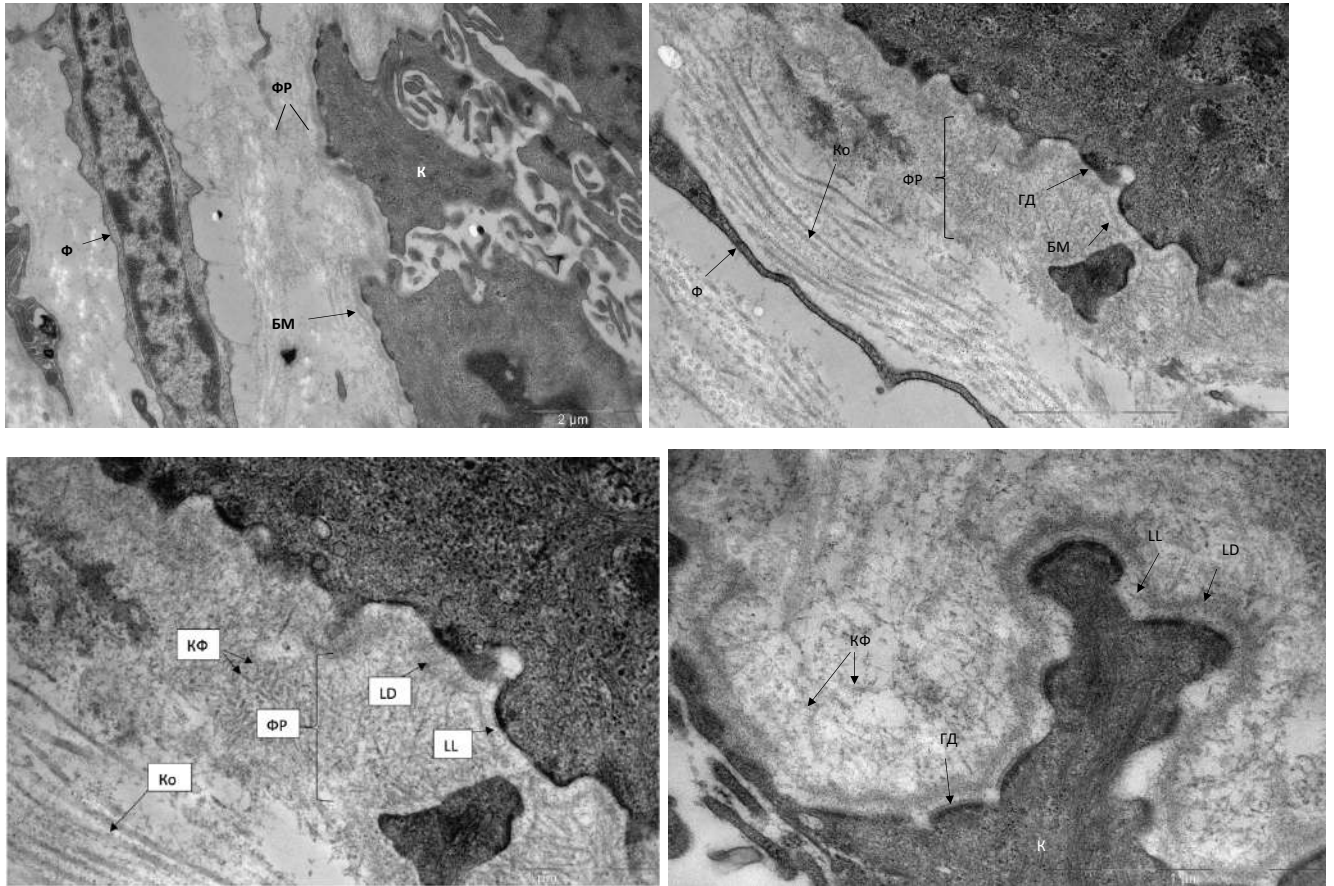


Рисунок 80 – Трансмиссионная электронная микроскопия кожи пациентки с преждевременным старением кожи после нативной гиалуроновой кислоты: БМ – базальная мембрана, LL – lamina lucida, LD – lamina densa, ФР – фибро-ретикулярная пластина, КФ – крепящие фибриллы, МФ – пучки микрофиламентов, ГД – гемидесмосомы, К – кератиноциты, Ф – фибробласты

После внутридермального введения комплексного препарата на основе ГК морфологическая картина изменилась. При электронной микроскопии была видна многослойная сетчатая базальная мембрана, разрыхленный фибро-ретикулярный слой с фрагментарными короткими крепящими фибриллами. Под фибро-ретикулярным слоем хорошо определялись коллагеновые фибриллы и пучки микрофиламентов (Рисунок 81).

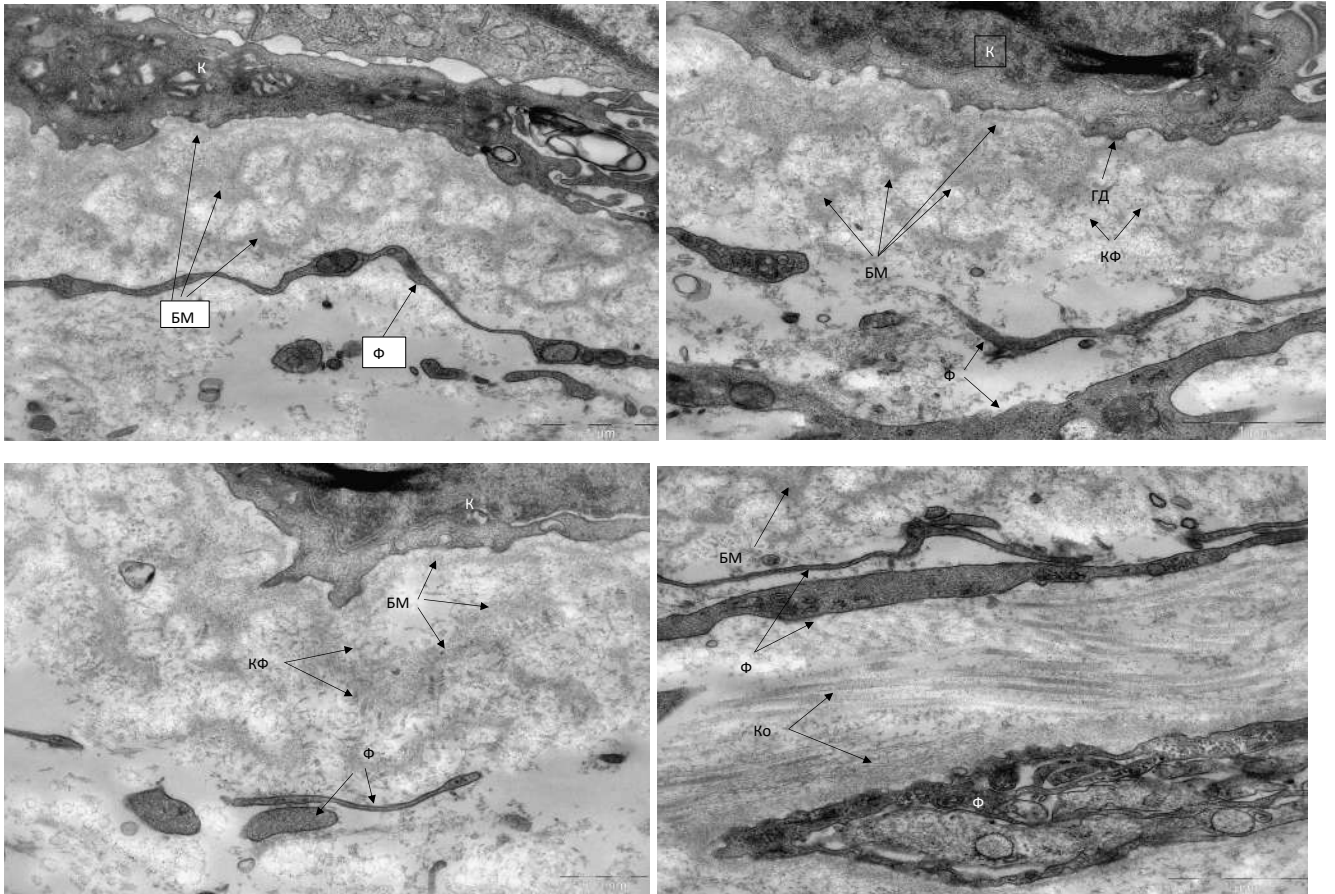


Рисунок 81 – Трансмиссионная электронная микроскопия кожи пациентки с преждевременным старением кожи после комплексного препарата гиалуроновой кислоты: БМ – базальная мембрана, LL – lamina lucida, LD – lamina dense, ФР – фибро-ретикулярная пластина, КФ – крепящие фибриллы, МФ – пучки микрофиламентов, ГД – гемидесмосомы, К – кератиноциты, Ф – фибробласты

После внутридермального введения коллагена морфологическая картина также изменилась. При электронной микроскопии был замечен плотный фиброретикулярный слой, однослойная базальная мембрана, состоящая из темной пластины и светлой пластины. Под фибро-ретикулярной пластиной определялись плотно уложенные коллагеновые волокна с хорошо заметной исчерченностью (Рисунок 82).

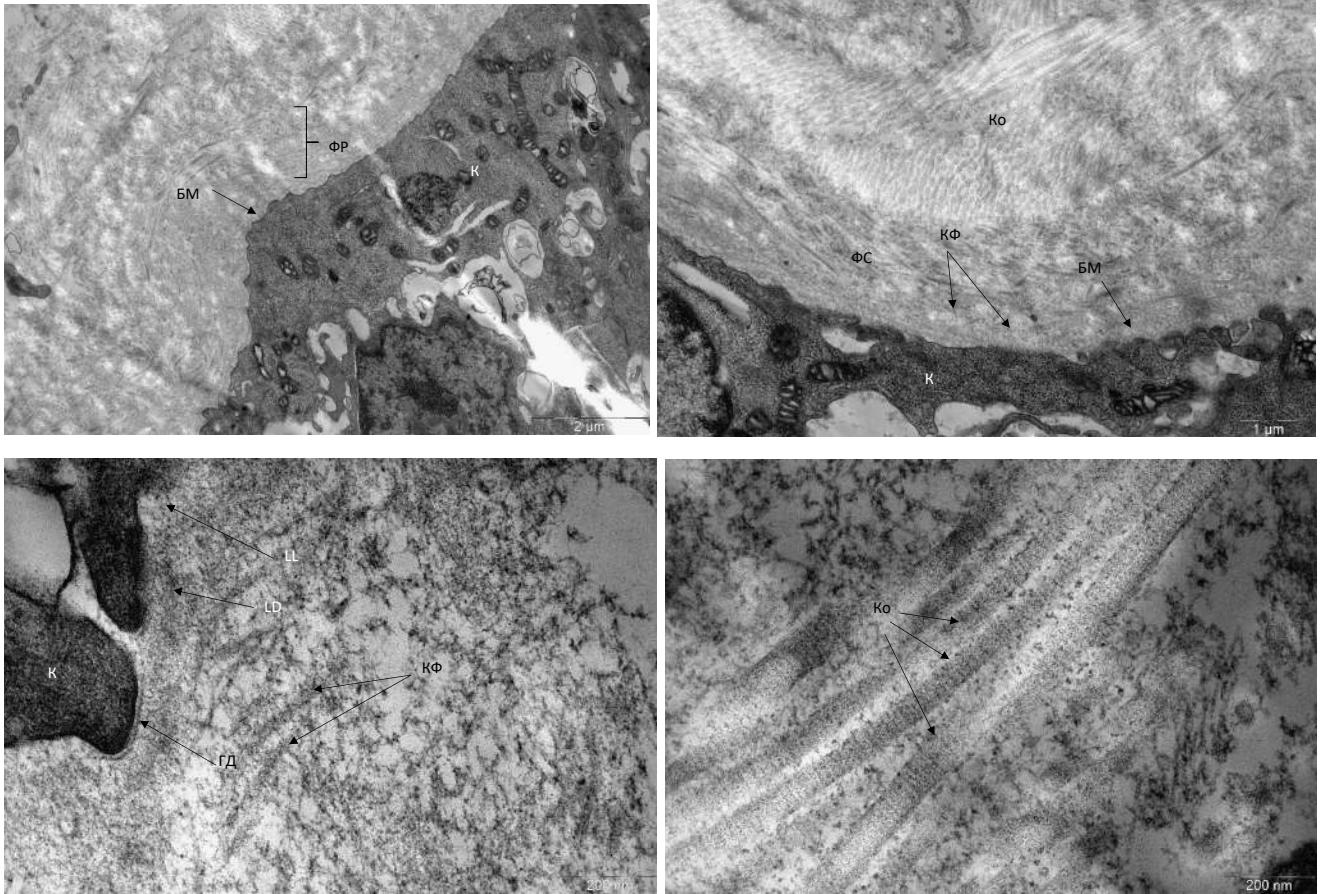


Рисунок 82 – Трансмиссионная электронная микроскопия кожи пациентки с преждевременным старением кожи после коллагена: БМ – базальная мембрана, LL – lamina lucida, LD – lamina densa, ФР – фибро-ретикулярная пластина, КФ – крепящие фибриллы, МФ – пучки микрофиламентов, ГД – гемидесмосомы, К – кератиноциты, Ф – фибробласты

В образцах кожи, взятых у пациентки с физиологическим старением кожи, до процедуры была хорошо видна базальная мембрана, однослойная, состоящая из двух пластинок (lamina lucida и lamina densa) (Рисунок 83). Фибро-ретикулярная пластина была довольно плотная, в ней были видны крепящие фибриллы. От базальной мембраны отходили пучки микрофиламентов. Слой дермы под фибро-ретикулярной пластиной был довольно рыхлый, в дерме определялись хорошо выраженные коллагеновые волокна (Рисунок 83).

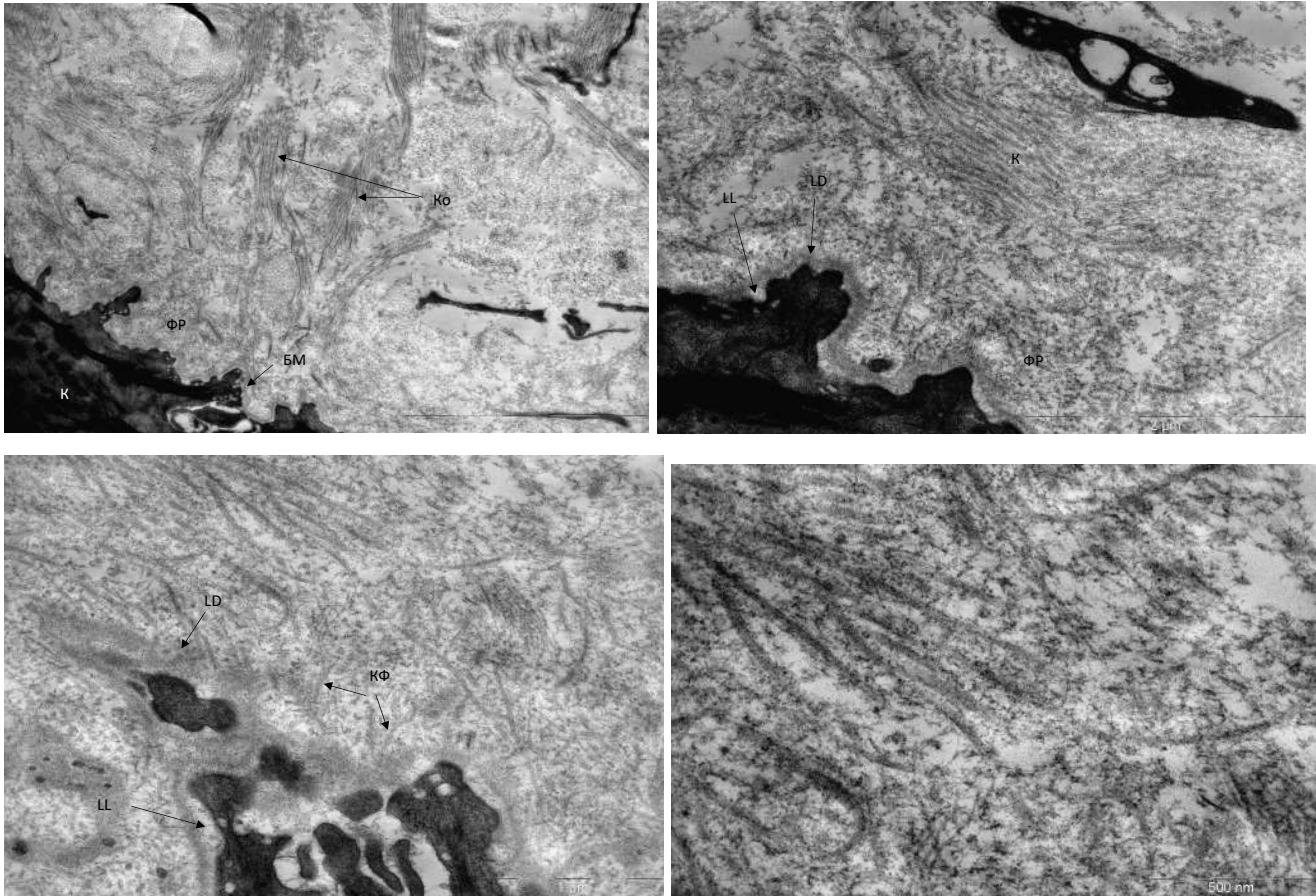
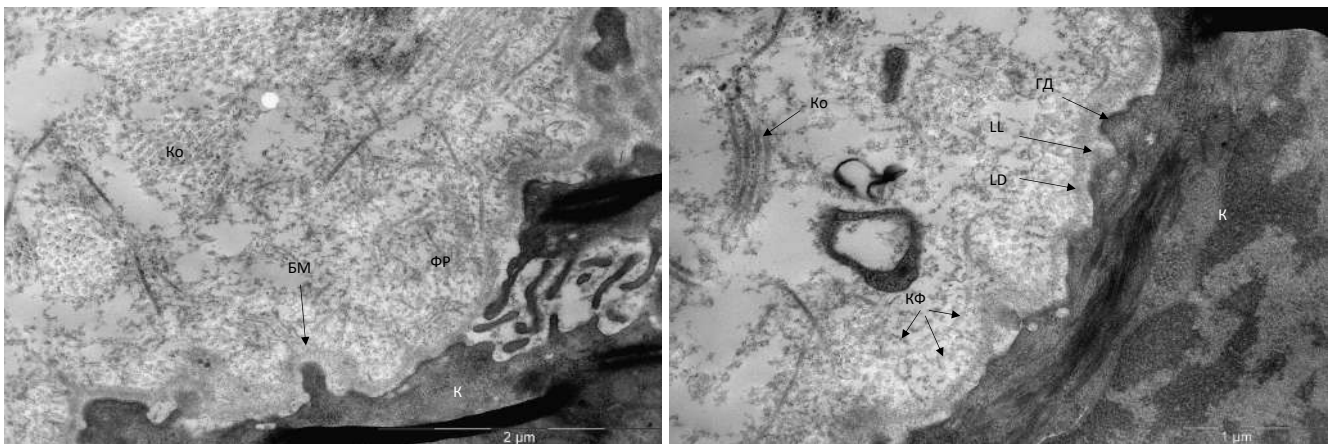


Рисунок 83 – Трансмиссионная электронная микроскопия кожи пациентки с физиологическим старением кожи: БМ – базальная мембрана, LL – lamina lucida, LD – lamina densa, ФР – фибро-ретикулярная пластина, КФ – крепящие фибриллы, МФ – пучки микрофиламентов, ГД – гемидесмосомы, К – кератиноциты, Ф – фибробласты

После внутрикожного введения нативной ГК структура фибро-ретикулярной пластины и верхнего слоя дермы стали более рыхлыми (Рисунок 84).



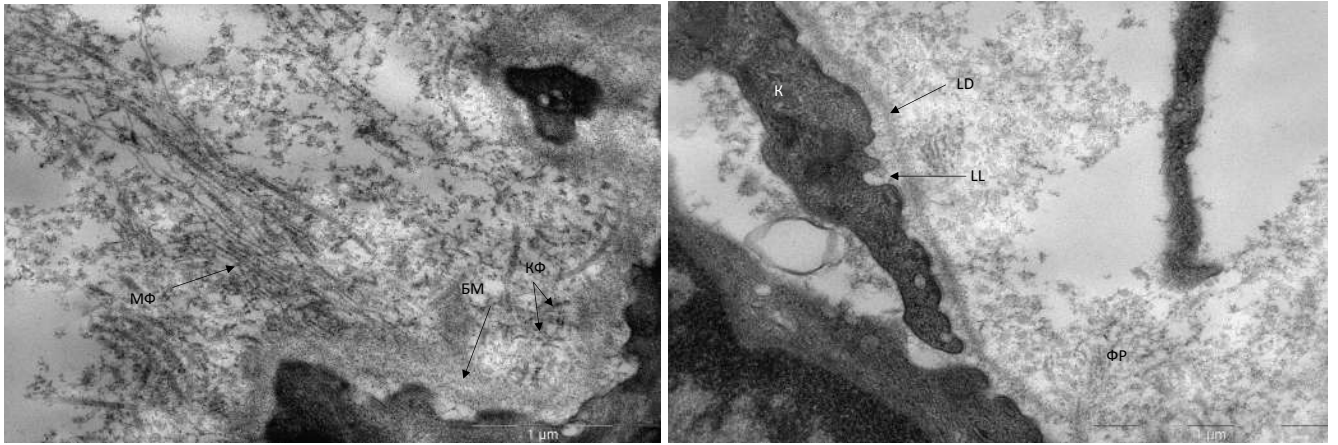


Рисунок 84 – Трансмиссионная электронная микроскопия кожи пациентки с физиологическим старением кожи после нативной гиалуроновой кислоты: БМ – базальная мембрана, LL – lamina lucida, LD – lamina densa, ФР – фибро-ретикулярная пластина, КФ – крепящие фибриллы, МФ – пучки микрофиламентов, ГД – гемидесмосомы, К – кератиноциты, Ф – фибробласты

Таким образом, данные электронной микроскопии подтверждают результаты, полученные при гистологическом исследовании. Активный неоколлагенез отмечен в образцах, взятых у пациенток с преждевременным старением кожи после комплексного препарата на основе ГК и препарата коллагена.

ГЛАВА 7. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭСТЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СТАРЕНИЕМ КОЖИ

7.1. Сравнительная клиническая эффективность применения биоревитализантов через 2 и 6 месяцев

Для оценки клинической эффективности применения биоревитализации через 2 и 6 месяцев применялись шкалы PAIS (для пациента) (в баллах от -1 до 3 и оценкой результата от 1 (выраженный результат) до 5 (ухудшение внешнего вида)).

Все пациенты после применения изотонического раствора NaCl отметили отсутствие результата проведенного лечения через 2 и 6 месяцев (пациенты с преждевременным старением кожи (подгруппа 1А) и физиологическим старением кожи (подгруппа 1В)).

У пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 1В) отмечено статистически значимое снижение удовлетворенности пациентов через 2 месяца после окончания курса процедур ($p=0,042$). Через 6 месяцев после окончания курса большинство пациентов отметили отсутствие результата эстетического лечения ($p<0,001$) (Таблица 61) (Рисунок 85).

Таблица 61 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Срок Шкала	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 6 месяцев
PAIS	1 [1; 2]	1 [1; 1]*	0 [0; 0]*

Примечание: * $p<0.05$ при сравнении с предыдущим показателем (с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon))

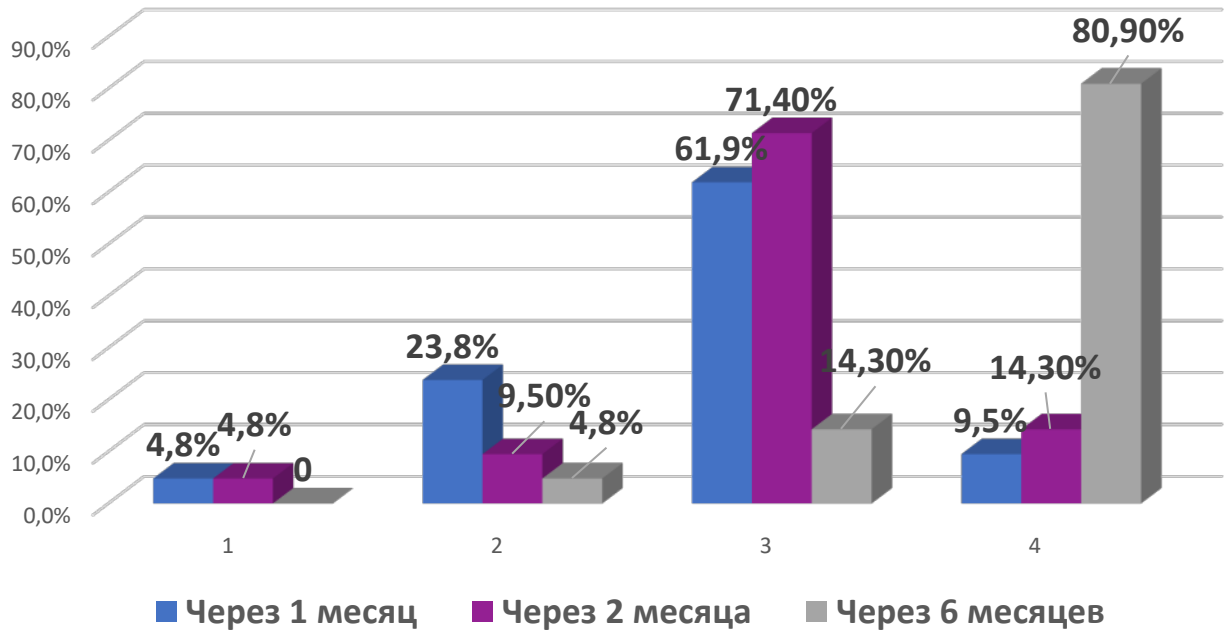


Рисунок 85 – Клиническая эффективность нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале PAIS (по мнению пациента) через 1, 2, 6 месяцев после курса процедур, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения

У пациентов с физиологическим старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 2В) не было отмечено статистически значимого снижения удовлетворенности пациентов через 2 месяца после окончания курса процедур ($p=0,134$). Также через 6 месяцев после окончания курса пациенты отметили сохранение результата, статистически значимой разницы с показателями через 1 месяц отмечено не было ($p=0,161$), лишь тенденция к снижению удовлетворенности после курса процедур через 6 месяцев, в сравнении с оценкой через 1 месяц ($p=0,073$) (Таблица 62) (Рисунок 86).

Таблица 62 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Срок \ Шкала	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 6 месяцев
PAIS	2 [2; 3]	2 [2; 3]*	2 [2; 3]*

Примечание: * $p>0.05$ при сравнении с предыдущим показателем (с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon))

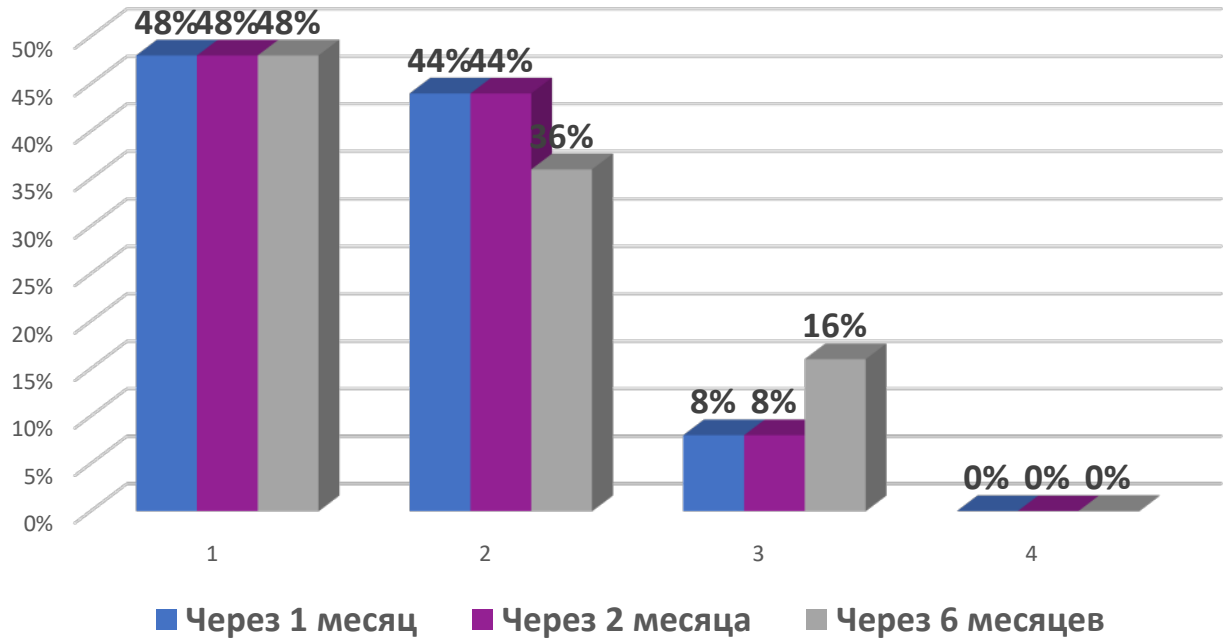


Рисунок 86 – Клиническая эффективность нативной ГК у пациентов с физиологическим старением кожи по шкале PAIS (по мнению пациента) через 1, 2, 6 месяцев после курса процедур, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения

У пациентов с преждевременным старением кожи после применения комплексного препарата ГК (подгруппа 1С) не было отмечено статистически значимого снижения удовлетворенности пациентов через 2 месяца после окончания курса процедур ($p=0,551$). Однако через 6 месяцев после окончания курса было отмечено статистически значимое снижение удовлетворенности пациентов результатами процедур в сравнении с результатами через 2 месяца ($p=0,031$), при этом 2 пациента (10%) уже не отмечали эффекта от проведенного лечения (таблица 63) (Рисунок 87).

Таблица 63 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после комплексного препарата ГК у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Срок / Шкала	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 6 месяцев
PAIS	2 [1; 2]	2 [1; 2]	1,5 [1; 2]*

Примечание: * $p<0.05$ при сравнении с предыдущим показателем (с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon))

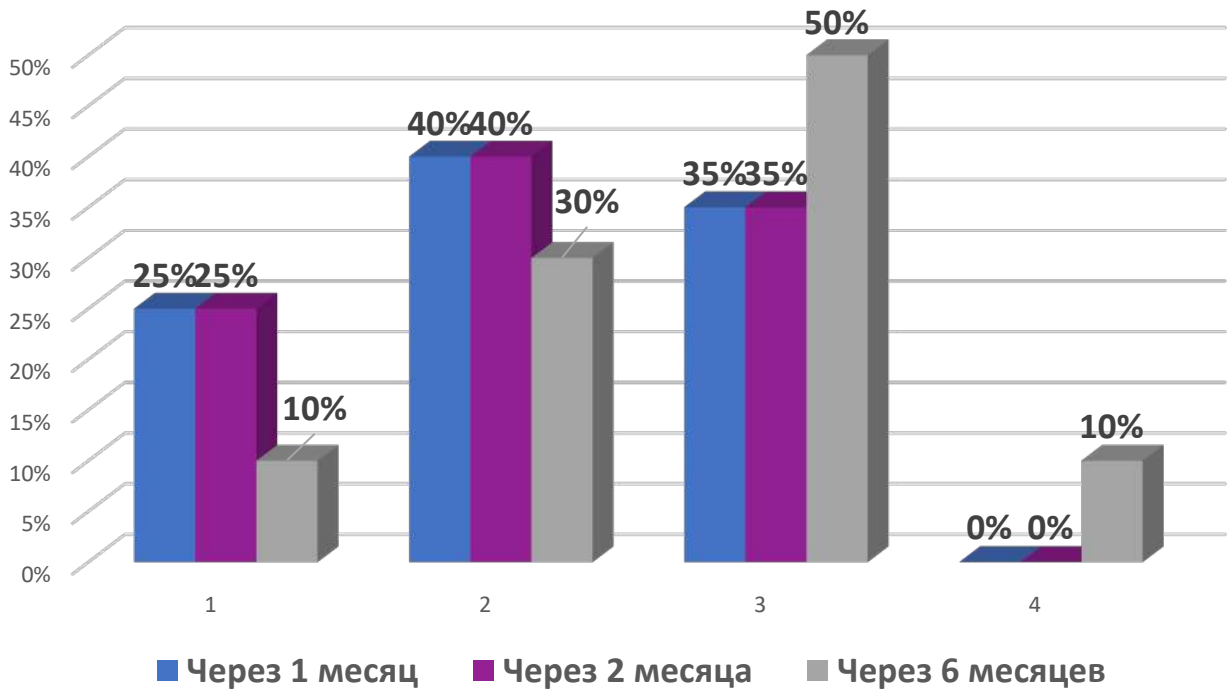


Рисунок 87 – Клиническая эффективность комплексного препарата ГК у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале PAIS (по мнению пациента) через 1, 2, 6 месяцев после курса процедур, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения

У пациентов с преждевременным старением кожи после применения препарата коллагена (подгруппа 1D) не было отмечено статистически значимого снижения удовлетворенности пациентов через 2 месяца после окончания курса процедур ($p=0,46$). Однако через 6 месяцев после окончания курса было отмечено статистически значимое снижение удовлетворенности пациентов результатами процедур в сравнении с результатами через 2 месяца ($p<0,001$), при этом 5 пациентов (23,8%) уже не отмечали эффекта от проведенного лечения (Таблица 64) (Рисунок 88).

Таблица 64 – Результаты анкетирования по шкалам оценки эстетического улучшения после препарата коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи, в баллах (Me [Q1; Q3])

Срок \ Шкала	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 6 месяцев
PAIS	2 [2; 3]	2 [2; 3]	2 [1; 2]*

Примечание: * $p<0.05$ при сравнении с предыдущим показателем (с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon))

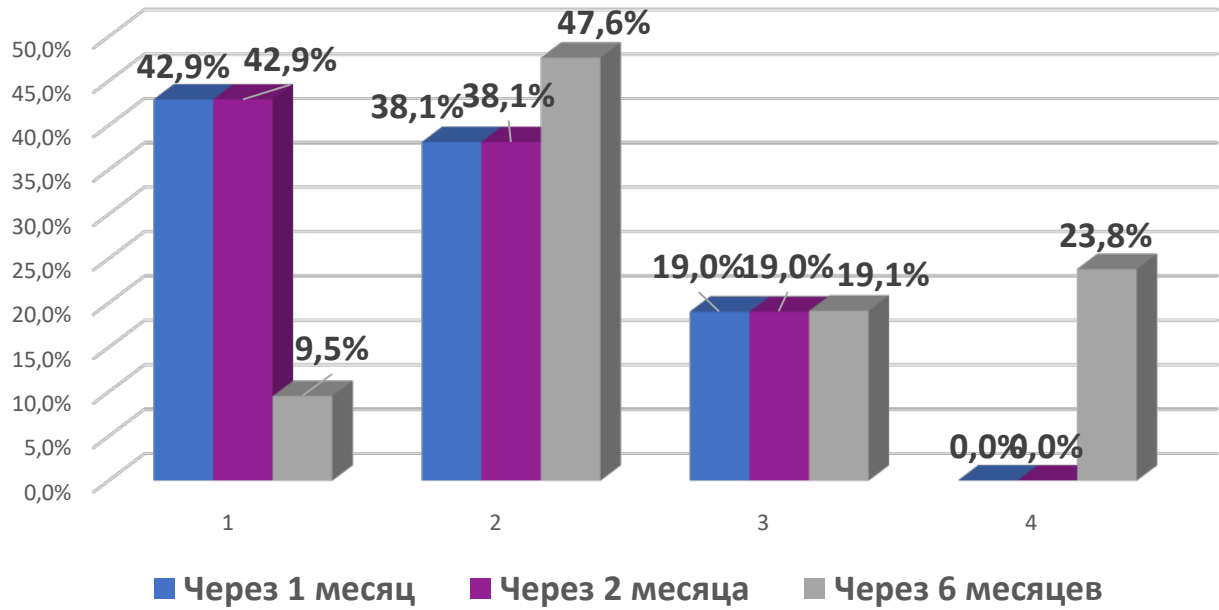


Рисунок 88 – Клиническая эффективность препарата коллагена у пациентов с преждевременным старением кожи по шкале PAIS (по мнению пациента) через 1, 2, 6 месяцев после курса процедур, где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения

Для сравнительной оценки эффективности эстетического лечения через 2 и 6 месяцев в разных подгруппах был использован дисперсионный анализ (ANOVA) – Post-Нос анализ (с определением критерия Тьюкки). Изучение клинической эффективности нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи через 2 и 6 месяцев показало низкие результаты (Рисунок 89). Удовлетворенность пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 1В) через 2 и 6 месяцев была статистически значимо ниже, удовлетворенности пациентов с физиологическим старением кожи после ГК (подгруппа 2В) ($p < 0,001$), но при этом статистически значимо выше удовлетворенности пациентов после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1А) ($p < 0,001$).

У пациентов с физиологическим старением кожи клиническая эффективность нативной ГК через 2 и 6 месяцев статистически значимо была выше клинической эффективности через 2 и 6 месяцев нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи ($p < 0,001$) и изотонического раствора NaCl у пациентов с физиологическим старением кожи (подгруппа 2А) ($p < 0,001$).

У пациентов с преждевременным старением кожи через 2 и 6 месяцев статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения препарата коллагена (подгруппа 1D), в сравнении с нативной ГК ($p < 0,001$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$). Также у пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения комплексного препарата на основе ГК (подгруппа 1C), в сравнении с нативной ГК ($p < 0,001$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$)

Статистически значимой разницы в удовлетворенности пациентов через 2 и 6 месяцев по шкале PAIS между подгруппами 1C и 1D отмечено не было ($p = 0,473$).

Большее количество высших оценок (выраженное улучшение) через 6 месяцев было отмечено в подгруппе пациентов с физиологическим старением кожи после нативной ГК (подгруппа 2B) (Рисунок 90).

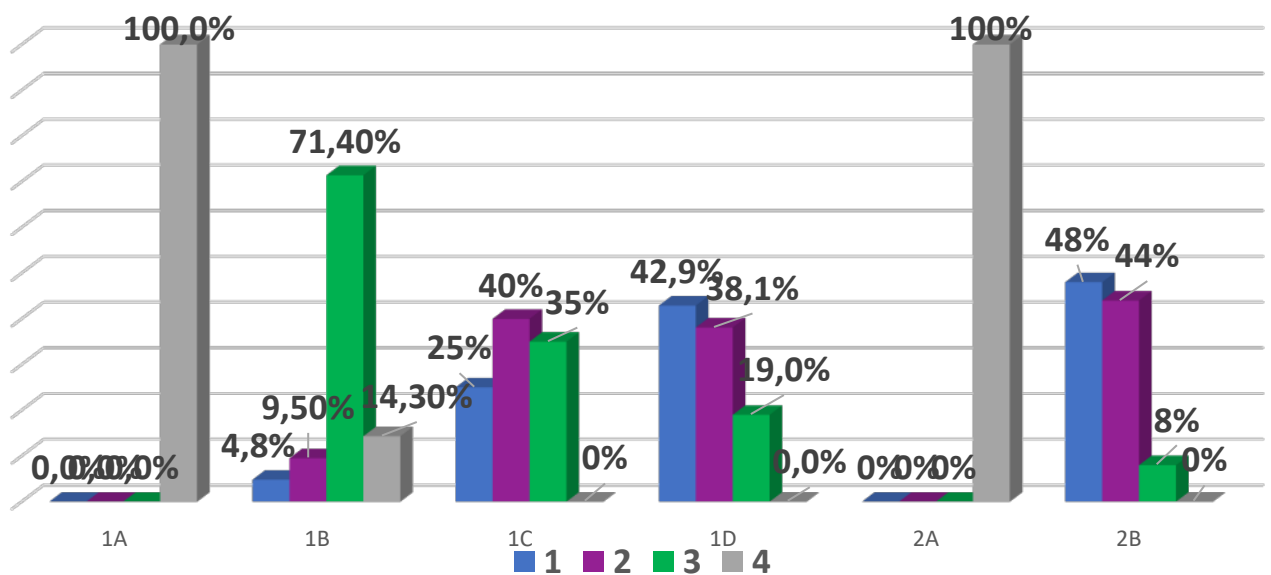


Рисунок 89 – Сравнительная клиническая эффективность через 2 месяца препаратов в основной группе и группе сравнения по шкале PAIS (удовлетворенность по мнению пациентов), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения; 1A – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1B – пациенты основной группы после нативной ГК, 1C – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2A – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2B – пациенты группы сравнения после нативной ГК

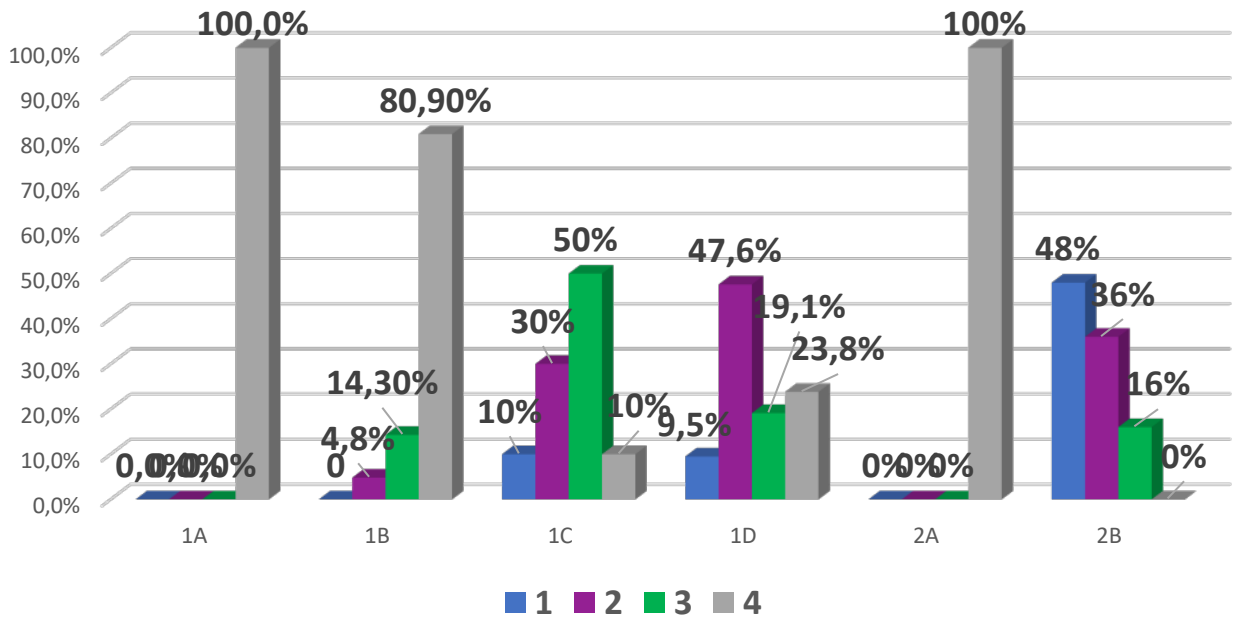


Рисунок 90 – Сравнительная клиническая эффективность через 6 месяцев препаратов в основной группе и группе сравнения по шкале PAIS (удовлетворенность по мнению пациентов), где 1 – выраженное улучшение, 2 – очень хорошее улучшение, 3 – улучшение, 4 – нет изменения; 1А – пациенты основной группы после изотонического раствора NaCl, 1В – пациенты основной группы после нативной ГК, 1С – пациенты основной группы после комплексного препарата ГК, 1D – пациенты основной группы после коллагена, 2А – пациенты группы сравнения после изотонического раствора NaCl, 2В – пациенты группы сравнения после нативной ГК

7.2. Побочные эффекты и осложнения после косметологического и хирургического лечения пациентов с преждевременным старением кожи

В структуре нежелательных явлений у пациентов с преждевременным старением кожи (или высоким риском преждевременного старения кожи) после косметологического и хирургического лечения на первом месте было легкое образование петехий и гематом, с длительным разрешением (до 14-21 дня). При формировании гематом у таких пациентов – применялось активное ведение, с назначением домашних и профессиональных процедур (фото 7). Также пациенты жаловались на длительное восстановление кожи после повреждения и длительную отечность после агрессивных косметологических процедур, нитевого лифтинга и пластической хирургии (Фото 8, 9, 10).



Фото 7 – Пациентка М., 43 года с преждевременным старением кожи, после проведения контурной пластики лица (канюлей): А – фото сразу после процедуры – признаков гематомы нет; Б – через сутки после процедуры, назначено лечение; В – через 7 дней на фоне активного ведения гематомы



Фото 8 – Пациентка А., 28 лет с высоким риском преждевременного старения кожи, через 3 месяца после фракционной лазерной шлифовки (А), с жалобами на отечность, покраснение кожи лица, появление дополнительных рубцов («эффект марли»); Б – через 2 месяца на фоне проводимого лечения по восстановлению регенераторного потенциала кожи



А



Б

Фото 9 – Пациентка И., 35 лет с преждевременным старением кожи: А – через 6 месяцев после блефаропластики нижнего века, с жалобами на выраженную отечность в области нижнего века (с формированием «мешков»), наличие многочисленных сосудов в области проведенной операции, «не эстетичный вид» постоперационного рубца; Б – после проведенного лечения (через 1,5 месяца)



А



Б

Фото 10 – Пациентка О., 47 лет с высоким риском преждевременного старения кожи: А – через 7 месяцев после блефаропластики верхнего и нижнего века, с жалобами на сохраняющуюся отечность, покраснение, гиперпигментацию области верхнего и нижнего века, нарушение заживления постоперационного рубца, с формированием гипертрофического рубца; Б – после проведенного лечения (через 3,5 месяца)

Среди пациентов с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старения были отмечены также жалобы на нарушение рубцевания после пластической хирургии: формирование гипертрофических рубцов, длительный период заживления (до 4-5 лет) (Фото 11-13).



Фото 11 – Пациентка Н., 43 года с преждевременным старением кожи через 2 года после блефаропластики верхнего и нижнего века с жалобами на гипертрофические рубцы



Фото 12 – Пациентка Р., 35 лет, с высоким риском преждевременного старения кожи: А – через 12 месяцев после проведенного Т-образной подтяжки груди; Б – через 4 месяца проводимого лечения



Фото 13 – Пациентка Л., 49 лет с высоким риском преждевременного старения кожи: А – через 8 месяцев после круговой подтяжки лица, с жалобами на покраснение нижней и средней трети лица, нарушение заживления постоперационных рубцов; Б – в динамике лечения (через 3 месяца), после блефаропластики верхнего и нижнего века; В – через 10 месяцев проводимого лечения (рубцы на верхнем и нижнем веке через 7 месяцев)

Также среди пациентов с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старением кожи были отмечены жалобы на контурирование геля ГК или «синеватый» цвет кожи (эффект Тиндаля) после проведения контурной пластики лица (фото 14, 15).



Фото 14 – Пациентка О., 35 лет с высоким риском преждевременного старения кожи, с жалобами на контурирование геля на основе ГК, введенного 12 месяцев назад в области подглазничных борозд

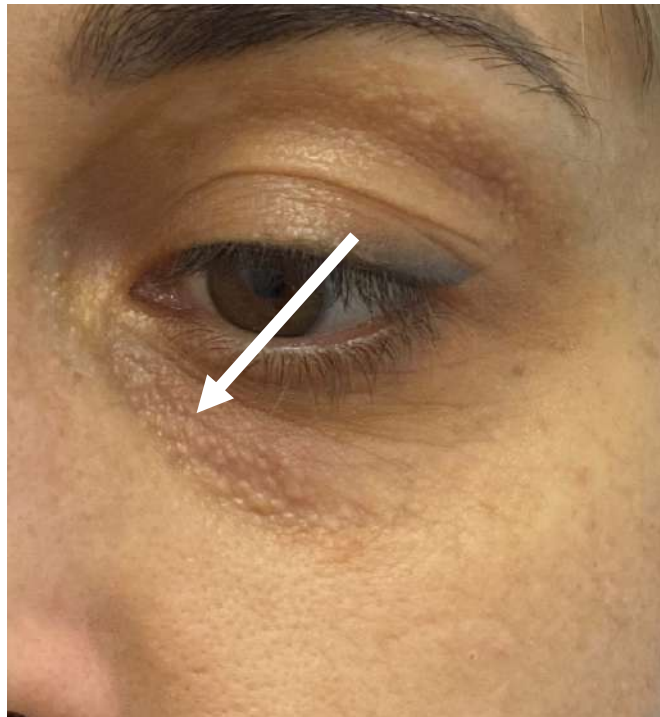


Фото 15 – Пациентка Н., 39 лет с высоким риском преждевременного старения кожи, с жалобами на синеватый оттенок кожи, контурирование геля на основе ГК, введенного 2 года назад в области подглазничных борозд

7.3. Результаты длительного наблюдения за пациентами с высоким риском преждевременного старения кожи

Для длительного наблюдения были отобраны пациентки, посещающие клинику не менее трех лет, в возрасте от 33 до 48 лет. Средний возраст пациенток был $40,2 \pm 4,31$ лет (медиана 41 лет). Пациентки регулярно проводили различные косметологические процедуры, а также в анамнезе у 10 пациенток была выполнена верхняя и/или нижняя блефаропластика, круговая подтяжка лица, Т-образная подтяжка груди, абдоминопластики. Включение в группу наблюдения было на основании наличия 7 и более индикаторов риска преждевременного старения кожи (группа высокого риска преждевременного старения кожи). В группе наблюдения количество индикаторов было от 7 до 14; Ме 9 [7; 12]. Средний возраст начала проведения косметологических был $28,3 \pm 5,6$ года (Ме 29 лет).

В связи с тем, что одной из основных целей эстетического лечения является омоложение, в первую очередь был рассчитан воспринимаемый возраст пациенток (Таблица 64).

Таблица 64 – Разница воспринимаемого возраста у пациентов основной группы и группы наблюдения, лет (Ме [Q1; Q3])

Группы ИМТ	Основная группа	Группа наблюдения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
Общая выборка	4,2 [3,13; 5,56]	-1,8 [-4,2; -0,4]	$p < 0,001$
Пациента с ИМТ до $24,9 \text{ кг/м}^2$	3,69 [2,43; 4,74]	-3,5 [-5,85; -1,3]	$p < 0,001$
Пациенты с ИМТ более 25 кг/м^2	5,12 [4,29; 6,14]	1,4 [0; 1,7]	$p = 0,003$

Пациентки с высоким риском преждевременного старения кожи, регулярно выполняющих косметологические (хирургические) процедуры воспринимались моложе до 9,5 лет, чем был их календарный возраст. Воспринимаемый возраст пациенток с высоким риском преждевременного старения кожи, регулярно

выполняющих косметологические (хирургические) процедуры имел статистически значимую разницу, с воспринимаемым возрастом пациентов без косметологического анамнеза. При этом пациенты, имеющие избыток массы тела, несмотря на проведенное эстетическое лечение выглядели старше календарного возраста (до 3,9 лет).

Среди пациенток в возрасте от 35 до 45 лет был посчитан индекс инволюционных изменений (табл. 65). Индекс инволюционных изменений пациенток с высоким риском преждевременного старения кожи, регулярно проводивших косметологические и хирургические процедуры был статистически значимо ниже ИИИ пациентов, без косметологического анамнеза.

Таблица 65 – Индекс инволюционных изменений у пациентов основной группы и группы наблюдения в возрасте 35-40 лет и 41-45 лет, баллы (Me [Q1; Q3])

Группы	Основная группа	Группа наблюдения	<i>p</i> (Mann-Whitney test)
35-40 лет	30,5 [27; 32,8]	15,5 [14,3; 17,8]	<i>p</i> <0,001
41-45 лет	33,0 [31,0; 36,0]	21 [18; 22,5]	<i>p</i> <0,001

Ряд авторов [367] указывают на необходимость подготовки кожи перед оперативным вмешательством и восстановления регенераторного потенциала после [367]. Таким образом, биоревитализация может проводиться не только для омоложения кожи, но и для подготовки и восстановления кожи при проведении пластической хирургии. В связи с этим у пациентов, имеющих высокий риск преждевременного старения кожи и планирующих пластическую операцию была проведена биоревитализация комплексным препаратом ГК до и после операции. В результате пациенты отмечали достаточно быстрое восстановление кожи после операции и эстетический внешний вид рубца (фото 16).



Фото 16 – Пациентка Л., 49 лет с высоким риском преждевременного старения кожи, с нарушением заживления кожи после круговой подтяжки лица, подтяжки груди, широким атрофическим рубцом после абдоминопластики через 8 месяцев после блефаропластики верхнего и нижнего века

Таким образом адекватное и своевременное назначение косметологических мероприятий пациентам с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старения кожи позволяет снизить выраженность возрастных изменений и воспринимаемый возраст пациентов, а также предотвратить или уменьшить выраженность нежелательных явлений после косметологических и хирургических процедур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с повышением общей продолжительности жизни, длительное поддержание здоровья, в том числе и кожи, становится все более и более актуальным. Люди дольше сохраняют социальную активность, поэтому внешнее состояние кожи, играющее важную роль в межличностном общении, имеет огромную роль. Пациенты все чаще обращаются за эстетической коррекцией инволюционных изменений лица. Количество процедур эстетической коррекции увеличивается с каждым годом, и вместе с этим растет количество нежелательных явлений или осложнений после процедур. К тому же часть пациентов остается неудовлетворенной результатом после эстетических процедур.

Хорошо известно, что старение, в том числе и кожи, генетически запрограммированный, неизбежный процесс, на который влияет огромное количество внешних и внутренних факторов. Понимание патогенетических механизмов старения поможет врачам находить более таргетный, персонализированный подход к ведению пациентов. Классически выделяют хроностарение (биологическое старение) и фотостарение. Хроностарение в основном обусловлено внутренними факторами организма, на фотостарение влияют факторы внешней среды. В настоящее время активно ведется поиск факторов, влияющих на темп старения. Среди возможных факторов активно исследуются различные гены, эпигенетические механизмы, влияющие на раннее старение и долгожительство (с длительным сохранением функциональной активности организма). Также изучается роль различных соматических заболеваний, факторов образа жизни и внешней среды при старении. Целью данного поиска является выявление факторов, влияющих на старение и возможности их редуцирования для снижения влияния на старение.

Выявление факторов, способствующих более раннему старению важно не только для их редуцирования, но и с предиктивной точки зрения. Возможность «предсказать» раннее старение кожи может помочь в выборе эстетических процедур с целью более длительного поддержания функционально активной кожи. В таком случае можно говорить о некотором профилактическом подходе – когда

некоторые эстетические процедуры направлены на поддержание состояния кожи, без значимых нарушений. Однако при таком подходе важно сохранять умеренность и рациональность, с целью максимального сохранения ресурсов собственного организма, избежать явления гиперкоррекции (*overfilling syndrome*), что, к сожалению, не является редкостью в настоящее время.

Исторически первый вариант дифференцированного ведения пациентов складывался на основании классификации И.И. Кольгуненко, учитывающей 5 морфотипов старения лица: усталый, мелкоморщинистый, деформационный, мускульный и смешанный. Исходя из основных проявлений, характерных для того или иного морфотипа – выбирается тактика ведения пациентов. Считается, что наиболее рано возрастные изменения лица появляются при мелкоморщинистом и усталом морфотипе, однако в работе было показано, что раннее (преждевременное) появление признаков старения кожи, может быть, у пациентов с разными морфотипами и тактика ведения пациента зависит не только от морфотипа, но и от темпа старения кожи пациента.

Преждевременное старение кожи – термин, который в настоящее время достаточно часто употребляется. Часть авторов к признакам преждевременного старения кожи относят сухость, гиперпигментацию, наличие телеангиоэктазий, асимметрии в нижней трети лица. Однако сохраняется потребность в конкретизации признаков преждевременного старения и расчета риска преждевременного старения кожи.

Изучение механизмов старения, этиологических факторов, влияющих на темп старения – важный аспект назначения патогенетической антивозрастной терапии инволюционных изменений. Понимание патогенетических и этиологических аспектов инволюционных изменений является теоретической базой для разработки персонализированной эстетической коррекции, что определяет актуальность настоящего исследования.

Терапевтические методы коррекции возрастных изменений лица являются наиболее распространенными по причине низкой травматичности. Из всех методик биоревитализация позволяет проводить омоложение на уровне кожи. В последние

годы появилось множество методик, направленных на укрепление кожи, однако патогенетически именно внутрикожное введение активных ингредиентов воздействует на внутридермальные процессы старения. При этом существует небольшая разница по патогенетическим механизмам воздействия разных препаратов. При внутридермальном введении нативной гиалуроновой кислоты в дерме создаются оптимальные условия для работы фибробластов. При добавлении в препарат, наряду с гиалуроновой кислотой, витаминов, аминокислот, антиоксидантов и других компонентов – повышается их биодоступность для фибробластов и процессы синтеза протекают эффективнее, что важно при снижении транспорта нутриентов в фибробластах.

Патогенетически другой механизм действия у препаратов на основе коллагена: коллаген способен встраиваться на время в состав внеклеточного матрикса кожи, создавая дополнительные места для крепления фибробластов – в результате меняется фенотип фибробластов, с повышением их синтетической и пролиферативной активности. Несмотря на общность показаний (коррекция инволюционных изменений кожи), действие препаратов у разных пациентов может отличаться. Поиск ответов на вопросы, связанные с персонализированной тактикой ведения пациентов с инволюционными изменениями кожи – одна из задач исследования.

Целью исследования стала разработка и научное обоснование комплексного подхода к ведению пациентов с инволюционными изменениями кожи, с учетом клинико-генетических предикторов преждевременного старения кожи. В соответствии с целью в работе решались следующие задачи: в сравнительном аспекте выявление особенностей клинической характеристики кожи, распространенности внешних и внутренних факторов старения у пациентов с разным темпом старения кожи, а также выявление особенностей влияния разных препаратов на клиническое и морфофункциональное состояние кожи у разных пациентов. На основании проведенных исследований разработать персонализированную систему прогнозирования эффективности и безопасности эстетической коррекции лица у женщин с физиологическим и преждевременным

старением кожи лица, с учетом изученных клинико-диагностических и молекулярно-генетических предикторов.

На первом этапе исследования было обследовано 93 женщин 35–45 лет, без косметологических процедур в анамнезе, влияющих на выраженность инволюционных изменений кожи (а также без мезотерапии, биоревитализации и ботулинотерапии в течение последних 12 месяцев).

Всем пациентам проводилось обследование, включающее стандартное физикальное обследование, оценку упругости, эластичности и растяжимости кожи, оценку выраженности старения, с применением фотографических шкал; анализ анамнеза жизни и косметологического анамнеза, клинико-генеалогический анализ родословной, оценку признаков дисплазии соединительной ткани, определение биологического и воспринимаемого возраста, оценку психоэмоционального статуса. Также пациентам была проведена ультразвуковая сонография кожи и гистологическое исследование биоптатов кожи в периаурикулярной области. Статистическая обработка полученных данных, с определением индекса инволюционных изменений, позволила выделить 2 подгруппы пациентов: пациенты с естественным темпом старения и пациенты с преждевременным старением кожи.

Индекс инволюционных изменений – суммарный балл, складывающийся из бальной оценки признаков старения кожи, связанных с изменением тонуса кожи и углублением борозд и складок. Все пациенты с преждевременным старением кожи имели индекс инволюционных изменений от 22 до 39 (для возраста 35–40 лет) и от 24 до 39 (для возраста 41–45 лет), средний воспринимаемый возраст пациентов был выше на 4,2 [3,13; 5,56] лет (пациенты воспринимались старше, чем календарный возраст). Наибольшие изменения кожи были связаны с тонусом (и тургором) кожи, выраженностью носогубной и средне-щечной борозды, подглазничных борозд, грыж нижнего века и избыточной коже верхнего века. Первые возрастные изменения лица появились в возрасте $31,2 \pm 4,87$ лет.

Пациенты с физиологическим старением кожи имели индекс инволюционных изменений от 9 до 15 (для возраста 35–40 лет) и от 9 до 21 (для

возраста 41-45 лет), средний воспринимаемый возраст пациентов был ниже на (-) 1,3 [-2,58; 0,1] лет (пациенты воспринимались моложе или соответственно календарному возрасту). Снижение тонуса кожи встречалось гораздо реже, как и средне-щечная борозда и избыток кожи верхнего века; на первом месте были возрастные изменения носогубной складки, грыжи нижнего века и медиальной части подглазничной борозды (выраженные в меньшей степени, чем у пациентов с преждевременным старением кожи). Первые возрастные изменения лица появились в возрасте $35,0 \pm 3,49$ лет, то есть, в среднем на 4 года старше пациентов с преждевременным старением кожи.

Пациенты группы наблюдения (с преждевременным старением кожи или имеющие высокий риск преждевременного старения кожи, регулярно проводящие косметологические и хирургические вмешательства) имели индекс инволюционных изменений 15,5 [14,3; 17,8] (для возраста 35–40 лет) и 21 [18; 22,5] (для возраста 41-45 лет), средний воспринимаемый возраст пациентов был ниже на (-) 1,8 [-4,2; -0,4] лет (пациенты воспринимались моложе календарного возраста).

По биологическому возрасту у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи статистически значимой разницы получено не было, лишь тенденция к повышению в группе пациентов с физиологическим старением, что вероятнее всего было связано с повышением индекса массы тела в данной группе ($p > 0,05$).

При оценке влияния внешних и внутренних факторов старения, таких как полноценность сна, физическая активность, употребление большого количества легкодоступных углеводов, курение, стресс, недостаток витаминов, подверженность УФ-облучению статистически значимой разницы получено не было. Лишь слабая тенденция к увеличению количества пациентов с неполноценным сном, курением, гиподинамией и употребляющих большое количество углеводов в группе пациентов с преждевременным старением кожи.

При оценке анамнеза было отмечено, что 3 пациента с преждевременным старением кожи имеют наследственную отягощенность (раннее старение) по линии матери. У пациентов с преждевременным старением кожи чаще встречались такие

соматические патологии как: варикозное расширение вен (32,7%, в сравнении с 10,5% у пациентов с физиологическим старением кожи), опущение органов и/или грыжи позвоночника (27,3%, в сравнении с 7,9%), расстройство вегетативной нервной системы (30,9%, отсутствие в группе с физиологическим старением кожи), частые простудные заболевания (20,0%, отсутствие в группе с физиологическим старением кожи) ($p < 0,05$). Также в группе пациентов с преждевременным старением кожи была одна пациентка с пролапсом митрального клапана (пациентка имела тяжелую степень выраженности дисплазии соединительной ткани с внешними и висцеральными проявлениями). Статистически значимой разницы по распространенности аллергических состояний у пациентов с физиологическим и преждевременным старением кожи отмечено не было ($p > 0,05$).

Среди пациентов с преждевременным старением кожи чаще встречались пациенты с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) (72,7%, в сравнении с 18,4% пациентов с физиологическим старением кожи) и отдельными кожными проявлениями ДСТ ($p < 0,001$). Среди кожных проявлений чаще всего была отмечена гиперрастяжимость кожи (76,4%, в сравнении с 5,3%), тонкая кожа, с выраженной венозностью (70,9%, в сравнении с 10,5%), легкоранимая кожа (67,3%, в сравнении с 7,9%), наличие телеангиоэктазий (63,6%, в сравнении с 18,4%). Кроме того, отдельно стоит отметить распространенность гипермобильного синдрома в группе пациентов с преждевременным старением кожи (50,9%, в сравнении с 6,7%) и арахнодактилии (38,2% и отсутствие таких пациентов в группе с физиологическим старением). В группе пациентов с преждевременным старением кожи было отмечено больше пациентов с индексом Варге менее 1,7 (47,3%, в сравнении с 2,6%). Данный индекс показывает дефицит массы тела, учитывая возраст пациента ($p < 0,05$).

Преобладающий морфотип старения в группе пациентов с преждевременным старением кожи был усталый (74,5%), а в группе с физиологическим старением кожи – деформационный (65,8%) ($p < 0,001$). В целом это подтверждает известный ранее факт, что пациенты с деформационным типом стареют медленнее, а с усталым и мелкоморщинистым типом быстрее. Но, в то же время, не исключает

преждевременное старение кожи среди пациентов деформационного типа (в проведенном исследовании таких пациентов было 14,5%) и физиологический темп старения с мелкоморщинистым и усталым морфотипом (34,2%). По типу кожи между пациентами разных групп статистически значимой разницы получено не было ($p > 0,05$).

По данным осмотра в группе пациентов с преждевременным старением кожи, преобладали пациенты с бледным или сероватым оттенком кожи лица, без здорового блеска (83,6%), с жалобами на отечность лица или отечность перiorбитальной области (50,9%). В группе пациентов с физиологическим старением преобладали пациенты с обычным (розовым) цветом кожи и здоровым блеском (81,8%), жалобы на отечность были у 23,7% пациентов ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы по распространенности гиперпигментации отмечено не было. При сравнении распространенности частых аномалий развития, встречающихся при ДСТ – дефициту подбородочной области и приращенной мочке уха, статистически значимой разницы получено не было ($p > 0,05$).

Исследование частоты возможных нежелательных явлений у пациентов выявило повышенный риск таких явлений среди пациентов с преждевременным старением кожи ($p < 0,05$). Так в группе пациентов с преждевременным старением кожи пациенты чаще жаловались на склонность к петехиям (даже без видимой причины) (67,3%, в сравнении с 7,9% в группе пациентов с физиологическим старением), замедленную регенерацию (38,2%, в сравнении с 10,5%), нарушение рубцевания: гипертрофические или широкие рубцы (20,0% пациентов и отсутствие таких пациентов в группе с физиологическим старением).

Также пациенты были осмотрены через 6 месяцев после проведенной биопсии кожи в периаурикулярной области. Нормотрофические, тонкие, полностью зажившие рубцы были отмечены только у 14,30% пациентов с преждевременным старением кожи, в группе с физиологическим старением таких пациентов было 63,60% ($p < 0,05$). Больше всего пациентов (50%) из группы с преждевременным старением кожи имели рубцы на стадии заживления (фаза ремоделирования): красные, плотные рубцы. Распространенность широких рубцов

статистически значимо не отличалась: 35,7% пациентов с преждевременным старением кожи и 27,30% среди пациентов с физиологическим старением кожи.

Подобная тенденция была продемонстрирована в группе наблюдения (где были пациенты с высоким риском преждевременного старения кожи, имеющие анамнезе разнообразные косметологические и хирургические вмешательства). Такие пациенты наиболее часто отмечали жалобы, связанным с легким образованием гематом, с их последующим длительным разрешением; нарушение заживления кожи после хирургических и агрессивных косметологических вмешательствах, а также нарушение рубцевания кожи после хирургических операций.

При анализе косметологического анамнеза было отмечено, что среди пациентов с преждевременным старением кожи, обращавшимся за эстетическими процедурами ранее (30 пациентов), 23,33% пациентов имели нежелательные явления после различных эстетических процедур, среди пациентов с физиологическим старением кожи (15 пациентов) нежелательных явлений отмечено не было ($p < 0,05$).

По данным ультразвуковой сонографии была отмечена тенденция к уменьшению толщины кожи в области средней и нижней трети лица, субментальной области в группе пациентов с преждевременным старением кожи на 5-7% ($p < 0,05$).

При гистологическом исследовании – микроскопии срезов кожи пациентов с физиологическим старением кожи, была отмечена сохранность ее архитектоники. А при гистологическом исследовании срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи был выявлен ряд морфологических изменений. Так было отмечено уменьшение толщины эпидермиса, преимущественно за счет уменьшения количества рядов клеток шиповатого слоя, с повышенной скоростью ороговения (увеличение толщины рогового слоя в 1,3 раза, с его отслойкой). Также была выявлена более выраженная складчатость кожи с увеличением высоты эпидермальных гребней в 1,2 раза (узкие и длинные). В сосочковом слое дермы волокна были более тонкие, с уменьшением межволоконных оптически пустых

промежутков, с более контрастной границей между сосочковым и сетчатым слоем дермы. Плотность клеток была несколько больше, чем в группе пациентов с физиологическим старением кожи.

В сетчатом слое были грубые, деформированные пучки коллагеновых волокон. Снижена площадь межволоконных оптически пустых промежутков. Соотношение структурированного вещества к неструктурированному составило – $1,24 \pm 0,02$, что в 1,7 раз ниже, чем у пациентов с физиологическим старением кожи ($p \leq 0,05$). При проведении поляризационной микроскопии срезов кожи, окрашенных сириусом красным, отмечено статистически значимое уменьшение относительного количества коллагеновых волокон III типа в группе пациентов с преждевременным старением кожи, в сравнении с группой с физиологическим старением кожи (2,14 [0,570, 5,35]%, в сравнении с 9,18 [2,17, 22,0]%).

При оценке психоэмоционального статуса пациентов было отмечено повышение уровня тревоги у пациентов с преждевременным старением кожи. Но более важно, что в группе пациентов с преждевременным старением кожи распространенность субклинической и клинической тревоги была статистически значимо выше (43,6%, в сравнении с 18,4% в группе с физиологическим старением) ($p < 0,05$), а распространенность субклинической и клинической депрессии имела тенденцию к увеличению (18,2%, в сравнении с 7,9%). Также было отмечено, что для пациентов с ДСТ характерно повышение балла по шкале ASI-R (повышение внимания к своей внешности).

На втором этапе всем пациентам было проведено биохимическое исследование с определением уровня сывороточного витамина D, общего белка, свободного гидроксипролина и молекулярно-генетический анализ, с определением носительства однонуклеотидных вариация генов *COL1A1*, *IL6*, *TNFA*, *HTR2A*.

По результатам биохимического исследования выявлена тенденция к снижению сывороточного витамина D, среди пациентов с преждевременным старением кожи на 15% ($p > 0,05$). Из исследования не были исключены пациенты, принимающие витаминные комплексы во время проведения исследования. По

уровню общего белка и гидроксипролина статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

При молекулярно-генетическом анализе статистически значимой разницы в частоте носительства мутаций между двумя группами выявлено не было. Распространенность рецессивных аллелей, гомозиготных рецессивных генотипов генов *COL1A1*, *IL6*, *TNFA*, *HTR2A* в двух группах было сопоставимо. Это подтверждает гипотезу о том, что преждевременное старение кожи представляет собой многофакторную патологию, с множеством звеньев. В обмене коллагенового волокна задействовано множество генов, еще большее количество генов задействовано в обмене компонентов ВКМ. Однако была отмечена статистически достоверная разница в частоте гомозиготных рецессивных аллелей по гену *HTR2A* (rs6313 и rs7997012) у пациентов с субклинической/клинической депрессией ($p < 0,05$). Для проведения этого анализа была выделена группа пациентов с субклинической и клинической депрессией и была найдена частота носительства гомозиготных рецессивных аллелей гена *HTR2A* в этой группе и у остальных пациентов. Стоит отметить, что сочетание двух гомозиготных аллелей по гену *HTR2A* было отмечено только в группе пациентов с субклинической или клинической депрессией. Эти данные подтверждают проведенные ранее исследования о влиянии гомозиготной рецессивной мутаций гена *HTR2A*, отвечающего за серотониновые 2A рецепторы на развитие депрессии. Таким образом данные мутации можно использовать для скрининга пациентов высокого риска нарушения психоэмоционального состояния.

Индекс инволюционных изменений возможно применять только к пациентам женщинам 35–45 лет, без эстетических вмешательств, влияющих на выраженность инволюционных изменений в анамнезе. Для других пациентов были предложены индикаторы преждевременного старения кожи. К таким индикаторам относятся: усталый морфотип старения, наследственная предрасположенность; расстройство вегетативной нервной системы, варикозное расширение вен, склонность к простудным заболеваниям, опущение органов и/или грыжи межпозвоночных дисков; дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов,

арахнодактилия, снижение индекса Варге ниже 1,7; бледная, тусклая кожа, а также тонкая, с повышенной венозностью или вялая, рыхлая кожа, телеангиоэктазии, с жалобами пациентов на отечность, гиперрастяжимость кожи, склонность к петехиями, патологическому рубцеванию, сниженной регенерации. Статистическая обработка полученных данных, с определением суммарного уровня индикаторов в двух группах пациентов, позволила выделить 3 уровня риска преждевременного старения кожи: низкий риск преждевременного старения кожи (0–2 балла), средний риск преждевременного старения кожи (3–6 баллов), высокий риск преждевременного старения кожи (7 и выше баллов). Расчет рисков преждевременного старения кожи важен у пациентов, к которым нельзя применить расчет индекса инволюционных изменений (пациенты, имеющие в анамнезе коррекцию инволюционных изменений кожи с помощью контурной пластики лица, нитевого лифтинга, пластической хирургии).

На третьем этапе исследования было проведено слепое сравнительное, рандомизированное, контролируемое исследование эффективности применения биоревитализантов. На котором была оценена эффективность препарата на основе нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи, в сравнении с эффективностью у пациентов с физиологическим старением кожи. Далее у пациентов с преждевременным старением кожи был выявлен препарат с наибольшей клинической эффективностью для коррекции инволюционных изменений кожи.

Для изучения эффективности применения внутридермальных инъекционных препаратов под наблюдением было 127 женщин 35–45 лет: некоторые пациенты были повторно включены в исследование с другим препаратом (по истечению 6 месяцев после изотонического раствора NaCl и 12 месяцев после препаратов). Среди них: 45 пациентов с физиологическим старением кожи и 82 пациента с преждевременным старением кожи. Для проведения исследования были выделены 6 подгрупп пациентов: подгруппа 1А – 20 женщин с преждевременным старением кожи, с внутридермальным введением изотонического раствора NaCl; подгруппа 1В – 21 женщина с преждевременным старением кожи, с внутридермальным

введением нативной ГК 1,8% (Hyon 1,8%); подгруппа 1С – 20 женщин с преждевременным старением кожи, с внутридермальным введением комплексного препарата с ГК, аминокислотами, витаминами, антиоксидантами и минералами (Teosyal Redensity 1); подгруппа 1D – 21 женщина с преждевременным старением кожи, с внутридермальным введением коллагена (Коллост 7%); подгруппа 2А – 20 женщин с физиологическим старением кожи, с внутридермальным введением изотонического раствора NaCl; подгруппа 2В – 25 женщин с физиологическим старением кожи, с внутридермальным введением нативной ГК 1,8% (Hyon 1,8%). Распределение по полу, возрасту, типу кожи было равномерным, поэтому группы сопоставимы по основным параметрам, что определяет объективность оценки эффективности разработанных методов, а изучение влияния характеристик кожи при разном темпе старения является основанием для разработки подходов персонализированной коррекции возрастных изменений.

Для объективизации оценки эффективности проводимого лечения были использованы валидированные и не валидированные шкалы: Patient Aesthetic Improvement Scale (PAIS) – для пациента и Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) – для врача; шкала-анкета изменения состояния кожи (по мнению пациента), разработанная авторами, фотодокументирование. Для оценки клинического результата была добавлена не валидированная шкала по причине затруднения для некоторых пациентов оценить результат от биоревитализации одной оценкой по шкале PAIS, особенно сложно это было для пациентов, которые не имели косметологического анамнеза. Разработанная шкала, предлагала пациентам оценить изменения по таким параметрам как: цвет, сияние, увлажненность, мягкость текстуры, расширенные поры, тонус кожи, мелкие морщины. Пациенты отмечали подходящий им вариант: нет изменения, изменения заметны или выраженные изменения, затем эти ответы переводились в баллы для последующей статистической обработки. Такая шкала вызывала гораздо меньше затруднений у пациентов и таким образом способствовала повышению их комплаентности. Также пациенты заполняли анкеты по оценке психоэмоционального состояния (до и после курса процедур): госпитальная шкала

тревоги и депрессии (HADS) и опросники по методике исследования образа тела – опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела (SIBID) и опросник представлений о внешности (ASI-R).

При исследовании использовались специальные методы исследования: ультразвуковая сонография с определением толщины кожи до и после курса процедур, гистологическое исследование и электронная микроскопия. Ультразвуковое исследование толщины кожи, для достоверности результатов было проведено в 6 точках изменения: в области средней и нижней трети лица справа и слева (где проводилось инъектирование препаратов) и в субментальной области (где инъекции не проводились). Точки в субментальной области были выбраны для контроля достоверности результатов. Биопсия кожи для гистологического исследования и электронной микроскопии проводилась пациентам, не имеющих указаний на гипертрофические рубцы в анамнезе, в периаурикулярной области, где также предварительно были проведены внутридермальные инъекции препаратов. При оценке клинической и морфологической эффективности внутридермального введения препаратов достоверность оценивалась по результатам сравнения с показателями в подгруппах после изотонического раствора NaCl.

Пациенты подгрупп после изотонического раствора NaCl при анкетировании отметили эффективность применения в 80% случаев (среди пациентов с преждевременным старением кожи) и в 70% случаев (среди пациентов с физиологическим старением кожи), средний балл улучшений ни по шкале PAIS, ни по шкале оценки изменений кожи не превышали 1 балл, эти показатели были взяты для последующего контроля эффективности препаратов. По шкале GAIS, по результатам оценки фотографий до и после, по данным ультразвуковой сонографии и по результатам гистологического исследования статистически значимой разницы до и после применения изотонического раствора NaCl отмечено не было.

Клинический и морфологический результат применения нативной ГК в группе пациентов с преждевременным старением кожи был сравним с результатом, полученным в подгруппах пациентов после изотонического раствора NaCl. Тогда как в подгруппе с физиологическим старением кожи был получен высокий

клинический и морфологический результат, статистически значимо выше, чем в группе пациентов с преждевременным старением после нативной ГК и подгруппах после изотонического раствора NaCl ($p < 0,05$).

В целом удовлетворенность пациентами с преждевременным старением кожи результатами после применения нативной ГК (подгруппа 1В) была низкой: только 1 пациент (4,8%) поставил высший балл, большинство (61,9%) отметили небольшое улучшение, что сравнимо с результатами пациентов после применения изотонического раствора NaCl. У пациентов с физиологическим старением после нативной ГК удовлетворенность пациентов была статистически значимо выше, чем у пациентов с преждевременным старением кожи после нативной ГК – 48% пациентов отметили высший балл и ни одного пациента не отметили, что изменений не было.

Подобные результаты были получены по шкале GAIS (по оценке врача): у 28,6% пациентов с преждевременным старением кожи после нативной ГК было отмечено невыраженное улучшение и у 71,4% изменений отмечено не было. У пациентов с физиологическим старением кожи после нативной ГК был отмечен оптимальный результат (не требующий коррекции) у 80% пациентов.

По большинству параметров самооценки изменения кожи у пациентов с преждевременным старением кожи после нативной ГК высшую оценку результату поставило статистически значимо меньшее количество пациентов, чем в группе пациентов с физиологическим старением кожи ($p < 0,05$). По изменению цвета кожи – высшая оценка результата была у 4,8% пациентов с преждевременным старением кожи (в сравнении с 48% пациентами с физиологическим старением), по изменению сияния кожи – 9,5% пациентов (в сравнении с 28% пациентами соответственно), по сужению расширенных пор – 0 пациентов (в сравнении с 20% пациентами соответственно), по изменению тонуса кожи – 4,8% пациентов (в сравнении с 40%), по коррекции мелких морщин – 4,8% (в сравнении с 36%). По параметру повышения мягкости (приятности текстуры) кожи была получена статистически значимо более высокая оценка эффективности нативной ГК у пациентов с преждевременным старением кожи в сравнении с пациентами после

изотонического раствора NaCl ($p < 0,05$), но ниже эффективности у пациентов с физиологическим старением кожи – 23,8% пациентов (52% пациентов). Подобная тенденция была и по параметру увлажненности кожи – 23,8% пациентов (64% пациентов).

По результатам ультразвуковой сонографии толщина кожи у пациентов с преждевременным старением кожи после нативной ГК в области средней трети лица увеличивалась на 2,38 [-2,56; 7,14]%, в нижней трети на 2,94 [-3,23; 6,9]%, ($p > 0,05$). Толщина кожи у пациентов с физиологическим старением кожи после нативной ГК в области средней трети лица увеличивалась на 40 [35,5; 48,7]%, в нижней трети на 36,7 [33,3; 43,3]%. Толщина кожи в субментальной области во всех подгруппах статистически значимо не менялась.

При гистологическом исследовании срезов кожи пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК картина морфологических изменений была не выраженная. Было отмечено статистически не значимое увеличение толщины эпидермиса (без изменения толщины рогового слоя), снижение высоты эпидермальных гребней до 82,2 [82,2; 89,1] мкм. В сосочковом слое было отмечено двукратное увеличение соотношения неструктурного вещества к структурному. При проведении поляризационной микроскопии было отмечено статистически не значимое увеличение относительного количества коллагеновых волокон III типа (до 4,57 [1,43; 6,2]%) ($p > 0,05$).

В микропрепаратах среза кожи в группе пациентов с физиологическим старением кожи в после введения нативной ГК 1,8%, наблюдались выраженные структурные изменения: увеличение толщины эпидермиса (преимущественно за счет шиповатого слоя), снижение скорости ороговения эпидермиса, увеличение ширины и снижение глубины эпидермальных гребней. В дерме было отмечено увеличение толщины сосочкового слоя в 1,3 раза (до 34260 [32960; 39990] мкм²). Граница между сосочковым и сетчатым слоем была плавной. Плотность клеточных элементов была повышена. Пучки коллагеновых волокон в сетчатом слое были крупные, межволоконные оптически пустые промежутки были расширены. При

проведении поляризационной микроскопии было отмечено статистически не значимое повышение относительного количества коллагеновых волокон III типа до (13,3 [10,5; 20,3]%).

При оценке клинической эффективности применения биоревитализации у пациентов с преждевременным старением кожи высокую эффективность показал препарат на основе коллагена и комплексный препарат на основе ГК. В целом удовлетворенность пациентами с преждевременным старением кожи результатами после применения препарата коллагена была выше: 42,9% пациентов поставили высший балл по шкале PAIS и только 25% пациентов с такой же оценкой после применения комплексного препарата на основе ГК ($p>0,05$). По шкале GAIS статистически значимой разницы отмечено не было: у 66,7% пациентов высшая оценка после применения препарата на основе коллагена и у 60% пациентов после применения комплексного препарата на основе ГК ($p>0,05$).

По большинству параметров самооценки изменения кожи чаще высший балл был отмечен после применения препарата коллагена: по изменению цвета кожи – 40% пациентов после коллагена (в сравнении с 35% после комплексного препарата ГК), по изменению сияния кожи – 42,1% (в сравнении с 35%), по сужению расширенных пор – 41,2% (в сравнении с 20%), по изменению тонуса кожи – 52,4% (в сравнении с 35%), по коррекции мелких морщин – 45% (в сравнении с 30%). По параметру повышения мягкости (приятности текстуры) кожи оценка эффективности была сравнимой – 52,4% (в сравнении с 50%), а по параметру увлажненности кожи больше пациентов с высшим баллом было после применения комплексного препарата на основе ГК – 60% пациентов комплексного препарата ГК и 50% пациентов после коллагена.

По данным ультразвуковой сонографии толщина кожи у пациентов с преждевременным старением после комплексного препарата ГК в области средней трети лица увеличилась на 40 [33,1; 53,3] %, в нижней трети на 38,9 [32,1; 53,4] %, что статистически значимо было выше чем у пациентов с преждевременным старением кожи после нативной ГК и у пациентов после изотонического раствора NaCl ($p<0,05$).

Толщина кожи у пациентов с преждевременным старением после препарата коллагена в области средней трети лица увеличилась на 32,6 [27,5; 51,4] %, в нижней трети на 37,9 [28,1; 50,0] %, что статистически значимо было выше чем у пациентов с преждевременным старением кожи после нативной ГК и у пациентов после изотонического раствора NaCl ($p < 0,05$). Толщина кожи в субментальной области во всех подгруппах статистически значимо не менялась ($p > 0,05$).

Статистически значимой разницы в изменении толщины кожи у пациентов с преждевременным старением кожи после комплексного препарата ГК и препарата коллагена отмечено не было ($p > 0,05$).

При гистологическом исследовании срезов кожи пациентов после применения комплексного препарата на основе ГК и коллагена была отмечена ярко выраженная динамика морфологических изменений.

У пациентов с преждевременным старением кожи после комплексного препарата на основе ГК было отмечено увеличение толщины эпидермиса (преимущественно за счет рядов клеток шиповатого слоя), снижение скорости ороговения эпидермиса в 1,4 раза для комплексного препарата на основе ГК. Также было отмечено уменьшение глубины эпидермальных гребней (до 81,0 [66,8; 98,6] мкм, повышение плотности клеток во всех слоях кожи (в дерме было преобладание клеток фибробластического дифферона) ($p < 0,05$).

Переход от сосочкового слоя к сетчатому был более сглажен после применения комплексного препарата на основе ГК. В сетчатом слое дермы хорошо визуализировался волокнистый компонент. В сетчатом слое межволоконные оптически пустые промежутки были расширены, в поле зрения было отмечено большое количество тонких новообразованных волокон. Статистически значимое увеличение площади сетчатого слоя у пациентов с преждевременным старением кожи после комплексного препарата ГК было до 77023 [72034; 81839] мкм² ($p < 0,05$). При поляризационной микроскопии было отмечено статистически значимое увеличение относительного количества коллагеновых волокон III типа до 7,99 [2,56; 14,5] % ($p < 0,05$).

У пациентов с преждевременным старением кожи после применения препарата коллагена было отмечено увеличение толщины эпидермиса (преимущественно за счет рядов клеток шиповатого слоя), снижение скорости ороговения эпидермиса в 1,3 раза. Также было отмечено уменьшение глубины эпидермальных гребней до 77,8 [64,6; 81,5] мкм, повышение плотности клеток во всех слоях кожи (в дерме было преобладание клеток фибробластического дифферона).

В сетчатом слое дермы хорошо визуализировался волокнистый компонент. Между толстыми пучками коллагеновых волокон сетчатого слоя визуализировались тонкие единичные коллагеновые волокна. Статистически значимое увеличение площади сетчатого слоя у пациентов с преждевременным старением кожи после препарата коллагена было до 72910 [72034; 81839] мкм² ($p < 0,05$). Также было отмечено увеличение коллагеновых волокон, с определенной структурностью, расположенных, в непосредственной близости к волосяным фолликулам и сальным железам. При поляризационной микроскопии было отмечено статистически значимое увеличение относительного количества коллагеновых волокон III типа до 14,2 [3,56; 22,6] %, что может свидетельствовать о большей активизации неоколлагенеза ($p < 0,05$).

При оценке результатов клинической эффективности через 2 и 6 месяцев было отмечено, что удовлетворенность пациентов с преждевременным старением кожи после применения нативной ГК (подгруппа 1B) через 2 и 6 месяцев была статистически значимо ниже, удовлетворенности пациентов с физиологическим старением кожи после ГК (подгруппа 2B) ($p < 0,001$), но при этом статистически значимо выше удовлетворенности пациентов после изотонического раствора NaCl (подгруппа 1A) ($p < 0,001$). У пациентов с преждевременным старением кожи через 2 и 6 месяцев статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения препарата коллагена (подгруппа 1D), в сравнении с нативной ГК ($p < 0,001$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$). Также у пациентов с преждевременным старением кожи статистически значимо высокая удовлетворенность пациентов была после применения комплексного препарата на

основе ГК (подгруппа 1С), в сравнении с нативной ГК ($p < 0,001$) и изотоническим раствором NaCl ($p < 0,001$).

При оценке психоэмоционального статуса пациентов до и после процедур эстетического лечения статистически значимой разницы получено не было. Однако в ходе исследования были отмечены пациенты, занижающие оценку результата по шкале PAIS. При видимых результатах в фотодокументировании, при высокой оценке врачом по шкале GAIS, при значимых изменениях по данным ультразвуковой сонографии и результатам гистологического исследования они ставили лишь небольшое улучшения. На основании разницы между оценками PAIS и GAIS были выделены 2 группы пациентов: пациенты, не занижающие оценку (когда оценка совпадала или оценка пациента была выше оценки врача) и пациенты, занижающие оценку (где оценка пациента была ниже оценки врача).

Пациенты занижающие оценки имели статистически значимо выше уровень тревоги и депрессии, более того 59,2%, занижающих оценку находились в состоянии субклинической и клинической тревоги ($p < 0,05$). Таким образом, было показано, что пациенты с преждевременным старением кожи, которые имеют более высокий балл по шкале тревоги и депрессии (в сравнении с пациентами с физиологическим старением кожи), нуждаются в особом и более тщательном обследовании перед проведением эстетического лечения. Такие пациенты, наряду с более низкой клинической эффективностью некоторых препаратов, могут занижать оценку полученных результатов.

Анализ полученных нами результатов позволил разработать систему персонализированного подхода к ведению пациентов с инволюционными изменениями кожи (Рисунок 91).



А



В

Рисунок 91 – Система персонализированного подхода к ведению пациентов с инволюционными изменениями кожи: А – для пациентов, не имеющих в анамнезе косметологические процедуры, влияющие на инволюционные изменения лица; В – для пациентов, имеющих в анамнезе косметологические процедуры, влияющие на инволюционные изменения лица

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

I. Основная группа: пациенты с преждевременным старением кожи

Пример 1. Пациентка Н., 41 год, в косметологическом анамнезе: мезотерапия, плазмолифтинг более года назад. После проведения 2 процедуры плазмолифтинга была отмечена аутоиммунная реакция.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи. I83 Варикозное расширение вен.

Индекс инволюционных изменений – 36 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 45,32 года.

Степень старения (по биологическому возрасту) – 0,453; 0,416.

Из предикторов преждевременного старения: усталый морфотип старения, варикозное расширение вен, бледная, тусклая кожа, гиперрастяжимость кожи, склонность к петехиям, нарушение рубцевания (по типу широких рубцов), снижение регенерации.

В лабораторных показателях: общий белок 65,7 г/л, витамин D – 24,68 нг/мл. Результат генотипирования: rs1800012 (*COL1A1*) – T;T*, rs1107946 (*COL1A1*) – C;A, rs18079 (*IL6*) – C;G, rs1800629 (*TNFA*) – A;A, rs6313 (*HTR2A*) – C;T, rs7997012 (*HTR2A*) – A;A.

* - отмечены минорные (мутантные) аллели

Проведен курс биоревитализации с нативной ГК 1,8% (Hyon 1,8%) (подгруппа 1B).

Результат эстетического лечения:

Оценка пациентом по шкале PAIS 2 (очень хорошее улучшение), оценка врачом по шкале GAIS 3 (улучшение) (фото 17А, Б). По данным ультразвуковой сонографии значительной динамики увеличения толщины кожи отмечено не было (Таблица 66). При оценке психоэмоционального статуса значимых изменений отмечено не было (Таблица 67).



Фото 17 – Пациентка Н. 41 год до (А) и после (В) проведения курса биоревитализации с нативной ГК

Таблица 66 – Результаты измерения толщины кожи до и после применения препарата нативной ГК 1,8% по данным ультразвукового сканирования, в мм.

Область изменения	Слева, до	Слева, после	Справа, до	Справа, после
Средняя треть лица	2,2	2,3	2,0	2,2
Нижняя треть лица	2,0	2,1	2,3	2,0
Субментальная область	1,5	1,6	1,6	1,7

Таблица 67 – Оценка психоэмоционального статуса

Шкала	До	После	Норма
HADS тревога	5	7	До 7 баллов
HADS депрессия	2	3	До 7 баллов
SIBID	0,95	1,55	1,80±0,9
ASI-R	3,3	2,95	3,53±0,62

Пример 2. Пациентка М., 42 года, в косметологическом анамнезе: мезотерапия, биоревитализация, поверхностные химические пилинги, ботулинотерапия более года назад. Отмечает малую продолжительность эффекта после всех проведенных процедур.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи. M35.8 Другие уточненные системные поражения соединительной ткани соединительной ткани. M51 поражение межпозвоночных дисков других отделов. I83 Варикозное расширение вен.

Индекс инволюционных изменений – 38 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 49,9 года.

Степень старения (по биологическому возрасту) – 0,905; 0,922.

Из предикторов преждевременного старения: Грыжи межпозвоночных дисков, варикозное расширение вен, бледная, тусклая кожа, тонкая кожа с повышенной венозностью, телеангиоэктазии на лице, ДСТ, гипермобильный суставной синдром, индекс Варге менее 1,7, арахнодактилия, гиперрастяжимость кожи, склонность к петехиям, нарушение рубцевания (по типу широких рубцов), снижение регенерации.

В лабораторных показателях: общий белок 68 г/л, витамин D – 39,15 нг/мл (на фоне приема витамина D). Результат генотипирования: rs1800012 (*COL1A1*) – G;G, rs1107946 (*COL1A1*) – C;A, rs18079 (*IL6*) – C;G, rs1800629 (*TNFA*) – G;G, rs6313 (*HTR2A*) – C;T, rs7997012 (*HTR2A*) – G;G.

Проведен курс биоревитализации с комплексным препаратом ГК (Teosyal Redensity 1) (подгруппа 1С).

Результат эстетического лечения:

Оценка пациентом по шкале PAIS 3 (улучшение), оценка врачом по шкале GAIS 1 (выраженное улучшение) (фото 18). По данным ультразвуковой сонографии была отмечена значительная динамика увеличения толщины кожи (Таблица 68). При оценке психоэмоционального статуса отмечена субклиническая тревога и депрессия, значимых изменений после проведенного лечения отмечено не было (Таблица 69).



Фото 18 – Пациентка М. 42 года до (А) и после (В) проведения курса биоревитализации с комплексным препаратом ГК

Таблица 68 – Результаты измерения толщины кожи до и после применения комплексного препарата на основе ГК по данным ультразвукового сканирования, в мм

Область изменения	Слева, до	Слева, после	Справа, до	Справа, после
Средняя треть лица	1,9	2,5	1,6	2,4
Нижняя треть лица	1,3	1,9	1,3	2,4
Субментальная область	1,2	1,1	1,2	1,2

Таблица 69 – Оценка психоэмоционального статуса

Шкала	До	После	Норма
HADS тревога	10	11	До 7 баллов
HADS депрессия	8	6	До 7 баллов
SIBID	1,85	0,85	1,80±0,9
ASI-R	3,5	2,9	3,53±0,62

Пример 3. Пациентка Л., 39 лет, без косметологического анамнеза.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи.

Индекс инволюционных изменений – 28 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 48,81 год.

Степень старения (по биологическому возрасту) – 1,17; 1,23.

Из предикторов преждевременного старения: расстройство вегетативной нервной системы, варикозное расширение вен, бледная, тусклая кожа, телеангиоэктазии на лице, склонность к петехиям.

В лабораторных показателях: общий белок 67 г/л, витамин D – 24,99 нг/мл. Результат генотипирования: rs1800012 (*COL1A1*) – G;T, rs1107946 (*COL1A1*) – C;C, rs18079 (*IL6*) – G;G, rs1800629 (*TNFA*) – G;G, rs6313 (*HTR2A*) – C;T, rs7997012 (*HTR2A*) – G;G.

Проведен курс биоревитализации с коллагеном (Коллост 7%) (подгруппа 1D).

Результат эстетического лечения:

Оценка пациентом по шкале PAIS 2 (очень хорошее улучшение), оценка врачом по шкале GAIS 2 (очень хорошее улучшение) (фото 19). По данным ультразвуковой сонографии была отмечена значительная динамика увеличения толщины кожи (Таблица 70). При оценке психоэмоционального статуса отмечена субклиническая тревога и депрессия, значимых изменений после проведенного лечения отмечено не было (Таблица 71).



Фото 19 – Пациентка Л., 39 лет до (А) и после (В) проведения курса препаратом на основе коллагена

Таблица 70 – Результаты измерения толщины кожи до и после курса препарата на основе коллагена по данным ультразвукового сканирования, в мм

Область изменения	Слева, до	Слева, после	Справа, до	Справа, после
Средняя треть лица	1,8	2,3	1,8	2,3
Нижняя треть лица	1,3	1,6	1,4	1,7
Субментальная область	1,3	1,3	1,3	1,2

Таблица 71 – Оценка психоэмоционального статуса

Шкала	До	После	Норма
HADS тревога	12	10	До 7 баллов
HADS депрессия	5	9	До 7 баллов
SIBID	1,55	1,95	1,80±0,9
ASI-R	2,55	2,6	3,53±0,62

II. Группа сравнения: пациенты с физиологическим старением кожи

Пример 4. Пациентка А., 39 год, без косметологического анамнеза.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи.

Индекс инволюционных изменений – 9 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 35,35 года.

Степень старения (по биологическому возрасту) – 0,85; 0,94.

Из предикторов преждевременного старения: телеангиоэктазии на лице.

В лабораторных показателях: общий белок 66,7 г/л, витамин D – 24,1 нг/мл.

Результат генотипирования: rs1800012 (*COL1A1*) – G;G, rs1107946 (*COL1A1*) – C;C, rs18079 (*IL6*) – C;G, rs1800629 (*TNFA*) – G;G, rs6313 (*HTR2A*) – C;C, rs7997012 (*HTR2A*) – G;G.

Проведен курс биоревитализации с нативной ГК 1,8% (Hyon 1,8%) (подгруппа 2B).

Результат эстетического лечения:

Оценка пациентом по шкале PAIS 1 (выраженное улучшение), оценка врачом по шкале GAIS 1 (выраженное улучшение) (фото 20). По данным ультразвуковой сонографии была отмечена значительная динамика увеличения толщины кожи (Таблица 72). При оценке психоэмоционального статуса значимых изменений отмечено не было (Таблица 73).



Фото 20 – Пациентка Н. 41 год до (А) и после (В) проведения курса биоревитализации с нативной ГК

Таблица 72 – Результаты измерения толщины кожи до и после курса биоревитализации с препаратом нативной ГК 1,8% по данным ультразвукового сканирования, в мм

Область изменения	Слева, до	Слева, после	Справа, до	Справа, после
Средняя треть лица	2,3	3,2	2,2	3,2
Нижняя треть лица	1,5	2,1	1,5	2,3
Субментальная область	1,4	1,2	1,3	1,2

Таблица 73 – Оценка психоэмоционального статуса

Шкала	До	После	Норма
HADS тревога	2	1	До 7 баллов
HADS депрессия	2	0	До 7 баллов
SIBID	0,35	0,25	1,80±0,9
ASI-R	2,1	2,2	3,53±0,62

III. Группа наблюдения

Пример 1: Пациентка М., 45 лет, с преждевременным старением кожи. В косметологическом анамнезе: мезотерапия, биоревитализация, поверхностные химические пилинги, ботулинотерапия, контурная пластика (восстановление объемов верхней, средней и нижней трети лица).

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи. M35.8 Другие уточненные системные поражения соединительной ткани соединительной ткани. M51 поражение межпозвоночных дисков других отделов. I83 Варикозное расширение вен.

Предикторы преждевременного старения кожи: 14.

2020 год (42 года) (фото 21А):

Индекс инволюционных изменений – 38 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 49,9 года (+ 7,9 лет).

2023 год (45 лет) (фото 21Б):

Индекс инволюционных изменений – 22 балла.

Средний воспринимаемый возраст – 43,2 года (-1,8 лет).



А Фото 21 – Пациентка М. с преждевременным старением кожи: А – 42 года (2020 год); В – 45 лет (2023 год)

Пример 2: Пациентка Д., 39 лет, с преждевременным старением кожи. В косметологическом анамнезе: биоревитализация, ботулинотерапия, армирование препаратом на основе ретикулированного коллагена средней и нижней трети лица, заполнение подглазничных борозд.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи. I83 Варикозное расширение вен.

Предикторы преждевременного старения кожи: 7.

2020 год (35 года) (фото 22А):

Индекс инволюционных изменений – 33 балла.

Средний воспринимаемый возраст – 38,86 года (+ 3,86 лет).

2023 год (38 лет) (фото 22Б):

Индекс инволюционных изменений – 18 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 37,7 года (-0,3 лет).



А В
Фото 22 – Пациентка Д. с преждевременным старением кожи: А – 35 лет (2020 год); В – 38 лет (2023 год)

Пример 3: Пациентка Н., 42 года, с высоким риском преждевременного старения кожи. В косметологическом анамнезе: растворение геля ГК в области подглазничных борозд, биоревитализация, ботулинотерапия, контурная пластика

губ, армирование препаратом на основе ретикулированного коллагена средней и нижней трети лица, заполнение подглазничных борозд, носогубных складок.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи. M35.8 Другие уточненные системные поражения соединительной ткани соединительной ткани. I83 Варикозное расширение вен.

Предикторы преждевременного старения кожи: 12.

2020 год (39 лет) (фото 23):

Индекс инволюционных изменений – 39 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 43,32 года (+ 4,32 лет).

2023 год (42 года) (фото 24):

Индекс инволюционных изменений – 21 балл.

Средний воспринимаемый возраст – 39,9 года (-2,1 лет).



Фото 23 – Пациентка Н., 39 лет, с высоким риском преждевременного старения кожи: в области подглазничных борозд контурирование ранее введенного геля ГК, с синеватым оттенком кожи (2020 год)



Фото 24 – Пациентка Н., 42 года, с высоким риском преждевременного старения кожи (2023 год)

Пример 4: Пациентка В., 42 года, с высоким риском преждевременного старения кожи. Находится под регулярным наблюдением в течение 7 лет. В косметологическом анамнезе: биоревитализация, ботулинотерапия, контурная пластика губ, носогубных складок, восстановление объемов средней и нижней трети лица препаратами на основе ГК, нитевой лифтинг, блефаропластика верхних век. Перед оперативным вмешательством и после него, с целью улучшения заживления была выполнена биоревитализация кожи комплексным препаратом с ГК в планируемой операционной области.

Диагноз: L57.4 Старческая вялость (атрофия) кожи. M35.8 Другие уточненные системные поражения соединительной ткани соединительной ткани. I83 Варикозное расширение вен. N28.8 Другие уточненные болезни почек и мочеточника (нефроптоз).

Предикторы преждевременного старения кожи: 12.
2023 год (42 года) (фото 25):

Индекс инволюционных изменений – 15 баллов.

Средний воспринимаемый возраст – 35,6 лет (- 6,4 года).



Фото 25 – Пациентка В., 42 года с высоким риском преждевременного старения кожи, через 6 месяцев после блефаропластики верхнего века

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного анализа возрастных изменений кожи разработан индекс инволюционных изменений кожи, который может быть использован для диагностики преждевременного старения кожи женщин в возрасте 35–45 лет и составляет у пациенток с преждевременным типом старения кожи (основная группа) от 22 до 39 баллов (30,5 [27; 32,8] для женщин 35-40 лет и 33,0 [31,0; 36,0] для женщин 41-45 лет) и у женщин с физиологическим типом старения кожи (группа сравнения) от 9 до 21 балла (12,0 [11,3; 14,5] для женщин 35-40 лет и 17,5 [12,5; 19,0] для женщин 41-45 лет); разница между группами основной и сравнения статистически значима ($p < 0,001$).

2. Установлены предикторы преждевременного старения, на основании комплексного анализа перечисленных предикторов выделены группы риска преждевременного старения кожи: низкий риск – наличие у пациента до 2 индикаторов, риск средней степени - 3-6 индикаторов и высокий риск - 7 и более индикаторов, что может применяться у пациентов с косметологическими и хирургическими вмешательствами в анамнезе, способными повлиять на индекс инволюционных изменений кожи.

3. В результате проведенных исследований выявлены особенности морфологии кожи у лиц с преждевременным типом старения кожи: уменьшение толщины эпидермиса, при увеличении толщины рогового слоя в 1,4 раза; увеличение высоты эпидермальных гребней в 1,2 раза, уменьшение межволоконных оптически пустых промежутков в дерме, наличие грубых, деформированных пучков коллагеновых волокон в сетчатом слое кожи, снижении относительного количества коллагеновых волокон III типа (2,14 [0,570, 5,35]%, по сравнению с 9,18 [2,17, 22,0]% у пациентов с физиологическим старением кожи). Пациенты с преждевременным старением кожи имеют более высокий риск развития нежелательных явлений после проведения биопсии кожи и агрессивных эстетических процедур: склонность к появлению петехий (67,3% пациентов против 7,9%), снижение процессов регенерации и нарушений заживления раны (у 38,2% пациентов против 15,8%), в

том числе через 6 месяцев после проведения биопсии (85,7% пациентов против 36,4%).

4. Установлено, что у пациенток с преждевременным старением кожи более часто наблюдается субклиническая тревога в сравнении с пациентками с физиологическим старением кожи (43,6% против 18,4%; $p < 0,05$). Отмечено, что пациентки, занижающие оценку клинической эффективности эстетических процедур, имеют более высокий уровень тревоги (по шкале HADS: 8 [6,75; 9]) и депрессии (по шкале HADS: 6 [3; 8]) в сравнении с пациентками, удовлетворенными эффективностью эстетических процедур (соответственно, 5 [3; 8] и 4 [1; 5]). Разница между пациентками, удовлетворенными результатами эстетических процедур и занижающими их результат, статистически значима ($p < 0,05$).

5. Отмечена статистически достоверная разница в частоте носительства гомозитных рецессивных аллелей в гене *HTR2A* по двум однонуклеотидным вариациям генов (rs6313 и rs7997012) между пациентами с диагностированной субклинической и клинической депрессией и лицами без депрессии ($p < 0,05$), что можно использовать при скрининге пациентов высокого риска нарушения психоэмоционального состояния. Не установлено статистически значимых различий между группами пациенток с преждевременным и физиологическим типами старения кожи, как в биохимическом составе крови (витамин D, общий белок, свободный гидроксипролин), так и в частоте носительства однонуклеотидных вариаций генов *COL1A1*, *TNF*, *IL6*, *HTR2A*.

6. Показано, что препараты нативной гиалуроновой кислоты (ГК) имеют низкую клиническую эффективность у пациентов с преждевременным старением кожи (увеличение толщины дермы на 2,38-2,94%, низкие оценки удовлетворенности после процедур и низкие оценки изменения состояния кожи) при высокой клинической эффективности среди пациентов с физиологическим типом старения кожи (увеличение толщины дермы на 36,7-40%, высокие оценки удовлетворенности после процедур и высокие оценки изменения состояния кожи) ($p < 0,05$). Также установлено, что среди пациентов с преждевременным старением

кожи выраженный клинический эффект имеют: комплексный препарат с ГК (увеличение толщины дермы на 38,9-40%, высокие оценки удовлетворенности после процедур и высокие оценки состояния качества кожи ($p < 0,05$)) и препарат коллагена (увеличение толщины дермы на 32,6-37,9%, высокие оценки удовлетворенности после процедур и высокие оценки изменения состояния кожи ($p < 0,05$)).

7. Разработана система персонализированного подхода к ведению пациентов с преждевременными инволюционными изменениями кожи, включающая диагностику преждевременного старения кожи или выделение пациентов группы высокого риска, скрининг пациентов с нарушением психоэмоционального состояния, с последующим персонализированным выбором эстетической коррекции возрастных изменений кожи у пациентов с разными типами старения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам 35-45 лет перед началом эстетического лечения рекомендуется определение Индекса инволюционных изменений кожи или выделение пациентов высокого риска преждевременного старения кожи в зависимости от косметологического анамнеза.
2. Пациенты с преждевременным старением кожи или высоким риском преждевременного старения кожи имеют высокие риски нежелательных явлений: нарушение регенерации кожи, нарушение заживления ран и рубцевания, склонность к петехиям, склонность к отечности. Исходя из данных диагностики пациентов, выбирается тактика эстетического лечения.
3. Для коррекции инволюционных изменений кожи у пациентов с физиологическим старением кожи рекомендуются любые препараты для биоревитализации, включая препараты с нативной ГК. Для коррекции инволюционных изменений у пациентов с преждевременным старением кожи препараты с нативной ГК не рекомендованы, по причине их низкой клинической эффективности; рекомендованы комплексные препараты ГК (с добавлением аминокислот, витаминов, антиоксидантов, минералов) и препарат коллагена. Данные препараты обеспечивают высокую клиническую эффективность с активизацией синтеза компонентов ВКМ, включая коллагеновые волокна.
4. При работе с пациентами с преждевременным старением кожи следует учитывать возможное повышение уровня тревоги и депрессии у данных пациентов. Повышение уровня тревоги и депрессии, в свою очередь, может способствовать снижению уровня удовлетворенности пациентов результатами эстетического лечения с последующим нарушением комплаентности. Для скрининга психоэмоционального статуса необходимо использовать Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), рекомендованную для применения врачами разных специальностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо дальнейшее изучение этиологии и патогенеза преждевременного старения кожи, поиск новых предикторов преждевременного старения, уточнение риска для групп пациентов, не вошедших в настоящее исследование. Все это даст перспективы для совершенствования настоящих методов и разработки новых методов эстетической коррекции лица с учетом персонализированного подхода к ведению пациента;
2. Необходимо дальнейшее изучение генетических полиморфизмов генов, которые будут учитываться при описании риска преждевременного старения кожи, также необходим поиск возможных сцепленных генов, участие которых реализуется в мультифакториальной патологии – преждевременном старении кожи;
3. Необходимо дальнейшее изучение у пациентов с преждевременным старением кожи клинического ответа на внутридермальное введение других препаратов, использующихся при биоревитализации и мезотерапии. А также возможности эффективной и безопасной работы у таких пациентов с аппаратной косметологией;
4. Необходимо дальнейшее изучение принципов ведения пациентов в эстетической косметологии и хирургии: от первоначального скрининга и определения рисков до ведения пациентов после эстетических вмешательств, с целью минимизации рисков нежелательных явлений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГАГ – гликозаминогликаны

ГК – гиалуроновая кислота

ГКС – глюкокортикостероиды

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ИИИ – индекс инволюционных изменений

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ММП – матриксные металлопротеазы

НЯ – нежелательное явление

ОНВ – одонуклеотидные вариации

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

РНК – рибонуклеиновая кислота

РУ – регистрационное удостоверение

ФНО – фактор некроза опухоли альфа

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФО – ультрафиолетовое облучение

ASI-R – опросник представлений о внешности

GAIS – Global Aesthetic Improvement Scale (шкала глобального эстетического улучшения)

HADS – The Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

PAIS – Patient Aesthetic Improvement Scale (шкала глобального эстетического улучшения)

SIBID – опросник ситуативной неудовлетворенности образом тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани / В. В. Чемоданов, И. С. Сесорова, Е. В. Шниткова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – С. 90.
2. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ / С. Е. Евстифеева, С. А. Шальнова, Ю. К. Макарова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 252–261.
3. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – № 4(24). – С. 164–172.
4. Биологический возраст человека и преждевременное старение в антропологическом контексте / К. И. Прощаев, Н. И. Жернакова, Р. Ф. Капустин [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 14–16.
5. Борзых, О. Б. Пациент с дисплазией соединительной ткани на приеме у косметолога: особенности диагностики и тактики ведения / О. Б. Борзых // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98, № 6. – С. 107–112.
6. Взаимосвязь аугментационной маммопластики с особенностями самовосприятия и уровнем качества жизни / Н. И. Храмцова, С. А. Плаксин, Ю. Ю. Заякин [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 2. – С. 29–36.
7. Возможности оценки инволюционных изменений кожи в эстетической медицине. Роль ультразвуковой диагностики / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Е. И. Карпова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 92–98.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – пер. с англ. М.: Практика. 1998: 459 с.

9. Гион // Inpharm : [сайт]. – URL: <https://inpharmpro.ru/biorevitalization> (дата обращения: 27.02.2023).
10. Гичев, Ю. П. Экологическая обусловленность преждевременного старения и сокращения продолжительности жизни населения России / Ю. П. Гичев // Гигиена и санитария. – 2002. – № 6. – С. 48–51.
11. Грищенко, С. В. Эстетическая хирургия возрастных изменений век / С. В. Грищенко. – Москва : Медицина, 2007. – 212 с. – (Библиотека практикующего врача).
12. Губанова, Е.И. Инволюционные изменения кожи нижней трети лица у женщин (клинико-функциональное исследование) : автореф. дис. ...д-ра мед. наук : 14.01.10 / Губанова Елена Ивановна. – М., 2010. – 46 с.
13. Демина, О. М. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога / О. М. Демина, Е. И. Карпова, О. Б. Борзых // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 124–134.
14. Денисов, А. С. Экспресс-диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы / А. С. Денисов, Д. П. Загорак // Пермский медицинский журнал. – 2018. – Т. 35, № 5. – С. 36–41.
15. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-дерматолога и косметолога : учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / Б. И. Ляховецкий, Л. К. Глазкова, Т. Ф. Перетолчина, Ю. М. Бочкарев. – Екатеринбург : УГМА, 2012. – 48 с.
16. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов / О. Б. Борзых, М. М. Петрова, Е. И. Карпова, Н. А. Шнайдер // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98, № 1. – С. 19–32.
17. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения : Руководство для врачей / Е. В. Акатова, О. А. Богинская, М. В. Вершинина [и др.]. – Москва : КСТ Интерфорум, 2016. – 520 с.

18. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова, Р. Г. Мухина // Практическая медицина. – 2015. – № 4-2(89). – С. 37–40.
19. Загртдинова, Р. М. Методы коррекции преждевременного старения кожи при дисплазии соединительной ткани / Р. М. Загртдинова, Н. Ю. Кононова, О. В. Данилова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2013. – № 3. – С. 82–84.
20. Закирова, Г. Ш. Индекс старения для оценки возрастных изменений лица и шеи / Г. Ш. Закирова, Е. И. Губанова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 92–100.
21. Значение генетических факторов метаболизма эндогенной гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи / Н. А. Шнайдер, А. В. Дюжакова, Е. Э. Вайман [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 3. – С. 24–38.
22. Ильницкий, А. Н. Превентивная гериатрия, или антивозрастная медицина / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, С. В. Трофимова // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28, № 3. – С. 589–592.
23. Инструкция по применению медицинского изделия «Материал коллагеновый рассасывающийся «Коллост» для заполнения дефектов костей, контурной пластики мягких тканей и покрытия неинфицированных раневых поверхностей. – URL: <https://collost.ru/storage/2022/07/11/2bef49072cf22bc38bb151be54d61c632601a145.pdf> (дата обращения: 27.02.2023).
24. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 5–11.
25. Кильдиярова, Р. Р. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей / Р. Р. Кильдиярова, Д. Ф. Углова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 54–56.

26. Клинические аспекты эффективности и безопасности скинбустеров Femegeyl в коррекции возрастных изменений кожи лица / А. Г. Стенько, А. А. Шматова, А. В. Державина [и др.]. // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2022. - № 4. – С. 49-58.
27. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 137–209.
28. Кононова, Н. Ю. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Кононова, И. Л. Иванова, Т. Е. Чернышова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 3(23). – С. 23–25.
29. Кононова, Н. Ю. Антропометрия в комплексном подходе диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с преждевременным старением / Н. Ю. Кононова, Р. М. Загртдинова // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 100–107.
30. Кононова, Н. Ю. Клинические маркеры преждевременного старения у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Кононова, Р. М. Загртдинова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 96–97.
31. Кононова, Н. Ю. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова, Р. М. Загртдинова // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7. – № 4(36). – С. 287–291.
32. Кононова, Н. Ю. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (Результаты 5-летнего мониторинга) / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова, С. Н. Стяжкина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 326–330.

33. Косметологические проблемы дисплазии соединительной ткани: клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова, Е. Г. Бутолин, О. В. Данилова // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 10. – С. 59–61.
34. Косметологические проблемы ДСТ: клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии / Н. Ю. Кононова, Т. Е. Чернышова, Е. Г. Бутолин, О. В. Данилова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 2(22). – С. 49–51.
35. Лебедев, Д. А. Особенности психологического статуса женщин перименопаузального возраста с признаками климактерического синдрома / Д. А. Лебедев, А. В. Черноситов, Т. Л. Боташева // Российский психологический журнал. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 121–137.
36. Ляховецкий, Б. И. Дисплазия соединительной ткани: роль коллагеновых белков дермы (обзор литературы) / Б. И. Ляховецкий, Л. К. Глазкова, Т. Ф. Перетолчина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 3. – С. 19–22.
37. Ляховецкий, Б. И. Кожные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Б. И. Ляховецкий, Л. К. Глазкова, Т. Ф. Перетолчина // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2012. – № 1(20). – С. 30–36.
38. Маркин, В. В. Соотношение биологического, психологического и календарного возраста человека / В. В. Маркин, Л. Д. Маркина // Электронный сборник научных трудов "Здоровье и образование в XXI веке". – 2011. – Т. 13, № 7. – С. 323–324.
39. Методологические аспекты изучения образа тела у пациентов хирургического профиля / Н. И. Храмцова, Ю. Ю. Заякин, С. А. Плаксин [и др.] // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 154–166.
40. Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани / М. Ю. Сметанин, С. Ю. Нургалиева,

- Н. Ю. Кононова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 102–106.
41. Михайлова, С. В. Определение информативных критериев оценки биологического возраста / С. В. Михайлова // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, № 3. – URL: <https://svbskfmba.ru/arkhiv-nomerov/2022-3/mikhajlova2022> (дата обращения: 05.02.2023).
42. Морфотипы старения кожи как критерий отбора на программы сомато-когнитивной профилактики преждевременного старения / А. Н. Ильницкий, М. В. Масная, В. Д. Исманова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 2. – С. 61–72.
43. Нохсорова, М. А. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров / М. А. Нохсорова, Н. В. Борисова, А. М. Аммосова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 4. – С. 138–143.
44. Оценка качества жизни больных акне в сочетании с дисплазией соединительной ткани / М. В. Кошель, Н. В. Чеботарева, И. Е. Ворушилина, М. Е. Евсевьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 65–67.
45. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Ю. Кононова, Е. Г. Бутолин, В. Г. Иванов, М. В. Максимова // Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 362–367.
46. Патент № 2766798 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/04. Способ омоложения кожи области декольте : № 2021124080 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 15.03.2022 / О. Б. Борзых, Е. И. Карпова. – 13 с.
47. Патент № 2771075 С1 Российская Федерация, МПК А61К 8/73, А61М 5/00. Способ коррекции V-образной деформации подглазничной области : № 2021124139 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 26.04.2022 / О. Б. Борзых, Н. Н. Потеекаев, Е. И. Карпова, О. М. Демина. – 18 с.

48. Патент № 2773364 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ коррекции возрастных изменений мягких тканей нижней трети лица и подбородочной области : № 2021124140 : заявл. 11.08.2021 : опубл. 02.06.2022 / О. Б. Борзых, Н. Н. Потекаев, Е. И. Карпова, Н. А. Шнайдер. – 15 с.
49. Патогенетические аспекты использования основных методов эстетической медицины при инволюционных изменениях кожи / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Е. И. Карпова [и др.] // РМЖ. – 2022. – № 8. – С. 48–54.
50. Пациенты с преждевременным старением кожи. Тактика ведения и прогнозирование рисков / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Е. И. Карпова [и др.] // РМЖ. – 2023. – № 2. – С.52–57.
51. Пристром, М. С. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему / М. С. Пристром, С. Л. Пристром, И. И. Семенов // Медицинские новости. – 2015. – № 2. – С. 36–45.
52. Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России / О. Б. Борзых, М. М. Петрова, Н. А. Шнайдер, Р. Ф. Насырова // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 2(128). – С. 12–22.
53. Проблемы старения. Воспринимаемый возраст – новый предиктор продолжительности жизни? / С. А. Шальнова, Н. А. Имаева, А. Э. Имаева, А. В. Капустина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 85–91.
54. Прорезилиенты и их роль в профилактике дерматологических явлений преждевременного старения / Е. А. Санчес, И. П. Почитаева, М. В. Масная [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. - № 4, - С. 248-259.
55. Регуляция обмена эластина в коже: биологические и генетические аспекты / О. Б. Борзых, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 435–441.
56. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте / Е. В. Петрова, Т. Ф.

- Попова, И. А. Грибачева, Г. К. Тайтубаева // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 72-79.
57. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина Д в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин / Э. Р. Мехтиева, А. Г. Ящук, Р. М. Зайнуллина, И. И. Мусин // Практическая медицина. – 2017. – № 7(108). – С. 102–105.
58. Румянцева, В. А. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани / В. А. Румянцева, Е. В. Заклязьминская // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2015. – № 2(8). – С. 5–17.
59. Санеева, Г. А. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов / Г. А. Санеева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 2-2. – С. 319–323.
60. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности / О. Б. Борзых, Н. А. Шнайдер, Е. И. Карпова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 443–450.
61. Синтез коллагена в коже: генетические и эпигенетические аспекты / Н. Н. Потекаев, О. Б. Борзых, Н. А. Шнайдер [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. Т. 21, № 3. – С. 217–226.
62. Сравнительное исследование инъекционных имплантатов на основе микрочастиц различных биodeградируемых материалов в модели подкожной имплантации у мышей / И. А. Демьяненко, А. В. Шишкина, Ю. С. Хац, Н. В. Калмыкова // Биомедицина. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 63–76.
63. Сравнительный анализ функциональных параметров кожи у лиц разных возрастных групп после пилинга с ретиноевой кислотой / Т. Королькова, И. Шепилова, Т. Полийчук, Т. Довбешко // Врач. – 2019. – Т. 30, № 3. – С. 35-37.
64. Старение век: клинические, морфологические проявления и особенности микроциркуляции / С. В. Грищенко, Е. Н. Борхунова, И. А. Филатова, И. В. Виссарионова // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 331–339.

65. Татаурова, С. С. Сравнительное кросс-культуральное исследование образа тела как когнитивной структуры самосознания / С. С. Татаурова // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. – 2012. – № 31(289). – С. 18–24.
66. Творогова, Т. М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков / Т. М. Творогова, А. С. Воробьева // РМЖ. – 2012. – Т. 20, № 24. – С. 1215–1221.
67. Тюрин, А. В. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии / А. В. Тюрин, Р. А. Давлетшин, Р. М. Муратова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 501–505.
68. Чемоданов, В. В. Особенности клинического течения и терапии атопического дерматита на фоне дисплазии соединительной ткани / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова, Е. Б. Карпова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 233.
69. Шарова, А. А. Нутрицевтики как основа профилактики ранних возрастных изменений кожи (обзор литературы) / А. А. Шарова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. - № 1, - С. 106-125.
70. Шкурко, Т. А. Почему мы выглядим моложе или старше своих лет: поиск психологических детерминант / Т. А. Шкурко, В. А. Лабунская // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Философия. Психология. Педагогика. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 450–456.
71. A classification of facial wrinkles / G. Lemperle, R. E. Holmes, S. R. Cohen, S. M. Lemperle // Plastic and reconstructive surgery. – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 1735–1750.
72. A developmental basis for the anatomical diversity of dermis in homeostasis and wound repair / I. Usansky, P. Jaworska, L. Asti [et al.] // The Journal of pathology. – 2021. – Vol. 253, № 3. – P. 315–325.
73. A Linjawi, S. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population / S. A Linjawi, S. E Tork, R. M Shaibah // Turkish journal of medical sciences. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 414–423.

74. A New Approach toward the Management of Patients with Premature Skin Aging Using the Predictor Effect / N. N. Potekaev, O. B. Borzykh, E. I. Karpova [et al.] // *Cosmetics*. – 2023. – Vol. 10, № 49.
75. A scoping review presenting a wide variety of research on paediatric and adolescent patients with Marfan syndrome / I. B. Lidal, T. Bathen, H. Johansen, G. Velvin // *Acta paediatrica*. – 2020. – Vol. 109, № 9. – P. 1758–1771.
76. A snapshot of gene expression signatures generated using microarray datasets associated with excessive scarring / C. Huang, F. Nie, Z. Qin [et al.] // *The American Journal of dermatopathology*. – 2013. – Vol. 35, № 1. – P. 64–73.
77. A synopsis on aging-Theories, mechanisms and future prospects / J. P. da Costa, R. Vitorino, G. M. Silva [et al.] // *Ageing research reviews*. – 2016. – Vol. 29. – P. 90–112.
78. A tough act to follow: collagen hydrogel modifications to improve mechanical and growth factor loading capabilities / S. O. Sarrigiannidis, J. M. Rey, O. Dobre [et al.] // *Materials today. Bio*. – 2021. – Vol. 10. – P. 100098.
79. A Variant of COL3A1 (rs3134646) Is Associated With Risk of Developing Diverticulosis in White Men / M. C. Reichert, J. Kupcinskas, M. Krawczyk [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*. – 2018. – Vol. 61, № 5. – P. 604–611.
80. Addor F. A. S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging / F. A. S. Addor // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2018. – Vol. 11. – P. 437–443.
81. Adipose-derived stem cell to epithelial stem cell transdifferentiation: a mechanism to potentially improve understanding of fat grafting's impact on skin rejuvenation / B. M. Derby, H. Dai, J. Reichensperger [et al.] // *Aesthetic surgery journal*. – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 142–153.
82. Age and sun exposure-related widespread genomic blocks of hypomethylation in nonmalignant skin / A. R. Vandiver, R. A. Irizarry, K. D. Hansen [et al.] // *Genome biology*. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 80.

83. Age-Related Changes in the Fibroblastic Differentiation of the Dermis: Role in Skin Aging / A. Zorina, V. Zorin, D. Kudlay, P. Kopnin // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 11. – P. 6135.
84. Age-related collagen turnover of the interstitial matrix and basement membrane: Implications of age- and sex-dependent remodeling of the extracellular matrix / S. N. Kehlet, N. Willumsen, G. Armbrecht [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. e0194458.
85. Aghaei, S. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator-1 gene in skin aging / S. Aghaei, M. A. Nilforoushzadeh, M. Aghaei // *Journal of research in medical sciences*. – 2016. – Vol. 21. – P. 36.
86. Aging and rejuvenation - a modular epigenome model / P. Chiavellini, M. Canatelli-Mallat, M. Lehmann [et al.] // *Aging*. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 4734–4746.
87. Aging, inflammation and the environment / A. Bektas, S. H. Schurman, R. Sen, L. Ferrucci // *Experimental gerontology*. – 2018. – Vol. 105. – P. 10–18.
88. Ali, F. Repeated short-term stress synergizes the ROS signalling through up regulation of NFκB and iNOS expression induced due to combined exposure of trichloroethylene and UVB rays / F. Ali, S. Sultana // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2012. – Vol. 360, № 1-2. – P. 133–145.
89. Amano, S. Characterization and mechanisms of photoageing-related changes in skin. Damages of basement membrane and dermal structures / S. Amano // *Experimental dermatology*. – 2016. – Vol. 25, Suppl. 3. – P. 14–19.
90. An association study of the COL1A1 gene and high myopia in a Han Chinese population / D. Zhang, Y. Shi, B. Gong [et al.] // *Molecular vision*. – 2011. – Vol. 17. – P. 3379–3383.
91. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice / A. Sindrilaru, T. Peters, S. Wieschalka [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2011. – Vol. 121, № 3. – P. 985–997.
92. Angarola, B. L. Splicing alterations in healthy aging and disease / B. L. Angarola, O. Anczuków // *Wiley interdisciplinary reviews. RNA*. – 2021. – Vol. 12, № 4. – P. e1643.

93. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics / S. Shanbhag, A. Nayak, R. Narayan, U. Y. Nayak // *Advanced pharmaceutical bulletin*. – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 348–359.
94. Anti-oxidative and anti-aging activities of 2-O- α -glucopyranosyl-L-ascorbic acid on human dermal fibroblasts / M. Taniguchi, N. Arai, K. Kohno [et al.] // *European journal of pharmacology*. – 2012. – Vol. 674, № 2-3. – P. 126–131.
95. Anti-skin-aging effect of epigallocatechin gallate by regulating epidermal growth factor receptor pathway on aging mouse model induced by d-Galactose / J. Chen, Y. Li, Q. Zhu [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2017. – Vol. 164. – P. 1–7.
96. Arseni, L. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health / L. Arseni, A. Lombardi, D. Orioli // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 1407.
97. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study / V. Turlier, A. Delalleau, C. Casas [et al.] // *Journal of dermatological science*. – 2013. – Vol. 69, № 3. – P. 187–194.
98. Association of 5-HTR2A -1438A/G polymorphism with anorexia nervosa and bulimia nervosa: A meta-analysis / P. Yan, B. Gao, S. Wang [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2021. – Vol. 755. – P. 135918.
99. Association of COL1A1 polymorphism in Turkish patients with otosclerosis / O. C. Ertugay, P. Ata, C. Kalaycik Ertugay [et al.] // *American journal of otolaryngology*. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 403–406.
100. Association of collagen type I alpha 1 gene polymorphism with inguinal hernia / S. Sezer, N. Şimşek, H. T. Celik [et al.] // *Hernia*. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 507–512.
101. Association of polymorphisms in promoter region of TNF- α -238 and -308 with clinical outcomes in patients with immune-mediated inflammatory diseases on anti-TNF therapy / M. Miler, N. Nikolac Gabaj, I. Čelap [et al.] // *Rheumatology international*. – 2021. – Vol. 41, № 12. – P. 2195–2203.

102. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: a meta-analysis / C. Wang, H. Li, K. Chen [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 16. – P. 27627–27634.
103. Association of stress-related neural activity and baseline interleukin-6 plasma levels in healthy adults / J. F. Voges, L. Müller-Pinzler, M. Neis [et al.] // *Stress*. – 2022. – Vol. 25, № 1. – P. 267–275.
104. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research / S. Moradifard, M. Hoseinbeyki, M. M. Emam [et al.] // *Mutation research. Reviews in mutation research*. – 2020. – Vol. 786. – P. 108339.
105. Autophagy in Human Skin Fibroblasts: Impact of Age / H. S. Kim, S. Y. Park, S. H. Moon [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 2254.
106. Bagalad, B. S. Myofibroblasts: Master of disguise / B. S. Bagalad, K. P. Mohan Kumar, H. K. Puneeth // *Journal of oral and maxillofacial pathology*. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 462–463.
107. Bateman, J. F. Genetic diseases of connective tissues: Cellular and extracellular effects of ECM mutations / J. F. Bateman, R. P. Boot-Handford, S. R. Lamandé // *Nature reviews. Genetics*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 173–183.
108. Bayer, I. S. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review / I. S. Bayer // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 11. – P. 2649.
109. Bioactive Compounds for Skin Health: A Review / M. Michalak, M. Pierzak, B. Kręcisz, E. Suliga // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 203.
110. Biologic Scaffolds / A. Costa, J. D. Naranjo, R. Londono, S. F. Badylak // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2017. – Vol. 7, № 9. – P. a025676.
111. Biomaterials for Soft Tissue Repair and Regeneration: A Focus on Italian Research in the Field / M. C. Bonferoni, C. Caramella, L. Catenacci [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. 1341.

112. Bocheva, G. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging / G. Bocheva, R. M. Slominski, A. T. Slominski // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 2798.
113. Bocheva, G. The Impact of Vitamin D on Skin Aging / G. Bocheva, R. M. Slominski, A. T. Slominski // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 9097.
114. Casabona, G. Microfocused Ultrasound with Visualization and Calcium Hydroxylapatite for Improving Skin Laxity and Cellulite Appearance / G. Casabona, G. Pereira // *Plastic and reconstructive surgery. Global open*. – 2017. – Vol. 5, № 7. – P. e1388.
115. Casado-Díaz, A. Extracellular Vesicles Derived From Mesenchymal Stem Cells (MSC) in Regenerative Medicine: Applications in Skin Wound Healing / A. Casado-Díaz, J. M. Quesada-Gómez, G. Dorado // *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 146.
116. Castori, M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations / M. Castori // *ISRN Dermatology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 751768.
117. Chang, B. S. Collagen complexes increase the efficiency of iPS cells generated using fibroblasts from adult mice / B. S. Chang, Y. J. Choi, J. H. Kim // *The Journal of reproduction and development*. – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 145–153.
118. Characteristics of the Aging Skin / M. A. Farage, K. W. Miller, P. Elsner, H. I. Maibach // *Advances in wound care*. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 5–10.
119. Chaudhary, M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches / M. Chaudhary, A. Khan, M. Gupta // *Current aging science*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 22–30.
120. Chen, Y. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging / Y. Chen, J. Lyga // *Inflammation & allergy drug targets*. – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 177–190.
121. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults / A. R. Tyrka, L. H. Price, C. Marsit [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e30148.

122. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment / M. C. Scheper, R. H. H. Engelbert, E. A. A. Rameckers [et al.] // *BioMed research international*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 121054.
123. Classical Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant / S. Adham, S. Dupuis-Girod, E. Charpentier [et al.] // *Clinical genetics*. – 2020. – Vol. 97, № 2. – P. 357–361.
124. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study / M. Baspeyras, C. Rouvrais, L. Liégard [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2013. – Vol. 305, № 8. – P. 673–682.
125. Clinical Relevance of Elastin in the Structure and Function of Skin / L. Baumann, E. F. Bernstein, A. S. Weiss [et al.] // *Aesthetic surgery journal. Open forum*. – 2021. – Vol. 3, № 3. – P. ojab019.
126. Clinical Skin Aging Score and Risk of Degenerative Cardiovascular Diseases / S. Ghonemy, M. M. Mahmoud Nasr, M. Soliman, H. A. Hosiney // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 34–40.
127. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis / K. H. Yu, J. Tang, C. Q. Dai [et al.] // *Genetics and molecular research*. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 10991–10998.
128. COL5A1 gene variants previously associated with reduced soft tissue injury risk are associated with elite athlete status in rugby / S. M. Heffernan, L. P. Kilduff, R. M. Erskine [et al.] // *BMC Genomics*. – 2017. – Vol. 18, Suppl. 8. – P. 820.
129. Collagen Assembly at the Cell Surface: Dogmas Revisited / M. Musiime, J. Chang, U. Hansen [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 662.
130. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation / G. Aguirre-Cruz, A. León-López, V. Cruz-Gómez [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 181.
131. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse / N. C. Batista, M. A. T. Bortolini, R. S. P. Silva [et al.] // *Neurourology and urodynamics*. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 1977–1984.

132. Collagen in the scarless fetal skin wound: detection with Picrosirius-polarization / L. Cuttle, M. Nataatmadja, J. F. Fraser [et al.] // *Wound repair and regeneration*. – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 198–204.
133. Collagen microarchitecture mechanically controls myofibroblast differentiation / B. R. Seo, X. Chen, L. Ling [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117, № 21. – P. 11387–11398.
134. Collagen peptides modulate the metabolism of extracellular matrix by human dermal fibroblasts derived from sun-protected and sun-exposed body sites / V. Zague, J. B. do Amaral, P. Rezende Teixeira [et al.] // *Cell biology international*. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 95–104.
135. Collagen type III and elastin genes polymorphism and the risk of nonsyndromic striae / A. Kasielska-Trojan, M. Pietrusiński, M. Borowiec, B. Antoszewski // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 342–345.
136. Connective tissue growth factor (CCN2) is a matricellular preproprotein controlled by proteolytic activation / O. J. Kaasbøll, A. K. Gadicherla, J. H. Wang [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. – 2018. – Vol. 293, № 46. – P. 17953–17970.
137. Conserved aging-related signatures of senescence and inflammation in different tissues and species / E. Barth, A. Srivastava, M. Stojiljkovic [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2019. – Vol. 11, № 19. – P. 8556–8572.
138. Contemporary view on thread lifting: Histological and anatomical approaches / O. B. Borzykh, E. I. Karpova, N. A. Shnayder, O. M. Demina // *Russian Open Medical Journal*. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. e0107.
139. Coordinated activation of a cluster of MMP genes in response to UVB radiation / Z. Ujfaludi, A. Tuzesi, H. Majoros [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2660.
140. Coppedè, F. The epidemiology of premature aging and associated comorbidities / F. Coppedè // *Clinical interventions in aging*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1023–1032.
141. Cramer, M. C. Extracellular Matrix-Based Biomaterials and Their Influence Upon Cell Behavior / M. C. Cramer, S. F. Badylak // *Annals of biomedical engineering*. – 2020. – Vol. 48, № 7. – P. 2132–2153.

142. Cui, N. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R. A. Khalil // Progress in molecular biology and translational science. – 2017. – Vol. 147. – P. 1–73.
143. Deep tissue injury in development of pressure ulcers: A decrease of inflammasome activation and changes in human skin morphology in response to aging and mechanical load / O. Stojadinovic, J. Minkiewicz, A. Sawaya [et al.] // PloS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e69223.
144. Defining Skin Quality: Clinical Relevance, Terminology, and Assessment / S. Humphrey, S. Manson Brown, S. J. Cross, R. Mehta // Dermatologic surgery. – 2021. – Vol. 47, № 7. – P. 974–981.
145. Dermal Fillers. TEOSYAL® PURESENSE REDENSITY 1 // Teoxane : [site]. – <https://www.teoxane.com/en/products/dermal-fillers> (date accessed: 27.02.2023).
146. Developmental Dysplasia of Hip: Perspectives in Genetic Screening / R. Zamborsky, M. Kokavec, S. Harsanyi [et al.] // Medical sciences (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 59.
147. Diet and Skin Aging-From the Perspective of Food Nutrition / C. Cao, Z. Xiao, Y. Wu, C. Ge // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 870.
148. Differential expression of elastic fibre components in intrinsically aged skin / A. K. Langton, M. J. Sherratt, C. E. Griffiths, R. E. Watson // Biogerontology. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 37–48.
149. Differential proteomic analysis distinguishes tissue repair biomarker signatures in wound exudates obtained from normal healing and chronic wounds / S. A. Eming, M. Koch, A. Krieger [et al.] // Journal of proteome research. – 2010. – Vol. 9, № 9. – P. 4758–4766.
150. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair / T. Lucas, A. Waisman, R. Ranjan [et al.] // Journal of immunology. – 2010. – Vol. 184, № 7. – P. 3964–3977.
151. Differentiation between genomic and non-genomic feedback controls yields an HPA axis model featuring Hypercortisolism as an irreversible bistable switch /

C. A. Zarzer, M. G. Puchinger, G. Kohler, P. Kugler // Theoretical biology & medical modelling. – 2013. – Vol. 10. – P. 65.

152. Diminished type III collagen promotes myofibroblast differentiation and increases scar deposition in cutaneous wound healing / S. W. Volk, Y. Wang, E. A. Mauldin [et al.] // Cells, tissues, organs. – 2011. – Vol. 194. – P. 25–37.

153. Does poor sleep quality affect skin ageing? / P. Oyetakin-White, A. Suggs, B. Koo [et al.] // Clinical and experimental dermatology. – 2015. – Vol. 40, № 1. – P. 17–22.

154. Domaszewska-Szostek, A. Flavonoids in Skin Senescence Prevention and Treatment / A. Domaszewska-Szostek, M. Puzianowska-Kuźnicka, A. Kuryłowicz // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, № 13. – P. 6814.

155. Dunn, J. H. Psychological Stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies / J. H. Dunn, J. Koo // Dermatology online journal. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 18561.

156. Early vascular aging and risk factors among a population aged 50 and below in Kailuan study / M. Zheng, O. Zhao, Y. Liu [et al.] // American journal of hypertension. – 2020. – Vol. 33, № 9. – P. 887.

157. Early vascular aging: prevalence in Russian population according to different assessment methods / A. V. Orlov, N. A. Soldatenkova, O. P. Rotar [et al.] // Gazzetta Medica Italiana – Archivio per le Scienze Mediche. – 2019. – Vol. 178, № 6. – P. 380–385.

158. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study / L. R. B. Cabral, L. N. Teixeira, R. P. Gimenez [et al.] // Clinical, cosmetic and investigational dermatology. – 2020. – Vol. 13. – P. 701–710.

159. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial / M. Alam, R. Hughart, A. Champlain [et al.] // JAMA dermatology. – 2018. – Vol. 154, № 12. – P. 1447–1452.

160. Effect of polymorphism rs1799964 in TNF- α gene on survival in depressive patients with chronic heart failure / G. Opielak, T. Powrózek, A. Skwarek-Dziewanowska

[et al.] // European review for medical and pharmacological sciences. – 2021. – Vol. 25, № 21. – P. 6652–6659.

161. Effectiveness evaluation of two volumizing hyaluronic acid dermal fillers in a controlled, randomized, double-blind, split-face clinical study / M. Kersch, K. Agsten, M. Kravtsov, W. Prager [et al.] // Clinical, cosmetic and investigational dermatology. – 2017. – Vol. 10. – P. 239–247.

162. Efficacy of Laser Resurfacing and Facial Plastic Surgery Using Age, Glogau, and Fitzpatrick Rating / J. E. Barrera, M. J. Adame, J. A. Lospinoso, T. M. Beachkofsky // Plastic and reconstructive surgery. Global open. – 2018. – Vol. 6, № 10. – P. e1740.

163. El Ayadi, A. Current Approaches Targeting the Wound Healing Phases to Attenuate Fibrosis and Scarring / A. El Ayadi, J. W. Jay, A. Prasai // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 1, № 3. – P. 1105.

164. Eming, S. A. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration / S. A. Eming, T. A. Wynn, P. Martin // Science. – 2017. – Vol. 356, № 6342. – P. 1026–1030.

165. Eming, S. A. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation / S. A. Eming, P. Martin, M. Tomic-Canic // Science translational medicine. – 2014. – Vol. 6, № 265. – P. 265sr6.

166. Engineering the growth factor microenvironment with fibronectin domains to promote wound and bone tissue healing / M. M. Martino, F. Tortelli, M. Mochizuki [et al.] // Science translational medicine. – 2011. – Vol. 3, № 100. – P. 100ra89.

167. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo / T. Quan, F. Wang, Y. Shao [et al.] // The Journal of investigative dermatology. – 2013. – Vol. 133, № 3. – P. 658–667.

168. Evaluation of COLIA1-1997 G/T polymorphism as a related factor to genital prolapse / C. C. Palos, B. F. Timm, D. de Souza Paulo [et al.] // International urogynecology journal. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 133–137.

169. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging / M. A. Cole, T. Quan, J. J. Voorhees, G. J. Fisher // *Journal of cell communication and signaling*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 35–43.
170. Extracellular matrix type modulates cell migration on mechanical gradients / C. D. Hartman, B. C. Isenberg, S. G. Chua, J. Y. Wong // *Experimental cell research*. – 2017. – Vol. 359, № 2. – P. 361–366.
171. Extracellular Vesicles as Potential Theranostic Platforms for Skin Diseases and Aging / H. Kim, J. W. Lee, G. Han [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 760.
172. Ferguson, M. W. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention / M. W. Ferguson, S. O'Kane // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2004. – Vol. 359, № 1445. – P. 839–850.
173. Ferrucci, L. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty / L. Ferrucci, E. Fabbri // *Nature reviews. Cardiology*. – 2018. – Vol. 15, № 9. – P. 505–522.
174. Fibroblast rejuvenation by mechanical reprogramming and redifferentiation / B. Roy, L. Yuan, Y. Lee [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117, № 19. – P. 10131–10141.
175. Fibronectin as a multiregulatory molecule crucial in tumor matrisome: from structural and functional features to clinical practice in oncology / S. Spada, A. Tocci, F. Di Modugno, P. Nisticò // *Journal of experimental & clinical cancer research*. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 102.
176. Fukaya, M. Long-term effect of the insoluble thread-lifting technique / M. Fukaya // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2017. – Vol. 10. – P. 483–491.
177. Functional COL1A1 variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries / A. Gibbon, S. M. Raleigh, W. J. Ribbans [et al.] // *Journal of orthopaedic research*. – 2020. – Vol. 38, № 10. – P. 2290–2298.
178. Fussell, J. C. Oxidative contribution of air pollution to extrinsic skin ageing / J. C. Fussell, F. J. Kelly // *Free radical biology & medicine*. – 2020. – Vol. 151. – P. 111–122.

179. Gaur, M. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging / M. Gaur, M. Dobke, V. V. Lunyak // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 208.
180. Gene expression profiling of *Lucilia sericata* larvae extraction/secretion-treated skin wounds / E. Polat, İ. Aksöz, H. Arkan [et al.] // *Gene*. – 2014. – Vol. 550, № 2. – P. 223–229.
181. Genetic ablation of mast cells redefines the role of mast cells in skin wound healing and bleomycin-induced fibrosis / S. Willenborg, B. Eckes, J. Brinckmann [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2014. – Vol. 134, № 7. – P. 2005–2015.
182. Genetic and Epigenetic Aspects of Skin Collagen Fiber Turnover and Functioning / N. N. Potekaev, O. B. Borzykh, G. V. Medvedev [et al.] // *Cosmetics*. – 2021. – Vol. 8, № 4. – P. 92.
183. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus / X. Li, Y. Bykhovskaya, A. L. Canedo [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2013. – Vol. 54, № 4. – P. 2696–2704.
184. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse / L. Li, Z. Sun, J. Chen [et al.] // *Menopause*. – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 223–229.
185. Genomics of Human Fibrotic Diseases: Disordered Wound Healing Response / R. C. Stone, V. Chen, J. Burgess [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 22. – P. 8590.
186. Germain, D. P. Ehlers-Danlos syndrome type IV / D. P. Germain // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2007. – Vol. 2. – P. 32.
187. Gkogkolou, P. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? / P. Gkogkolou, M. Böhm // *Dermato-endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 259–270.
188. Goh, K. L. Collagenous Extracellular Matrix Biomaterials for Tissue Engineering: Lessons from the Common Sea Urchin Tissue / K. L. Goh, D. F. Holmes // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 901.

189. Gonçalves de Carvalho, C. M. R. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review / C. M. R. Gonçalves de Carvalho, S. M. L. Ribeiro // *European journal of clinical nutrition*. – 2017. – Vol. 71, № 4. – P. 434–440.
190. Graham, J. Fibrillar fibronectin plays a key role as nucleator of collagen I polymerization during macromolecular crowding-enhanced matrix assembly / J. Graham, M. Raghunath, V. Vogel // *Biomaterials science*. – 2019. – Vol. 7, № 11. – P. 4519–4535.
191. Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice / C. Deppermann, D. Cherpokova, P. Nurden [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2013. – Vol. 123, № 8. – P. 3331–3342.
192. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease / R. M. Kavasi, A. Berdiaki, I. Spyridaki [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2017. – Vol. 101. – P. 128–138.
193. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study / K. Machol, T. D. Hadley, J. Schmidt [et al.] // *American journal of medical genetics. Part A*. – 2020. – Vol. 182, № 4. – P. 697–704.
194. Henderson, N. C. Fibrosis: from mechanisms to medicines / N. C. Henderson, F. Rieder, T. A. Wynn // *Nature*. – 2020. – Vol. 587, № 7835. – P. 555–566.
195. Heparan sulfates facilitate harmless amyloidogenic fibril formation interacting with elastin-like peptides / F. Boraldi, P. Moscarelli, B. Bochicchio [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 3115.
196. Herman, J. P. Neural control of chronic stress adaptation / J. P. Herman // *Frontiers in behavioral neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – P. 61.
197. Histologic Evidence of New Collagen Formulation Using Platelet Rich Plasma in Skin Rejuvenation: A Prospective Controlled Clinical Study / O. K. Abuaf, H. Yildiz, H. Baloglu [et al.] // *Annals of dermatology*. – 2016. – Vol. 28, № 6. – P. 718–724.
198. Hood, L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine / L. Hood, L. Rowen // *Genome medicine*. – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 79.
199. How aging impacts skin biomechanics: a multiscale study in mice / B. Lynch, C. Bonod-Bidaud, G. Ducourthial [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 13750.

200. How good is the evidence that cellular senescence causes skin ageing? / E. Low, G. Alimohammadiha, L. A. Smith [et al.] // *Ageing research reviews*. – 2021. – Vol. 71. – P. 101456.
201. Human COL5A1 polymorphisms and quadriceps muscle-tendon mechanical stiffness in vivo / E. A. Kirk, C. W. Moore, E. J. Chater-Diehl [et al.] // *Experimental physiology*. – 2016. – Vol. 101, № 12. – P. 1581–1592.
202. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective / L. J. van den Broek, G. C. Limandjaja, F. B. Niessen, S. Gibbs // *Experimental dermatology*. – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 382–386.
203. Human skin fibrosis: up-regulation of collagen type III gene transcription in the fibrotic skin nodules of lower limb lymphoedema / A. K. Karayi, V. Basavaraj, S. R. Narahari [et al.] // *Tropical medicine & international health*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 319–327.
204. Hwang, K. A. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations / K. A. Hwang, B. R. Yi, K. C. Choi // *Laboratory animal research*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 1–8.
205. Hyaluronan Hydrogels for Injection in Superficial Dermal Layers: An In Vitro Characterization to Compare Performance and Unravel the Scientific Basis of Their Indication / A. La Gatta, M. Aschettino, A. Stellavato [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 6005.
206. Hyaluronic acid synthesis is required for zebrafish tail fin regeneration / X. H. Ouyang, N. J. Panetta, M. D. Talbott [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171898.
207. Hynes, R. O. Overview of the matrisome – an inventory of extracellular matrix constituents and functions / R. O. Hynes, A. Naba // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. a004903.
208. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates stress-impaired dermal wound healing / P. K. Gajendrareddy, C. K. Sen, M. P. Horan, P. T. Marucha // *Brain, behavior, and immunity*. – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 217–222.

209. Hyperdilution of CaHA fillers for the improvement of age and hereditary volume deficits in East Asian patients / Y. Y. Chao, J. W. Kim, J. Kim [et al.] // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2018. – Vol. 11. – P. 357–363.
210. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes / C. Gensemer, R. Burks, S. Kautz [et al.] // *Developmental dynamics*. – 2021. – Vol. 250, № 3. – P. 318–344.
211. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies / G. G. Gauglitz, H. C. Korting, T. Pavicic [et al.] // *Molecular medicine*. – 2011. – Vol. 17, № 1-2. – P. 113–125.
212. Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens / G. V. Oliveira, H. K. Hawkins, D. Chinkes [et al.] // *International wound journal*. – 2009. – Vol. 6, № 6. – P. 445–452.
213. Identification of genes promoting skin youthfulness by genome-wide association study / A. L. S. Chang, G. Atzmon, A. Bergman [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 651–657.
214. Imokawa, G. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging / G. Imokawa, K. Ishida // *International journal of molecular sciences*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 7753–7775.
215. Impact of a systematic evaluation of connective tissue disease on diagnosis approach in patients with interstitial lung diseases / F. Hernandez-Gonzalez, S. Prieto-González, P. Brito-Zeron [et al.] // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 4. – P. e18589.
216. In serum veritas-in serum sanitas? Cell non-autonomous aging compromises differentiation and survival of mesenchymal stromal cells via the oxidative stress pathway / S. Geissler, M. Textor, K. Schmidt-Bleek [et al.] // *Cell death & disease*. – 2013. – Vol. 4, № 12. – P. e970.
217. In vitro and in vivo evaluations of nanocrystalline Zn-doped carbonated hydroxyapatite/alginate microspheres: zinc and calcium bioavailability and bone regeneration / V. R. Martinez-Zelaya, L. Zarranz, E. Z. Herrera [et al.] // *International journal of nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 3471–3490.

218. In vitro study of RRS HA injectable mesotherapy/biorevitalization product on human skin fibroblasts and its clinical utilization / P. A. Deglesne, R. Arroyo, E. Ranneva, P. Deprez // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2016. – Vol. 9. – P. 41–53.
219. *In vivo* inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres / Y. Zhang, H. Liang, Q. Luo [et al.] // *Regenerative biomaterials*. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. rbab042.
220. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention / X. Zhu, Z. Chen, W. Shen [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 245.
221. Inflammatory Molecules Associated with Ultraviolet Radiation-Mediated Skin Aging / T. M. Ansary, M. R. Hossain, K. Kamiya [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 3974.
222. Integrins in wound healing, fibrosis and tumor stroma: High potential targets for therapeutics and drug delivery / J. Schnittert, R. Bansal, G. Storm, J. Prakash // *Advanced drug delivery reviews*. – 2018. – Vol. 129. – P. 37–53.
223. Is the Combination of COL1A1 Gene Polymorphisms a Marker of Injury Risk? / M. Stepien-Slodkowska, K. Ficek, P. Zietek [et al.] // *Journal of sport rehabilitation*. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 234–238.
224. Ito, S. Biology of Hsp47 (Serpin H1), a collagen-specific molecular chaperone / S. Ito, K. Nagata // *Seminars in cell & developmental biology*. – 2017. – Vol. 62. – P. 142–151.
225. Kang, M. C. Oral Intake of Collagen Peptide Attenuates Ultraviolet B Irradiation-Induced Skin Dehydration In Vivo by Regulating Hyaluronic Acid Synthesis / M. C. Kang, S. Yumnam, S. Y. Kim // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 3551.
226. Kanta, J. Collagen matrix as a tool in studying fibroblastic cell behavior / J. Kanta // *Cell adhesion & migration*. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 308–316.

227. Kelleher, E. F. Social Media Use Among Young Adults With Connective Tissue Disorders: Cross-Sectional Pilot Study / E. F. Kelleher, P. F. Giampietro, M. A. Moreno // *JMIR pediatrics and parenting*. – 2020. – Vol. 3, № 2. – P. e16367.
228. Khunger, N. Optimising Wound Healing in Aesthetic Surgery: From the Laboratory to the Clinic / N. Khunger // *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 137–138.
229. Kim, J. S. Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis / J. S. Kim // *Aesthetic surgery journal*. – 2019. – Vol. 39, № 12. – P. NP484–NP494.
230. Kondo, T. Molecular pathology of wound healing / T. Kondo, Y. Ishida // *Forensic science international*. – 2010. – Vol. 203, № 1. – P. 93–98.
231. Kruglikov, I. L. Dermal Adipocytes: From Irrelevance to Metabolic Targets? / I. L. Kruglikov, P. E. Scherer // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 1–10.
232. Kruglikov, I. L. Skin aging as a mechanical phenomenon: The main weak links / I. L. Kruglikov, P. E. Scherer // *Nutrition and healthy aging*. – 2018. – Vol. 4, № 4. – P. 291–307.
233. Kruglikov, I. L. Skin aging: are adipocytes the next target? / I. L. Kruglikov, P. E. Scherer // *Aging*. – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 1457–1469.
234. Kuivaniemi, H. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases / H. Kuivaniemi, G. Tromp // *Gene*. – 2019. – Vol. 707. – P. 151–171.
235. Lago, J. C. The effect of aging in primary human dermal fibroblasts / J. C. Lago, M. B. Puzzi // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 7. – P. e0219165.
236. Lee, D. H. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging / D. H. Lee, J. H. Oh, J. H. Chung // *Journal of dermatological science*. – 2016. – Vol. 83, № 3. – P. 174–181.
237. Lee, H. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin / H. Lee, Y. Hong, M. Kim // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 22. – P. 12489.

238. Leung, A. Fetal wound healing: implications for minimal scar formation / A. Leung, T. M. Crombleholme, S. G. Keswani // *Current opinion in pediatrics*. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 371–378.
239. Liarte, S. Role of TGF- β in Skin Chronic Wounds: A Keratinocyte Perspective / S. Liarte, Á. Bernabé-García, F. J. Nicolás // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 306.
240. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome / J. P. Habashi, D. P. Judge, T. M. Holm [et al.] // *Science*. – 2006. – Vol. 312, № 5770. – P. 117–121.
241. Lowry, W. E. Its written all over your face: The molecular and physiological consequences of aging skin / W. E. Lowry // *Mechanisms of ageing and development*. – 2020. – Vol. 190. – P. 111315.
242. Managing Wound Healing with a High-Risk Patient: A Case Report / N. N. Potekaev, E. I. Karpova, O. M. Demina [et al.] // *Cosmetics*. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 28.
243. Manka, S. W. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling / S. W. Manka, D. Bihan, R. W. Farndale // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 18785.
244. Marfan syndrome: current perspectives / G. Pepe, B. Giusti, E. Sticchi [et al.] // *The application of clinical genetics*. – 2016. – Vol. 9. – P. 55–65.
245. Marosz, A. The risk of abuse of vitamin supplements / A. Marosz, D. Chlubek // *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. – 2014. – Vol. 60, № 1. – P. 60–64.
246. Mast cells are dispensable for normal and activin-promoted wound healing and skin carcinogenesis / M. Antsiferova, C. Martin, M. Huber [et al.] // *Journal of immunology*. – 2013. – Vol. 191, № 12. – P. 6147–6155.
247. Maytin, E. V. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler / E. V. Maytin // *Glycobiology*. – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 553–559.
248. Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity / E. H. Choi, B. E. Brown, D. Crumrine [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2005. – Vol. 124, № 3. – P. 587–595.

249. Mehta-Ambalal, S. R. Neocollagenesis and Neoelastinogenesis: From the Laboratory to the Clinic / S. R. Mehta-Ambalal // *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 145–151.
250. MERZ-AESTHETICS : site. – URL: <https://merz-aesthetics.ru> (date accessed: 27.02.2023).
251. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration / D. H. Ha, H. K. Kim, J. Lee [et al.]. – DOI 10.3390/cells9051157 // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1157.
252. Microenvironmental regulation by fibrillin-1 / G. Sengle, K. Tsutsui, D. R. Keene [et al.] // *PLoS genetics*. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. e1002425.
253. Molecular imaging of fibrosis: recent advances and future directions / S. B. Montesi, P. Désogère, B. C. Fuchs, P. Caravan // *The Journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 129, № 1. – P. 24–33.
254. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches / J. W. Shin, S. H. Kwon, J. Y. Choi [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 2126.
255. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders / V. N. Nikolenko, M. V. Oganesyanyan, A. D. Vovkogon [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 660.
256. Mosca, M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis / M. Mosca // *The Israel Medical Association journal*. – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 725–726.
257. Mostaço-Guidolin, L. Imaging Collagen in Scar Tissue: Developments in Second Harmonic Generation Microscopy for Biomedical Applications / L. Mostaço-Guidolin, N. L. Rosin, T. L. Hackett // *International journal of molecular sciences*. – 2017. – Vol. 18, № 8. – P. 1772.
258. Muscle strength, muscle power and body composition in college-aged young women and men with Generalized Joint Hypermobility / P. Ewertowska, Z. Trzaskoma, D. Sitarski [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 7. – P. e0236266.

259. Mutations in COL1A1 Gene Change Dentin Nanostructure / X. Duan, Z. Liu, Y. Gan [et al.] // *Anatomical record*. – 2016. – Vol. 299, № 4. – P. 511–519.
260. Myofibroblasts: Function, Formation, and Scope of Molecular Therapies for Skin Fibrosis / Y. Tai, E. L. Woods, J. Dally [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1095.
261. Nanoscale dysregulation of collagen structure-function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis / M. G. Jones, O. G. Andriotis, J. J. Roberts [et al.] // *eLife*. – 2018. – Vol. 7. – P. e36354.
262. Naval, J. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments / J. Naval, V. Alonso, M. A. Herranz // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2014. – Vol. 7. – P. 207–214.
263. Neutrophils Modulate Fibroblast Function and Promote Healing and Scar Formation after Murine Myocardial Infarction / A. Curaj, D. Schumacher, M. Rusu [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 10. – P. 3685.
264. Ng, J. Y. A systematic review of skin ageing genes: gene pleiotropy and genes on the chromosomal band 16q24.3 may drive skin ageing / J. Y. Ng, F. T. Chew // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 13099.
265. Niu, K. COL3A1 rs1800255 polymorphism is associated with pelvic organ prolapse susceptibility in Caucasian individuals: Evidence from a meta-analysis / K. Niu, X. Chen, Y. Lu // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 4. – P. e0250943.
266. Novel Gene Expression Profile of Women with Intrinsic Skin Youthfulness by Whole Transcriptome Sequencing / J. Xu, R. C. Spitale, L. Guan [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0165913.
267. Novel loci and pathways significantly associated with longevity / Y. Zeng, C. Nie, J. Min [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 21243.
268. O'connell, K. No association between COL3A1, COL6A1 or COL12A1 gene variants and range of motion / K. O'connell, M. Posthumus, M. Collins // *Journal of sports sciences*. – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 181–187.

269. Ogawa, R. Surgery for scar revision and reduction: from primary closure to flap surgery / R. Ogawa // *Burns & trauma*. – 2019. – Vol. 7. – P. 7.
270. Oishi, Y. Macrophages in inflammation, repair and regeneration / Y. Oishi, I. Manabe // *International immunology*. – 2018. – Vol. 30, № 11. – P. 511–528.
271. On the tear resistance of skin / W. Yang, V. R. Sherman, B. Gludovatz [et al.] // *Nature communications*. – 2015. – Vol. 6. – P. 6649.
272. Oncostatin M exerts a protective effect against excessive scarring by counteracting the inductive effect of TGF β 1 on fibrosis markers / V. Huguier, J. P. Giot, M. Simonneau [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 2113.
273. Orioli, D. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases / D. Orioli, E. Dellambra // *Cells*. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 268.
274. Osteopontin: A Promising Therapeutic Target in Cardiac Fibrosis / I. Abdelaziz Mohamed, A. P. Gadeau, A. Hasan [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1558.
275. Pal, S. Epigenetics and aging / S. Pal, J. K. Tyler // *Science advances*. – 2016. – Vol. 2, № 7. – P. e1600584.
276. Pawlaczyk, M. Age-dependent biomechanical properties of the skin / M. Pawlaczyk, M. Lelonkiewicz, M. Wieczorowski // *Postepy dermatologii i alergologii*. – 2013. – Vol. 30, № 5. – P. 302–306.
277. Perceived Age and Life Style. The Specific Contributions of Seven Factors Involved in Health and Beauty / V. G. Clatici, D. Racoceanu, C. Dalle [et al.] // *Maedica*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 191–201.
278. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults / M. Ebrecht, J. Hextall, L. G. Kirtley [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2004. – Vol. 29, № 6. – P. 798–809.
279. Petersen, J. W. Tenascin-X, collagen, and Ehlers-Danlos syndrome: tenascin-X gene defects can protect against adverse cardiovascular events / J. W. Petersen, J. Y. Douglas // *Medical hypotheses*. – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 443–447.
280. Pharmacological blockade of a β (2)AR- β -arrestin-1 signaling cascade prevents the accumulation of DNA damage in a behavioral stress model / M. R. Hara, B. D. Sachs, M. G. Caron, R. J. Lefkowitz // *Cell Cycle*. – 2013. – Vol. 12, № 2. – P. 219–224.

281. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates the vascular expression of vitronectin / M. Luo, Y. Ji, Y. Luo [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2017. – Vol. 15, № 12. – P. 2451–2460.
282. Platelet-rich plasma and platelet-derived lipid factors induce different and similar gene expression responses for selected genes related to wound healing in rat dermal wound environment / F. Akbas, B. Ozdemir, N. Bahtiyar [et al.] // *Molecular biology research communications*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 145–153.
283. Poetschke, J. Current options for the treatment of pathological scarring / J. Poetschke, G. G. Gauglitz // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 467–477.
284. Poly-L-Lactic Acid Increases Collagen Gene Expression and Synthesis in Cultured Dermal Fibroblast (Hs68) Through the p38 MAPK Pathway / S. A. Kim, H. S. Kim, J. W. Jung [et al.] // *Annals of dermatology*. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 97–100.
285. Polymorphism rs1800255 from COL3A1 gene and the risk for pelvic organ prolapse / F. H. Teixeira, C. E. Fernandes, R. P. do Souto, E. de Oliveira // *International urogynecology journal*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 73–78.
286. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women / M. Majchrzycki, J. Bartkowiak-Wieczorek, H. Wolski [et al.] // *Ginekologia polska*. – 2015. – Vol. 86, № 12. – P. 907–914.
287. Premature Physiologic Aging as a Paradigm for Understanding Increased Risk of Adverse Health Across the Lifespan of Survivors of Childhood Cancer / K.K Ness, J.L. Kirkland, M.M. Gramatges [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 36, № 21. – P. 2206–2215.
288. Prikhnenko, S. Polycomponent mesotherapy formulations for the treatment of skin aging and improvement of skin quality / S. Prikhnenko // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2015. – Vol. 8. – P. 151–157.
289. Proline-dependent regulation of collagen metabolism / E. Karna, L. Szoka, T. Y. L. Huynh, J. A. Palka // *Cellular and molecular life sciences*. – 2020. – Vol. 77, № 10. – P. 1911–1918.

290. Protection from ultraviolet damage and photocarcinogenesis by vitamin D compounds / C. Gordon-Thomson, W. Tongkao-on, E. Song [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2014. – Vol. 810. – P. 303–328.
291. Proteomics, Glycomics, and Glycoproteomics of Matrisome Molecules / R. Raghunathan, M. K. Sethi, J. A. Klein, J. Zaia // *Molecular & cellular proteomics*. – 2019. – Vol. 18, № 11. – P. 2138–2148.
292. Pullar, J. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health / J. M. Pullar, A. C. Carr, M. C. M. Vissers // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 866.
293. Qin, Z. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo / Z. Qin, R. M. Balimunkwe, T. Quan // *The British journal of dermatology*. – 2017. – Vol. 177, № 5. – P. 1337–1348.
294. Quan, T. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review / T. Quan, G. J. Fisher // *Gerontology*. – 2015. – Vol. 61, № 5. – P. 427–434.
295. Quantitative proteomics analysis of young and elderly skin with DIA mass spectrometry reveals new skin aging-related proteins / J. Ma, M. Liu, Y. Wang [et al.] // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, № 13. – P. 13529–13554.
296. Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature / C. Gug, L. Caba, I. Mozos [et al.] // *Gene*. – 2020. – Vol. 741. – P. 144565.
297. Ray, S. Investigating the Effect of Biomaterials Such as Poly-(l-Lactic Acid) Particles on Collagen Synthesis In Vitro: Method Is Matter / S. Ray, H. T. Ta // *Journal of functional biomaterials*. – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 51.
298. Recommendations for managing cutaneous disorders associated with advancing age / P. Humbert, B. Dréno, J. Krutmann [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2016. – Vol. 11. – P. 141–148.
299. Recurrent pneumothorax and intrapulmonary cavitory lesions in a male patient with vascular Ehlers-Danlos syndrome and a novel missense mutation in the COL3A1 gene: a

- case report / T. Wan, J. Ye, P. Wu [et al.] // BMC pulmonary medicine. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 149.
300. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept / H. Y. Chung, D. H. Kim, E. K. Lee [et al.] // Aging and disease. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 367–382.
301. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing / M. Monavarian, S. Kader, S. Moeinzadeh, E. Jabbari // Tissue engineering. Part B, Reviews. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 294–311.
302. Regulation of ADAMTS Proteases / K. W. J. Rose, N. Taye, S. Z. Karoulias, D. Hubmacher // Frontiers in molecular biosciences. – 2021. – Vol. 8. – P. 701959.
303. Reichrath, J. Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging / J. Reichrath // Dermato-endocrinology. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 241–244.
304. Rippa, A. L. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved / A. L. Rippa, E. P. Kalabusheva, E. A. Vorotelyak // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 607.
305. Ritelli, M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders / M. Ritelli, M. Colombi // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11, № 5. – P. 547.
306. Rittié, L. Natural and sun-induced aging of human skin / L. Rittié, G. J. Fisher // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. a015370.
307. RNA-Seq transcriptomic responses of full-thickness dermal excision wounds to *Pseudomonas aeruginosa* acute and biofilm infection / S. R. Karna, P. D'Arpa, T. Chen [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. e016531.
308. Role of adipose tissue in facial aging / U. Wollina, R. Wetzker, M. B. Abdel-Naser, I. L. Kruglikov // Clinical interventions in aging. – 2017. – Vol. 12. – P. 2069–2076.
309. Roles of extracellular vesicles in the aging microenvironment and age-related diseases / Y. Yin, H. Chen, Y. Wang [et al.] // Journal of extracellular vesicles. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. e12154.
310. Russell-Goldman, E. The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma / E. Russell-Goldman, G. F. Murphy // The American journal of pathology. – 2020. – Vol. 190, № 7. – P. 1356–1369.

311. Saul, D. Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases / D. Saul, R. L. Kosinsky // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 401.
312. Scar-Free Healing: Current Concepts and Future Perspectives / A. E. Stoica, A. M. Grumezescu, A. O. Hermenean [et al.] // *Nanomaterials (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 2179.
313. Shih, B. Genetics of keloid scarring / B. Shih, A. Bayat // *Archives of dermatological research*. – 2010. – Vol. 302, № 5. – P. 319–339.
314. Shirakami, E. Strategies to prevent hypertrophic scar formation: a review of therapeutic interventions based on molecular evidence / E. Shirakami, S. Yamakawa, K. Hayashida // *Burns & trauma*. – 2020. – Vol. 8. – P. tkz003.
315. Signaling pathway activation drift during aging: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome fibroblasts are comparable to normal middle-age and old-age cells / A. M. Aliper, A. B. Csoka, A. Buzdin [et al.] // *Aging*. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 26–37.
316. Silva, S. A. M. E. An overview about oxidation in clinical practice of skin aging / S. A. M. E. Silva, B. Michniak-Kohn, G. R. Leonardi // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2017. – Vol. 92, № 3. – P. 367–374.
317. Sirtuin 1 and Skin: Implications in Intrinsic and Extrinsic Aging-A Systematic Review / A. Bielach-Bazyluk, E. Zbroch, H. Mysliwiec [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 813.
318. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 1109–1151.
319. Skin aging parameters: A window to heart block / H. S. Roshdy, M. H. Soliman, I. I. El-Dosouky, S. Ghonemy // *Clinical cardiology*. – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 51–56.
320. Skin Aging-Dependent Activation of the PI3K Signaling Pathway via Downregulation of PTEN Increases Intracellular ROS in Human Dermal Fibroblasts / E. M. Noh, J. Park, H. R. Song [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 6354261.
321. Skin anti-aging strategies / R. Ganceviciene, A. I. Liakou, A. Theodoridis [et al.] // *Dermato-endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 308–319.

322. Skin Care Management For Medical And Aesthetic Procedures To Prevent Scarring / M. Jourdan, D. C. Madfes, E. Lima [et al.] // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2019. – Vol. 12. – P. 799–804.
323. Skin regeneration in adult axolotls: a blueprint for scar-free healing in vertebrates / A. W. Seifert, J. R. Monaghan, S. R. Voss, M. Maden // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e32875.
324. Skin Rejuvenation and Volume Enhancement with the Micro Superficial Enhanced Fluid Fat Injection (M-SEFFI) for Skin Aging of the Periocular and Perioral Regions / A. Gennai, A. Zambelli, E. Repaci [et al.] // *Aesthetic surgery journal*. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 14–23.
325. Skin Structure-Function Relationships and the Wound Healing Response to Intrinsic Aging / M. J. Blair, J. D. Jones, A. E. Woessner, K. P. Quinn // *Advances in wound care*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 127–143.
326. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration / E. M. Tottoli, R. Dorati, I. Genta [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 735.
327. SNPedia : [site]. – URL: <https://www.snpedia.com> (date accessed: 27.02.2023).
328. Stamatas, G. N. Early inflammatory processes in the skin / G. N. Stamatas, A. P. Morello, D. A. Mays // *Current molecular medicine*. – 2013. – Vol. 13, № 8. – P. 1250–1269.
329. Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming / L. K. Fonken, M. G. Frank, A. D. Gaudet, S. F. Maier // *Brain, behavior, and immunity*. – 2018. – Vol. 73. – P. 133–148.
330. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women / M. Altemus, B. Rao, F. S. Dhabhar [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2001. – Vol. 117, № 2. – P. 309–317.
331. Stress-induced epinephrine levels compromise murine dermal fibroblast activity through beta-adrenoceptors / B. Romana-Souza, M. Otranto, T. F. Almeida [et al.] // *Experimental dermatology*. – 2011. – Vol. 20, № 5. – P. 413–419.

332. Suggs, A. Effect of botanicals on inflammation and skin aging: analyzing the evidence / A. Suggs, P. Oyetakin-White, E. D. Baron // *Inflammation & allergy drug targets*. – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 168–176.
333. TGF- β Family Signaling in Connective Tissue and Skeletal Diseases / E. G. MacFarlane, J. Haupt, H. C. Dietz, E. M. Shore // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2017. – Vol. 9, № 11. – P. a022269.
334. The aging skin microenvironment dictates stem cell behavior / Y. Ge, Y. Miao, S. Gur-Cohen [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – Vol. 117, № 10. – P. 5339–5350.
335. The BstUI and DpnII Variants of the COL5A1 Gene Are Associated With Tennis Elbow / J. Altinisik, G. Meric, M. Erduran [et al.] // *The American journal of sports medicine*. – 2015. – Vol. 43, № 7. – P. 1784–1789.
336. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases / M. Mosca, C. Tani, S. Vagnani [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2014. – Vol. 48-49. – P. 50–52.
337. The endogenous protease inhibitor TIMP-1 mediates protection and recovery from cutaneous photodamage / U. Yokose, A. Hachiya, P. Sriwiriyanont [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2012. – Vol. 132, № 12. – P. 2800–2809.
338. The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment / D. Shoshani, E. Markovitz, S. J. Monstrey, D. J. Narins // *Dermatologic surgery*. – 2008. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. S85–S91.
339. The role of elastic fibers in scar formation and treatment / B. E. Cohen, R. G. Geronemus, D. H. McDaniel, J. A. Brauer // *Dermatologic surgery*. – 2017. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 19–24.
340. The role of extracellular matrix in skin wound healing / N. N. Potekaev, E. I. Karpova, O. M. Demina [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 24. – P. 5947.
341. The Role of Network Architecture in Collagen Mechanics / A. Karin, A. Jansen, A. J. Licup [et al.] // *Biophysical journal*. – 2018. – Vol. 114, № 11. – P. 2665–2678.

342. The safety and efficacy of botulinum toxin A on the treatment of depression / Q. Zhang, W. Wu, Y. Fan [et al.] // *Brain and behavior*. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. e2333.
343. The Skin Epilipidome in Stress, Aging, and Inflammation / F. Gruber, M. Marchetti-Deschmann, C. Kremslehner, M. Schosserer // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 607076.
344. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line / S. L. Friedman, D. Sheppard, J. S. Duffield, S. Violette // *Science translational medicine*. – 2013. – Vol. 5, № 167. – P. 167sr1.
345. TNF- α gene -238G>A polymorphism is associated with psoriasis patients / R. Akcılar, N. Dizen Namdar, F. Yükcü, S. Arslan Utku // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2022. – Vol. 21, № 6. – P. 2662–2667.
346. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring / S. M. Karppinen, R. Heljasvaara, D. Gullberg [et al.] // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – P. F1000 Faculty Rev-787.
347. Tracy, L. E. Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound / L. E. Tracy, R. A. Minasian, E. J. Caterson // *Advances in wound care*. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 119–136.
348. Transcriptome analysis of the regenerating tail vs. the scarring limb in lizard reveals pathways leading to successful vs unsuccessful organ regeneration in amniotes / N. Vitulo, L. Dalla Valle, T. Skobo [et al.] // *Developmental dynamics*. – 2017. – Vol. 246, № 2. – P. 116–134.
349. Transcriptome Profiling of Primary Skin Fibroblasts Reveal Distinct Molecular Features Between PLOD1- and FKBP14-Kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrome / P. J. Lim, U. Lindert, L. Opitz [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2019. – Vol. 10, № 7. – P. 517.
350. Treatment with Hyaluronic Acid and Collagen-Polyvinylpyrrolidone Improves Extracellular Matrix Assembly for Scarring after Tracheal Resection / J. R. Olmos-Zuñiga, M. Baltazares-Lipp, C. Hernández-Jiménez [et al.] // *BioMed research international*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 3964518.

351. Trémezaygues, L. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? / L. Trémezaygues, J. Reichrath // *Dermato-endocrinology*. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 180–186.
352. Tubulin Beta-3 Chain as a New Candidate Protein Biomarker of Human Skin Aging: A Preliminary Study / S. G. Lehmann, S. Bourgoin-Voillard, M. Seve, W. Rachidi // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5140360.
353. Type I Collagen Suspension Induces Neocollagenesis and Myodifferentiation in Fibroblasts *In Vitro* / F. Lombardi, P. Palumbo, F. R. Augello [et al.] // *BioMed research international*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6093974.
354. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development / X. Liu, H. Wu, M. Byrne [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1997. – Vol. 94, № 5. – P. 1852–1856.
355. Ud-Din, S. Regenerative healing, scar-free healing and scar formation across the species: current concepts and future perspectives / S. Ud-Din, S. W. Volk, A. Bayat // *Experimental dermatology*. – 2014. – Vol. 23, № 9. – P. 615–619.
356. Uitto, J. The complexity of elastic fibre biogenesis in the skin – a perspective to the clinical heterogeneity of cutis laxa / J. Uitto, Q. Li, Z. Urban // *Experimental dermatology*. – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 88–92.
357. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging / U. Panich, G. Sittithumcharee, N. Rathviboon, S. Jirawatnotai // *Stem cells international*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 7370642.
358. Urban, Z. The complexity of elastic fiber biogenesis: the paradigm of cutis laxa / Z. Urban // *Journal of investigative dermatology*. – 2012. – Vol. 132, № E1. – P. E12–14.
359. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome with a Novel Missense Mutation in COL3A1: A Man in His 50s with Aortic Dissection after Interventional Treatment for Hemothorax as the First Manifestation / K. Sakai, M. Toda, H. Kyoyama [et al.] // *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. – 2019. – Vol. 58, № 23. – P. 3441–3447.

360. Vashi, N. A. Aging Differences in Ethnic Skin / N. A. Vashi, M. B. de Castro Maymone, R. V. Kundu // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 31–38.
361. Vidak, S. Molecular insights into the premature aging disease progeria / S. Vidak, R. Foisner // *Histochemistry and cell biology*. – 2016. – Vol. 145, № 4. – P. 401–417.
362. Vierkötter, A. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations / A. Vierkötter, J. Krutmann // *Dermato-endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 227–231.
363. Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Pelvic Floor Disorders in Women / J. H. Ahn, Y. H. Noh, K. J. Um [et al.] // *Journal of menopausal medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 119–126.
364. Wang, S. T. Glycosaminoglycans: Sweet as Sugar Targets for Topical Skin Anti-Aging / S. T. Wang, B. H. Neo, R. J. Betts // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1227–1246.
365. Weisel, J. W. Fibrin Formation, Structure and Properties / J. W. Weisel, R. I. Litvinov // *Sub-cellular biochemistry*. – 2017. – Vol. 82. – P. 405–456.
366. Wells, A. Skin tissue repair: Matrix microenvironmental influences / A. Wells, A. Nuschke, C. C. Yates // *Matrix biology*. – 2016. – Vol. 49. – P. 25–36.
367. Widgerow, A. D. Preoperative Skin Conditioning: Extracellular Matrix Clearance and Skin Bed Preparation, A New Paradigm / A. D. Widgerow, S. R. Cohen, S. Fagien // *Aesthetic surgery journal*. – 2019. – Vol. 39, Suppl. 3. – P. S103–S111.
368. Wilgus, T. A. Inflammation as an orchestrator of cutaneous scar formation: a review of the literature / T. A. Wilgus // *Plastic and aesthetic research*. – 2020. – Vol. 7. – P. 54.
369. Wilgus, T. A. The Importance of Mast Cells in Dermal Scarring / T. A. Wilgus, B. C. Wulff // *Advances in wound care*. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P. 356–365.
370. Wong, M. Y. Targeting defective proteostasis in the collagenopathies / M. Y. Wong, M. D. Shoulders // *Current opinion in chemical biology*. – 2019. – Vol. 50. – P. 80–88.

371. Wong, Q. Y. A. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis / Q. Y. A. Wong, F. T. Chew // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 22075.
372. Wound healing related agents: Ongoing research and perspectives / K. Kaplani, S. Koutsi, V. Armenis [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2018. – Vol. 129. – P. 242–253.
373. Wound Healing: A Cellular Perspective / M. Rodrigues, N. Kosaric, C. A. Bonham, G. C. Gurtner // *Physiological reviews*. – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 665–706.
374. Xu, X. A case of Ehlers-Danlos syndrome presenting with widened atrophic scars of forehead, elbow, knee, and pretibial area: A case report / X. Xu, Z. Wang, T. Zan // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, № 37. – P. e17138.
375. Xue, M. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring / M. Xue, C. J. Jackson // *Advances in wound care*. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 119–136.
376. Yates, C. C. Matrix control of scarring / C. C. Yates, R. Bodnar, A. Wells // *Cellular and molecular life sciences*. – 2011. – Vol. 68, № 11. – P. 1871–1881.
377. Yeh, S. J. Multiple-Molecule Drug Design Based on Systems Biology Approaches and Deep Neural Network to Mitigate Human Skin Aging / S. J. Yeh, J. F. Lin, B. S. Chen // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 11. – P. 3178.
378. Zerbinati, N. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picrosirius red staining and circularly polarized microscopy / N. Zerbinati, A. Calligaro // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2018. – Vol. 11. – P. 29–35.
379. Zhang, S. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside / S. Zhang, E. Duan // *Cell transplantation*. – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 729–738.
380. Zhao, W. Strategic Decision-Making Learning from Label Distributions: An Approach for Facial Age Estimation / W. Zhao, H. Wang // *Sensors (Basel)*. – 2016. – Vol. 16, № 7. – P. 994.
381. Zhuang, Y. Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage / Y. Zhuang, J. Lyga // *Inflammation & allergy drug targets*. – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 153–161.