

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.И.МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШЕПИЛОВА

Инна Александровна

ПИЛИНГ С РЕТИНОИДАМИ
В КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Королькова Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ИНВОЛЮЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ КОЖИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Особенности хроностарения и фотостарения.....	13
1.2. Методы лечения фотостарения кожи.....	22
1.3. Общая характеристика витамина А и его производных.....	28
1.4. Использование пилингов с производными витамина А в косметологии.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....	40
2.2. Клинические методы исследования.....	49
2.3. Методы функциональной диагностики кожи.....	50
2.3.1. Определение влажности кожи.....	51
2.3.2. Исследование кислотно-щелочного равновесия поверхности кожи	52
2.3.3. Измерение степени эритемы и пигментации кожи.....	52
2.3.4. Измерение салоотделения.....	52
2.3.5. Определение эластичности кожи.....	53
2.4. Иммуногистохимическое исследование кожи.....	53
2.5. Методы лечения.....	55
2.5.1. Методика выполнения химического пилинга с ретиноевой кислотой.....	55
2.5.2. Методика выполнения химического пилинга с ретинолом.....	59
2.6. Статистическая обработка результатов исследований.....	62
ГЛАВА 3. ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПИЛИНГОВ С РЕТИНОИДАМИ.....	63
3.1. Объективная оценка результатов лечения врачом.....	63

3.1.1. Изменение клинических показателей при выполнении пилинга с ретиноевой кислотой.....	63
3.1.2. Изменение клинических показателей при выполнении пилинга с ретинолом.....	67
3.2. Субъективная оценка результатов лечения пациентом.....	71
3.2.1. Результаты лечения пилингом с ретиноевой кислотой по данным субъективной оценки пациентов.....	71
3.2.2. Результаты лечения пилингом с ретинолом по данным субъективной оценки пациентов.....	75
3.3. Сравнительный анализ объективной и субъективной оценок результатов лечения пилингами с ретиноевой кислотой и ретинолом	79
3.3.1. Сравнительный анализ показателей объективной оценки после пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом.....	79
3.3.2. Сравнительный анализ показателей субъективной оценки пациентов после пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом.....	83
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПИЛИНГОВ С РЕТИНОИДАМИ.....	89
4.1. Влияние пилинга с ретиноевой кислотой на функциональные параметры кожи.....	89
4.1.1. Анализ показателей группы пациентов 30-45 лет.....	89
4.1.2. Анализ показателей группы пациентов 46-60 лет.....	94
4.1.3. Сравнительный анализ функциональных параметров кожи после пилинга с ретиноевой кислотой в разных возрастных группах.....	99
4.2. Влияние пилинга с ретинолом на функциональные параметры кожи... ..	104
4.2.1. Анализ показателей группы пациентов 30-45 лет.....	104
4.2.2. Анализ показателей группы пациентов 46-60 лет.....	110
4.2.3. Сравнительный анализ функциональных параметров кожи после пилинга с ретинолом в разных возрастных группах.....	115

4.3. Особенности динамики функциональных параметров кожи после пилингов с ретиноидами.....	124
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПИЛИНГОВ С РЕТИНОИДАМИ НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОЖИ.....	132
5.1. Использование статистического анализа для выявления маркеров, чувствительных к проводимой терапии.....	132
5.2. Изучение клеточной пролиферации (Ki67) после пилингов с ретиноидами.	133
5.3. Изучение показателя Vc12 после пилингов с ретиноидами.....	137
5.4. Изучение показателя EGFR после пилингов с ретиноидами.....	141
5.5. Изучение содержания коллагена IV типа после пилинга с ретиноидами.....	145
5.6. Сравнение иммуногистохимических показателей после пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом.....	148
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	151
ВЫВОДЫ.....	162
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	164
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	165
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	194
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	196
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	198

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Число людей пожилого возраста непрерывно увеличивается, поэтому профилактика и коррекция внешних признаков старения, особенно на открытых участках кожного покрова, становится наиболее приоритетной в косметологии. Открытые участки кожи со временем подвержены влиянию не только эндогенных, но и внешних, экзогенных факторов, которые ускоряют процессы старения, приводят к появлению гиперкератоза, телеангиэктазий, нарушениям пигментации и создают условия для развития новообразований. Такое патологическое старение кожи называется фотостарением [2, 7, 57, 62, 121].

Фотостарение опережает хронологическое старение. Ультрафиолетовое излучение индуцирует образование активных форм кислорода, повреждение ДНК и нарушение клеточного гомеостаза. Это сопровождается нарушением сигнальных путей, активацией каскада воспалительных реакций, развитием иммуносупрессии и ремоделированием внеклеточного матрикса [11, 14, 30, 38, 158, 177].

Для профилактики фотостарения даются общие рекомендации, включающие защиту от солнечных лучей [189, 241], регулярное использование увлажняющих кожу препаратов [21], а при сформированной клинической картине фотостарения можно проводить его лечение космецевтическими средствами [188], биоревитализацией [41], ботулинотерапией [16], косметическими наполнителями [22], аппаратными методами [42, 43], химическими пилингами [99, 167].

До сих пор ретиноиды остаются основными средствами для лечения фотостарения [154, 199], их назначают для физиологической регуляции на клеточном уровне. Косметические средства включают в качестве активного вещества ретинол или его эфиры (ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат), мишенями служат все живые клетки кожи [5].

Ретиноиды позволяют решать такие возрастные изменения, как выравнивание морщин и текстуры кожи за счет стимуляции обновления клеток эпидермиса [216]; устранение пигментных пятен за счет активации пролиферации и дифференцировки базальных кератиноцитов, влияния на активность тирозиназы, являющейся ключевым ферментом меланогенеза, и прямого влияния на меланоциты за счет наличия в них внутриклеточных белков, связывающих ретиноевую кислоту [179]. В долгосрочной перспективе ретиноиды повышают влажность кожи, ускоряя обновление эпидермиса, увеличивая синтез гликозаминогликанов и количество натурального увлажняющего фактора [207].

Сами по себе ретиноиды являются липофильными соединениями и способны проникать через роговой слой, однако они не являются стабильными, не полностью проникают в дерму и метаболизируются. Действие ретиноидов зависит от конкретных форм, их концентрации и дополнительных компонентов, содержащихся в креме или пилинге. Согласно исследованиям, выполненным на кожных биоптатах, только 20% ретиноидов проникают в дерму, а 75% – остаются в эпидермисе, при этом 60% из них не метаболизируются и, следовательно, не оказывают влияния на структуры кожи. Кроме того, большинство из них являются нестабильными и легко разрушаются под воздействием света [76, 142].

К ретиноидам чувствительны только живые клетки, реагирующие на них путем экспрессии определенных генов. Ретинол не является активным соединением и служит резервом, клетка самостоятельно активирует ретинол, переводя его из формы спирта в форму кислоты. Ретиноевая кислота свободно проходит через клеточную мембрану и действует непосредственно на генетический аппарат клетки [3, 37]. Вследствие активации соответствующих генов идет стимуляция пролиферативной активности кератиноцитов, возникает гиперплазия эпидермиса и видимое шелушение рогового слоя. Ретиноевые кислоты вызывают снижение экскреции кожного сала и изменение его состава, облегчают опорожнение протоков сальных желез [5, 100].

Научное обоснование лечебных эффектов пилингов с ретинолом и с ретиноевой кислотой, их сравнительный анализ, положенный в основу

патогенетически обоснованного способа коррекции возрастных изменений и фотостарения кожи лица и шеи, является актуальной научной задачей и относится к ведущим направлениям научных исследований современной дерматологии и косметологии.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для выбора темы исследования служат работы отечественных и зарубежных ученых [Аравийская Е.А., Губанова Е.И., Пономаренко Г.Н., Хэбиф Т.П., Glogau R., Dreno B., Kligman A.M., Landau M.] по старению и фотостарению кожи лица и шеи, методах и средствах его коррекции.

Однако, исследований, подтверждающих изменение функций кожи под воздействием различных композиций химических пилингов с ретиноидами на участках кожи, имеющих особенности строения, таких как лоб, кожа угла глаза, щеки и шеи, у пациентов разных возрастных групп нами не обнаружено. Также не найдены данные, отражающие параллели изменений функциональных параметров кожи под воздействием пилингов с иммуногистохимическими изменениями в коже.

Анализ клинических критериев, функциональных параметров кожи, соответствующих им иммуногистохимических изменений у пациентов разных возрастных групп, позволил бы разработать показания для выбора адекватного химического пилинга и достижения наилучших клинических результатов.

Цель исследования

Научно-практическое обоснование применения химического пилинга с ретиноевой кислотой и с ретинолом в коррекции внешних признаков старения кожи лица и шеи у пациентов разных возрастных групп.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности функциональных свойств кожи лица и шеи у пациентов разных возрастных групп.
2. Определить влияние химического пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом на клинические характеристики кожи лица и шеи пациентов разных возрастных групп.
3. Определить влияние химического пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом на функциональные параметры кожи лица и шеи пациентов разных возрастных групп.
4. Изучить влияние химического пилинга с ретиноевой кислотой и с ретинолом на иммуногистохимические показатели у пациентов с возрастными изменениями кожи лица и шеи.

Научная новизна

Показано, что в группе пациентов 46-60 лет показатель упругости кожи ниже на 5-15% в области угла глаза, щеки, шеи по сравнению с группой 30-45 лет. Группа пациентов 46-60 лет отличается более низкой (на 16-26%) степенью эритемы в области лба, угла глаза, щеки. Группа пациентов 46-60 лет отличается более низким (на 6-9%) уровнем pH в области щеки, шеи.

Установлено, что в течение месяца химический пилинг с ретиноевой кислотой приводит к значимому уменьшению показателя выраженности морщин по шкале Мерц в группе 30-45 лет на 14% (субъективно общий внешний вид улучшился на 67%), в группе 46-60 лет – на 6% (общий внешний вид улучшился на 42%). Химический пилинг с ретинолом в группе 46-60 лет значимо снижает показатель шкалы Мерц на 10%, уменьшает выраженность признаков фотостарения, индекс МАСИ в группе 30-45 лет снижается на 12% (общий внешний вид улучшился на 27%), в группе 46-60 лет – на 24% (общий внешний вид улучшился на 57%).

Химический пилинг с ретиноевой кислотой в обеих возрастных группах обладает раздражающим действием на 14-й день и сохраняет повышенные значения эритемы на 28-й день, значимые изменения наблюдаются в группе 46-60 лет в области угла глаза (выше на 10% и 6% соответственно); в группе 30-45 лет на 28-й день увеличивает влагосодержание рогового слоя эпидермиса на 10% (шея), коэффициент упругости R2 на 16% (лоб), повышает растяжимость R8 на 28% (лоб); в группе 46-60 лет увеличивает влагосодержание в области лба (14-й и 28-й дни на 13% и 7% соответственно), угла глаза (28-й день на 5%) и щеки (28-й день на 12%), ухудшает суммарную упругость F0 шеи (28-й день на 9%).

Химический пилинг с ретинолом у пациентов 30-45 лет снижает степень пигментации кожи шеи (28-й день на 10%), салоотделение кожи лба (14-й и 28-й дни на 36% и 41%) и шеи (28-й день на 41%), повышает pH щеки (28-й день на 5%), улучшает показатели эластичности кожи на 14-й и 28-й дни в 16 зонах, преимущественно в области шеи R0, R2, R6, R8, F1 (28-й день на 3-18%), лба (28-й день на 16%) и угла глаза (28-й день на 10%). В группе 46-60 лет уменьшает степень пигментации кожи лба (14-й и 28-й дни на 6%) и щеки (28-й день на 8%), повышает выраженность эритемы лба (28-й день на 9%), уменьшает салоотделение лба (14-й день на 22%) и щеки (14-й день на 22%), повышает pH лба (28-й день на 3%), улучшает все (R0, R2, R4, R6, R8, F0, F1) показатели эластичности на 14-й и 28-й дни в 31 зоне всех исследуемых участков кожи.

Установлено, что после химического пилинга с ретиноевой кислотой количество пролиферирующих клеток (Ki67) в эпидермисе увеличивается через 7 дней на 262% и через 14 дней – на 220%. После химического пилинга с ретиноевой кислотой на 7-й и 14-й дни экспрессия коллагена IV типа в базальной мембране ниже на 11% и на 19%, чем в контроле.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что для эффективной коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи необходимо проводить химический пилинг ретиноидами.

Установлено, что химический пилинг с ретинолом значимо снижает степень пигментации кожи, увеличивает упругость, уменьшает растяжимость кожи, эти свойства определяют необходимость его назначения для профилактики и коррекции возрастных изменений кожи лица и шеи.

Выявленные при иммуногистохимическом исследовании значимые изменения показателей клеточной пролиферации после пилинга с ретиноевой кислотой позволяют прогнозировать его эффективность в более отдаленные сроки наблюдения и рекомендовать в качестве корректора выраженных возрастных изменений кожи.

Разработана методика количественной оценки эффективности лечения химическим пилингом на четырех участках кожи (в области лба, угла глаза, щеки и шеи), которая при определении изменений на 14-й и 28-й дни позволяет фиксировать каждый значимый показатель в диапазоне от 0 до 8. Этот подход повышает достоверность изменений и доказательность проведенного исследования.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного когортного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Функциональные параметры кожи отличаются у пациентов разных возрастных групп. В возрастной группе 46-60 лет показатели степени эритемы и суммарной упругости кожи ниже, чем в возрастной группе 30-45 лет.

2. Пилинг с ретиноидами положительно влияет на клинические характеристики кожи лица и шеи разных возрастных групп. Пилинг с ретиноевой

кислотой увеличивает влагосодержание и степень эритемы. Пилинг с ретинолом уменьшает содержание меланина, улучшает суммарную упругость кожи, особенно в возрастной группе 46-60 лет.

3. Пилинг с ретиноевой кислотой значительно повышает пролиферацию клеток в эпидермисе и дерме, снижает экспрессию коллагена IV типа базальной мембраны. Пилинг с ретинолом в меньшей степени повышает количество пролиферирующих клеток в эпидермисе.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным и репрезентативным объемом выборок обследованных пациентов, использованием современных высокоинформативных методов исследования, адекватной статистической обработкой результатов. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных разноплановых исследований.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на II Симпозиуме Национального альянса дерматологов и косметологов (Санкт-Петербург, 2008), конференции "Актуальные вопросы косметологии" (Санкт-Петербург, 2009, 2010), на III Санкт-Петербургском Конгрессе по косметологии и эстетической медицине "Невские Берега" (Санкт-Петербург, 2012), на XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии» (Москва, 2019), на XII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2019), на Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология двух столиц: от инновации к практике» (Санкт-Петербург, 2019), на

III научно-практической конференции «Сложная пластическая хирургия лица и тела. Ревизионная эстетическая хирургия и дерматокосметология» (Санкт-Петербург, 2019), на XI Международном конгрессе по медицинской косметологии «Невские берега» (г.Сочи, 2019), на Международной Научно-практической Ассамблее по эстетической медицине и трихологии (г.Воронеж, 2019), на XIV международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2019).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 201 странице и состоит из введения, 6 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Указатель литературы включает 250 источников, в том числе 64 отечественных и 186 зарубежных авторов. Текст содержит 68 таблиц и 30 рисунков.

Личное участие автора в исследовании

Автором обоснованы цель, задачи и схемы исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Лично автором осуществлялись планирование, оценка состояния пациентов (поиск и отбор, анкетирование пациентов), обобщены и статистически обработаны результаты исследования, организованы лабораторные и инструментальные методы исследования (корнеометрия, кутометрия, себуметрия, рН-метрия, мексаметрия, иммуногистохимическое исследование).

ГЛАВА 1. ИНВОЛЮЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ КОЖИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности хроностарения и фотостарения

Численность людей в возрасте старше 65 лет, составлявшая в 2000 г. 14% от общего количества жителей Земли, по прогнозу ООН к 30-м годам XXI века составит 25-30% от общего числа населения. Сложившаяся демографическая картина способствовала тому, что основным приоритетом для ученых геронтологов стало продление возможности пожилым людям вести и дальше активный образ жизни [4, 47]. Пожилые люди имеют профессиональный и жизненный опыт, что позволяет им быть социально реализованными [23], однако прогрессирующие с возрастом внешние признаки старения волнуют не только подавляющее большинство женщин, но и многих мужчин.

В процессе старения кожа изменяется в связи с общим биологическим процессом, происходящим во всем организме, на который влияют эндогенные и экзогенные факторы. К эндогенным факторам относят накопление клеточных мутаций, укорочение теломер, изменение метаболизма клеток кожи, возрастные гормональные нарушения и т.д.; к экзогенным – УФ излучение, ионизирующее излучение, поллютанты, микроорганизмы. Старение включает два основных процесса – физиологический и патологический [11, 17, 62, 69, 175, 221, 247].

Физиологическое (хронологическое) старение кожи осуществляется под действием эндогенных факторов и клинически характеризуется сухостью, дряблостью кожи, появлением мелких морщин, доброкачественных новообразований. Патологическое старение кожи (фотостарение) вызывается экзогенными факторами. Еще в XIX веке обратили внимание на то, что кожа крестьян и моряков, в отличие от кожи работающих в помещениях людей, особенно утолщена, имеет желтовато-коричневатый оттенок на открытых участках [61]. Таким образом, различают хроностарение, как результат старения

организма в целом, и фотостарение, связанное с воздействием на открытые участки кожи солнечных лучей [2, 6, 20, 51, 57, 168].

При исследовании профилей экспрессии генов у людей разных возрастных групп (158 женщин в возрасте от 20 до 74 лет) обнаружены возрастные изменения, касающиеся активности более 5600 генов, из которых 1072 отвечали за молодой внешний вид кожи. Эти изменения носили прогрессивный характер и существенно усиливались в группе 60-70 летних женщин, вступивших в менопаузу. Наибольшие изменения затронули гены, связанные с окислительным стрессом, энергетическим обменом, переходом в сенесцентное состояние и качеством эпидермального барьера. Например, отмечалось возрастное снижение экспрессии генов CDH1, DSC3 и LAMA5, отвечающих за целостность эпидермиса [150].

Также существенно изменялась активность генов, регулирующих синтез компонентов внеклеточного матрикса, что напрямую было связано с внешним видом испытуемых. Некоторые изменения были особенно выражены в фотоповрежденной коже – в ней существенно увеличивалась активность гена CDKN2A, кодирующего большое количество белков, подавляющих репликацию и способствующих переходу клеток в сенесцентное состояние. Повышение экспрессии CDKN2A коррелировало с интенсивностью фотоповреждения и более выраженными возрастными изменениями кожи. Кроме того, был зафиксирован интересный факт: в коже людей, которые выглядели существенно моложе своего возраста, профиль экспрессии генов соответствовал хронологически более молодой коже [150].

Авторы делают заключение, что хотя первичный генотип играет фундаментальную роль в определении механизмов старения, то, как оно будет происходить, зависит в первую очередь от изменения экспрессии этих генов. Возможно, в будущем появится возможность влиять на это и замедлить процессы старения. Что касается дня сегодняшнего, то полученные данные в очередной раз подтверждают необходимость регулярного использования солнцезащитных

средств, для как можно более долгого сохранения здоровья и молодости кожи [150].

Замедление процессов метаболизма и снижение темпов физиологической регенерации является основой морфологических изменений хроностарения в эпидермисе и дерме [35].

При хронологическом старении эпидермис уплотняется на 10-50% в 30-80 лет, количество слоев шиповатых клеток уменьшается [234], увеличивается гетерогенность кератиноцитов по форме, они уменьшаются в размерах и уплотняются, снижается их митотическая активность. К 60 годам число меланоцитов в коже уменьшается на 24-60 % [133], количество клеток ответственных за иммунитет – до 50% [206]. Процесс обновления клеток и их премещения замедляется [6]. Роговой слой становится рыхлым и утолщается, снижается его гидрофильность. Замедляются процессы отшелушивания роговых чешуек, развивается акантоз и паракератоз [229], что проявляется в ухудшении цвета лица, оно приобретает сероватый, землистый оттенок.

Наблюдаются изменения базальной мембраны, она становится более линейной, площадь контакта эпидермиса и дермы уменьшается. В области дермоэпидермального соединения регистрируется снижение содержания коллагена IV, VII и XVII типов, а также интегрин- β 4 и ламинина-332, что приводит к ослаблению структурно-метаболических связей и механических характеристик дермоэпидермального контакта, способствуя предрасположенности кожи к повреждениям [155]. Уменьшение количества коллагена VII типа способствует снижению плотности в области дермоэпидермального соединения и является одной из составляющих формирования морщин [42, 58]. В дерме также наблюдаются процессы атрофии, уменьшается ее толщина. [91, 170, 180].

Выявленные возрастные изменения цитоскелета фибробластов могут способствовать нарушению их функциональных способностей. Интегрины, находящиеся на поверхности фибробластов, группируясь, образуют комплексы фокальной адгезии между фибробластами и окружающими их компонентами

внеклеточного матрикса, в частности с коллагеном, обеспечивая их неразрывную структурно-функциональную связь [165, 230, 246]. Наблюдается уменьшение содержания тучных клеток и макрофагов.

Уменьшается число, и изменяется структура коллагеновых и эластических волокон. Коллагенолитические процессы преобладают над коллагеногенезом. Коллагеновые волокна становятся более плотными, грубыми, нарушается их архитектура [42, 231].

С возрастом эластические волокна подвергаются деградации, они фрагментируются, в сосочковом слое не идентифицируются, а в сетчатом слое формируется гиперэластоз. Нарушается механическая прочность, подвижность и эластичность кожи, снижается тургор. Наблюдается постепенное снижение количества кислых гликозаминогликанов, гликогена, снижается активность синтеза РНК, увеличивается количество гликопротеидов, нарушается кислотно-щелочное равновесие кожи, рН сдвигается в щелочную сторону [35], замедляются процессы репарации в коже [204].

Кровеносные сосуды отличаются неравномерным диаметром просвета и склеротическими изменениями стенок, формируя эффект сосудистых звездочек и сетей [155, 203, 250].

На границе между дермой и гиподермой также некоторые авторы отмечают структуры, напоминающие «жировые сосочки», они представляют собой часть дермального жирового слоя, их находят у пациентов как с гинойдией липодистрофией, так и без нее. Старение и гинойдная липодистрофия могут иметь схожую механическую природу. Так у женщин с этим эстетическим дефектом признаки старения кожи появляются раньше, чем у женщин без него [85, 157, 162].

Изменения кожи при хронологическом старении и фотостарении реализуются за счет одних и тех же механизмов. Термин «фотостарение» был впервые введен Kligman в 1986 году для определения последствий хронического ультрафиолетового воздействия на кожу [154]. Фотостарение, еще его называют солнечной геродермией, развивается вследствие сочетанного воздействия на кожу

УФ-лучей [2, 6, 12, 21, 57, 107, 115, 184]. Фотостарение опережает хронологическое старение. УФИ индуцирует образование активных форм кислорода, повреждение ДНК и нарушение клеточного гомеостаза [7, 38, 177, 227], развивается «эпидермальная дискразия» [240]. Базальные кератиноциты могут увеличиваться в размере [1, 21, 81], содержание в них матричной РНК и белка интегрин $\beta 1$ снижается [239], количество митозов уменьшается. Эпителиоциты медленнее продвигаются к поверхности эпидермиса [14], при этом происходит уменьшение его толщины [117, 132].

Снижение экспрессии $\beta 1$ интегрин в кератиноцитах кожи наблюдается при ее старении, является маркером снижения пролиферации и адгезии кератиноцитов [14].

Sander с соавт. (2002) считают, что хроническое и острое фотоповреждение опосредуется истощением антиоксидантных ферментов и увеличением количества модифицированного в результате окисления белка. Иммуногистохимически оценивали уровень антиоксидантных ферментов (каталазы, Cu-Zn-СОД, Mn-СОД). В здоровой коже экспрессия антиоксидантных ферментов была очень высока в эпидермисе, в дерме уровень опускался ниже базовой линии. В фотоповрежденной коже значительное истощение экспрессии антиоксидантных ферментов наблюдалось и в роговом слое эпидермиса. Модифицированные в результате окисления белки накапливались в нижнем слое дермы фотоповрежденной кожи. Наблюдалась корреляция между фотоповреждением и окислением белка на первых стадиях развития процесса, подтверждая значимость обнаруженных изменений [198, 213].

Под воздействием УФИ развивается митохондриальная дисфункция, которая включает в себя активацию каспазы, деполяризацию мембраны и высвобождение цитохрома С. При этом наблюдаются процессы снижения энергии в клетках, увеличение окислительного стресса за счет увеличения количества активных форм кислорода, образующихся в митохондриальном комплексе [7, 77, 122, 124, 136, 226].

Wondrak с соавторами (2002) приводят доказательства того, что зрелые продукты гликации белков являются сенсбилизаторами фотоокислительного стресса в клетках кожи. Исследователи продемонстрировали ингибирование роста человеческих кератиноцитов и фибробластов, используя гликированный бычий сывороточный альбумин и гликированный коллаген [242].

При фотостарении в пределах эпидермиса описанные изменения позволяют наблюдать дисплазию кератиноцитов при увеличении количества меланоцитов и снижении числа клеток Лангерганса [1, 21]. Скорость прохождения кератиноцитов от базального слоя до рогового увеличивается, и процессы кератинизации нарушаются, развивается пара- и гиперкератоз [79, 130].

Избыточная экспрессия белка p53 является типичным признаком фотостарения кожи [71]. При физиологическом старении также отмечена гиперэкспрессия p53. Это связано с накоплением мутаций в кератиноцитах и укорочением теломер. [14].

При хронологическом старении меняется пролиферативная и биосинтетическая активность фибробластов, фотостарение преимущественно сопровождается нарушением их биосинтетической функции [165, 249]. В дерме появляются дегенеративные изменения коллагеновых и дистрофические изменения эластических волокон, снижение содержания гиалуроновой кислоты [1].

Ультрафиолетовое воздействие способствует активации внеклеточных протеиназ, в результате усиливаются процессы разрушения коллагена [67, 148, 237]. На фоне развивающейся после средних доз легкой гиперемии уровень синтеза коллагена снижается до 20%, и восстановление нормальных величин коллагеногенеза происходит только через 48-72 часа. Изменение коллагенового каркаса дермы может либо приводить к фиброзным изменениям, либо истончению пучков коллагеновых волокон [203, 230, 245]. Наблюдается усиленная деградация коллагена I-го типа, в то время как уровень экспрессии его не снижен [169, 224]. Механизм патологических изменений заключается в следующем: под воздействием УФ происходит увеличение концентраций фактора

транскрипции c-jun (c-fos присутствует в организме в большом количестве в норме). Вместе они повышают выработку MMP [113, 114, 163, 194].

Если хронологическое старение кожи приводит к последовательной фрагментации эластической сети, то легкое фотоиндуцированное старение в основном вызывает потерю фибриллина в папиллярном слое дермы, а сильное фотоиндуцированное старение коррелирует с разрушением эластичной структуры ретикулярной дермы [28]. Основной гистологической характеристикой хронически облучаемой кожи являются аморфные скопления в верхних и средних слоях дермы эластина, которые замещают нормальные компоненты матрикса. Такие изменения называют солнечным эластозом [169]. Иммуногистохимическими методами было определено, что этот материал состоит из аномальных эластиновых волокон, покрывающих частично разрушенные коллагеновые пучки [4, 88], происходит поражение микрофибриллярных структур [87].

Происходит значительная регрессия и дезорганизация кровеносных сосудов. Нарушается их проницаемость и микроциркуляция в целом. Увеличивается количество мастоцитов и нейтрофилов [6].

По мере старения увеличивается время клеточного обновления, постепенно процессы гибели клеток (апоптоз) начинают преобладать над процессами пролиферации. Одним из важнейших проапоптозных белков является транскрипционный фактор p53. Под действием УФ-излучения экспрессия белка p53 в кератиноцитах кожи возрастает, при этом в 70% кератиноцитов выявлены мутантные формы p53. Подавление экспрессии p53 способствует увеличению продолжительности жизни клеток, при этом, возможно развитие неоплазии в коже [14].

Основная функция белка p53 – поддержание стабильности генома и генетической однородности клеток. Стабильность генома обеспечивается путем активации p53 и соответствующего ответа на стрессорные сигналы – повреждение ДНК, активацию онкогенов, гипоксию, недостаток питательных веществ, укорочение теломер [80, 105, 111, 131]. Ответом на стрессорные сигналы,

опосредованные через p53, могут служить остановка клеточного цикла, апоптоз, репарация ДНК, дифференцировка, старение клетки [14].

Экспрессия белка p53 в эпидермисе детектируется уже после 30 мин воздействия УФ-излучения [80, 151, 173]. Последствием воздействия УФ-излучения является образование сшивок ДНК, образуемых димерами тимина, что является препятствием для реализации функций РНК-полимераз.

Воздействие УФ-А (длинноволновый диапазон) приводит к повышенной экспрессии p53 в базальном слое эпидермиса, а УФ-В (коротковолновый диапазон) – в клетках всех слоев эпидермиса [215, 228]. Кластеры p53⁺ клеток могут встречаться в эпидермисе кожи, постоянно подвергающейся воздействию солнца, в клетках, примыкающих к кератиноцитам немеланомного рака. Генетический анализ показал, что 70% таких клонов несут мутации в белке p53 [176, 236].

Белок p53 участвует в репарации ДНК, выступает в роли адапторного белка, кофактора белковых комплексов, но основная его роль заключается в регуляции транскрипции генов [65, 195]. Гены, в транскрипции которых участвует белок p53, можно разделить на 4 группы. Первая группа включает гены, участвующие в остановке клеточного цикла [234]. Вторая группа включает гены, ответственные за апоптоз [182]. Третья группа включает гены, участвующие в стабильности клеток. К данной группе относятся гены, продукты которых участвуют в репарации ДНК. Четвертая группа генов, регулируемых белком p53, участвует в ингибировании ангиогенеза, известно, что образование новых кровеносных сосудов способствует быстрому росту опухоли, наблюдаемой на последних стадиях развития рака [102, 200].

В связи с увеличением числа новообразований кожи при фотостарении известно, что УФ-И оказывает действие на 3 стадии онкогенеза [7]:

1. В фазу инициации УФ-И приводит к повреждению генов.
2. В фазу промоции УФ-И стимулирует пролиферацию опухолевых клеток за счет подавления механизмов иммунного контроля и индукции геномной нестабильности.

3. В фазу прогрессии способствует распространению опухолевых клеток за счет выработки протеаз и ангиогенеза.

Влияние белка p53 на старение кожи разнообразно и включает, как было отмечено, снижение толщины дермы и эпидермиса, изменение роста волос, заживление ран, кроме того, он влияет на секреторные функции сальных желез кожи и снижение количества подкожного жира [149].

Таким образом, белок p53 можно использовать как маркер функционального состояния клеток кожи при применении геропротекторных косметологических средств и методов аппаратной косметологии [14].

Наряду с изложенным выше, существует мнение, что морщины являются результатом структурных изменений в коже, возникающих из-за сверхкритических нагрузок на ее поверхности [164, 225]. Критическая величина механического напряжения, при которой может начаться образование морщин, зависит от таких параметров, как разница в упругих свойствах соседних слоев кожи, прочность сцепления между ними, способность кожи к изгибу, а также состояние подкожного жира [160]. Соответственно морщины кожи могут возникать разными путями: (1) в результате избирательного увеличения жесткости и/или толщины дермы, которая происходит при хроническом УФО и приводит к увеличению разницы в упругих свойствах эпидермиса/дермы и дермы/подкожной клетчатки [161, 171]; (2) из-за снижения упругости и/или толщины подкожного жира в ходе хронологического старения, связанного с потерей коллагена в этом слое [162]; (3) из-за ослабления адгезии между соседними слоями на границе дермо-эпидермального (хроно- и/или фотостарения) или дермо-гиподермального соединения [170]; (4) в результате снижения способности кожи к изгибу из-за деградации ее эластической сети при хроностарении [160].

Хроностарение и фотостарение разными путями приводят к увеличению разницы в механических свойствах эпидермиса и дермы или дермы и гиподермы и, следовательно, к значительному снижению величины критического напряжения, при котором начинается формирование морщин [28].

Морфологические изменения при фотостарении приводят к клиническим признакам фотостарения, включающим появление сухой жесткой текстуры кожи, гиперкератоза, неравномерной пигментации, желтизны, образование глифических морщин (борозд), формирование выраженной атрофии эпидермиса и дермы, возникновение телеангиэктазий, развитие предраковых заболеваний и рака кожи, вялость кожи, морщинистость, эластоз, актиническую пурпуру [6, 17, 21, 30, 61, 83, 211].

Наиболее важные и часто встречающиеся признаки легли в основу шкалы оценки тяжести симптомов фотостарения R. Glogau [121]. При наличии анамнеза продолжительного воздействия солнечного света может отмечаться большее (по сравнению с ожидаемым для определенного возраста) количество баллов по шкале [4].

В настоящее время степень фотостарения повсеместно рассчитывается по шкале Glogau, хотя предлагаются и иные классификации [73, 143].

Поскольку для фотостарения характерны не только морщины, но и гиперпигментация, телеангиэктазии, гиперкератоз и новообразования, то лечение должно учитывать все эти патологические состояния кожи.

1.2. Методы лечения фотостарения кожи

Проявления фотостарения являются распространенным состоянием и зависят от типа кожи. У людей со светлой кожей (фототипы I-III по Фицпатрику) раньше появляются морщины [184]. У людей с темной кожей, напротив, морщин наблюдается меньше и реже развиваются злокачественные опухоли кожи, тогда как нарушения пигментации встречаются чаще [31].

Не у всех пациентов требуется лечение фотостарения. Однако всем таким пациентам необходимо дать общетерапевтические рекомендации. Они включают меры защиты от воздействия солнца для уменьшения риска развития злокачественных новообразований кожи [134, 189]. Лечение осуществляется длительно, рекомендуется воздержаться от курения, регулярно применять

увлажняющие препараты [21, 244], использовать солнцезащитные средства [94, 201], разрабатываются эффективные дополнительные пероральные средства. Фотостарение вызывает особые сложности в коррекции, поскольку связано не только с процессами атрофии кожи, но и со склонностью к канцерогенезу.

Стратегии фотозащиты включают протекцию от УФИ, а также в препятствии развитию прямых и непрямых эффектов УФИ посредством применения антиоксидантных систем и проведения противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии [7, 188].

В качестве протекции применяют механические барьерные средства и УФ-фильтры [172, 241, 243]. При использовании солнцезащитных средств может наблюдаться индивидуальная непереносимость, развиваться дефицит витамина D [82, 135]. Тем не менее, применение УФ-фильтров является популярным мероприятием, направленным против фотостарения и фотоканцерогенеза [7, 134, 191, 241].

Окислительный стресс является ключевым процессом, лежащим в основе фотостарения и фотоканцерогенеза [198]. К ферментативным антиоксидантам относятся глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, они функционируют в клетках, уменьшают образование перекиси водорода и тормозят перекисное окисление липидов. Супероксиддисмутаза защищает внеклеточный матрикс, каталаза более активна в эпидермисе. Неферментативные антиоксиданты включают аскорбиновую кислоту, глутатион, витамин E, коэнзим Q10. Неферментативные антиоксиданты подвергаются истощению и их необходимо восполнять. Витамины E, C и A поступают с пищей. Выраженный положительный эффект в профилактике злокачественных опухолей кожи оказывает лишь витамин A и его производные (изотретиноин и ацитретин) [94, 95, 145]. Фотозащитными свойствами обладают природные источники полифенолов, которые содержатся в чае, какао, винограде и вине, сое, гранате, орехах, арахисе и др. Кроме того, они оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [66, 123, 192, 193]. Нефенольные соединения с фотопротекторной активностью включают каротиноиды, кофеин, сульфорафан (брокколи),

гиперицин (зверобой) и др. [174, 209, 218]. Антиоксиданты имеют профилактическое значение в развитии фотостарения [196].

Косметические средства с гидрохиноном могут использоваться для лечения гиперпигментаций. Они способны вызывать деструкцию меланоцитов, при длительном применении в высоких концентрациях обладают токсическим действием и могут вызывать либо необратимую депигментацию, либо ochronosis. При гиперпигментациях используется азелаиновая кислота, которая является ингибитором тирозиназы [8].

Биоревитализация кожи, инъекционный метод внутрикожного введения нативной гиалуроновой кислоты с целью восполнения ее дефицита, позволяет воссоздать оптимальную физиологическую среду для клеток в первую очередь дермы с их микроокружением [15, 41].

Проводится мезотерапия увлажняющими, антиоксидантными, детоксицирующими, ревитализирующими средствами, стимуляторами коллагеногенеза, иммуномодуляторами, витаминами, коферментами и другими препаратами противовозрастной группы, в том числе обогащенной тромбоцитами плазмой [10, 59, 86].

Для лечения формирующихся морщин можно использовать препараты ботулотоксина [1, 16, 18], при фотостарении в комплексной терапии используют косметические наполнители, включая коллагеновые филлеры и инъекции жира [13, 15, 19, 22; 33, 44, 55, 97].

С целью профилактики и коррекции внешних признаков старения при мелкоморщинистом типе могут применяться аппаратные методы. Для восстановления защитных и влагоудерживающих свойств кожи, стимуляции синтеза коллагена и гликозаминогликанов используются микротоковая терапия, лазерное омоложение, механовакуумная терапия, RF-терапия, локальная УЗ-терапии, УЗ-лифтинг, сверхвысокочастотный ультразвук [27, 39, 60, 159, 178, 197], микротоковый электрофорез, сонофорез, фотофорез. Для выравнивания рельефа кожи, сокращения пор, сокращения кожного лоскута, уменьшения выраженности морщин используются фракционные RF-терапия и лазерные

методики, механовакуумные технологии [32, 39, 43]. При использовании высоких температур, например, при радиочастотном воздействии, связанном с нагреванием кожи до 45-50°C жесткость кожи по модулю Юнга снижается примерно на 30-50% от соответствующих значений, полученных при нормальной температуре тела [28, 171].

Особые подходы требуются при лечении телеангиэктазий. Мелкие сосуды на лице при фотостарении можно удалять с помощью лазеротерапии (импульсных лазеров на красителях, калий-титанил-фосфатных лазеров, Nd:YAG лазеров), селективной импульсной фототерапии, электрокоагуляции, радиохирургии, криовоздействия [32, 42, 60].

При деформационном типе старения для воздействия на эпидермис (устранения гиперкератоза, пигментных образований) используются лазерные пилинги, микродермабразия, фотоомоложение [32, 42, 43, 54].

Пилинг, это общее название для методов частичного или полного удаления рогового слоя, а также нижележащих слоев кожи с целью омоложения и/или коррекции эстетических дефектов. В зависимости от способа воздействия предлагают пилинги механические, физические и химические [70, 127, 248].

Механическая дермабразия с использованием фрез активно использовалась для лечения глубоких морщин в середине прошлого века. Показаниями служили увядающая кожа, хлоазма, веснушки, рубцы различного происхождения, невусы, рекомендовалось проводить лицам среднего возраста со сниженным тургором кожи, выраженными морщинами и отсутствием избытка кожи [24, 49, 53]. Дермабразия позволяла удалять гиперпигментацию, кератоз, доброкачественные новообразования и глубокие морщины, являющиеся основными признаками фотостарения [64].

При микрокристаллической (пескоструйной) дермабразии применяется мелкодисперсный металлический наполнитель (порошок). Локально под давлением удаляется верхний слой эпидермиса. Необходим курс процедур [63].

Плазменная (электротермическая, холодноплазменная) шлифовка – новый метод шлифовки и ремоделирования кожи, в котором использована энергия

плазмы. [78, 103]. Показаниями для проведения процедуры являются: тонкие поверхностные морщины, неровности микрорельефа, пигментные пятна. Наблюдается эффект отшелушивания и легкий лифтинг [116, 232].

Лазерная шлифовка – высокотравматичная и болезненная процедура, полностью снимает эпидермис и частично дерму. С появлением фракционного лазера травматичность и болезненность существенно снизились, в последние годы она становится популярной методикой обновления кожи [1, 45, 63, 110].

В настоящее время химический пилинг представляет собой наиболее часто используемую в косметологической практике процедуру, которая применяется для коррекции многих косметологических дефектов [56, 118, 146, 167, 210, 99].

В конце 1990-х годов стали появляться α -гидроксикислоты (АНА). Мишенью для действия АНА служат дисковые десмосомы рогового слоя эпидермиса. Этим они принципиально отличаются от истинных кератолитических агентов – сильных кислот, щелочей, тиолов и таких денатурирующих веществ, как соли лития в высоких концентрациях, мочевины, фенол. АНА эффективны при любой форме гиперкератоза [98, 185, 217].

Действие и глубина пилинга зависят от химической природы активного агента; его концентрации; рН наносимого препарата; от веществ, которые содержатся в препарате для пилинга и которые влияют на скорость проникновения активного агента через роговой слой; от времени экспозиции; от исходного состояния кожи, на которую наносят препарат для пилинга [167, 210].

Для лечения и подготовки кожи к пилингу рекомендуется использовать солнцезащитные средства, косметические продукты, содержащие ингибиторы тирозиназы, ненасыщенные жирные кислоты, экстракт сои, идебенон, экстракт солодки, медьсодержащие пептиды, ингибиторы сериновых протеаз, ресвератрол и др. [212]. У пожилых людей кожа обычно сухая, тонкая, чувствительная ко многим препаратам; кроме того, пожилые люди применяют системные средства, которые могут вызывать фотосенсибилизацию или гиперпигментацию. Эти факторы необходимо учитывать при определении показаний к химическому пилингу [31, 38].

Ферментативные пилинги восполняют дефицит протеаз рогового слоя, действуют поверхностно, облегчая отшелушивание, поэтому являются единственной категорией косметических средств, в которых присутствие ферментов с точки зрения биологии целесообразно [63, 68].

Поверхностный пилинг полезен при нарушениях пигментации, тогда как пилинг средней глубины и глубокий показан для устранения морщин [112, 118, 217]. Если у пациента есть какие-либо образования на коже, например, очаги себорейного кератоза, необходимо их лечение до процедуры пилинга. При фотостарении особенно эффективен АНА-пилинг: препаратами выбора являются 35-70% гликолевая кислота, 50% пировиноградная кислота и 90% молочная кислота. Пировиноградная кислота – α -кетокислота, которая в физиологических условиях преобразуется в молочную кислоту [31, 118, 146, 210].

При лечении 20 пациентов с фотостарением кожи I и II степени по Глогау пилингами с 50% пировиноградной кислоты улучшаются качества кожи и осветляются участки гиперпигментации при минимальных побочных эффектах [120].

При фотостарении эффективна и салициловая кислота. В исследовании с участием 50 женщин с легким или умеренно выраженным фотоповреждением кожи салициловая кислота вызвала уменьшение пигментации, сглаживание рельефа кожи и тонких морщин [153].

Пилинг средней глубины еще более эффективен для лечения фотоповреждения, но пациентам с темной кожей его следует использовать с осторожностью. Хорошо зарекомендовала себя комбинация 70% гликолевой кислоты и 35% ТСА [92, 118, 127, 144, 146]. Глубокий феноловый пилинг теперь не применяется в связи с доступностью более безопасных и эффективных методов, например фракционного лазерного облучения в аблятивном и неаблятивном режимах [31, 70].

После проведения пилингов возможны местные и системные осложнения. Среди местных осложнений наиболее часто развивается гипер- или гипопигментация, могут наблюдаться демаркационная линия, присоединяться

бактериальные, вирусные или грибковые инфекции, стойкая эритема, рубцы, аллергические реакции, милиумы, акнеформные заболевания, изменение текстуры кожи [147, 156]. Системные осложнения включают общую токсичность (резорцин, салициловая кислота и фенол) при нанесении на большие участки кожи; отек гортани (редкое осложнение с симптомами сужения дыхательных путей, охриплостью голоса и одышкой), которое развивается в первые 24 часа после химического пилинга. Со стороны глаз могут развиваться химический конъюнктивит, эрозии роговицы [93, 101].

В современном мире ретиноиды – это средства для терапии фотостарения. Существуют инновационные коммерческие формы третиноина, включающие липосомы, нисомы и др. [199]. На основе транс-ретиноевой кислоты созданы лекарственные формы с более мягким действием, чем третиноин (ретинилпальмитат, ретинилацетат) [108].

1.3. Общая характеристика витамина А и его производных

Современная история ретиноидов началась в 1909 г., когда в экстракте яичного желтка был обнаружен витамин А – компонент, необходимый для поддержания жизнеспособности эмбриона. Со временем ретиноиды стали применяться для лечения дерматозов и фотостарения [104].

В форме спирта витамин А встречается только в продуктах животного происхождения. В растительной пище присутствует в виде β -каротина (предшественника витамина А). В чистом виде не стабилен, встречается только в продуктах животного происхождения.

В клетках слизистой кишечника β -каротин под воздействием фермента диоксигеназы расщепляется на две молекулы ретиналя (альдегидная форма), который затем окисляется до ретинола. Ретинол в комплексе с белком переносится в печень, где запасается в звездчатых клетках преимущественно в виде эфиров и в комплексе с белками. В плазме крови он транспортируется с помощью ретинол-связывающего белка, относящегося к α_2 -глобулинам,

синтезируемым печенью [25]. Из печени, опять же в комплексе со специальными белками-переносчиками ретинол разносится с током крови по организму и может проникать в каждую клетку [25, 37].

Витамин А необходим всем клеткам нашего организма. На генетическом уровне он регулирует экспрессию многих генов (в том числе участвующих в процессах деления и созревания клеток), среди негеномных эффектов является внутриклеточным антиоксидантом [56, 138].

Ретиновые рецепторы находятся в ядре клетки и относятся к суперсемейству гормон-чувствительных рецепторов, к которым также принадлежат рецепторы, взаимодействующие со стероидными гормонами, гормонами щитовидной железы и витамином D. Все они относятся к факторам транскрипции – их активация регулирует дифференцировку и пролиферацию клеток за счет стимуляции (преимущественно) или подавления экспрессии соответствующих генов. Таким образом, по механизму своего действия ретиноиды можно отнести к гормонам [52].

Действие ретиноидных соединений является примером модуляции действия эукариотических регуляторных белков путем прямого взаимодействия с сигнальными молекулами. Механизм клеточной регуляции является сложной и отлаженной системой. Ретиноиды не связываются с рецепторами цитоплазматической мембраны, в тканях ретинол проходит через цитоплазматическую мембрану путем простой диффузии и связывается со специфическими рецепторными белками в ядре, которые сами являются активаторами транскрипции. Внутри клетки ретинол подхватывают другие белки-переносчики, в комплексе с которыми ретинол перемещается к ядру. Среди них выделяют два основных класса – CRBP (белки, связывающие ретинол) и CRABP (белки, связывающие третиноин). Эти белки высокоспецифичны к ретинолу и ретиновой кислоте [48].

Существует два основных вида ретиновых рецепторов – RAR и RXR, каждый из которых имеет собственные подвиды: α , β и γ . RAR- γ экспрессируются преимущественно в эпидермальных клетках, RAR- β в фибробластах дермы, а

RAR- α – в эмбриональных клетках кожи [119]. Разные виды ретиноидов могут оказывать активирующее или ингибирующее действие. Например, при активации RAR- γ -рецепторов соответствующими агонистами стимулируется работа генов, ответственных за поддержание барьерной функции и гиперпролиферации эпидермиса, а агонисты RAR- α -рецепторов оказывают тормозящее влияние на работу ретиноид-чувствительных генов [34, 84, 141, 142]. RXR- α ядерные рецепторы являются факторами транскрипции, которые регулируют экспрессию многих генов, а также выполняют негеномные функции, в значительной степени связанные с его структурой, полимерной формой и модификацией [89], предполагается, что их антагонисты могут быть использованы в качестве лекарственных средств для лечения сахарного диабета и аллергии [238].

В непосредственный контакт с ретиноевыми рецепторами полностью транс-РК (третиноин) и 9-цис-РК, а также 13-цис-РК (изотретиноин синтетическая форма). Данные активные формы обладают высоким раздражающим потенциалом, действие их может быть нефизиологичными, в связи с чем данные вещества применяются только в составе лекарственных препаратов. В состав косметических средств добавляются формы-предшественники в виде ретиноевых эфиров (ретинилпальмитат, ретинилацетат и др.), ретинола и ретинальдегида, которые с помощью ферментных систем превращаются в активные метаболиты в самой клетке. Кроме того, клетки способны независимо контролировать баланс ретиноидов, сохраняя ретиноевые эфиры и постепенно высвобождая их [25, 56, 75, 109].

По мере необходимости клетка самостоятельно активирует ретинол – переводит его из формы спирта в форму кислоты. Транс-ретиноевая кислота (Транс-РК) немедленно связывается со специальными ядерными рецепторами (RAR – retinoic acid receptor), запуская, таким образом, и регулируя экспрессию генов в ядре при развитии эпителиальной ткани, в том числе кожи [25, 36, 63, 96, 140, 152, 208].

Внутри ядер комплекс «ретиноид-рецептор» связывается со специфическими последовательностями ДНК, расположенными в специфических

генах ретиноида. Это короткие симметричные фрагменты ДНК, которые выполняют функции энхансеров транскрипции [25]. Связывание ретиноевой кислоты вызывает конформационные изменения цинксодержащих рецепторных белков, так что они приобретают способность инициировать транскрипцию лишь одного контролируемого этим участком гена [37]. Таким образом, клиническое улучшение фотостарения можно приписать регулировке экспрессии ретиноид-специфических генов [3, 21].

Ретиновые кислоты (РК) вызывают снижение экскреции кожного сала и изменение его состава, облегчают опорожнение протоков сальных желез и способствуют отшелушиванию рогового слоя фолликулярного и эпителия. РК уменьшают количество Р.асне и грамм отрицательных микроорганизмов, оказывают противовоспалительное действие. Интернациональный консенсус в первую очередь рекомендует ретиноиды для лечения акне [5, 100, 106, 190], обсуждаются различные схемы назначения изотретиноина [29]. Терапия изотретиноином рекомендуется пациентам с рефрактерными акне на фоне химиотерапии препаратами, относящимися к ингибиторам EGFR [90, 128]. В настоящее время для лечения тяжелых форм акне используется местная 13-цис-ретиноевая кислота (изотретиноин), которая является изомером All-trans-ретиноевой кислоты [104]. Сообщается, что препарат хорошо переносится. При этом была показана её эффективность и в лечении фотостарения кожи. Имеются работы, в которых отмечено положительное влияние назначения системного изотретиноина на проявления фотоостарения кожи, в связи с его ремоделирующим действием на экстрацеллюлярный матрикс; однако в этом случае рекомендуются низкие дозы орального изотретиноина [205]. Разрабатываются более целевые и безопасные ретиноиды четвертого поколения, например трифаротен [72].

All-trans-ретиноевая кислота образуется из витамина А путем окисления. Местное применение ретиналя в концентрациях до 1,6% вызывает биологические изменения, характерные для all-trans-ретиноевой кислоты, но без значительной эритемы [63].

Таким образом, ретинол не является активным соединением и служит резервом, из которого сама клетка в том количестве, которое ей необходимо, вырабатывает активное вещество (кислоту). И спирт, и кислота легко проходят через роговой слой и достигают живых клеток, в которые легко проникают. Но если клетки получают витамин А в форме ретинола (спирта), то у них остается возможность регулировать внутриклеточное количество активной кислоты. Если же клетка получает витамин А сразу в виде активной кислоты, то такой возможности у нее нет, и генетический аппарат клетки сразу вынужден реагировать. Вследствие этого при нанесении на кожу третиноина клиническая картина более яркая, а побочные эффекты сильнее выражены, чем при нанесении на кожу ретинола или его эфиров [56].

Точные механизмы влияния ретиноидов на дерму пока неизвестны, отмечено, что при использовании топических средств на основе ретиноидов отмечается стимуляция пролиферации фибробластов, активация синтеза коллагена и снижение активности ММП [3].

Ретиноевая кислота оказывает положительный эффект на врожденный и приобретенный иммунитет [183].

В ряде работ было показано, что транс-ретиноевая кислота (третиноин) влияет на активность тирозиназы – ключевого фермента синтеза меланина. Регуляция активности тирозиназы происходит не за счет влияния транс-РК на экспрессию гена, кодирующего сам фермент, а благодаря неизвестным посттранскрипционным механизмам, т.е. на уже работающем ферменте [3].

РК способна влиять на меланоциты и через рецепторный аппарат. В меланоцитах был найден белок, связывающий РК – CRABP-I, однако его переход в активную форму зависит не только от присутствия транс-РК. Оказалось, что способность CRABP-I связывать транс-РК во многом определяется клеточным окружением – кератиноцитами и фибробластами. В противоположность этому CRABP-I изолированных меланоцитов обладает низкой активностью [3].

Ретиноиды позволяют решать следующие возрастные проблемы:

1. Устранение тонких и средних морщин и выравнивание текстуры кожи за счет [5, 139, 181, 216]: стимуляции обновления клеток эпидермиса; активации синтеза проколлагеновых (и последующем коллагеновых) и эластиновых волокон; торможения транскрипции ММП; увеличения количества тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP), разрушающих ММП; активации синтеза гликозаминогликанов.

2. Устранение пигментных пятен за счет [109, 179, 207]: активации пролиферации и дифференцировки базальных кератиноцитов – клетки быстрее «продвигаются» к поверхности кожи, в связи с чем сокращается продолжительность их контакта с меланоцитами и, следовательно, время для переноса меланосом; влияния на активность тирозиназы, являющейся ключевым ферментом меланогенеза; прямого влияния на меланоциты за счет наличия в них внутриклеточных белков, связывающих ретиноевую кислоту (CRABP-I).

3. Устранение сухости кожи (но только в долгосрочной перспективе, поскольку в краткосрочной перспективе после начала применения уходовой ретиноловой косметики будет наблюдаться сухость вследствие изменения баланса между пролиферацией базальных кератиноцитов/ороговение гранулярных кератиноцитов/десквамацией корнеоцитов) за счет [207, 214]: ускорения обновления эпидермиса; увеличения синтеза гликозаминогликанов; увеличения количества натурального увлажняющего фактора и, следовательно, повышения влагоудерживающей способности кожи.

Сами по себе ретиноиды являются липофильными соединениями и способны проникать через роговой слой. На количество вещества, которое попадает в кожу, влияет химическое строение и концентрация. Согласно исследованиям, выполненным на кожных биоптатах, только 20% ретиноидов проникает в дерму, а 75% - остается в эпидермисе, при этом 60% из них не метаболизируется и, следовательно, не оказывает влияния на структуры кожи [76]. Кроме того, большинство из них является нестабильными и легко разрушаются под воздействием света.

1.4. Использование пилингов с производными витамина А в косметологии

Роговой слой для ретиноидов «прозрачен» - вследствие липофильности и небольших размеров молекул они легко проходят сквозь него. Мертвые безъядерные роговые чешуйки на ретиноиды не реагируют, прямого повреждающего действия на ферменты или какие-либо другие компоненты рогового слоя не оказывают. При нанесении на кожу ретиноиды напрямую ничего не повреждают [56].

После обработки кожи ретиноидами наблюдается крупнопластинчатое шелушение, свидетельствующее о незрелости рогового слоя. Ретиноиды влияют на созревание вышележащих кератиноцитов, в частности, регулируют экспрессию белков корнеодесмосом [56].

Наружное применение третиноина является золотым стандартом в лечении фотостарения кожи. У 48 женщин старше 60 лет использовали 0,05% крем с третиноином 3 раза в неделю и 5% пилинг с третиноином 1 раз в две недели. Оба средства хорошо переносились пациентами, привели к уменьшению на 20% клинических проявлений по шкале фотостарения и на 60% признаков актинического кератоза. Выявлены различия: (1) толщина рогового слоя уменьшилась после применения крема и увеличилась после применения пилинга; (2) эхогенность дермы увеличилась после крема и уменьшилась после пилинга; (3) экспрессия Ki67 повысилась после крема и снизилась после пилинга [219].

Наличие скоплений мононуклеарных клеток в дерме, выявленное через 2 недели после аппликаций больших концентраций ретиноевой мази авторы оценивают как эффект иммуностимуляции (клинически соответствует реакции обострения при лечении акне) [5].

Для лечения умеренных проявлений фотостарения, в том числе с гиперпигментацией положительно себя зарекомендовал адапален [74].

Реакция кожи на ретинолсодержащие местные препараты зависит от его концентрации, но в общем случае клиническая картина носит двухфазный характер. Обычно через несколько дней от начала использования препаратов с

ретинолом отмечается видимое шелушение. Оно обусловлено резким ускорением деления базальных кератиноцитов и временным дисбалансом между пролиферацией и десквамацией. Вторая фаза наступает после первичного отшелушивания или вследствие использования препаратов с ретинолом в невысокой концентрации (около 0,2%). Скорость обновления клеток эпидермиса замедляется, и процессы деления и десквамации снова приходят в равновесие [56].

Диапазон концентрации варьирует в зависимости от предназначения препарата и его рецептурных особенностей, а также от формы витамина А. В средствах для регулярного ухода за кожей используются концентрации ретинола 0,01-0,4%, ретинилпальмитата 0,1-0,5%, ретинилацетата 0,5-5,5%, ретинилпропионата 0,1-2,0% [56].

Полностью транс-РК в концентрации 0,05% на основе смягчающего крема наносится на ночь на пораженные участки кожи. Лечение продолжают в течение 4-6 месяцев, затем проводят поддерживающую терапию, применяя препарат через день или 3 раза в неделю. Распространены побочные эффекты, такие как сухость, шелушение, эритема и раздражение, однако они уменьшаются при продолжении лечения. Регулярное применение эмоленов облегчает эти симптомы. Разглаживание кожи происходит уже в течение первых 4 недель лечения [21].

В препаратах для интенсивного воздействия концентрации ретинола выше, могут достигать 1%. Видимое шелушение в результате использования подобных препаратов будет выражено столь ярко, что они приближаются к средствам для пилинга, хотя их используют в домашних условиях.

Косметические средства с витамином А в косметологии назначаются для физиологической регуляции на клеточном уровне. Они включают в качестве активного вещества ретинол (0,01-0,4%) и его эфиры в концентрации до 2% (ретинилпальмитат, ретинилацетат, ретинилпропионат), мишенями служат все живые клетки кожи. Клинические эффекты: увеличение общей толщины эпидермиса за счет слоев живых клеток, истончения рогового слоя, улучшения

структуры дермального матрикса, осветления кожи и выравнивания ее тона [5, 92, 127, 248].

Для проведения процедуры пилинга используют специальные кремы-маски, в которых концентрация ретинола может достигать 10%. В его составе вместо ретинола может быть использована и транс-ретиноевая кислота (5-10% третиноина). Помимо ретинола в составе препарата присутствуют и другие органические кислоты, например салициловая кислота (кератолитик). Часто встречаются фитиновая, койевая и азелаиновая кислоты, известные своим ингибирующим действием на синтез меланина. Фитиновая кислота помимо прочего является хелатором двухвалентных ионов и связывает ионы железа, благодаря чему предотвращает развитие окислительного стресса в коже. Чтобы усилить отбеливающую силу пилинга, в некоторые рецептуры добавляют гидрохинон. В препарате могут присутствовать витамины, противовоспалительные и успокаивающие добавки (например, экстракт ромашки, алоэ, аллантоин, витамин С и др.) [63, 125, 126, 187].

Относительно недавней разработкой в области химических пилингов является так называемый желтый пилинг (Yellow Peel). Его основной компонент — ретинол (именно он придает препарату желтый цвет) — стимулирует рост и пролиферацию базальных кератиноцитов и ускоряет клеточное обновление эпидермиса. Показаниями для проведения желтого пилинга являются: эпидермальная мелазма, пигментированные пятна, поверхностные морщины, себорея, рубцы после акне.

Процедура пилинга заключается в очищении кожи лосьоном с гидроксикислотой (гликолевой, салициловой) в небольшой концентрации, для повышения проницаемости рогового слоя для подготовки кожи к нанесению желтого пилинга в виде маски [129, 137, 185]. Желтый пилинг наносят тонким равномерным слоем на все лицо или на отдельный участок, оставляют на некоторое время (от 20 минут до 2 часов в зависимости от состояния кожи и концентрации ретинола), а затем смывают с помощью очищающего средства с нейтральным значением pH. Обычно через два часа процедуру повторяют снова, и

так несколько раз в зависимости от рекомендаций врача и состояния кожи. Например, в случае эпидермальной мелазмы достаточно сделать 2-3 повторных аппликации, это позволит спровоцировать поверхностный пилинг с минимальным воспалением.

Для работы с морщинами, фотоповрежденной кожей и последствиями акне, возможно, потребуется 5-6 аппликаций по 4 часа. Это приведет к выраженному шелушению и более сильному воспалению, но и эффект обновления будет более заметным [56].

Через 1-2 дня у пациента возникает ощущение стянутости, а на 4-5 день начинается шелушение. Примерно через неделю кожа становится ровной, гладкой, свежей и упругой. Кожа выглядит заметно лучше уже после одной процедуры, для улучшения эффекта и его продолжительности курс должен насчитывать хотя бы 3 процедуры с интервалом 10-14 дней [56].

В постпилинговом периоде кожу следует обрабатывать специальным защитным восстанавливающим препаратом, можно вазелином или даже гидрокортизоновой мазью, несколько раз в день (в течение 3-5 дней, пока кожа не восстановит свои барьерные структуры). Также следует уделить внимание увлажнению кожи. Примерно через 5 дней можно начинать использовать отбеливающие средства, но только те, в которых нет ни гликолевой кислоты, ни ретиноевой кислоты, ни гидрохинона. Обязательно использовать солнцезащитные средства.

С помощью желтого пилинга можно добиться нетравматичного и полноценного обновления эпидермиса на всех его уровнях. Желтый пилинг рекомендуют проводить 1-2 раза в год. Лучшее время для него – поздняя осень, зима и ранняя весна.

Желтый пилинг считается самым слабым в ряду химических пилингов, однако в случае проведения нескольких процедур можно добиться результатов, сходных с результатами более агрессивных воздействий [63].

Линия Reti Age включает в себя микроинкапсулированный ретинол и смесь активных ингредиентов, приготовленных в виде тройной наноэмульсии. В состав

продуктов Reti Age входят ретинилпропионат, ретинол, ретиналь, факторы роста, антиоксидантный комплекс, физиологические липиды [48].

Микроэмульсия с активным витамином А – РетамаксTM включает ретинол, антиоксидант (выделен из стволовых клеток кустарника летней сирени), аскорбилпальмитат, альфа-токоферол, биомиметические гидролизованные пептиды шелка (серицин), экстракт брокколи и масло семян подсолнечника и бета-глюкан [46].

В наружные средства для лечения поствоспалительных гипермеланозов включают ретиноиды [9, 166].

Синергия ретинолового комплекса (чистый ретинол и ретинол последовательного высвобождения), аденозин, липогидроксикислоты, глицерин и гиалуронат натрия в препарате Redermic R повышают переносимость используемого продукта и укрепляет барьерную функцию кожи [50].

Для лечения фотостарения кожи и актинического кератоза используются сочетания ретиноидов с такими веществами, как 0,8% пироксикам и гель с гликолевой кислотой в виде пленки [202], как гликолевая кислота и витамин Е в виде крема [220].

Примером косметических ретиноидов последнего поколения является линия Neoretin Rejuvemax, в которую входит комбинация двух ретиноидов гидроксипинаколона ретиноат и ретинол в гликосферах и микроспонжах, обеспечивающая мгновенное и пролонгированное действие. В состав продуктов входят дополнительные активные ингредиенты: ниацинамид, витамин С и Е, гиалуроновая кислота, трегалоза, таурин, бисаболол [52, 186, 222, 223, 235].

В настоящее время синтезируются новые формулы ретиноидов, которые легче преодолевают кожный барьер и обладают меньшими раздражающими свойствами. Кроме того, в состав современных продуктов включены антиоксиданты и УФ-фильтры, которые снижают фотосенсибилизирующее действие ретиноидов и повышают их устойчивость к солнечному свету [52, 233].

Таким образом, наружное применение ретиноидов широко используется для выравнивания текстуры кожи и коррекции морщин, для устранения пигментных

пятен и выравнивания цвета кожи, а при длительном применении для повышения влагосодержания кожи. Также известно, что ретиноиды не являются стабильными соединениями, не полностью проникают в дерму и метаболизируются. Действие ретиноидов зависит от их концентрации и дополнительных компонентов, содержащихся в креме или пилинге. Поэтому изучение влияния химических пилингов, включающих в свой состав ретинол или ретиноевую кислоту, на функциональные параметры кожи, на иммуногистохимические показатели является весьма перспективным, особенно при сравнении их влияния на кожу пациентов разных возрастных групп.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В центре медицинской косметологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова с 2008 по 2018 гг. наблюдались 117 пациенток в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст $45,18 \pm 8,69$).

В качестве критериев для включения пациентов в исследование были выбраны: женский пол, принадлежность к I-III фототипам по Фицпатрику, наличие показаний для ХП (химического пилинга) – тусклый цвет кожи лица, выраженная пористость, снижение тургора и тонуса кожи, морщины, наличие гиперпигментации и/или гиперкератоз, согласие на участие в исследовании с подписью пациента.

Критериями исключения были: беременность, период кормления грудью, онкологические заболевания, заболевания кожи, психические заболевания в анамнезе, нарушение целостности кожных покровов, инфекционные и вирусные поражения кожи, склонность к образованию гипертрофических и келоидных рубцов, индивидуальная непереносимость компонентов исследуемых косметических средств, инсулинозависимый сахарный диабет, лихорадка, прием системных ретиноидов, заболевания печени в стадии обострения, проведение процедур мезотерапии, химических пилингов, использование пациентом косметических средств с кератолитиками в период за 2 месяца до исследования, фотодерматит в анамнезе, процедуры коррекции недостатков объема тканей филлерами, ботулинотерапия, проведенные в период менее полугода до исследования, период менее полугода после оперативного лечения в области лица и шеи, проведение косметологических процедур удаления волос в области лица и шеи в течение 14 дней до исследования, загар за 14 дней до начала исследования, период солнечной активности, а также в случае решения пациентки прекратить участие в исследовании.

Всех пациенток разделили на 2 группы, внутри каждой по возрасту выделили две подгруппы. Пациенткам 1-й группы проводили ХП с ретиноевой

кислотой. В 1А группу включили 29 женщин в возрасте от 32 до 45 лет (средний возраст $37,14 \pm 4,05$), в 1Б группу – 30 человек, в возрасте от 46 до 59 лет (средний возраст $51,87 \pm 4,97$). Пациенткам 2-й группы делали ХП с ретинолом. В 2А группу вошли 29 женщин от 30 до 44 лет (средний возраст $38,51 \pm 4,34$), в 2Б - 29 женщин в возрасте от 46 до 60 лет (средний возраст $52,97 \pm 5,34$).

У женщин 1А группы (таблица 2.1.1) преобладал в основном комбинированный тип кожи (69%), имелся сниженный тонус кожи (100%) и II фототип по Фицпатрику (86,2%). В 1Б группе также преобладал комбинированный тип кожи лица (63,3%), тонус кожи был снижен у всех пациенток (100%) и преобладал II фототип (83,3%).

Таблица 2.1.1 – Характеристика состояния кожи лица и шеи пациентов

Показатели	Количество пациентов							
	1 группа (ХП с РК)				2 группа (ХП с Р)			
	1А (n=29)		1Б (n=30)		2А (n=29)		2Б (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тип кожи:								
Нормальная	1	3,4	4	13,3	2	6,9	0	0
Сухая	2	6,9	6	20	2	6,9	12	41,4
Жирная	6	20,7	1	3,3	7	24,1	0	0
Комбинированная	20	69	19	63,3	18	62,1	17	58,6
Выраженные поры	12	41,3	6	20	11	37,9	6	20,7
Сниженный тонус	29	100	30	100	29	100	29	100
Фототип:								
I	3	10,3	2	6,7	0	0	0	0
II	25	86,2	25	83,3	27	93,1	25	86,2
III	1	3,4	3	10	2	6,9	4	13,8
IV	0	0	0	0	0	0	0	0

Пациентки из 2А группы имели в основном комбинированный тип кожи (62,1%), сниженный тонус кожи (100%), II фототип (93,1%); у женщин 2Б группы

преобладал комбинированный тип кожи (58,6%), имелся сниженный тонус кожи (100%), II фототип (86,2%). Как видно из таблицы 2.1.1, группы были сопоставимы.

Во всех группах обследуемые в разной степени осуществляли домашний уход за кожей лица и шеи (в 1А группе 100%; в 1Б –93,3%; в 2А и 2Б –100%). Профессиональный уход за кожей лица и шеи у косметолога регулярно получали в 1А – 34,5%; в 1Б –13,3%; в 2А –20,7%; в 2Б –24,1. Обращались к косметологу редко 58,6% (1А группа), 80% (1Б), 79,3% (2А) и 75,9% (2Б) (Таблица 2.1.2).

Таблица 2.1.2 – Особенности ухода за кожей лица и шеи у пациентов

Показатели	Количество пациентов							
	1 группа (ХП с РК)				2 группа (ХП с Р)			
	1А (n=29)		1Б (n=30)		2А (n=29)		2Б (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Домашний уход:								
Отсутствует	0	0	2	6,7	0	0	0	0
Нерегулярный	7	24,1	3	10	17	58,6	3	10,3
Регулярный	22	75,7	25	83,3	12	41,4	26	89,7
Профессиональный уход:								
Отсутствует	2	6,9	2	6,7	0	0	0	0
Нерегулярный	17	58,6	24	80	23	79,3	22	75,9
Регулярный	10	34,5	4	13,3	6	20,7	7	24,1

При обследовании чаще другой патологии участницы исследования имели аллергические реакции и/или заболевания: 51,7% (1А), 55,2% (1Б), 69% (2А), 62,1 (2Б). В группе 1А заболевания органов ЖКТ имелись у 55,2% пациенток, гинекологическая патология – у 34,5%, ССС – у 10,3%, заболевания мочевыделительной системы – у 17,2%, опорно-двигательного аппарата – у 3,4%, эндокринные заболевания – у 10,3% участвующих в исследовании. В группе 1Б из сопутствующей патологии преобладали заболевания ССС – 40%, ЖКТ – у 26,7%, опорно-двигательного аппарата – 26,7%, мочевыделительной системы – у 13,3% участниц исследования. В группе 2А заболевания органов ЖКТ имелись у 37,9% пациенток, гинекологические – у 34,5%, эндокринной системы – у 10,3%, мочевыделительной системы – у 17,2%. В группе 2Б заболевания ССС были у

37,9%, мочевыделительной системы – у 20,7%, ЖКТ – у 13,8%, гинекологические – у 13,8% и опорно-двигательного аппарата – у 24,1%.

Таким образом, по частоте встречаемости сопутствующей патологии группы также сопоставимы. (Таблица 2.1.3)

Таблица 2.1.3 – Сопутствующая патология у пациентов

Характер сопутствующей патологии	Количество пациентов							
	1 группа (ХП с РК)				2 группа (ХП с Р)			
	1А (n=29)		1Б (n=30)		2А (n=29)		2Б (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания ССС	3	10,3	12	40	2	6,9	11	37,9
Заболевания дыхательной системы	0	0	1	3,3	0	0	0	0
Заболевания мочевыделительной системы	5	17,2	4	13,3	5	17,2	6	20,7
Заболевания ЖКТ	16	55,2	8	26,7	11	37,9	4	13,8
Заболевания опорно- двигательного аппарата	1	3,4	8	26,7	0	0	7	24,1
Эндокринная патология	3	10,3	2	6,7	3	10,3	0	0
Гинекологические заболевания	10	34,5	2	6,7	10	34,5	4	13,8
Кожные заболевания	2	6,9	0	0	1	3,4	0	0
Аллергические заболевания и реакции	15	51,7	16	55,2	20	69	18	62,1
Без сопутствующей патологии	1	3,4	1	3,3	4	13,8	2	6,9

Употребление алкоголя и курение оказывают негативное влияние на на состояние кожи. У пациентов, находящихся в состоянии хронической интоксикации, восстановление кожи после процедуры пилинга может происходить более медленно. В исследовании таких пациенток не было. При этом некоторые женщины курили от 1-й до 5 сигарет в день и иногда употребляли алкоголь. Анализ показал (таблица 2.1.4), что количество пациенток составило от 31 до 55,2%.

Таблица 2.1.4 – Вредные привычки у пациентов

Показатели	Количество пациентов							
	1 группа (ХП с РК)				2 группа (ХП с Р)			
	1А (n=29)		1Б (n=30)		2А (n=29)		2Б (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Курение	7	24,1	4	13,3	5	17,2	8	27,6
Прием алкоголя	9	31	11	36,7	4	13,8	2	6,9
Итого:	16	55,2	15	50	9	31	10	34,5

Злоупотребление загаром способствует более раннему старению кожи. Фотоповреждение кожи проявляется в виде гиперпигментации (рисунок 2.1.1), расширенных сосудов кожи (рисунок 2.1.2), формирования гиперкератоза (рисунок 2.1.3) и появления доброкачественных новообразований кожи (рисунок 2.1.4) (таблица 2.1.5). Признаки фотостарения присутствовали у всех обследованных пациенток. Нарушения пигментации имелись у 79,3-100% пациенток, расширенные сосуды были у 58,6-100%, гиперкератоз у 10,3-63,3%, доброкачественные новообразования у 72,4-82,8% пациенток.

Таблица 2.1.5 – Внешние проявления фотостарения у пациентов

Показатели	Количество пациентов							
	1 группа (ХП РК)				2 группа (ХП Р)			
	1А (n=29)		1Б (n=30)		2А (n=29)		2Б (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пигментные пятна	28	96,6	30	100	23	79,3	29	100
Новообразования	21	72,4	24	80	21	72,4	24	82,8
Гиперкератоз	4	13,8	19	63,3	3	10,3	13	44,8
Телеангиэктазии	17	58,6	25	83,3	17	58,6	29	100

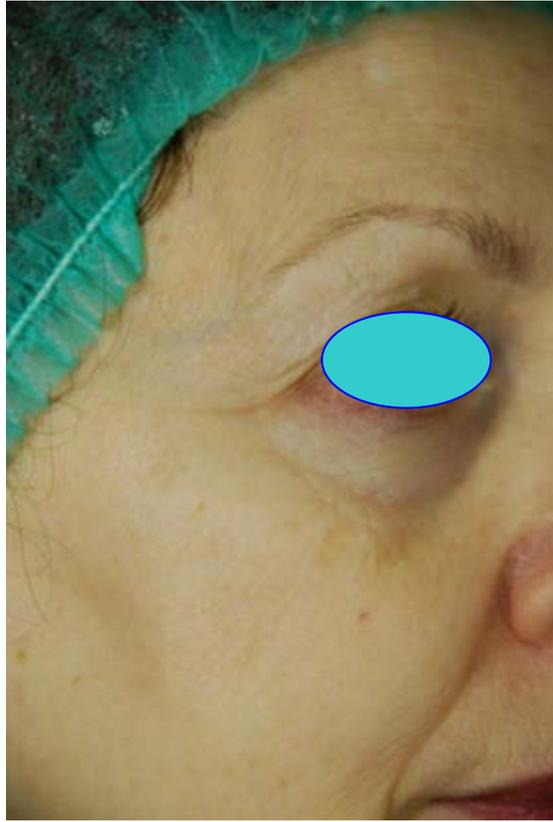


Рисунок 2.1.1 – Признаки фотостарения кожи. Гиперпигментация



Рисунок 2.1.2 – Признаки фотостарения кожи. Телеангиэктазии

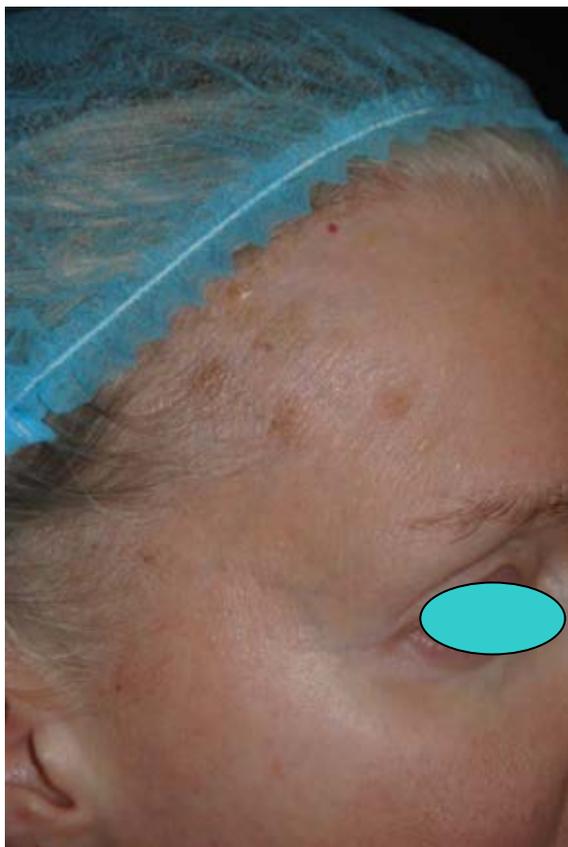


Рисунок 2.1.3 – Признаки фотостарения кожи. Гиперкератоз



Рисунок 2.1.4 – Признаки фотостарения кожи. Новообразования

Таблица 2.1.8 – Характеристика состояния мышц лица

Показатели степени тонуса мышц средней и нижней трети лица	Количество пациентов							
	1 группа (ХП РК)				2 группа (ХП Р)			
	1А (n=29)		1Б (n=30)		2А (n=29)		2Б (n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
В норме	3	10,3	0	0	1	3,4	0	0
Снижен	26	89,7	30	100	28	96,6	29	100
Повышен	0	0	0	0	0	0	0	0

При клинической оценке глубины морщин суммарный балл по шкале Мерц составил 3,4 балла в группе 1А и 4,6 балла в группе 2А. В группе 1Б и группе 2Б сумма баллов по шкале Мерц равнялась 7,0 и 9,7 баллов соответственно. Выраженность пигментации в области лица при использовании индекса МАСИ в группе 1А суммарно составила 0,8 балла, в группе 1Б – 0,8 балла, в группе 2А – 1,0 балла, в группе 2Б – 1,4 балла (таблица 2.1.9).

Таблица 2.1.9 – Характеристика состояния кожи по шкале Мерц и с использованием индекса МАСИ

Показатели	Количество пациентов			
	1 группа (ХП РК)		2 группа (ХП Р)	
	1А (n=29)	1Б (n=30)	2А (n=29)	2Б (n=29)
	Абс.	Абс.	Абс.	Абс.
Шкала Мерц суммарный балл	3,4	7,0	4,6	9,7
Индекс МАСИ суммарный балл	0,8	1,0	0,8	1,4

Обобщая изложенные характеристики пациенток, следует отметить, что выделенные группы по возрасту, типу кожи, особенностям домашнего и профессионального ухода за кожей лица и шеи, внешним признакам старения и фотостарения, состоянию подкожной жировой клетчатки и мышечному тону, а также по вредным привычкам и сопутствующим заболеваниям сопоставимы между собой.

2.2. Клинические методы обследования

Пациентов наблюдали в течение 28 дней. Результаты лечения оценивали на 14-й и 28-й дни. Проводили проспективное сравнительное когортное исследование.

Всех пациенток анкетировали. Врач заполнял анкету объективной оценки (Приложение №1), пациент – анкету субъективной оценки (Приложение №2) результатов лечения. Признаки возрастных изменений оценивались пациентками и врачом в баллах от 0 до 4-х баллов (от отсутствия признаков до максимального проявления).

Для оценки дисхромии использовали индекс МАСИ, который рассчитывается для каждого пациента по формуле:

Лоб $0,3*(И+Г)$ + Щека П $0,3*(И+Г)$ + Щека Л $0,3*(И+Г)$ + Подбородок $0,1*(И+Г)$

Для этого оценивали в баллах интенсивность (И) и гомогенность (Г) пигментации в области лба, правой щеки, левой щеки и подбородка (рисунок 2.2.1).



Рисунок 2.2.1 – Оценка интенсивности пигментации. Интенсивность: A=0, B=1, C=2, D=3, 4 (очень темная пигментация)

Гомогенность:

0 - равномерная пигментация кожи;

- 1 - небольшие мелкие очаги;
- 2 - очаг с неравномерной пигментацией;
- 3 - большой очаг гиперпигментации с участками разряжения;
- 4 - очаг плотной пигментации.

Дополнительно проводили с помощью шкалы МЕРЦ оценку глубины морщин в области лба, межбровья, над верхней губой, у наружных углов глаз, морщин, спускающихся от углов рта (морщин «марионетки»), глубины носогубных складок (в баллах) (Приложение №3).

- 0 – морщины отсутствуют;
- 1 – слабые морщины;
- 2 – средние морщины;
- 3 – глубокие морщины;
- 4 – очень глубокие морщины.

После оценки глубины морщин в каждой области баллы суммировались.

2.3. Методы функциональной диагностики кожи

Перед процедурой ХП всем участницам исследования проводили исследование функциональных параметров кожи лица и шеи. Обследование включало измерение влагосодержания, кислотно-щелочного равновесия, определение содержания меланина и гемоглобина, себуметрию и эластометрию кожи (рисунок 2.3.1).



Рисунок 2.3.1 – Прибор Cutometer MPA 580 (Courage&Khazaka, Германия).

Измерение функциональных параметров кожи проводилось в помещении диагностической лаборатории кафедры косметологии ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. На обследование пациентки приходили без макияжа и кремов. Находились в помещении полчаса при температуре 20-21° и влажности 40-60% в покое, после чего производились замеры.

2.3.1. Определение влажности кожи

Измерение влагосодержания рогового слоя эпидермиса проводилось с использованием прибора Corneometer CM 825 (Courage&Khazaka, Германия). Метод определения гидратации кожи основан на измерениях емкостных характеристик кожи на глубину до 30 мкм. Измерительный датчик содержит металлический проводник. Между дорожками проводника образуется слабое

переменное электрическое поле, которое проходит через кожу. При этом измеряется сопротивление кожи. Количество воды в коже определяет её емкостные характеристики. Полученные результаты измерений переводятся программным обеспечением в условные единицы. За 100% влажность принимается показатель, равный 120 у.е., за влажность 0% – 0 у.е. Влагосодержание кожи в каждой точке исследовали не менее трех раз.

2.3.2. Исследование pH поверхности кожи

Кислотно-щелочное равновесие изучалось на поверхности кожи лица и шеи. Датчик для измерений представлял собой комбинированный электрод для pH-метрии с рабочей мембраной фирмы Skin-pH-Meter PH 905 (США), подключенный к Cutometer MPA 580. Диапазон измерений датчика от 0 до 14 ед. pH.

2.3.3. Измерение выраженности эритемы и пигментации кожи

Мексаметрию в коже проводили с использованием датчика Mexameter MX 18 (Cutometer MPA 580 Courage&Khazaka, Германия). Датчик прибора излучает волны определенных длин. Часть света поглощают находящиеся в коже пигменты (меланин и гемоглобин), отраженный свет измеряется датчиком. Учитывая разницу между поглощенным и отраженным светом, программное обеспечение определяет количество меланина и гемоглобина в условных единицах. За 999 у.е. принимается показатель, равный максимуму (100%) поглощения света, при значении, равном нулю, свет полностью отражается.

2.3.4. Измерение салоотделения

Для исследования уровня салоотделения кожи использовали прибор Sebumeter MPA 580 (Courage&Khazaka, Германия). На датчике в отверстии для

измерения находится отрезок бумажной ленты. При контакте с поверхностью кожи он пропитывается кожным салом. Затем датчик помещают в фотометрическую ячейку. Через пропитанную ленту пропускается свет. Система регистрирует степень поглощения света и определяет количество себума в диапазоне от 0 до 350 нг/см².

2.3.5. Определение эластичности кожи

Кутометрию проводили на аппарате Cutometer MPA 580 (Courage&Khazaka, Германия). Для измерения эластичности кожи датчик прибора устанавливается перпендикулярно поверхности кожи. В процессе измерений кожа 5 раз всасывается в отверстие датчика диаметром 2 мм под действием отрицательного давления 450 мбар. С помощью оптической системы датчик определяет показатели эластичности кожи, программное обеспечение рисует на основе измерений кривую эластичности [26]. При эластометрии изучены показатели R0 (растяжимость, измеряется в мм), R2 (коэффициент упругости, при значении 1 соответствует 100% упругости), R4 («эффект утомления», измеряется в мм), R6 (коэффициент упруго-вязких свойств кожи, чем больше значение, тем больше вязкость), R8 (часть растяжимости R0, измеряется в мм), F0 и F1 (измеряются в мм/с, максимальная упругость соответствует 0).

2.4. Иммуногистохимическое исследование кожи

Для изучения реакции кожи в ответ на проведение ХП с ретиноевой кислотой и ХП с ретинолом проводилось ИГХ исследование с целью выявления маркеров пролиферации (Ki-67) и антиапоптоза (Bcl-2), а также рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR) и коллагена IV типа.

1-й этап: Фиксация кожи и приготовление срезов.

Биоптаты кожи транспортировали из клиники в лабораторию в салфетке, пропитанной 0,9% раствором хлорида натрия, затем образцы кожи 10x10x5 мм

монтировали на криостатные блоки и подвергали заморозке в камере криостата при температуре – 40°C.

Толщина подготовленных криостатных срезов составляла 5 мкм, плоскость сечения лежала вертикально, срезы размещали на предметные стёкла, высушивали на воздухе при комнатной температуре не менее 30 минут, затем фиксировали в течение 10 минут в абсолютном ацетоне и высушивали. Приготовленные срезы окрашивали или держали при температуре - 20°C.

2-й этап: Иммуногистохимическое исследование.

Чтобы определить экспрессию клеточных маркеров, использовали метод непрямой иммуногистохимии. Иммуногистохимическое исследование проводили полимерным методом с использованием системы детекции Super Sensitive™ IHC Detection Systems (BioGenex). Характеристика моноклональных антител к исследуемым маркерам представлена в таблице 2.4.1.

Для того чтобы нейтрализовать неспецифическую пероксидазную активность в клетках исследуемых образцов, срезы обрабатывали 3% раствором перекиси водорода. Затем срезы инкубировали в 10% растворе реагента Power Block (Bio Genex, США) на основе казеина, чтобы избежать неспецифического окрашивания. После процедуры блокирования неспецифических эпитопов, к срезам были добавлены моноклональные антитела к соответствующим антигенам (таблица 2.4.1). Контрольные варианты инкубировали в буфере без антител.

Таблица 2.4.1 – Характеристика использованных моноклональных антител

Антитело	Производитель	Мишень
Anti-Bcl-2	Dako, Дания (Denmark)	Белок Bcl-2, антиапоптотический фактор
Anti-Ki-67	Bio Genex, США	Антиген активно пролиферирующих клеток
Anti-EGFR	Dako, Дания (Denmark)	Рецептор эпидермального фактора роста
Anti-ColIV	Bio Genex, США	Коллаген IV типа

После первой инкубации проводились отмывки в буфере в течение 10 мин. Далее срезы инкубировались с применением реактива Super Enhanser (Bio Genex, США), после – реактива Polymer-HPR (Bio Genex, США) (конъюгат с пероксидазой) в течение 30 минут, по окончании производили трехкратную промывку. После этого срезы окрашивались раствором диаминобензидина из набора (Bio Genex, США), препарат разводился в соответствии с инструкцией производителя.

Время окрашивания составляло 5-15 мин, далее для промывания использовалась дистиллированная вода, при окрашивании ядер использовался гематоксилин Carazzi. Коричневая окраска на фоне голубой окраски ядер характеризовала положительную экспрессию маркеров. Гистологические препараты фотографировались. По отдельности производилась съемка эпидермиса и дермы.

2.5. Методы лечения

2.5.1. Методика выполнения химического пилинга Yellow Peel Facial

Процедура химического пилинга проводилась косметическим средством Yellow Peel Facial (Mene&Moy System, США). Косметическое средство имеет консистенцию крема желтого цвета, содержит 5% ретиноевую кислоту. Состав для проведения пилинга представлен в таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1 – Набор для проведения химического пилинга ретиноевой кислотой

Этап применения	Препараты
Предпилинговая подготовка	1. Очищающая пенка «Face&Body Cleanser». Содержит 20% гликолевую кислоту

Этап применения	Препараты
Предпилингвая подготовка кожи во время процедуры	1. Очищающая пенка «Face&Body Cleanser» (pH 3,7), содержащая 20% гликолевую кислоту; 2. «Alfa&Beta Complex Gel» (pH 1,4), содержащий 40% гликолевую кислоту, 5% салициловую кислоту, резорцин; 3. Нейтрализатор для «Alfa&Beta Complex Gel» - «Post Peel Neutralizer». Содержит пропиленгликоль, стеариловый спирт, третаноламин.
Пилинг	1. Пилинг Yellow Peel Facial. Содержит 5% ретиноевую кислоту, 15% азелаиновую, 5% коевую, 5% фитиновую, 5% аскорбиновую кислоты.
Средства для обработки кожи до процедуры пилинга	1. Аптечный вазелин.
Расходные материалы	Салфетки из нетканого материала, веерная кисть, ватные палочки, бумажные салфетки, медицинские перчатки.

Предпилингвая подготовка.

Пациентки самостоятельно дома ежедневно два раза в день использовали для умывания лица и шеи очищающую пенку «Face&Body Cleanser» в течение 10-14 дней. При появлении раздражения на коже было рекомендовано перейти на очищение пенкой один раз в день. После предпилингвой подготовки пациентки приходили на процедуру XII.

Проведение процедуры:

1-й день.

1 этап: очищение кожи. Пенка «Face&Body Cleanser» наносится на кожу лица и шеи на 4-5 минут, затем смывается водой.

2 этап: осушение кожи. Кожи лица и шеи высушивается бумажной салфеткой.

3 этап: защита кожи губ и доброкачественных новообразований. На красную кайму и доброкачественные образования наносится вазелин, препятствующий проникновению кислот.

4 этап: предпилингвая подготовка кожи во время процедуры кожи лица. На поверхность кожи лица, в том числе параорбитальной области, и шеи веерной кистью наносится «Alfa&Beta Complex Gel». Сразу после этого наносили нейтрализатор «Post Peel Neutralizer». Во время нанесения кислотного раствора большинство пациентов испытывают легкое жжение, которое проходит после нанесения нейтрализатора. После нейтрализации кожа очищается от препаратов салфетками, смоченными в прохладной воде.

5 этап: осушение кожи. Кожа лица и шеи высушивается бумажной салфеткой.

6 этап: аппликация пилинга. На кожу лица и шеи наносится равномерным слоем пилинг и тщательно втирается с помощью ватных палочек в течение 5-7 минут, в области век наносим препарат похлопывающими движениями пальцев. Пилинг находится на коже 40-60 минут. После чего смывается прохладной проточной водой, кожа высушивается бумажными салфетками, и процедура нанесения пилинга Yellow Peel Facial повторяется. Через 40-60 минут после второго нанесения проводится третья аппликация пилинга, пациентку отпускаем домой. Дома через 3-4 часа пациентка водой удаляет остатки пилинга. После второй аппликации пилинга, как правило, появляется легкая гиперемия кожи лица и шеи. При нанесении пилинга в третий раз некоторые пациенты отмечают жжение.

2-й день.

1 этап: очищение кожи. Пенка «Face&Body Cleanser» наносится на кожу лица и шеи на 4-5 минут, затем смывается водой.

2 этап: осушение кожи. Кожи лица и шеи высушивается бумажной салфеткой.

3 этап: защита кожи губ и доброкачественных новообразований. На красную кайму и доброкачественные образования наносится вазелин, препятствующий проникновению кислот.

4 этап: предпилингвая подготовка кожи во время процедуры кожи лица. На поверхность кожи лица, в том числе параорбитальной области, и шеи веерной кистью наносится «Alfa&Beta Complex Gel». Сразу после этого наносили нейтрализатор «Post Peel Neutralizer». После нейтрализации кожа очищается от препаратов салфетками, смоченными в прохладной воде.

Если у пациентки присутствовала эритема, то процедуру проводили, минуя 4 этап, т.е. без нанесения «Alfa&Beta Complex Gel» и «Post Peel Neutralizer».

5 этап: осушение кожи. Поверхность кожи лица и шеи высушивается бумажной салфеткой.

6 этап: аппликация пилинга. На кожу лица и шеи наносится равномерным слоем пилинг и тщательно втирается с помощью ватных палочек в течение 5-7 минут, в области век наносим препарат похлопывающими движениями пальцев. (рисунок 2.5.1). Пилинг находится на коже 40-60 минут. После чего смывается прохладной проточной водой, кожа высушивается бумажными салфетками, и процедура нанесения пилинга Yellow Peel Facial повторяется. После чего пациентку отпускаем домой. Пациентка самостоятельно смывает пилинг дома водой через два-три часа после последнего нанесения.

Постпилингвый домашний уход включал в себя: использование для умывания только нейтрального очистительного средства с pH=5,5. Для уменьшения ощущений стягивания, сухости и раздражения пациентки аптечный вазелин и крем «Бепантен» в течение двух недель после процедуры пилинга. После этого периода пациентки использовали свой обычный уходовый крем. В солнечные дни в течение исследования пациентки наносили перед выходом на улицу солнцезащитный крем (SPF 30-50).



Рисунок 2.5.1 – Пациентка во время проведения процедуры пилинга с ретиноевой кислотой на этапе 6

2.5.2. Методика выполнения химического пилинга с ретинолом

Химический пилинг с ретинолом проводился в комплексной процедуре поверхностного пилинга Reti Fusion Peel (ARKANA COSMETICS, Польша). В состав пилинга входит 5% ретинол. Косметическое средство имеет консистенцию крема и бежевый цвет.

Состав для проведения пилинга представлен в таблице 2.5.2.

Таблица 2.5.2 – Набор для проведения химического пилинга Reti Fusion Peel

Этап применения	Препараты
Предпилингвая подготовка кожи во время процедуры	1. Очистительное средство - молочко «Pre Peel Cleanser», содержит 5% гликолевую кислоту; 2. Тоник с гликолевой кислотой «Glycolic solution», содержит 5% гликолевую кислоту.
Нанесение сыворотки	1. Сыворотка «Reti Fusion» с витамином С и антиоксидантами (10% VITAMIN C + 30% Antiox Serum). Содержит 10% аскорбиновую кислоту (амфифильная форма), глицерин, экстракт камелии, фитиновую кислоту, ресвератрол.
Пилинг	Ретиноловый пилинг «5% Retinol Peel Mask», содержит 5% ретинол.
Средства для обработки кожи до процедуры пилинга	1. Аптечный вазелин.
Расходные материалы	Салфетки из нетканого материала, веерная кисть, ватные диски, ватные палочки, бумажные салфетки, перчатки медицинские.

Проведение процедуры:

1 этап: очищение кожи. Молочко «Pre Peel Cleanser» круговыми движениями наносится на кожу лица и шеи на 1-2 минуты, затем смывается водой.

2 этап: осушение кожи. Кожа лица и шеи высушивается бумажной салфеткой.

3 этап: защита кожи губ и доброкачественных новообразований. На красную кайму и доброкачественные образования наносится вазелин, препятствующий проникновению кислот.

4 этап: обезжиривание кожи лица. Поверхность кожи лица и шеи протирается ватными дисками, смоченными тоником с гликолевой кислотой «Glycolic solution».

5 этап: нанесение активной сыворотки. Сыворотка «Reti Fusion» распределяется веерной кистью на обрабатываемые области.

6 этап: аппликация пилинга. С помощью веерной кисти «5% Retinol Peel Mask» равномерно наносится на кожу лица и шеи (рисунок 2.5.2). При этом возможно появление незначительной гиперемии, развитие ощущения легкого тепла и жжения. Пациентку с косметическим средством на коже отпускаем домой. После процедуры пилинг находился на коже шесть часов. Затем пациентки самостоятельно удаляли остатки пилинга с помощью большого количества воды и высушивали поверхность кожи бумажными салфетками.

7 этап: защита и увлажнение кожи. Для уменьшения ощущений стянутости, сухости кожи, в случае появления раздражения женщины в постпилингвый период в течение двух недель наносили на кожу лица и шеи крем «Бепантен». В оставшиеся две недели исследования пациентки использовали свой обычный уходовый крем для лица. В солнечные дни в течение всего периода исследования было назначено использование крема с солнцезащитными свойствами с фактором защиты SPF 30-50.

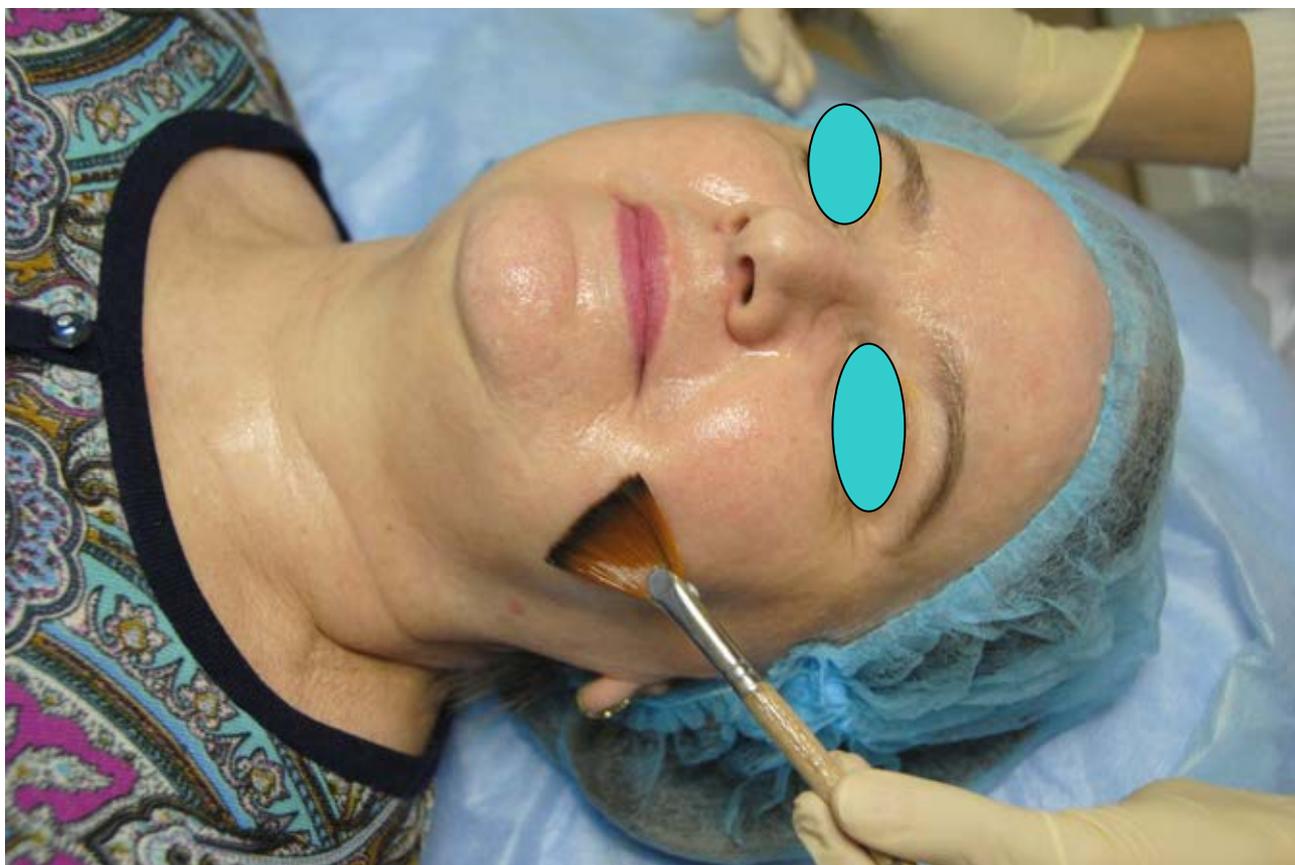


Рисунок 2.5.2 – Пациентка во время проведения пилинга с ретинолом на этапе 6

2.6. Статистическая обработка результатов исследований

Полученные при выполнении диссертационного исследования результаты были внесены в электронную таблицу EXCEL, в которой осуществлялась необходимая группировка и преобразование показателей. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica v.10.0. Анализ соответствия исследуемых показателей нормальному распределению был произведен с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Показатели, которые имели нормальное распределение (показатели эластичности, влагосодержания, мексаметрии, рН) далее анализировали с использованием параметрических критериев. Для сравнения взаимосвязанных наблюдений использовали одновыборочный t-критерий Стьюдента, для независимых - двухвыборочный вариант. Для анализа показателей, распределения которых отличались от нормального (показатели объективной и субъективной оценки, себуметрия), применяли непараметрические методы оценки, в частности, критерий Вилкоксона и Фридмана для связанных выборок, Манна-Уитни для сравнения 2-х независимых групп. При иммуногистохимическом исследовании обработка фотографий производилась с применением программы Морфология 5.0, где акцентировали участки скопления белка – иммуногистохимического маркера, в зависимости от характера маркера проводили морфометрию. Для маркера Ki67 - подсчитывали количество меченых ядер в поле зрения микроскопа, для маркера Vcl-2, ColIV и EGFR – оптическую плотность. Соответствие показателей ИГХ нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для выявления различий между группами был проведен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Внутригрупповые различия выявляли с использованием апостериорных критериев, в частности критерия Тьюки (Tukey HSD). Результаты представлены в виде значений средних арифметических и стандартных ошибок средних. Достоверность различий принимали на уровне $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПИЛИНГОВ С РЕТИНОИДАМИ

3.1. Объективная оценка результатов лечения врачом

Оценку объективных изменений кожи лица и шеи проводили перед процедурой пилингов, а также через 14 дней и через 28 дней после нее. При осмотре врачом определяли бледность и рельеф кожи, неоднородность цвета кожи лица и шеи, сухость, а также выраженность морщин (шкала Мерц) и интенсивность пигментации (индекс МАСИ).

3.1.1. Изменение клинических показателей при выполнении пилинга с ретиноевой кислотой

При объективной оценке результатов лечения врачом (таблица 3.1.1) у пациенток группы 1А (возраст 30-45 лет) через 28 дней после проведения пилинга с РК значимую положительную динамику имели показатели изменений рельефа кожи, бледности, неоднородности цвета, выраженность статических морщин ($p < 0,01$). Такие показатели, как эритема, шелушение, ухудшились к 14 дню по сравнению с исходными ($p < 0,05$) и вернулись на прежний уровень через 4 недели после процедуры. Показатель сухости кожи имел тенденцию к увеличению к 14 дню при пальпаторном определении и значимые изменения при ее визуальном определении ($p < 0,05$), она уменьшилась по сравнению с исходными данными на 28-й день после проведения пилинга при пальпаторном определении ($p < 0,001$) и визуальном ($p < 0,01$). Показатель наличия складок значимо не менялся. При объективной оценке глубины морщин по шкале Мерц в 1А группе отмечалось достоверное уменьшение глубины морщин на 14-й ($p < 0,05$) и на 28-й ($p < 0,01$) дни после лечения. Значимых изменений индекса МАСИ не обнаружено.

Таблица 3.1.1 – Результаты объективной оценки врачом (в баллах) пациенток 1А группы (n=29, M±m)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Изменение рельефа	0,93±0,14	0,83±0,13	0,52±0,14	< 0,001	0,37	0,0033
Степень бледности	0,97±0,14	0,48±0,12	0,59±0,13	< 0,001	< 0,001	0,0033
Степень неоднородности цвета	1,69±0,16	1,52±0,16	1,28±0,19	< 0,001	0,043	0,0022
Наличие статических морщин	1,59±0,14	1,34±0,15	1,34±0,17	< 0,001	0,018	0,0077
Наличие складок	1,21±0,14	1,07±0,14	1,07±0,14	0,078	0,068	0,068
Шелушение	0,14±0,07	0,55±0,11	0,00±0,00	< 0,001	0,016	0,067
Наличие признаков фотостарения	1,34±0,10	1,21±0,10	1,21±0,10	0,018	0,067	0,067
Наличие пигментации	1,62±0,16	1,45±0,18	1,31±0,17	0,0011	0,043	0,0077
Визуальное определение сухости	0,93±0,15	1,31±0,14	0,28±0,08	< 0,001	0,047	0,0038
Пальпаторное определение сухости	1,03±0,17	1,38±0,17	0,10±0,06	< 0,001	0,091	< 0,001
Наличие эритемы	0,48±0,14	0,93±0,14	0,38±0,13	< 0,001	0,0031	0,11
Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц	3,38±0,29	3,14±0,29	2,93±0,29	< 0,001	0,043	0,0077
Индекс МАСИ	0,81±0,06	0,81±0,06	0,79±0,06	0,13	-	0,18

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

Проявления фотостарения в группе 1А имели тенденцию к уменьшению на 14-й день и 28-й день. Изменения в структуре оценок представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Распределение объективной оценки фотостарения у пациенток 1А группы (n=29)

Выраженность фотостарения (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	1	3,4	2	6,9	2	6,9
1	17	58,6	19	65,5	19	65,5
2	11	37,9	8	27,6	8	27,6
3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всего	29	100,0	29	100,0	29	100,0

При объективной оценке результатов лечения врачом у пациенток группы 1Б (возраст 46-60 лет) при выполнении пилинга с ретиноевой кислотой обнаружено уменьшение показателей изменения рельефа, степени бледности и неоднородности цвета после лечения ($p < 0,05$). Показатели эритемы ($p < 0,05$), шелушения ($p < 0,01$) ухудшались к 14 дню, затем возвращались к исходному уровню до лечения. Показатели сухости ($p < 0,001$) значительно уменьшались к 28-у дню. У пациенток 1Б группы отмечалось достоверное уменьшение глубины морщин по шкале Мерц через 14 дней ($p < 0,05$) и через 28 дней ($p < 0,01$) после лечения. Показатель индекса МАСИ имел только тенденцию к снижению (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Результаты объективной оценки врачом (в баллах) пациенток 1Б группы (n=30, M±m)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Изменение рельефа	1,60±0,16	1,33±0,17	1,27±0,15	< 0,001	0,012	0,0051
Степень бледности	1,53±0,12	1,37±0,12	1,27±0,12	0,0022	0,043	0,012
Степень неоднородности цвета	1,93±0,10	1,77±0,10	1,70±0,11	0,0038	0,043	0,018
Наличие статических морщин	2,40±0,11	2,37±0,11	2,33±0,11	0,22	-	0,18
Наличие складок	2,37±0,20	2,43±0,18	2,37±0,20	0,13	0,18	-
Шелушение	0,13±0,09	0,43±0,11	0,13±0,09	< 0,001	0,0077	-
Наличие признаков фотостарения	2,13±0,11	2,07±0,13	2,07±0,13	0,13	0,18	0,18
Наличие пигментации	1,80±0,13	1,70±0,13	1,63±0,13	0,022	0,11	0,043
Визуальное определение сухости	1,63±0,16	1,37±0,16	0,57±0,14	< 0,001	0,13	< 0,001
Пальпаторное определение сухости	1,67±0,14	1,20±0,16	0,30±0,09	< 0,001	0,021	< 0,001
Наличие эритемы	0,23±0,08	0,47±0,10	0,23±0,08	< 0,001	0,018	n.s
Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц	7,23±0,69	6,97±0,66	6,80±0,61	< 0,001	0,018	0,0051
Индекс МАСИ	0,96±0,09	0,94±0,08	0,93±0,08	0,082	0,18	0,11

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

Анализ влияния пилинга с РК в группе 1Б на проявления фотостарения кожи показал тенденцию на уменьшение его выраженности при осмотре через 14 дней, эффект сохранился на 28-й день (таблица 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Распределение объективной оценки фотостарения у пациенток 1Б группы (n=30)

Выраженность фотостарения (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1	4	13,3	6	20,0	6	20,0
2	18	60,0	16	53,3	16	53,3
3	8	26,7	8	26,7	8	26,7
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всего	30	100,0	30	100,0	29	100,0

3.1.2. Изменение клинических показателей при выполнении пилинга с ретинолом

При изучении динамики показателей объективной оценки врачом во 2А группе обнаружено уменьшение выраженности рельефа поверхности кожи, степени ее бледности и неоднородности цвета к 14 и к 28 дню ($p < 0,01$). Показатель наличия пигментации значимо уменьшался после лечения ($p < 0,001$). Показатель пальпаторного определения сухости имел тенденцию к уменьшению к 14, и значимо улучшался к 28 дню ($p < 0,05$). Выраженность признаков фотостарения значимо снижалась после пилинга ($p < 0,05$) (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5 – Результаты объективной оценки врачом (в баллах) пациенток 2А группы (n=29, $M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Изменение рельефа	0,83±0,13	0,55±0,14	0,45±0,12	< 0,001	0,012	0,0033
Степень бледности	1,34±0,09	0,83±0,12	0,72±0,11	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Степень неоднородности цвета	1,45±0,09	0,97±0,14	0,79±0,13	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Наличие статических морщин	1,31±0,09	1,21±0,09	1,21±0,09	0,059	0,11	0,11
Наличие складок	1,14±0,15	1,14±0,15	1,14±0,15	-	-	-
Шелушение	0,00±0,00	0,07±0,05	0,00±0,00	0,14	0,18	-
Наличие признаков фотостарения	1,24±0,13	0,97±0,12	0,97±0,12	< 0,001	0,012	0,012
Наличие пигментации	1,14±0,14	0,59±0,13	0,48±0,09	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Визуальное определение сухости	0,46±0,12	0,48±0,09	0,21±0,08	0,012	0,79	0,018
Пальпаторное определение сухости	0,72±0,16	0,45±0,12	0,21±0,10	< 0,001	0,059	0,0015
Наличие эритемы	0,45±0,09	0,48±0,09	0,34±0,09	0,074	0,59	0,11
Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц	4,55±0,44	4,45±0,44	4,31±0,45	0,0051	0,11	0,0180
Индекс МАСИ	0,76±0,16	0,67±0,14	0,67±0,14	0,0067	0,043	0,043

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

Значимых изменений показателей наличия статических морщин, складок, шелушения, эритемы не наблюдалось. Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц имел тенденцию к уменьшению на 14 день и значимо уменьшался к 28 (p<0,05). Индекс оценки выраженности пигментации МАСИ значимо уменьшался после лечения (p<0,05).

При оценке фотостарения во 2А группе отмечалось уменьшение значений показателя к 14 дню, эти изменения сохранялись на том же уровне к 28 дню (таблица 3.1.6).

Таблица 3.1.6 – Распределение объективной оценки фотостарения у пациенток 2А группы (n=29)

Выраженность фотостарения (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	4	13,8	6	20,7	6	20,7
1	14	48,3	18	62,1	18	62,1
2	11	37,9	5	17,2	5	17,2
3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всего	29	100,0	29	100,0	29	100,0

Анализ динамики показателей объективной оценки врачом во 2Б группе показал, что показатели степени бледности, изменения рельефа, степени неоднородности, наличия пигментации значительно уменьшаются к 14 дню и остаются на этом же уровне к 28 ($p < 0,01$). Показатель наличия эритемы уменьшается к 28 дню ($p < 0,05$) (таблица 3.1.7).

Таблица 3.1.7 – Результаты объективной оценки врачом (в баллах) пациенток 2Б группы (n=29, $M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Изменение рельефа	1,24±0,08	0,86±0,13	0,86±0,13	< 0,001	0,0033	0,0033
Степень бледности	1,97±0,14	1,38±0,16	1,38±0,16	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Степень неоднородности цвета	1,69±0,12	1,28±0,08	1,28±0,08	< 0,001	0,0022	0,0022
Наличие статических морщин	2,28±0,11	2,14±0,12	2,14±0,12	0,058	0,068	0,068
Наличие складок	2,24±0,14	2,24±0,14	2,24±0,14	-	-	-
Шелушение	0,10±0,06	0,00±0,00	0,00±0,00	0,050	0,11	0,11
Наличие признаков фотостарения	2,10±0,06	1,83±0,10	1,79±0,10	< 0,001	0,012	0,0077
Наличие пигментации	1,55±0,12	1,07±0,11	1,07±0,11	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Визуальное определение сухости	1,52±0,09	0,79±0,09	0,62±0,09	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Пальпаторное определение сухости	1,45±0,12	0,72±0,12	0,34±0,09	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Наличие эритемы	0,69±0,11	0,48±0,14	0,38±0,10	0,052	0,14	0,012
Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц	9,66±0,74	8,83±0,65	8,76±0,67	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Индекс МАСИ	1,35±0,13	1,02±0,11	1,02±0,11	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц и индекс МАСИ, отражающий выраженность гиперпигментации, значимо снижаются после лечения ($p < 0,05$). Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц и индекс МАСИ, отражающий выраженность гиперпигментации, значимо снижаются после лечения ($p < 0,05$).

При оценке фотостарения у пациенток 2Б группы можно отметить улучшение по этому показателю после лечения (таблица 3.1.8)

Таблица 3.1.8 – Распределение объективной оценки фотостарения у пациенток 2Б группы (n=29)

Выраженность фотостарения (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1	0	0,0	7	24,1	8	27,6
2	26	89,7	20	69,0	19	65,5
3	3	10,3	2	6,9	2	6,9
4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всего	29	100,0	29	100,0	29	100,0

3.2. Субъективная оценка результатов лечения пациентом

Пациенты обращаются к врачу косметологу с желанием скорректировать возникшие возрастные изменения кожи, улучшить внешний вид, поэтому результаты проведенной терапии должны их удовлетворять. В связи с этим субъективная оценка пациентом проведенного косметологического вмешательства имеет большое значение.

3.2.1 Результаты лечения пилингом с ретиноевой кислотой по данным субъективной оценки пациентов

Пациенты выражали свое субъективное мнение об эффективности терапии через 14 и 28 дней после проведения процедуры (приложение 2).

Из таблицы 3.2.1 видно, что в 1А группе пациенток произошли значимые изменения таких показателей, как стянутость ($p<0,05$), сухость ($p<0,05$), блеск ($p<0,05$), выраженность морщин ($p<0,01$) после лечения. Изменения

шероховатости ($p < 0,01$), покраснения ($p < 0,05$), раздражения ($p < 0,01$), однородности цвета кожи ($p < 0,01$), мягкости ($p < 0,01$), гладкости ($p < 0,01$) и общего внешнего вида ($p < 0,001$) также были значимы на 28-й день. Изменения такого показателя как зуд были значимы только к 14 дню ($p < 0,01$).

Таблица 3.2.1 – Результаты субъективной оценки (в баллах) пациентов 1А группы (n=29, M±m)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Зуд	0,14±0,07	0,62±0,14	0,00±0,00	< 0,001	0,0058	0,068
Стянутость	0,38±0,17	0,93±0,10	0,07±0,05	< 0,001	0,011	0,043
Сухость	0,48±0,13	1,00±0,14	0,14±0,07	< 0,001	0,041	0,019
Шероховатость	1,00±0,16	0,97±0,14	0,10±0,06	< 0,001	0,92	< 0,001
Покраснение	0,79±0,16	0,83±0,12	0,41±0,15	0,0018	0,82	0,037
Раздражение	0,52±0,15	0,59±0,14	0,03±0,03	< 0,001	0,55	0,0051
Однородность цвета	1,66±0,11	1,79±0,16	2,24±0,17	< 0,001	0,33	< 0,001
Яркость	1,52±0,13	1,59±0,12	1,45±0,15	0,27	0,75	0,40
Мягкость	1,66±0,14	1,83±0,17	2,48±0,11	< 0,001	0,27	< 0,001
Гладкость	1,69±0,12	1,72±0,16	2,45±0,12	< 0,001	0,84	< 0,001
Блеск	1,10±0,21	0,83±0,19	0,72±0,16	0,0033	0,049	0,0077
Выраженность морщин	1,93±0,11	1,55±0,09	1,31±0,11	< 0,001	0,0051	< 0,001
Общий внешний вид	1,90±0,08	2,17±0,15	3,17±0,09	< 0,001	0,096	< 0,001

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Наиболее важным показателем для пациента является оценка своего внешнего вида, отражающего всю совокупность изменений в целом. Пациенты 1А

группы на 14 день по-разному оценивали свой внешний вид, но к 28 дню показатель значимо улучшился (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Распределение субъективных оценок общего внешнего вида у пациенток 1А группы (n=29)

Общий внешний вид (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	1	3,4	0	0,0
1	4	13,8	3	10,3	0	0,0
2	24	82,8	16	55,2	1	3,4
3	1	3,4	8	27,6	22	75,9
4	0	0,0	1	3,4	6	20,7
Всего	29	100,0	29	100,0	29	100,0

В таблице 3.2.3 показано, что при анализе динамики субъективных показателей пациенток 1Б группы обнаружены значимые изменения после лечения таких показателей, как однородность цвета ($p < 0,01$), яркость ($p < 0,05$), мягкость ($p < 0,01$), гладкость ($p < 0,01$), выраженность морщин ($p < 0,001$), оценка общего внешнего вида ($p < 0,01$). Показатели зуда ($p < 0,01$), покраснения ($p < 0,01$), раздражения ($p < 0,05$), стянутости ($p < 0,05$) значимо возросли к 14 дню, но к 28 дню имели тенденцию к уменьшению. Показатели ощущений шероховатости и блеска значимо уменьшались к 28 дню наблюдения ($p < 0,05$).

Таблица 3.2.3 – Результаты субъективной оценки (в баллах) пациентов 1Б группы (n=30, M±m)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
зуд	0,03±0,03	0,57±0,16	0,03±0,03	< 0,001	0,0022	1,0

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
стянутость	0,50±0,13	0,97±0,16	0,27±0,10	< 0,001	0,050	0,14
сухость	1,00±0,16	1,10±0,20	0,33±0,10	< 0,001	0,61	0,0016
шероховатость	0,87±0,14	0,67±0,17	0,13±0,08	< 0,001	0,33	< 0,001
покраснение	0,10±0,06	0,57±0,16	0,23±0,09	< 0,001	0,012	0,11
раздражение	0,03±0,03	0,40±0,16	0,07±0,07	0,0083	0,043	0,65
однородность цвета	1,50±0,17	2,03±0,17	2,27±0,16	< 0,001	0,014	0,0015
яркость	1,07±0,16	1,57±0,16	1,37±0,14	0,0019	0,0051	0,05
мягкость	1,27±0,16	1,93±0,11	2,23±0,12	< 0,001	0,0025	< 0,001
гладкость	1,20±0,15	2,10±0,15	2,41±0,16	< 0,001	< 0,001	< 0,001
блеск	0,63±0,17	0,37±0,14	0,43±0,11	0,035	0,10	0,048
выраженность морщин	2,60±0,16	1,93±0,15	1,63±0,15	< 0,001	< 0,001	< 0,001
общий внешний вид	2,00±0,08	2,40±0,13	2,83±0,11	< 0,001	0,013	< 0,001

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При оценке показателя общего внешнего вида многие пациенты 1Б группы отметили его улучшение к 14 дню, их число возросло к 28 дню (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Распределение субъективных оценок общего внешнего вида у пациенток 1Б группы (n=30)

Общий внешний вид (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Общий внешний вид (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
1	3	10,0	2	6,7	1	3,3
2	24	80,0	16	53,3	5	16,7
3	3	10,0	10	33,3	22	73,3
4	0	0,0	2	6,7	2	6,7
Всего	30	100,0	30	100,0	29	100,0

3.2.2 Результаты лечения пилингом с ретинолом по данным субъективной оценки пациентов

Анализ динамики субъективных оценок пациентов во 2А группе показал, что большинство признаков значительно изменялись к 28 дню. Показатели сухости, шероховатости, мягкости, гладкости, общего внешнего вида улучшались в указанные сроки ($p < 0,05$). Выраженность блеска ($p < 0,05$) и морщин ($p < 0,01$) значительно уменьшались на 14 и на 28 дни по сравнению с исходными значениями. Зуд и раздражение значительно увеличивались к 14 ($p < 0,05$) и имели тенденцию к снижению к 28 дню. Покраснение и яркость значительно не менялись в течение всего исследования (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Результаты субъективной оценки (в баллах) пациентов 2А группы ($n=29$, $M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Зуд	0,03±0,03	0,24±0,08	0,00±0,00	0,0046	0,048	-

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Стянутость	0,31±0,11	0,41±0,12	0,21±0,08	0,076	0,61	0,34
Сухость	0,62±0,12	0,45±0,12	0,17±0,07	0,0069	0,29	0,0089
Шероховатость	0,97±0,15	0,62±0,14	0,48±0,13	< 0,001	0,084	0,022
Покраснение	0,41±0,11	0,45±0,09	0,24±0,08	0,059	0,78	0,063
Раздражение	0,00±0,00	0,31±0,11	0,07±0,05	0,0024	0,018	0,18
Однородность цвета	1,93±0,17	2,21±0,17	2,28±0,16	0,042	0,26	0,048
Яркость	1,28±0,15	1,28±0,16	1,24±0,15	0,96	1,0	0,72
Мягкость	1,76±0,13	1,90±0,19	2,14±0,16	< 0,001	0,29	0,011
Гладкость	1,55±0,15	1,69±0,19	2,03±0,17	0,0028	0,45	0,016
Блеск	1,31±0,21	1,07±0,16	1,00±0,16	0,0055	0,038	0,028
Выраженность морщин	2,00±0,15	1,55±0,15	1,45±0,09	< 0,001	0,0077	0,001
Общий внешний вид	2,14±0,18	2,28±0,18	2,72±0,17	< 0,001	0,48	0,0043

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

При оценке общего внешнего вида после лечения во 2А группе большее количество пациенток поставили высокие оценки, показатель увеличился к 28 дню (таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6 – Распределение субъективных оценок общего внешнего вида у пациенток 2А группы (n=29)

Общий внешний вид (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	2	6,9	0	0,0	0	0,0
1	4	13,8	6	20,7	2	6,9
2	13	44,8	13	44,8	11	37,9
3	8	27,6	6	20,7	9	31,0
4	2	6,9	4	13,8	7	24,1
Всего	29	100,0	29	100,0	29	100,0

В таблице 3.2.7 показано, что во 2Б группе показатели зуда, раздражения и покраснения значимо не изменялись. Показатели стянутости, сухости, шероховатости, однородности цвета, мягкости, гладкости, выраженности морщин и общего внешнего вида значимо улучшались после лечения ($p < 0,01$).

Таблица 3.2.7 – Результаты субъективной оценки (в баллах) пациентов 2Б группы (n=29, $M \pm m$)

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Зуд	0,00±0,00	0,07±0,05	0,00±0,00	0,13	0,18	-
Стянутость	0,69±0,09	0,28±0,08	0,21±0,08	< 0,001	0,0022	0,001
Сухость	0,83±0,12	0,41±0,09	0,24±0,08	< 0,001	0,0083	0,001
Шероховатость	0,97±0,14	0,34±0,09	0,17±0,07	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Покраснение	0,14±0,07	0,14±0,07	0,03±0,03	0,22	1,0	0,11
Раздражение	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	-	-	-
Однородность цвета	1,90±0,10	2,52±0,18	2,52±0,18	< 0,001	0,0017	0,0017

Окончание таблицы 3.2.7

Показатель	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Яркость	1,41±0,17	1,38±0,17	1,38±0,17	-	-	-
Мягкость	1,72±0,16	2,48±0,23	2,72±0,18	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Гладкость	1,86±0,14	2,69±0,18	2,93±0,12	< 0,001	0,001	< 0,001
Блеск	0,17±0,07	0,10±0,06	0,10±0,06	0,14	0,18	0,18
Выраженность морщин	2,52±0,16	1,72±0,15	1,72±0,15	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Общий внешний вид	2,17±0,14	2,83±0,19	3,28±0,11	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

Улучшение общего внешнего вида отметила большая часть участниц исследования к 14 дню, к 28 дню доля высоких оценок выросла ещё больше (таблица 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Распределение субъективных оценок общего внешнего вида у пациенток 2Б группы (n=29)

Общий внешний вид (баллы)	До лечения		Через 14 дней после лечения		Через 28 дней после лечения	
	n	%	n	%	n	%
0	2	6,9	2	6,9	0	0,0
1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2	18	62,1	5	17,2	2	6,9
3	9	31,0	16	55,2	17	58,6
4	0	0,0	6	20,7	10	34,5
Всего	29	100,0	29	100,0	29	100,0

3.3 Сравнительный анализ объективной и субъективной оценок результатов лечения пилингами с ретиноевой кислотой и ретинолом

В период после проведения пилинга с ретиноевой кислотой отмечено, что у 100% пациентов из группы 1А и 100% из группы 1Б в течение 5-7 дней присутствовала эритема и выраженное шелушение кожи лица и шеи, затем данные явления постепенно проходили. После пилинга с ретинолом у 48% пациентов из группы 2А и 35% из группы 2Б наблюдалось незначительное шелушение и легкое покраснение, длящееся до пяти дней. Таким образом, можно отметить, что у пилинг с РК обладает более выраженным раздражающим действием на кожу по сравнению с пилингом с ретинолом.

3.3.1 Сравнительный анализ показателей объективной оценки после пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом

При сравнении показателей объективной оценки врачом между группами 1А и 2А обнаружены значимые различия на 14 день по показателям степени бледности, неоднородности цвета, шелушения, сухости, эритемы ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с более агрессивным воздействием кожу пилинга с РК, в дальнейшем (28-й день) количество достоверных изменений снижается (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Сравнительная оценка объективных клинических показателей в 1А и 2А группах

Показатель (в баллах)	р при сравнении объективных показателей после ХП с РК (n=29) и ХП с Р (n=29)		
	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения
Изменение рельефа	0,61	0,11	0,85

Показатель (в баллах)	р при сравнении объективных показателей после ХП с РК (n=29) и ХП с Р (n=29)		
	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения
Возрастная группа 30-45 лет			
Степень бледности	0,024	0,040	0,32
Степень неоднородности цвета	0,29	0,020	0,059
Наличие статических морщин	0,059	0,44	0,79
Наличие складок	0,75	0,72	0,72
Шелушение	0,062	0,0002	0,99
Наличие признаков фотостарения	0,64	0,13	0,13
Наличие пигментации	0,042	0,0004	0,0001
Визуальное определение сухости	0,023	0,0000	0,55
Пальпаторное определение сухости	0,16	0,0001	0,64
Наличие эритемы	0,76	0,020	0,80
Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц	0,057	0,036	0,026
Индекс МАСИ	0,18	0,10	0,10

При сравнении групп 1Б и 2Б на 14 день присутствуют различия по показателям изменения рельефа, степени неоднородности, шелушения, сухости, пигментации ($p < 0,05$). Отличия на 14 день также можно связать с различной степенью воздействия пилингов на кожу, в дальнейшем (28-й день) количество достоверных изменений снижается, как и в младшей возрастной группе (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Сравнительная оценка объективных клинических показателей в 1Б и 2Б группах

Показатель (в баллах)	p при сравнении объективных показателей после лечения ХП с РК (n=30) и ХП с Р (n=29)		
	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения
Возрастная группа 46-60 лет			
Изменение рельефа	0,063	0,050	0,060
Степень бледности	0,012	0,99	0,60
Степень неоднородности цвета	0,096	0,0009	0,0047
Наличие статических морщин	0,40	0,17	0,25
Наличие складок	0,28	0,24	0,28
Шелушение	0,69	0,0004	0,17
Наличие признаков фотостарения	0,71	0,16	0,11
Наличие пигментации	0,18	0,0011	0,0038
Визуальное определение сухости	0,62	0,0066	0,36
Пальпаторное определение сухости	0,20	0,031	0,72
Наличие эритемы	0,0022	0,77	0,32
Суммарный показатель глубины морщин по шкале Мерц	0,016	0,071	0,053
Индекс МАСИ	0,029	0,71	0,66

Общий сравнительный анализ результатов лечения ХП с РК и ХП с Р при объективной оценке в группах 1А и 2А значимых различий не выявил ($p=0,19$) (таблица 3.3.3, рисунок 3.3.1). При этом в 2А группе в большей степени снижался показатель наличия пигментации.

Таблица 3.3.3 - Сравнительный анализ динамики признаков старения при лечении пилингом с ретинолом и пилингом с ретиноевой кислотой в 1А и 2А группах по результатам объективной оценки ($M \pm m$)

Показатели объективной оценки	ХП с РК (n=29)			ХП с Р (n=29)			p# при сравнении между РК и Р	
	До лечения	Через 28 дней после лечения	p^	До лечения	Через 28 дней после лечения	p^	До лечения	Через 28 дней после лечения
Изменение рельефа	0,93±0,1 4	0,52±0,1 4	0,0033	0,83±0,1 3	0,45±0,1 2	0,0033	0,61	0,85
Степень бледности	0,97±0,1 4	0,59±0,1 3	0,0033	1,34±0,0 9	0,72±0,1 1	< 0,001	0,024	0,32
Степень неоднородности цвета	1,69±0,1 6	1,28±0,1 9	0,0022	1,45±0,0 9	0,79±0,1 3	< 0,001	0,29	0,059
Наличие статических морщин	1,59±0,1 4	1,34±0,1 7	0,0077	1,31±0,0 9	1,21±0,0 9	0,11	0,059	0,75
Наличие складок	1,21±0,1 4	1,07±0,1 4	0,068	1,14±0,1 5	1,14±0,1 5	-	0,74	0,72
Наличие признаков фотостарения	1,34±0,1 0	1,21±0,1 0	0,067	1,24±0,1 3	0,97±0,1 2	0,012	0,64	0,13
Наличие пигментации	1,62±0,1 6	1,31±0,1 7	0,0077	1,14±0,1 4	0,48±0,0 9	< 0,001	0,042	< 0,001
Пальпаторное определение сухости	1,03±0,1 7	0,10±0,0 6	< 0,001	0,72±0,1 6	0,21±0,1 0	0,0015	0,16	0,64
Итого	1,30±0,0 9	0,91±0,0 8	< 0,001	1,15±0,0 7	0,75±0,0 6	< 0,001	0,18	0,19

Примечание. p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения; p# – значимость при сравнении показателей при лечении ХП с РК и ХП с Р; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

В группах 1Б и 2Б значимых различий в результатах лечения при оценке врачом также не обнаружено ($p=0,057$) (таблица 3.3.4, рисунок 3.3.1). В 2Б группе показатели наличия пигментации и признаков фотостарения снижались больше по сравнению значениями в группе 1Б.

Таблица 3.3.4 – Сравнительный анализ динамики признаков старения при лечении пилингом с ретинолом и пилингом с ретиноевой кислотой в 1Б и 2Б группах по результатам объективной оценки ($M \pm m$)

Показатели объективной оценки	ХП с РК (n=30)			ХП с Р (n=29)			p# при сравнении между РК и Р	
	До лечения	Через 28 дней после лечения	p [^]	До лечения	Через 28 дней после лечения	p [^]	До лечения	Через 28 дней после лечения
Изменение рельефа	1,60±0,16	1,27±0,15	0,0051	1,24±0,08	0,86±0,13	0,0033	0,063	0,060
Степень бледности	1,53±0,12	1,27±0,12	0,012	1,97±0,14	1,38±0,16	< 0,001	0,012	0,60
Степень неоднородности цвета	1,93±0,10	1,70±0,11	0,018	1,69±0,12	1,28±0,08	0,0022	0,096	0,0047
Наличие статических морщин	2,40±0,11	2,33±0,11	0,18	2,28±0,11	2,14±0,12	0,068	0,40	0,25
Наличие складок	2,37±0,20	2,37±0,20	-	2,24±0,14	2,24±0,14	-	0,28	0,28
Наличие признаков фотостарения	2,13±0,11	2,07±0,13	0,18	2,10±0,06	1,79±0,10	0,0077	0,71	0,11
Наличие пигментации	1,80±0,13	1,63±0,13	0,043	1,55±0,12	1,07±0,11	< 0,001	0,18	0,0038
Пальпаторное определение сухости	1,67±0,14	0,30±0,09	< 0,001	1,45±0,12	0,34±0,09	< 0,001	0,20	0,72
Итого	1,93±0,09	1,62±0,09	< 0,001	1,81±0,04	1,39±0,04	< 0,001	0,27	0,057

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения; p# – значимость при сравнении показателей при лечении ХП с РК и ХП с Р; «-» – нет значимых различий, показатель вычислить невозможно.

3.3.2 Сравнительный анализ показателей субъективной оценки пациентов после пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом

При сравнении субъективных ощущений пациентов в группах 1А и 2А наблюдаются различия на 14 день по таким показателям как зуд ($p < 0,05$), стянутость ($p < 0,001$), сухость ($p < 0,01$), покраснение ($p < 0,05$) (таблица 3.3.5), что можно объяснить большим раздражающим действием пилинга с РК. На 28 день

присутствуют значимые различия по параметрам шероховатости и общего внешнего вида ($p < 0,05$).

Таблица 3.3.5 – Сравнительная оценка субъективных показателей в 1А и 2А группах

Показатель (в баллах)	p при сравнении субъективных показателей после лечения ХП с РК (n=29) и ХП с Р (n=29)		
	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения
Возрастная группа 30-45 лет			
Зуд	0,17	0,025	0,99
Стянутость	0,70	0,0008	0,13
Сухость	0,30	0,0047	0,73
Шероховатость	0,88	0,070	0,012
Покраснение	0,10	0,027	0,52
Раздражение	0,06	0,10	0,57
Однородность цвета	0,16	0,050	0,71
Яркость	0,12	0,14	0,29
Мягкость	0,49	0,79	0,10
Гладкость	0,80	0,89	0,055
Блеск	0,43	0,25	0,18
Выраженность морщин	0,66	0,96	0,43
Общий внешний вид	0,14	0,89	0,033

При сравнении показателей субъективной оценки в группах 1Б и 2Б значимые различия наблюдаются к 14 дню по таким показателям как зуд ($p < 0,01$), стянутость ($p < 0,001$), сухость ($p < 0,01$), покраснение ($p < 0,05$), раздражение ($p < 0,05$), однородность цвета ($p < 0,05$), мягкость ($p < 0,01$), гладкость ($p < 0,01$) и общий внешний вид ($p < 0,05$) (таблица 3.2.10), что может характеризовать различный по времени период восстановления кожи после пилинга с РК и пилинга с Р. Субъективные оценки значимо различаются на 28 день по мягкости, гладкости и выраженности жирного блеска (таблица 3.3.6).

Таблица 3.3.6 – Сравнительная оценка субъективных показателей в 1Б и 2Б группах

Показатель (в баллах)	p при сравнении субъективных показателей после лечения ХП с РК (n=30) и ХП с Р (n=29)		
	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения
Возрастная группа 46-60 лет			
Зуд	0,34	0,0014	0,34
Стянутость	0,089	0,0003	0,77
Сухость	0,45	0,0057	0,58
Шероховатость	0,53	0,21	0,47
Покраснение	0,66	0,049	0,052
Раздражение	0,34	0,012	0,34
Однородность цвета	0,11	0,018	0,17
Яркость	0,15	0,20	0,58
Мягкость	0,046	0,0037	0,012
Гладкость	0,0027	0,0050	0,016
Блеск	0,034	0,16	0,017
Выраженность морщин	0,57	0,35	0,61
Общий внешний вид	0,082	0,011	0,0064

При сравнительном анализе динамики показателей субъективной оценки обнаружено, что пациенты группы 1А и группы 2А через 28 дней после лечения отмечают уменьшение сухости, шероховатости, блеска, выраженности морщин, увеличение мягкости, гладкости, однородности цвета кожи. При этом в группе 1А показатели мягкости и гладкости оценивались выше, показатель шероховатости кожи ниже (таблица 3.3.7). Оценка внешнего вида также была выше в группе 1А (рисунок 3.3.1).

Таблица 3.3.7 – Сравнительный анализ субъективных оценок результатов лечения в 1А и 2А группах (M±m)

Возрастная группа 30-45 лет	ХП с РК (n=29)			ХП с Р (n=29)			p# при сравнении между РК и Р	
	До лечения	Через 28 дней после лечения	p [^]	До лечения	Через 28 дней после лечения	p [^]	До лечени я	Через 28 дней после лечени я
Стянутость	0,38±0,1 7	0,07±0,0 5	0,043	0,31±0,1 1	0,21±0,0 8	0,34	0,73	0,13
Сухость	0,48±0,1 3	0,14±0,0 7	0,019	0,62±0,1 2	0,17±0,0 7	0,0089	0,43	0,72
Шероховатость	1,00±0,1 6	0,10±0,0 6	<0,001	0,97±0,1 5	0,48±0,1 3	0,022	0,88	0,009
Блеск	1,10±0,2 1	0,72±0,1 6	0,0077	1,31±0,2 1	1,00±0,1 6	0,028	0,49	0,22
Выраженность морщин	1,93±0,1 1	1,31±0,1 1	< 0,001	2,00±0,1 5	1,45±0,0 9	0,001	0,71	0,35
Итого (1)	0,98±0,0 9	0,47±0,0 4	< 0,001	1,04±0,0 9	0,66±0,0 6	< 0,001	0,68	0,028
Мягкость	1,66±0,1 4	2,48±0,1 1	< 0,001	1,76±0,1 3	2,14±0,1 6	0,011	0,59	0,082
Гладкость	1,69±0,1 2	2,45±0,1 2	< 0,001	1,55±0,1 5	2,03±0,1 7	0,016	0,47	0,048
Однородность цвета	1,66±0,1 1	2,24±0,1 7	< 0,001	1,93±0,1 7	2,28±0,1 6	0,048	0,19	0,88
Итого (2)	1,67±0,0 9	2,39±0,0 9	< 0,001	1,75±0,1 2	2,15±0,1 5	0,011	0,61	0,25
Общий внешний вид	1,90±0,0 8	3,17±0,0 9	< 0,001	2,14±0,1 8	2,72±0,1 7	0,0043	0,23	0,023

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения; p# – значимость при сравнении показателей при лечении ХП с РК и ХП с Р.

Сравнительный анализ субъективных оценок результатов лечения пилингом с ретинолом и пилингом с ретиноевой кислотой в 1Б и 2Б группах показал, что пациенты обеих групп отмечали уменьшение показателей сухости, шероховатости, выраженности морщин, увеличение мягкости, гладкости кожи, однородности цвета лица (таблица 3.3.8). При этом пациенты из группы 2Б оценили внешний вид через 28 дней после лечения выше по сравнению с группой 1Б (рисунок 3.3.1).

Таблица 3.3.8 – Сравнительный анализ субъективных оценок результатов лечения в 1Б и 2Б группах (M±m)

Показатели субъективной оценки	ХП с РК (n=30)			ХП с Р (n=29)			p# при сравнении между РК и Р	
	До лечения	Через 28 дней после лечения	p [^]	До лечения	Через 28 дней после лечения	p [^]	До лечения	Через 28 дней после лечения
Стянутость	0,50±0,13	0,27±0,10	0,14	0,69±0,09	0,21±0,08	0,001	0,24	0,63
Сухость	1,00±0,16	0,33±0,10	0,0016	0,83±0,12	0,24±0,08	0,001	0,40	0,48
Шероховатость	0,87±0,14	0,13±0,08	< 0,001	0,97±0,14	0,17±0,07	< 0,001	0,62	0,72
Блеск	0,63±0,17	0,43±0,11	0,048	0,17±0,07	0,10±0,06	0,18	0,016	0,013
Выраженность морщин	2,60±0,16	1,63±0,15	< 0,001	2,52±0,16	1,72±0,15	0,0002	0,71	0,67
Итого (1)	1,12±0,08	0,56±0,06	< 0,001	1,03±0,07	0,49±0,05	< 0,001	0,48	0,70
Мягкость	1,27±0,16	2,23±0,12	< 0,001	1,72±0,16	2,72±0,18	0,001	0,049	0,027
Гладкость	1,20±0,15	2,41±0,16	< 0,001	1,86±0,14	2,93±0,12	< 0,001	0,0018	0,013
Однородность цвета	1,50±0,17	2,27±0,16	0,0015	1,90±0,10	2,52±0,18	0,0017	0,054	0,29
Итого (2)	1,32±0,13	2,28±0,11	< 0,001	1,83±0,10	2,72±0,11	< 0,001	0,0068	0,012
Общий внешний вид	2,00±0,08	2,83±0,11	< 0,001	2,17±0,14	3,28±0,11	< 0,001	0,29	0,0057

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения; p# – значимость при сравнении показателей при лечении ХП с РК и ХП с Р.

Таким образом, результаты сравнительного анализа оценок результатов лечения пилингом с РК и пилингом с Р показали, что пациенты и врач отмечают достаточное улучшение состояния кожи к 28 дню после пилингов с ретиноидами. Период восстановления кожи после пилинга с ретинолом проходит быстрее, чем после пилинга с ретиноевой кислотой. Этим можно объяснить невысокие оценки

результатов лечения пациентами и врачом на 14-й день в группах 1А и 1Б по сравнению с показателями в группах 2А и 2Б.

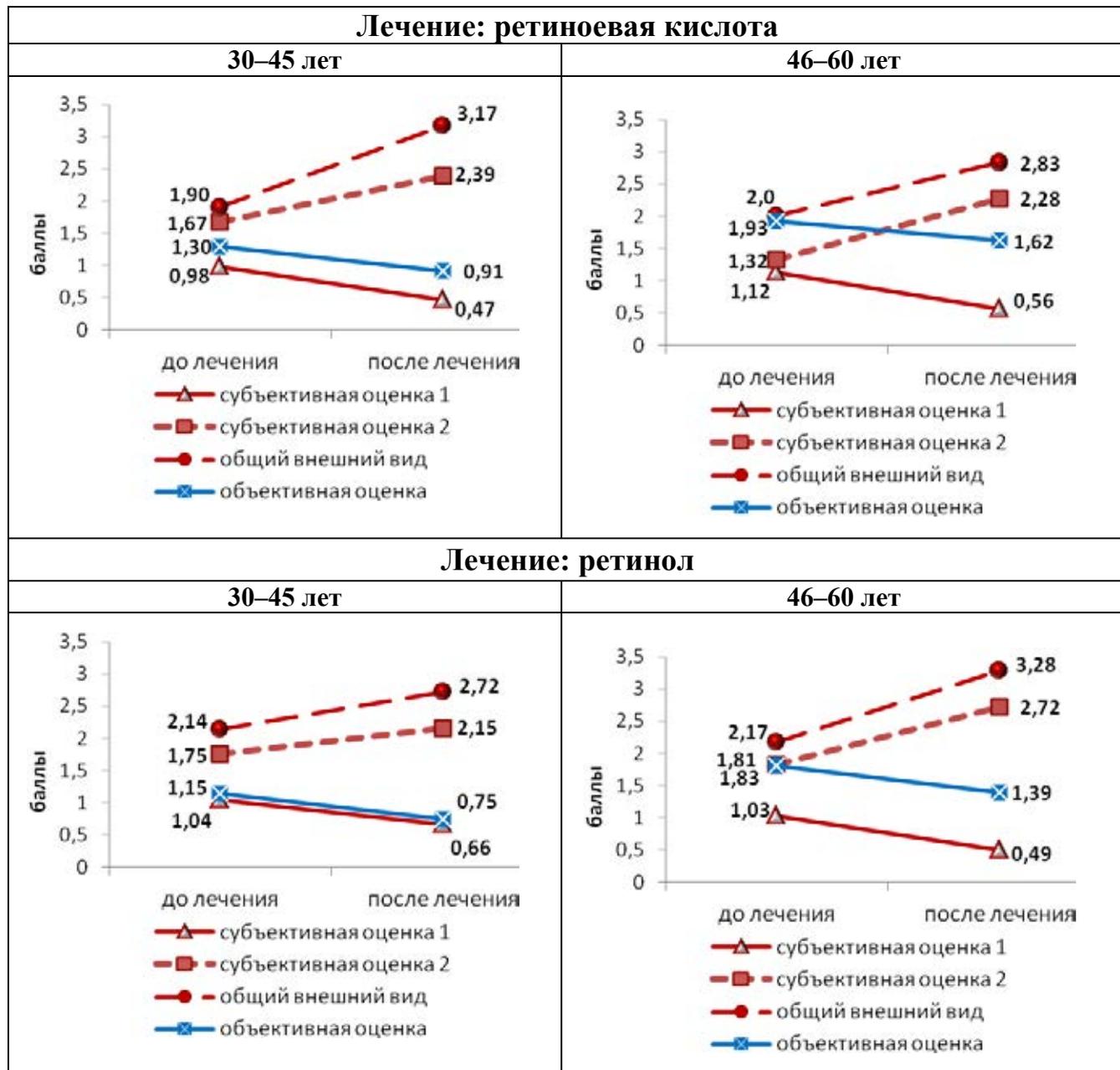


Рисунок 3.3.1 – Динамика признаков старения после лечения ХП с РК и ХП с Р (субъективная оценка 1 включает стянутость, сухость, шероховатость, блеск, выраженность морщин; субъективная оценка 2 включает мягкость, гладкость, однородность цвета)

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ПИЛИНГОВ С РЕТИНОИДАМИ

4.1. Влияние пилинга с ретиноевой кислотой на функциональные параметры кожи

Ретиноевая кислота обладает прямым действием на клетку, поэтому представляется важным оценить потребность клетки в ретиноевой кислоте для улучшения своих функциональных свойств. Возрастные изменения кожи могут оказывать влияние на реакцию клеток, в связи с этим необходимо изучение функциональных особенностей кожи после пилинга с ретиноевой кислотой у пациентов разных возрастных групп.

4.1.1. Анализ показателей группы пациентов 30-45 лет

После пилинга с РК уровень меланина в коже у пациенток 1А группы имел тенденцию к уменьшению, за исключением кожи щеки (таблица 4.1.1.1). Значимыми оказались показатели в области лба, которые снизились на 6% ($p < 0,05$) через 14 дней. Через 28 дней содержание меланина восстанавливалось, кроме кожи шеи, где оно продолжало снижаться ($p > 0,05$).

Таблица 4.1.1.1 – Динамика содержания меланина (у.е. от 0 до 999) у пациенток 1А группы ($n=24$, $M \pm m$)

Уровень меланина по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^{\wedge} при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	133,25±7,90	125,40±7,89	128,16±7,22	0,011	0,17
Угол глаза	114,15±6,08	112,42±5,78	116,32±5,14	0,66	0,65
Щека	107,51±5,41	109,20±6,15	108,71±5,38	0,64	0,76
Шея	125,65±6,76	120,26±6,036	118,96±6,49	0,24	0,07

Примечание. p^{\wedge} – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

После пилинга с РК выраженность эритемы кожи у пациенток 1А группы (таблица 4.1.1.2) через 14 и 28 дней была выше исходных значений во всех зонах лица и шеи. Через 14 дней она увеличилась на 7% в области лба ($p < 0,05$), на 10% - угла глаза ($p < 0,05$) и на 14% - шеи ($p < 0,01$). На 28 день интенсивность эритемы начинала снижаться, но все еще находилась на уровне выше исходных значений ($p > 0,05$), что свидетельствовало о наличии достаточно стойкой воспалительной реакции после пилинга.

Таблица 4.1.1.2 – Выраженность эритемы (у.е. от 0 до 999) у пациенток 1А группы после пилинга с ретиноевой кислотой ($n=24$, $M \pm m$)

Выраженность эритемы по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	340,57±17,20	363,80±17,39	353,03±15,97	0,019	0,14
Угол глаза	326,14±16,18	357,15±15,48	342,61±12,63	0,018	0,23
Щека	330,07±15,86	334,15±15,30	334,68±14,50	0,67	0,73
Шея	302,38±22,09	344,98±19,81	318,22±17,74	0,0028	0,22

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Показатель влагосодержания рогового слоя у пациенток 1А группы (таблица 4.1.1.3) через 14 и 28 дней был выше исходных значений практически во всех зонах лица и шеи. Через 14 дней он увеличился на 16% в области лба ($p < 0,01$) и на 16% - щеки ($p < 0,01$). На 28 день влагосодержание продолжало оставаться на 10% выше ($p < 0,01$) в области шеи.

Таблица 4.1.1.3 – Уровень влагосодержания (у.е. от 0 до 120) у пациенток 1А группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Корнеометрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	56,74±2,99	65,83±1,98	60,81±1,74	0,0027	0,19
Угол глаза	72,72±2,42	74,70±1,98	72,37±2,11	0,34	0,89
Щека	55,13±2,58	64,04±1,96	57,37±2,66	0,0046	0,48
Шея	66,14±1,93	72,46±3,24	72,66±1,64	0,091	0,0086

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

После пилинга с РК (таблица 4.1.1.4) на 14 день уровень салоотделения имел тенденцию к повышению (p>0,05) во всех указанных зонах, к 28 дню к снижению в области лба и шеи (p>0,05) и увеличению в области щеки (p>0,05).

Таблица 4.1.1.4 – Салоотделение (в нг/см², от 0 до 350) у пациенток 1А группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Себуметрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p [^] при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	44,12±11,15	45,29±9,32	34,42±7,47	0,57	0,71	0,67
Щека	13,92±4,22	16,0±4,19	15,0±5,24	0,19	0,20	0,98
Шея	4,75±1,17	5,83±0,99	3,83±1,07	0,27	0,20	0,49

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении рН кожи в группе 1А выявлено снижение (p>0,05) показателя в области лба, угла глаза и щеки на 14 и 28 дни. В области шеи величина рН изменялась разнонаправлено (p>0,05) (таблица 4.1.1.5).

Таблица 4.1.1.5 – Показатель рН (ед. от 0 до 14) у пациенток 1А группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Показатель рН по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	5,99±0,20	5,92±0,17	5,79±0,13	0,77	0,39
Угол глаза	5,65±0,17	5,62±0,12	5,39±0,13	0,89	0,34
Щека	5,61±0,14	5,59±0,10	5,42±0,10	0,90	0,35
Шея	5,57±0,14	5,58±0,11	5,56±0,10	0,96	0,95

Примечание. р[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении эластичности кожи проводился анализ нескольких показателей (таблица 4.1.1.6). Растяжимость кожи (показатель R0) изменялась разнонаправлено во всех исследуемых зонах, мало отклоняясь от исходных значений (p>0,05).

Растяжимость кожи (показатель R8) также изменялась разнонаправлено во всех исследуемых зонах, за исключением кожи лба, где R8 увеличивался через 14 дней (p>0,05) и через 28 дней (p<0,05).

Таблица 4.1.1.6 – Динамика показателей эластичности у пациенток 1А группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Показатели по зонам		До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
R0	Лоб	0,215±0,017	0,218±0,013	0,238±0,014	0,89	0,24
	Угол глаза	0,301±0,021	0,295±0,013	0,320±0,015	0,81	0,45
	Щека	0,279±0,018	0,273±0,014	0,282±0,013	0,79	0,90
	Шея	0,537±0,021	0,579±0,029	0,562±0,030	0,16	0,35
R2	Лоб	0,612±0,023	0,672±0,024	0,708±0,027	0,063	0,014
	Угол глаза	0,62±0,017	0,617±0,020	0,591±0,019	0,74	0,22
	Щека	0,683±0,021	0,692±0,020	0,701±0,014	0,75	0,45
	Шея	0,805±0,019	0,815±0,016	0,812±0,016	0,54	0,67
R4	Лоб	0,125±0,010	0,114±0,009	0,113±0,009	0,36	0,28
	Угол глаза	0,159±0,015	0,161±0,013	0,176±0,010	0,94	0,25
	Щека	0,137±0,012	0,127±0,009	0,126±0,008	0,46	0,39
	Шея	0,152±0,015	0,161±0,017	0,163±0,017	0,49	0,19
R6	Лоб	0,804±0,049	0,758±0,056	0,819±0,043	0,52	0,79
	Угол глаза	0,635±0,043	0,672±0,040	0,563±0,023	0,54	0,17
	Щека	0,608±0,052	0,639±0,043	0,642±0,045	0,57	0,58
	Шея	0,448±0,023	0,444±0,025	0,453±0,025	0,91	0,90
R8	Лоб	0,134±0,013	0,146±0,012	0,172±0,015	0,34	0,038
	Угол глаза	0,187±0,015	0,177±0,009	0,196±0,013	0,59	0,63
	Щека	0,190±0,014	0,190±0,012	0,199±0,011	0,99	0,62
	Шея	0,431±0,020	0,473±0,028	0,443±0,030	0,13	0,68
F0	Лоб	0,0588±0,0065	0,0594±0,0060	0,0663±0,0061	0,92	0,077
	Угол глаза	0,0666±0,0055	0,0683±0,0055	0,0689±0,0056	0,68	0,41
	Щека	0,0642±0,0066	0,0664±0,0055	0,0664±0,0058	0,65	0,62
	Шея	0,0985±0,0079	0,1034±0,0079	0,1017±0,0080	0,25	0,32
F1	Лоб	0,0400±0,0052	0,0400±0,0044	0,0417±0,0042	0,99	0,65
	Угол глаза	0,0442±0,0054	0,0389±0,0030	0,0416±0,0031	0,31	0,59
	Щека	0,0501±0,0054	0,0431±0,0038	0,0485±0,0044	0,25	0,77
	Шея	0,0675±0,0055	0,0653±0,0048	0,0733±0,0065	0,61	0,12

Примечание. р[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Показатель упругости (R2) незначительно снижался ($p>0,05$) в области угла глаза, незначительно повышался ($p>0,05$) в области щеки, оставался в пределах исходных значений в области шеи ($p>0,05$), но устойчиво повышался в области лба через 14 дней и на 16% через 28 дней ($p<0,05$).

Показатель «утомляемости кожи» (R4) после пилинга имеет тенденцию к снижению в области лба ($p>0,05$) и щеки ($p>0,05$), к повышению в области угла глаза ($p>0,05$) и шеи ($p>0,05$).

Показатель R6 (упруго-вязкие свойства кожи) изменяется разнонаправлено через 14 и 28 дней после пилинга.

Показатель общей упругости кожи F0 (рассчитывается из общей площади кривой всасывания) ухудшается ($p>0,05$) после пилинга с РК во всех исследуемых зонах. Показатель общей упругости кожи F1 (рассчитывается из общей площади кривой расслабления) изменяется разнонаправлено в исследуемых зонах.

4.1.2. Анализ показателей группы пациентов 46-60 лет

После пилинга с РК уровень меланина в коже у пациенток 1Б группы имел тенденцию к уменьшению ($p>0,05$) практически в каждой исследуемой зоне, но значимо показатель уменьшился на 9% ($p<0,05$) только в области шеи через 28 дней (таблица 4.1.2.1).

Таблица 4.1.2.1 – Динамика содержания меланина (у.е. от 0 до 999) у пациенток 1Б группы (n=24, M±m)

Уровень меланина по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	114,60±7,18	113,36±6,81	111,97±6,33	0,64	0,29
Угол глаза	110,20±6,56	109,78±7,35	106,78±8,48	0,93	0,57
Щека	100,82±5,64	97,55±5,07	98,82±5,40	0,34	0,43
Шея	127,86±7,51	116,54±7,18	120,76±8,21	0,020	0,24

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Выраженность эритемы у пациенток группы 1Б через 14 дней после пилинга с РК имеет тенденцию к росту в области лба и шеи, где она статистически значимо увеличивается в области угла глаза (на 10%, $p < 0,01$) и щеки (на 8%, $p < 0,01$). Через 28 дней уровень эритемы начинает восстанавливаться, но все еще остается выше исходных значений в области лба ($p > 0,05$), угла глаза (на 6%, $p < 0,05$) и щеки ($p > 0,05$), но уменьшается ($p > 0,05$) ниже показателя до лечения в области шеи (таблица 4.1.2.2).

Таблица 4.1.2.2 – Выраженность эритемы (у.е. от 0 до 999) у пациенток 1Б группы после пилинга с ретиноевой кислотой ($n=24$, $M \pm m$)

Выраженность эритемы по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^{\wedge} при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	344,15±18,21	359,48±16,47	359,54±18,99	0,13	0,16
Угол глаза	273,08±16,93	301,72±16,96	290,10±15,55	0,012	0,035
Щека	287,46±17,74	311,60±18,93	291,58±17,99	0,0014	0,66
Шея	354,33±22,21	383,67±20,52	339,90±16,41	0,059	0,22

Примечание. p^{\wedge} – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При исследовании после пилинга с РК показатель влагосодержания рогового слоя (таблица 4.1.2.3.) повышался на 13% ($p < 0,01$) через 14 дней и на 7% ($p < 0,05$) через 28 дней в области лба.

Таблица 4.1.2.3 – Уровень влагосодержания (у.е. от 0 до 120) у пациенток 1Б группы после пилинга с ретиноевой кислотой ($n=24$, $M \pm m$)

Корнеометрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^{\wedge} при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	60,46±2,44	68,60±1,82	64,97±1,97	0,012	0,031
Угол глаза	74,23±1,97	77,80±2,08	78,14±2,08	0,076	0,035
Щека	59,24±3,14	62,95±2,62	66,44±3,19	0,21	0,014
Шея	70,30±1,85	70,01±3,72	74,71±3,37	0,93	0,20

Примечание. p^{\wedge} – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Значимое повышение влагосодержания на 5% ($p < 0,05$) произошло через 28 дней в области угла глаза и на 12% ($p < 0,01$) в области щеки, показатель менее выражено повышался в области шеи ($p > 0,05$).

При изучении динамики параметра салоотделения (таблица 4.1.2.4) выявлена тенденция к его снижению ($p > 0,05$) через 14 и 28 дней в области лба, щеки и повышение ($p > 0,05$) салоотделения к 14 и 28 дню в области шеи.

Таблица 4.1.2.4 – Выраженность салоотделения (в нг/см², от 0 до 350) у пациенток 1Б группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Себуметрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	36,29±7,04	27,17±5,30	27,13±4,92	0,068	0,14	0,15
Щека	11,88±3,15	8,08±2,32	5,42±1,11	0,660	0,39	0,10
Шея	2,58±0,76	2,96±1,24	5,21±1,48	0,16	0,94	0,10

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении pH кожи (таблица 4.1.2.5) через 14 дней во всех зонах обнаружено небольшое увеличение ($p > 0,05$) показателя, который через 28 дней снижается практически до исходных значений.

Таблица 4.1.2.5 – Показатель pH (ед. от 0 до 14) у пациенток 1Б группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Показатель pH по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^ при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	5,94±0,19	6,14±0,12	5,93±0,17	0,24	0,97
Угол глаза	5,65±0,18	5,72±0,14	5,65±0,14	0,68	0,96
Щека	5,60±0,16	5,68±0,14	5,54±0,12	0,64	0,76
Шея	5,65±0,15	5,69±0,13	5,60±0,11	0,78	0,76

Примечание. p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении эластичности кожи проводился анализ нескольких показателей (таблица 4.1.2.6). Показатель растяжимости кожи (R0) через 14 и 28 дней после лечения в области лба и угла глаза имеет тенденцию к снижению ($p>0,05$). В области щеки и шеи R0 через 14 и 28 дней после пилинга имеет значения выше исходных ($p>0,05$).

Растяжимость кожи (показатель R8) через 14 и 28 дней изменяется разнонаправлено во всех исследуемых зонах.

Таблица 4.1.2.6 – Динамика показателей эластичности у пациенток 1Б группы после пилинга с ретиноевой кислотой (n=24, M±m)

Показатели по зонам		До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
R0	Лоб	0,262±0,020	0,257±0,020	0,250±0,017	0,77	0,49
	Угол глаза	0,299±0,023	0,292±0,018	0,291±0,015	0,63	0,71
	Щека	0,261±0,020	0,2759±0,019	0,267±0,015	0,36	0,76
	Шея	0,5333±0,019	0,5411±0,018	0,5454±0,020	0,68	0,54
R2	Лоб	0,6170±0,019	0,6422±0,025	0,6012±0,017	0,28	0,50
	Угол глаза	0,5337±0,022	0,5343±0,020	0,5455±0,014	0,98	0,60
	Щека	0,6365±0,016	0,6523±0,016	0,6697±0,018	0,48	0,13
	Шея	0,7332±0,022	0,7458±0,020	0,7234±0,017	0,55	0,68
R4	Лоб	0,153±0,013	0,143±0,013	0,1503±0,012	0,52	0,84
	Угол глаза	0,200±0,018	0,199±0,017	0,185±0,014	0,94	0,35
	Щека	0,150±0,011	0,143±0,013	0,136±0,009	0,55	0,25
	Шея	0,217±0,017	0,218±0,016	0,235±0,017	0,98	0,35
R6	Лоб	0,725±0,027	0,739±0,041	0,739±0,021	0,77	0,64
	Угол глаза	0,728±0,045	0,770±0,039	0,742±0,039	0,22	0,78
	Щека	0,750±0,079	0,720±0,063	0,728±0,049	0,57	0,77
	Шея	0,484±0,023	0,510±0,020	0,506±0,023	0,91	0,9
R8	Лоб	0,164±0,074	0,170±0,018	0,148±0,010	0,70	0,21
	Угол глаза	0,155±0,012	0,151±0,008	0,159±0,008	0,74	0,74
	Щека	0,172±0,012	0,180±0,013	0,179±0,012	0,49	0,56
	Шея	0,389±0,016	0,405±0,019	0,393±0,016	0,40	0,82

Показатели по зонам		До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
F0	Лоб	0,0706±0,0078	0,0735±0,0083	0,0705±0,0071	0,53	0,99
	Угол глаза	0,0769±0,0079	0,0769±0,0075	0,0776±0,0071	0,99	0,86
	Щека	0,0711±0,0065	0,0702±0,0071	0,0688±0,0060	0,77	0,57
	Шея	0,1020±0,0072	0,1080±0,0072	0,1112±0,0084	0,27	0,040
F1	Лоб	0,0472±0,0057	0,0473±0,0069	0,0440±0,0055	0,98	0,49
	Угол глаза	0,0427±0,0041	0,0418±0,0043	0,0421±0,0038	0,78	0,85
	Щека	0,0450±0,0217	0,0483±0,0052	0,0482±0,0053	0,37	0,46
	Шея	0,0740±0,0047	0,0831±0,0080	0,0783±0,0056	0,19	0,36

Примечание. р[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Показатель упругости кожи (R2) через 14 и 28 дней изменяется разнонаправлено во всех указанных зонах, за исключением кожи щеки, где он медленно повышается ($p > 0,05$) после лечения.

Показатель «утомляемости кожи» (R4) через 14 и 28 дней после лечения в области лба изменяется разнонаправлено. В области угла глаза и щеки он медленно снижается ($p > 0,05$), а в области шеи увеличивается ($p > 0,05$).

Показатель R6 (упруго-вязкие свойства кожи) после лечения РК повышается ($p > 0,05$) в области лба, угла глаза и шеи, но в области щеки имеет значения ниже исходных ($p > 0,05$).

Показатель общей упругости кожи F0 (рассчитывается из общей площади кривой всасывания) колеблется вокруг исходных значений в области лба, незначительно повышается ($p > 0,05$) в углу глаза, снижается ($p > 0,05$) в области щеки и повышается ($p < 0,05$) на 9% через 28 дней в области шеи.

Показатель общей упругости кожи F1 (рассчитывается из общей площади кривой расслабления) немного снижается ($p > 0,05$) на 28-й день в области лба и угла глаза, имеет значения выше ($p > 0,05$) исходных в области щеки и шеи.

4.1.3. Сравнительный анализ функциональных параметров кожи после пилинга с ретиноевой кислотой в разных возрастных группах

Ретиноевая кислота свободно проходит через клеточную мембрану и действует непосредственно на генетический аппарат клетки. Сила воздействия РК на клеточные структуры может зависеть от количества нанесенной РК на кожу и, соответственно, ее количества, достигшего своей мишени. Как реагирует кожа на пилинг с РК у пациентов разных возрастных групп, представляет большой практический интерес.

Изучение количества меланина у молодых пациенток (группа 1А) показало, что его значимое уменьшение происходит только на 14 день в области лба после пилинга РК (таблица 4.1.1.1.). У возрастных пациенток (группа 1Б) значимое снижение содержания меланина происходит только на 14 день в области шеи (таблица 4.1.2.1.). При сравнении этих возрастных групп между собой (таблица 4.1.3.1.) обнаружено более низкое содержание меланина в группе 1Б до лечения и после него в области лба, угла глаза, щеки, но в области шеи таких тенденций не выявлено. Значимых различий содержания меланина в разных возрастных группах не выявлено. По выраженности эритемы можно судить о наличии воспалительной реакции после пилинга РК. У пациенток 1А группы (таблица 4.1.1.2.) обнаружено значимое повышение эритемы на 14 день в области лба, угла глаза и шеи. У пациентов 1Б группы (таблица 4.1.2.2.) выявлено значимое повышение эритемы на 14 день в области угла глаза и щеки, а также на 28 день в области угла глаза. Сравнение возрастных групп между собой (таблица 4.1.3.1.) показало сходство показателей до лечения в области лба, более низкие значения эритемы в 1Б группе до лечения в области угла глаза ($p < 0,05$) и щеки ($p > 0,05$), но более высокие ($p > 0,05$) показатели в области шеи. Значимыми оказались различия между возрастными группами в области угла глаза до лечения ($p < 0,05$), на 14 день ($p < 0,05$) после него и на 28 день ($p < 0,05$) после пилинга РК.

Таким образом, пилинг РК приводит к развитию эритемы у пациентов 1А и 1Б групп в различных исследуемых зонах особенно на 14 день. Более чувствительной является кожа вокруг глаз, в которой эритема в старшей возрастной группе сохраняется до месяца.

Таблица 4.1.3.1 – Возрастные различия показателей функций кожи после пилинга с ретиноевой кислотой ($M \pm m$)

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
Меланин лоб до	133,25±7,90	114,60±7,18	0,087
Меланин лоб 14 дней	125,40±7,89	113,36±6,81	0,25
Меланин лоб 28 дней	128,16±7,22	111,97±6,33	0,099
Меланин угол глаза до	114,15±6,08	110,20±6,56	0,66
Меланин угол глаза 14 дней	112,42±5,78	109,78±7,35	0,78
Меланин угол глаза 28 дней	116,32±5,14	106,78±8,48	0,34
Меланин щека до	107,51±5,41	100,82±5,64	0,40
Меланин щека 14 дней	109,20±6,15	97,55±5,07	0,15
Меланин щека 28 дней	108,71±5,38	98,82±5,40	0,20
Меланин шея до	125,65±6,76	127,86±7,51	0,83
Меланин шея 14 дней	120,26±6,036	116,54±7,18	0,69
Меланин шея 28 дней	118,96±6,49	120,76±8,21	0,86
Эритема лоб до	340,57±17,20	344,15±18,21	0,89
Эритема лоб 14 дней	363,80±17,39	359,48±16,47	0,86
Эритема лоб 28 дней	353,03±15,97	359,54±18,99	0,79
Эритема угол глаза до	326,14±16,18	273,08±16,93	0,028
Эритема угол глаза 14 дней	357,15±15,48	301,72±16,96	0,020
Эритема угол глаза 28 дней	342,61±12,63	290,10±15,55	0,012
Эритема щека до	330,07±15,86	287,46±17,74	0,08
Эритема щека 14 дней	334,15±15,30	311,60±18,93	0,36
Эритема щека 28 дней	334,68±14,50	291,58±17,99	0,069
Эритема шея до	302,38±22,09	354,33±22,21	0,10
Эритема шея 14 дней	344,98±19,81	383,67±20,52	0,18
Эритема шея 28 дней	318,22±17,74	339,90±16,41	0,37
Корнеометрия лоб до	56,74±2,99	60,46±2,44	0,34
Корнеометрия лоб 14 дней	65,83±1,98	68,60±1,82	0,31
Корнеометрия лоб 28 дней	60,81±1,74	64,97±1,97	0,12
Корнеометрия угол глаза до	72,72±2,42	74,23±1,97	0,63
Корнеометрия угол глаза 14 дней	74,70±1,98	77,80±2,08	0,29
Корнеометрия угол глаза 28 дней	72,37±2,11	78,14±2,08	0,058
Корнеометрия щека до	55,13±2,58	59,24±3,14	0,32
Корнеометрия щека 14 дней	64,04±1,96	62,95±2,62	0,74
Корнеометрия щека 28 дней	57,37±2,66	66,44±3,19	0,034
Корнеометрия шея до	66,14±1,93	70,30±1,85	0,13
Корнеометрия шея 14 дней	72,46±3,24	70,01±3,72	0,62

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
Корнеометрия шея 28 дней	72,66±1,64	74,71±3,37	0,59
pH-метрия лоб до	5,99±0,20	5,94±0,19	0,87
pH-метрия лоб 14 дней	5,92±0,17	6,14±0,12	0,29
pH-метрия лоб 28 дней	5,79±0,13	5,93±0,17	0,50
pH-метрия угол глаза до	5,65±0,17	5,65±0,18	0,99
pH-метрия угол глаза 14 дней	5,62±0,12	5,72±0,14	0,59
pH-метрия угол глаза 28 дней	5,39±0,13	5,65±0,14	0,18
pH-метрия щека до	5,61±0,14	5,60±0,16	0,96
pH-метрия щека 14 дней	5,59±0,10	5,69±0,13	0,58
pH-метрия щека 28 дней	5,42±0,10	5,60±0,11	0,45
pH-метрия шея д	5,57±0,14	5,65±0,15	0,71
pH-метрия шея 14 дней	5,58±0,11	5,69±0,13	0,52
pH-метрия шея 28 дней	5,56±0,10	5,60±0,11	0,80
R0 лоб до	0,215±0,017	0,262±0,020	0,081
R0 лоб 14 дней	0,218±0,013	0,257±0,020	0,10
R0 лоб 28 дней	0,238±0,014	0,250±0,017	0,58
R0 угол глаза до	0,301±0,021	0,299±0,023	0,95
R0 угол глаза 14 дней	0,295±0,013	0,292±0,018	0,91
R0 угол глаза 28 дней	0,320±0,015	0,291±0,015	0,18
R0 щека до	0,279±0,018	0,261±0,020	0,49
R0 щека 14 дней	0,273±0,014	0,2759±0,019	0,89
R0 щека 28 дней	0,282±0,013	0,267±0,015	0,45
R0 шея до	0,537±0,021	0,5333±0,019	0,90
R0 шея 14 дней	0,579±0,029	0,5411±0,018	0,27
R0 шея 28 дней	0,562±0,030	0,5454±0,020	0,64
R2 лоб до	0,612±0,023	0,6170±0,019	0,87
R2 лоб 14 дней	0,672±0,024	0,6422±0,025	0,39
R2 лоб 28 дней	0,708±0,027	0,6012±0,017	0,0018
R2 угол глаза до	0,62±0,017	0,5337±0,022	0,0021
R2 угол глаза 14 дней	0,617±0,020	0,5343±0,020	0,0047
R2 угол глаза 28 дней	0,591±0,019	0,5455±0,014	0,057
R2 щека до	0,683±0,021	0,6365±0,016	0,092
R2 щека 14 дней	0,692±0,020	0,6523±0,016	0,12
R2 щека 28 дней	0,701±0,014	0,6697±0,018	0,18
R2 шея до	0,805±0,019	0,7332±0,022	0,017
R2 шея 14 дней	0,815±0,016	0,7458±0,020	0,0091
R2 шея 28 дней	0,812±0,016	0,7234±0,017	0,0005
R4 лоб до	0,125±0,010	0,153±0,013	0,11
R4 лоб 14 дней	0,114±0,009	0,143±0,013	0,08
R4 лоб 28 дней	0,113±0,009	0,1503±0,012	0,013
R4 угол глаза до	0,159±0,015	0,200±0,018	0,09
R4 угол глаза 14 дней	0,161±0,013	0,199±0,017	0,08
R4 угол глаза 28 дней	0,176±0,010	0,185±0,014	0,58
R4 щека до	0,137±0,012	0,150±0,011	0,41
R4 щека 14 дней	0,127±0,009	0,143±0,013	0,30

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
R4 щека 28 дней	0,126±0,008	0,136±0,009	0,39
R4 шея до	0,152±0,015	0,217±0,017	0,0068
R4 шея 14 дней	0,161±0,017	0,218±0,016	0,019
R4 шея 28 дней	0,163±0,017	0,235±0,017	0,0039
R6 лоб до	0,804±0,049	0,725±0,027	0,16
R6 лоб 14 дней	0,758±0,056	0,739±0,041	0,78
R6 лоб 28 дней	0,819±0,043	0,739±0,021	0,10
R6 угол глаза до	0,635±0,043	0,728±0,045	0,14
R6 угол глаза 14 дней	0,672±0,040	0,770±0,039	0,087
R6 угол глаза 28 дней	0,563±0,023	0,742±0,039	0,0002
R6 щека до	0,608±0,052	0,750±0,079	0,14
R6 щека 14 дней	0,639±0,043	0,720±0,063	0,29
R6 щека 28 дней	0,642±0,045	0,728±0,049	0,20
R6 шея до	0,448±0,023	0,484±0,023	0,28
R6 шея 14 дней	0,444±0,025	0,510±0,020	0,044
R6 шея 28 дней	0,453±0,025	0,506±0,023	0,12
R8 лоб до	0,134±0,013	0,164±0,074	0,13
R8 лоб 14 дней	0,146±0,012	0,170±0,018	0,28
R8 лоб 28 дней	0,172±0,015	0,148±0,010	0,19
R8 угол глаза до	0,187±0,015	0,155±0,012	0,10
R8 угол глаза 14 дней	0,177±0,009	0,151±0,008	0,039
R8 угол глаза 28 дней	0,196±0,013	0,159±0,008	0,020
R8 щека до	0,190±0,014	0,172±0,012	0,32
R8 щека 14 дней	0,190±0,012	0,180±0,013	0,58
R8 щека 28 дней	0,199±0,011	0,179±0,012	0,23
R8 шея до	0,431±0,020	0,389±0,016	0,10
R8 шея 14 дней	0,473±0,028	0,405±0,019	0,045
R8 шея 28 дней	0,443±0,030	0,393±0,016	0,15
F0 лоб до	0,0588±0,0065	0,0706±0,0078	0,25
F0 лоб 14 дней	0,0594±0,0060	0,0735±0,0083	0,17
F0 лоб 28 дней	0,0663±0,0061	0,0705±0,0071	0,66
F0 угол глаза до	0,0666±0,0055	0,0769±0,0079	0,29
F0 угол глаза 14 дней	0,0683±0,0055	0,0769±0,0075	0,36
F0 угол глаза 28 дней	0,0689±0,0056	0,0776±0,0071	0,34
F0 щека до	0,0642±0,0066	0,0711±0,0065	0,46
F0 щека 14 дней	0,0664±0,0055	0,0702±0,0071	0,68
F0 щека 28 дней	0,0664±0,0058	0,0688±0,0060	0,77
F0 шея до	0,0985±0,0079	0,1020±0,0072	0,74
F0 шея 14 дней	0,1034±0,0079	0,1080±0,0072	0,67
F0 шея 28 дней	0,1017±0,0080	0,1112±0,0084	0,42
F1 лоб до	0,0400±0,0052	0,0472±0,0057	0,36
F1 лоб 14 дней	0,0400±0,0044	0,0473±0,0069	0,37
F1 лоб 28 дней	0,0417±0,0042	0,0440±0,0055	0,73
F1 угол глаза до	0,0442±0,0054	0,0427±0,0041	0,83
F1 угол глаза 14 дней	0,0389±0,0030	0,0418±0,0043	0,59

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
F1 угол глаза 28 дней	0,0416±0,0031	0,0421±0,0038	0,92
F1 щека до	0,0501±0,0054	0,0450±0,0217	0,48
F1 щека 14 дней	0,0431±0,0038	0,0483±0,0052	0,42
F1 щека 28 дней	0,0485±0,0044	0,0482±0,0053	0,96
F1 шея до	0,0675±0,0055	0,0740±0,0047	0,37
F1 шея 14 дней	0,0653±0,0048	0,0831±0,0080	0,063
F1 шея 28 дней	0,0733±0,0065	0,0783±0,0056	0,56

Влагосодержание рогового слоя эпидермиса влияет на барьерные функции кожи. В группе 1А (таблица 4.1.1.3.) показатели корнеометрии значимо повышались на 14 день в области лба и щеки и на 28 день в области шеи. В группе 1Б (таблица 4.1.2.3.) они значимо повышались на 14 день в области лба и на 28 день в области лба, угла глаза и щеки. При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.1.3.1.) обнаружено значимое повышение ($p < 0,05$) влагосодержания в 1Б группе на 28 день в области щеки. В остальном существенных различий между показателями не выявлено. Обобщая полученные результаты, следует отметить, что повышение влагосодержания рогового слоя кожи после пилинга с РК может сопутствовать воспалительному процессу, который способен затягиваться в старшей возрастной группе.

После пилинга с РК в группах 1А (таблица 4.1.1.4.) и 1Б (таблица 4.1.2.4.) значимых изменений салоотделения не выявлено.

Уровень кислотно-щелочного равновесия также влияет на барьерные свойства кожи. В группах 1А (таблица 4.1.1.5.) и 1Б (таблица 4.1.2.5.) значимых изменений не выявлено. При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.1.3.1.) результаты также были сопоставимы ($p > 0,05$).

При эластометрии изучены показатели R0, R2, R4, R6, R8, F0 и F1. В группе 1А (таблица 4.1.1.6.) значимым оказался показатель растяжимости R8, который значимо повышался через 28 дней в области лба и показатель упругости R2, который значимо улучшался на 28 день тоже в области лба. В группе 1Б (таблица 4.1.2.6.) значимым оказался только показатель общей упругости F0,

который значительно ухудшался на 28 день после пилинга с РК. При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.1.3.1.) изменений оказалось больше. Упругость кожи (R2) была значительно хуже ($p < 0,05$) в группе 1Б до лечения в области угла глаза ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,05$), на 14 день в области угла глаза ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,01$), на 28 день в области лба ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,001$). Показатель утомления кожи (R4) был значительно выше в группе 1Б до лечения ($p < 0,01$) и на 14 день ($p < 0,05$) в области шеи, на 28 день значительно выше в области лба ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,001$). Вязко-упругие свойства кожи (R6) соответствовали значимому повышению вязкости (снижению эластичности) кожи в 1Б группе на 14 день в области шеи ($p < 0,05$) и на 28 день в углу глаза ($p < 0,001$). Растяжимость кожи (R8) была значительно ниже в 1Б группе на 14 день в области угла глаза ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,05$), а также на 28 день в области угла глаза ($p < 0,05$). Со стороны показателей общей упругости (F0 и F1) значимых различий не выявлено, однако в группе 1Б они отличались более высокими значениями ($p > 0,05$).

Таким образом, показатели эластичности кожи в целом были хуже (R2, R4) в старшей возрастной группе и после пилинга с РК их значения не улучшались (R2, R4, R6, R8).

4.2. Влияние пилинга с ретинолом на функциональные параметры кожи

В отличие от ретиноевой кислоты ретинол отличается более мягким действием на кожу, поскольку клетка в зависимости от потребности сама метаболизирует его в ретиноевую кислоту. С возрастом внешние признаки старения усиливаются, поэтому представляет большой интерес влияние ретинола на функциональные параметры кожи у пациентов разных возрастных групп.

4.2.1. Анализ показателей группы пациентов 30-45 лет

После пилинга с ретинолом уровень меланина в коже у пациенток 2А группы имел тенденцию к уменьшению в каждой исследуемой зоне, значимыми

оказались показатели в области угла глаза, которые снизились через 14 дней на 7% ($p \leq 0,01$), и в области шеи – снизились через 28 дней на 10% ($p < 0,05$) (таблица 4.2.1.1).

Таблица 4.2.1.1 – Динамика содержания меланина (в у.е. от 0 до 999) у пациенток 2А группы ($n=25$, $M \pm m$)

Уровень меланина по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	144,07±7,44	141,03±7,08	139,72±6,36	0,18	0,53
Угол глаза	134,64±4,15	126,01±5,20	131,96±5,49	0,010	0,56
Щека	128,02±5,49	125,46±4,75	122,71±4,80	0,54	0,18
Шея	129,15±3,99	124,89±3,86	116,81±5,60	0,18	0,022

Примечание: p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

После пилинга с ретинолом уровень эритемы кожи у пациенток 2А группы изменялся разнонаправлено и статистически не достоверно ($p > 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии стойкой воспалительной реакции после пилинга (таблица 4.2.1.2).

Таблица 4.2.1.2 – Выраженность эритемы (в у.е. от 0 до 999) у пациенток 2А группы после пилинга с ретинолом ($n=25$, $M \pm m$)

Выраженность эритемы по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	308,46±14,57	302,79±16,89	303,22±16,34	0,51	0,56
Угол глаза	305,90±12,66	295,67±15,18	302,29±14,69	0,47	0,77
Щека	303,43±12,74	293,04±13,31	297,23±13,69	0,22	0,46
Шея	251,06±13,39	251,32±16,02	242,73±15,03	0,97	0,29

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Показатель влагосодержания рогового слоя незначительно снижается в коже угла глаза, щеки и шеи через две недели после пилинга с ретинолом ($p > 0,05$)

по сравнению с исходными показателями и начинает восстанавливаться через 28 дней. В области лба его уровень повышается через 14 дней ($p < 0,05$) после лечения и практически восстанавливается к 28-му дню (таблица 4.2.1.3).

Таблица 4.2.1.3 – Уровень влагосодержания (в у.е. от 0 до 120) у пациенток 2А группы после пилинга с ретинолом ($n=25$, $M \pm m$)

Корнеометрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^{\wedge} при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	63,29±1,95	70,90±1,92	65,28±1,74	0,0088	0,24
Угол глаза	72,58±2,08	70,80±1,52	71,58±1,19	0,80	0,42
Щека	51,53±4,83	49,52±2,46	48,57±2,78	0,67	0,49
Шея	69,53±1,43	66,83±1,77	68,83±1,46	0,20	0,72

Примечание. p^{\wedge} – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Исследование салоотделения после проведения пилинга с ретинолом показало, что в области лба наблюдается его статистически значимое снижение на 36% через 14 дней ($p < 0,01$) и на 41% через 28 дней ($p < 0,001$). В области щеки наблюдается тенденция к снижению салоотделения через 14 и 28 дней ($p > 0,05$), в области шеи тенденция к уменьшению через 14 дней и статистически значимое снижение показателя на 41% через 28 дней ($p < 0,01$) (таблица 4.2.1.4).

Таблица 4.2.1.4 – Салоотделение (в $\text{нг}/\text{см}^2$, от 0 до 350) у пациенток 2А группы после пилинга с ретинолом ($n=25$, $M \pm m$)

Себуметрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	$p^{\#}$	p^{\wedge} при сравнении:	
					До лечения	До лечения
Лоб	71,4±10,11	45,72±6,94	42,12±7,47	0,0014	0,0042	< 0,001
Щека	23,2±4,64	22,08±4,06	18,12±3,34	0,071	0,57	0,30
Шея	9,76±2,26	7,32±1,39	5,72±1,22	0,0068	0,36	0,0079

Примечание. $p^{\#}$ – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^{\wedge} – значимость при сравнении показателей до и после лечения..

При изучении рН кожи через 14 дней в области лба и шеи обнаружено снижение показателя ($p > 0,05$), а затем его увеличение выше исходных значений ($p > 0,05$). В области угла глаза рН уменьшается на 3% ($p < 0,05$), затем увеличивается выше исходных значений ($p > 0,05$). В области щеки рН повышается через 14 дней ($p > 0,05$) и на 5% через 28 дней ($p < 0,05$) (таблица 4.2.1.5).

Таблица 4.2.1.5 – Показатель рН (ед. от 0 до 14) у пациенток 2А группы после пилинга с ретинолом ($n=25$, $M \pm m$)

Показатель рН по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	6,83±0,14	6,70±0,13	6,99±0,08	0,31	0,12
Угол глаза	6,61±0,17	6,42±0,17	6,70±0,10	0,049	0,39
Щека	6,25±0,16	6,33±0,21	6,56±0,10	0,76	0,019
Шея	6,02±0,12	5,84±0,16	6,16±0,10	0,41	0,13

Примечание. р[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении эластичности кожи проводился анализ нескольких показателей (таблица 4.2.1.6). Растяжимость кожи (показатель R0) через 14 дней после лечения уменьшается во всех зонах, особенно на 16% в области щеки ($p < 0,01$) и на 10% в области шеи ($p < 0,05$). Через 28 дней показатель начинает восстанавливаться в коже лба и щеки, и продолжает снижаться в области угла глаза ($p > 0,05$) и шеи ($p < 0,05$).

Таблица 4.2.1.6 – Динамика показателей эластичности у пациенток 2А группы после пилинга с ретинолом (n=25, M±m)

Показатели по зонам		До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
R0	Лоб	0,200±0,019	0,173±0,014	0,180±0,022	0,078	0,14
	Угол глаза	0,257±0,014	0,238±0,012	0,225±0,018	0,25	0,14
	Щека	0,283±0,019	0,239±0,009	0,250±0,020	0,010	0,11
	Шея	0,539±0,024	0,484±0,013	0,482±0,019	0,026	0,017
R2	Лоб	0,644±0,025	0,631±0,028	0,614±0,022	0,55	0,16
	Угол глаза	0,564±0,019	0,610±0,018	0,596±0,018	0,042	0,23
	Щека	0,704±0,016	0,681±0,013	0,672±0,022	0,23	0,097
	Шея	0,859±0,011	0,850±0,011	0,833±0,012	0,39	0,030
R4	Лоб	0,096±0,007	0,087±0,008	0,092±0,005	0,17	0,57
	Угол глаза	0,150±0,010	0,130±0,007	0,129±0,013	0,066	0,11
	Щека	0,121±0,009	0,105±0,004	0,110±0,011	0,046	0,32
	Шея	0,107±0,008	0,093±0,007	0,113±0,009	0,14	0,49
R6	Лоб	0,729±0,031	0,669±0,036	0,653±0,045	0,038	0,089
	Угол глаза	0,613±0,031	0,621±0,023	0,659±0,039	0,84	0,33
	Щека	0,431±0,021	0,503±0,019	0,435±0,018	0,0013	0,83
	Шея	0,401±0,018	0,446±0,019	0,473±0,022	0,086	0,019
R8	Лоб	0,138±0,020	0,116±0,015	0,120±0,021	0,11	0,093
	Угол глаза	0,145±0,010	0,148±0,011	0,133±0,011	0,78	0,40
	Щека	0,200±0,015	0,164±0,008	0,171±0,017	0,018	0,077
	Шея	0,465±0,023	0,413±0,013	0,402±0,017	0,022	0,0048
F0	Лоб	0,0292±0,0022	0,0250±0,0017	0,0246±0,0021	0,072	0,040
	Угол глаза	0,0346±0,0014	0,0327±0,0011	0,0310±0,0017	0,16	0,042
	Щека	0,0321±0,0017	0,0303±0,0010	0,0287±0,0020	0,25	0,085
	Шея	0,0570±0,0018	0,0552±0,0015	0,0560±0,0016	0,22	0,51
F1	Лоб	0,0204±0,0023	0,0177±0,0017	0,0175±0,0024	0,14	0,092
	Угол глаза	0,0223±0,0019	0,0214±0,0015	0,0191±0,0016	0,73	0,26
	Щека	0,0304±0,0022	0,0247±0,0052	0,0257±0,0024	0,026	0,078
	Шея	0,0532±0,0029	0,0449±0,0012	0,0453±0,0021	0,013	0,028

Примечание р[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Растяжимость кожи (показатель R8) через 14 дней после лечения уменьшается практически во всех зонах, особенно на 18% в области щеки ($p < 0,05$) и на 11% в области шеи ($p < 0,05$). Через 28 дней показатель начинает восстанавливаться в коже лба и щеки, и снижается в области угла глаза ($p > 0,05$) и шеи ($p < 0,05$).

Показатель упругости (R2) уменьшается ($p > 0,05$) в области лба, щеки и шеи к 14-му дню после процедуры пилинга с ретинолом. В области угла глаза происходит его увеличение на 8% ($p < 0,05$). К 28-му дню в области лба и щеки сохраняется тенденция к снижению ($p > 0,05$), в области угла глаза к увеличению ($p > 0,05$), в области шеи наблюдается уменьшение показателя R2 на 3% ($p < 0,05$).

Показатель «утомляемости кожи» (R4) имеет тенденцию к снижению через 14 дней в области лба, угла глаза, шеи ($p > 0,05$) и на 13% ($p < 0,05$) в области щеки. Через 28 дней показатель R4 начинает восстанавливаться в области лба, щеки, шеи, оставаясь на прежнем уровне в области угла глаза.

Показатель R6 (упруго-вязкие свойства кожи) через 14 дней после пилинга значительно снижается на 8% в области лба ($p < 0,05$), свидетельствуя о повышении эластичности; увеличивается в области угла глаза, шеи ($p > 0,05$) и на 17% в области щеки ($p < 0,001$), отражая повышение вязкости кожи. К 28-му дню после лечения R6 продолжает уменьшаться в области лба ($p > 0,05$), уменьшается в области щеки ($p > 0,05$), но продолжает расти в области угла глаза ($p > 0,05$) и на 18% ($p < 0,05$) в области шеи.

Показатель общей упругости кожи F0 (рассчитывается из общей площади кривой всасывания) улучшается во всех исследуемых зонах через 14 и через 28 дней после пилинга, особенно на 16% в области лба ($p < 0,05$) и на 10% угла глаза ($p < 0,05$) через 28 дней после лечения.

Показатель общей упругости кожи F1 (рассчитывается из общей площади кривой расслабления) также улучшается практически во всех исследуемых зонах через 14 и через 28 дней после пилинга, особенно на 19% в области щеки ($p < 0,05$) и на 16% в области шеи ($p < 0,01$) через 14 дней после лечения, а также на 15% в области шеи через 28 дней ($p < 0,05$).

4.2.2. Анализ показателей группы пациентов 46-60 лет

После пилинга с ретинолом уровень меланина в коже у пациенток 2Б группы имел тенденцию к уменьшению практически в каждой исследуемой зоне, причем в области лба он снизился на 6% ($p < 0,05$) к 14 дню и на 6% к 28 дню ($p < 0,05$), в области угла глаза – на 5% ($p < 0,05$) к 14 дню, в области щеки – на 8% ($p < 0,01$) к 28 дню (таблица 4.2.2.1, рисунок 4.2.2.1).

Таблица 4.2.2.1 – Динамика содержания меланина (в у.е. от 0 до 999) у пациенток 2Б группы ($n=23$, $M \pm m$)

Уровень меланина по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	137,37±8,50	129,55±7,96	128,93±8,07	0,021	0,038
Угол глаза	134,64±5,17	127,77±4,70	129,84±5,33	0,043	0,16
Щека	116,98±4,66	111,78±6,01	107,86±4,15	0,26	0,0034
Шея	140,20±7,24	137,50±7,96	137,79±7,84	0,25	0,41

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

После пилинга с ретинолом уровень эритемы кожи у пациенток 2Б группы умеренно повышался к 14 дню в области лба, угла глаза и щеки ($p > 0,05$) и продолжал повышаться на 9% ($p < 0,01$) в области лба к 28 дню, в остальных зонах он изменялся разнонаправлено и статистически не достоверно ($p > 0,05$), что свидетельствовало об отсутствии, исключая кожу лба, воспалительной реакции после пилинга (таблица 4.2.2.2).

Таблица 4.2.2.2 – Выраженность эритемы (в у.е. от 0 до 999) у пациенток 2Б группы после пилинга с ретинолом (n=23, M±m)

Выраженность эритемы по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	246,71±11,17	257,71±11,07	267,87±10,97	0,083	0,0034
Угол глаза	235,11±12,13	237,68±14,35	227,24±10,81	0,75	0,31
Щека	225,88±10,73	231,25±13,64	231,57±13,69	0,58	0,51
Шея	256,53±16,35	246,81±17,97	251,30±16,91	0,10	0,67

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При исследовании показатель влагосодержания рогового слоя изменялся незначительно, разнонаправлено и статистически не достоверно (p>0,05) через 14 и 28 дней после пилинга (таблица 4.2.2.3).

Таблица 4.2.2.3 – Уровень влагосодержания (в у.е. от 0 до 120) у пациенток 2Б группы после пилинга с ретинолом (n=23, M±m)

Корнеометрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p [^] при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	66,77±3,32	67,80±2,28	65,39±2,26	0,79	0,69
Угол глаза	76,86±2,48	73,46±2,31	74,32±2,22	0,19	0,28
Щека	54,52±3,19	55,37±3,33	54,30±3,24	0,77	0,94
Шея	71,21±1,54	69,70±1,94	69,50±1,20	0,40	0,31

Примечание. p[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении динамики параметра салоотделения через 14 дней после пилинга обнаружено достоверное снижение на 22% его значений в области лба (p<0,05) и на 22% в области щеки (p<0,05). В области шеи наблюдается тенденция к снижению к 14 дню. На 28-й день показатель салоотделения уменьшился в области шеи (p>0,05) и восстановился в области лба и шеи (таблица 4.2.2.4).

Таблица 4.2.2.4 – Выраженность салоотделения (в нг/см², от 0 до 350) у пациенток 2Б группы после пилинга с ретинолом (n=23, M±m)

Себуметрия по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p#	p^ при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	28,6±5,80	21,96±4,52	31,39±8,72	0,038	0,013	0,48
Щека	12,52±3,27	9,78±2,92	12,61±3,31	0,029	0,013	0,22
Шея	7,74±3,42	4,7±1,06	3,3±1,06	0,082	0,94	0,14

Примечание. p# – значимость процедуры дисперсионного анализа при сравнении показателей в трех точках наблюдения; p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении рН кожи через 14 дней во всех зонах обнаружено небольшое увеличение показателя, причем в области щеки на 4% (p<0,05) и шеи – на 7% (p<0,001). Через 28 дней его значения продолжали повышаться в области лба (на 3%, p<0,05), угла глаза и щеки (p>0,05), но начинали снижаться (p>0,05) в области шеи (таблица 4.2.2.5).

Таблица 4.2.2.5 – Показатель рН (ед. от 0 до 14) у пациенток 2Б группы после пилинга с ретинолом (n=23, M±m)

Показатель рН по зонам	До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^ при сравнении:	
				До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
Лоб	6,42±0,18	6,55±0,16	6,61±0,14	0,095	0,037
Угол глаза	6,23±0,20	6,27±0,18	6,32±0,19	0,53	0,28
Щека	5,68±0,15	5,93±0,18	5,95±0,16	0,048	0,082
Шея	5,47±0,14	5,85±0,16	5,66±0,17	< 0,001	0,15

Примечание. p^ – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

При изучении эластичности кожи проводился анализ нескольких показателей (таблица 4.2.2.6). Растяжимость кожи (показатель R0) через 14 дней

после лечения уменьшалась во всех зонах: на 22% в области лба ($p<0,05$), на 14% в области угла глаза ($p<0,001$), на 23% - щеки ($p<0,001$), на 15% - шеи ($p<0,001$). Через 28 дней R0 продолжал снижаться, и был ниже исходного уровня на 24% в области лба ($p<0,01$), на 18% в области угла глаза ($p<0,05$) и на 16% в области шеи ($p<0,01$). В области щеки через 28 дней его значения ($p>0,05$) начинали восстанавливаться (таблица 4.2.2.6).

Таблица 4.2.2.6 – Динамика показателей эластичности у пациенток 2Б группы после пилинга с ретинолом ($n=23$, $M\pm m$)

Показатели по зонам		До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	p^{\wedge} при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 28 дней после лечения
R0	Лоб	0,186±0,015	0,146±0,010	0,142±0,012	0,014	0,0099
	Угол глаза	0,240±0,010	0,207±0,008	0,197±0,069	< 0,001	0,047
	Щека	0,275±0,012	0,211±0,009	0,235±0,016	< 0,001	0,076
	Шея	0,567±0,020	0,479±0,020	0,475±0,022	< 0,001	0,0015
R2	Лоб	0,646±0,014	0,621±0,019	0,654±0,027	0,094	0,76
	Угол глаза	0,584±0,014	0,562±0,018	0,585±0,013	0,18	0,97
	Щека	0,675±0,012	0,636±0,011	0,641±0,014	0,0079	0,074
	Шея	0,815±0,010	0,796±0,017	0,797±0,012	0,33	0,23
R4	Лоб	0,105±0,008	0,083±0,003	0,074±0,005	0,0090	0,0047
	Угол глаза	0,142±0,008	0,128±0,007	0,120±0,009	0,056	0,15
	Щека	0,130±0,008	0,110±0,006	0,120±0,011	0,012	0,45
	Шея	0,159±0,009	0,141±0,012	0,141±0,014	0,037	0,22
R6	Лоб	0,778±0,039	0,708±0,034	0,781±0,048	0,10	0,95
	Угол глаза	0,713±0,034	0,766±0,034	0,810±0,032	0,130	0,043
	Щека	0,517±0,017	0,542±0,027	0,520±0,021	0,27	0,86
	Шея	0,411±0,016	0,498±0,017	0,533±0,023	< 0,001	< 0,001
R8	Лоб	0,122±0,012	0,094±0,009	0,098±0,012	0,005	0,10
	Угол глаза	0,139±0,006	0,111±0,007	0,115±0,009	< 0,001	0,0023
	Щека	0,187±0,010	0,136±0,007	0,153±0,012	< 0,001	0,049
	Шея	0,463±0,019	0,380±0,017	0,376±0,016	< 0,001	< 0,001

Показатели по зонам		До лечения	Через 14 дней после лечения	Через 28 дней после лечения	р [^] при сравнении:	
					До лечения и 14 дней после лечения	До лечения и 14 дней после лечения
F0	Лоб	0,0285±0,0018	0,0219±0,0013	0,0222±0,0019	< 0,001	0,027
	Угол глаза	0,0353±0,0010	0,0319±0,0010	0,0310±0,0020	0,0048	0,10
	Щека	0,0350±0,0013	0,0286±0,0012	0,0309±0,0018	< 0,001	0,11
	Шея	0,0626±0,0021	0,0589±0,0025	0,0610±0,0028	0,16	0,63
F1	Лоб	0,0193±0,0021	0,0152±0,0017	0,0180±0,0036	0,029	0,76
	Угол глаза	0,0225±0,0011	0,0179±0,0010	0,0207±0,0031	< 0,001	0,51
	Щека	0,0289±0,0015	0,0216±0,0013	0,0247±0,0023	< 0,001	0,16
	Шея	0,0605±0,0031	0,0485±0,0022	0,0492±0,0032	< 0,001	0,0059

Примечание. р[^] – значимость при сравнении показателей до и после лечения.

Растяжимость кожи (показатель R8) через 14 дней после лечения уменьшается во всех зонах: в области лба на 23% (p<0,01), угла глаза – на 21% (p<0,001), щеки – на 27% (p<0,001), шеи – на 18% (p<0,001). Через 28 дней R8 начинает восстанавливаться в области лба (p>0,05), восстанавливается, но продолжает оставаться ниже исходного уровня на 17% в области угла глаза (p<0,01), щеки – 18% (p<0,05), сохраняет прежние значения в области шеи – на 19% (p<0,001).

Показатель упругости кожи (R2) через 14 дней снижается в области лба, угла глаза и шеи (p>0,05), в области щеки он снижается на 6% (p<0,01). Через 28 дней R2 восстанавливается и даже становится выше исходных значений в области лба (p>0,05) и угла глаза (p>0,05), частично восстанавливается в области щеки (p>0,05) и продолжает оставаться низким в области шеи (p>0,05).

Показатель «утомляемости кожи» (R4) через 14 дней снижается во всех зонах: на 21% в области лба (p<0,01), на 15% в области щеки (p<0,01), в области угла глаза (p>0,05), на 11% в области шеи (p<0,05). К 28-му дню показатель R4 также снижается относительно исходных значений во всех областях измерений, но статистически значимо только в области лба (на 30%, p<0,01).

Показатель R6 (упруго-вязкие свойства кожи) через 14 дней после пилинга с ретинолом снижается в области лба ($p>0,05$), увеличивается в области угла глаза ($p>0,05$) и щеки ($p>0,05$). Через 28 дней R6 практически восстанавливается в области лба ($p>0,05$) и щеки ($p>0,05$), в области угла глаза увеличивается относительно исходных значений на 14% ($p<0,05$). В области шеи показатель растет на 21% через две и на 30% через четыре недели с высокой степенью достоверности ($p<0,001$).

Показатель общей упругости кожи F0 (рассчитывается из общей площади кривой всасывания) через 14 дней снижался на 23% ($p<0,001$) в области лба, на 10% ($p<0,01$) в области угла глаза, на 18% ($p<0,001$) в области щеки и только в области шеи имел тенденцию ($p>0,05$) к снижению. Через 28 дней в области лба наблюдалось снижение F0 на 22% ($p<0,05$), в области угла глаза продолжал снижаться ($p>0,05$), но в области щеки и шеи начинал восстанавливаться ($p>0,05$).

Показатель общей упругости кожи F1 (рассчитывается из общей площади кривой расслабления) через 14 дней снижается во всех исследуемых зонах: на 21% в области лба ($p<0,05$), на 20% – угла глаза ($p<0,001$), на 25% – щеки ($p<0,001$) и на 20% – шеи ($p<0,001$). Через 28 дней показатель начинает восстанавливаться ($p>0,05$), однако все еще остается низким на 19% в области шеи ($p<0,01$).

4.2.3. Сравнительный анализ функциональных параметров кожи после пилинга с ретинолом в разных возрастных группах

Как известно, с возрастом в коже происходит накопление структурных и, как следствие, функциональных изменений, которые способны повлиять на ее реакцию в ответ на воздействие различных внешних факторов, например химических пилингов. Поэтому изучение функциональных параметров кожи после пилинга с ретинолом в разных возрастных группах представляет большой интерес.

Поскольку пилинги с ретинолом претендуют на отбеливающие кожу свойства, то изучение содержания меланина является важным. У молодых пациенток (группа 2А) значимое снижение содержания меланина обнаружено через 14 дней в области угла глаза и через 28 дней в коже шеи (таблица 4.2.1.1). У возрастных пациенток (группа 2Б) значимое снижение содержания меланина выявлено через 14 дней в коже лба и угла глаза, через 28 дней – в коже лба и щеки (таблица 4.2.2.1). При сравнении этих возрастных групп между собой обнаружено значимо более низкое содержание меланина в группе 2Б через 28 дней ($p < 0,05$) в области щеки, и значимо более низкое содержание меланина в группе 2А через 28 дней ($p < 0,05$) в области шеи (таблица 4.2.3.1).

Таким образом, пилинги с ретинолом снижают содержание меланина в коже. Судя по количеству значимых по эффекту зон воздействия и минимальной абсолютной величине содержания меланина, пилинг с ретинолом лучше отбеливает кожу у пациентов старшей возрастной группы.

Таблица 4.2.3.1 – Сравнение показателей функциональных параметров кожи после пилинга с ретинолом в разных возрастных группах ($M \pm m$)

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
Меланин лоб до	144,07±7,44	137,37±8,50	0,55
Меланин лоб 14 дней	141,03±7,08	129,55±7,96	0,29
Меланин лоб 28 дней	139,72±6,36	128,93±8,07	0,30
Меланин угол глаза до	134,64±4,15	134,64±5,17	1,00
Меланин угол глаза 14 дней	126,01±5,20	127,77±4,70	0,80
Меланин угол глаза 28 дней	131,96±5,49	129,84±5,33	0,78
Меланин щека до	128,02±5,49	116,98±4,66	0,13
Меланин щека 14 дней	125,46±4,75	111,78±6,01	0,078
Меланин щека 28 дней	122,71±4,80	107,86±4,15	0,025
Меланин шея до	129,15±3,99	140,20±7,24	0,18
Меланин шея 14 дней	124,89±3,86	137,50±7,96	0,15
Меланин шея 28 дней	124,89±3,86	137,79±7,84	0,033
Эритема лоб до	308,46±14,57	246,71±11,17	0,0018
Эритема лоб 14 дней	302,79±16,89	257,71±11,07	0,034
Эритема лоб 28 дней	303,22±16,34	267,87±10,97	0,084
Эритема угол глаза до	305,90±12,66	235,11±12,13	0,0002
Эритема угол глаза 14 дней	295,67±15,18	237,68±14,35	0,0082

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
Эритема угол глаза 28 дней	302,29±14,69	227,24±10,81	0,0002
Эритема щека до	303,43±12,74	225,88±10,73	0,0000
Эритема щека 14 дней	293,04±13,31	231,25±13,64	0,0022
Эритема щека 28 дней	297,23±13,69	231,57±13,69	0,0015
Эритема шея до	251,06±13,39	256,53±16,35	0,80
Эритема шея 14 дней	251,32±16,02	246,81±17,97	0,85
Эритема шея 28 дней	242,73±15,03	251,30±16,91	0,71
Корнеометрия лоб до	63,29±1,95	66,77±3,32	0,36
Корнеометрия лоб 14 дней	70,90±1,92	67,80±2,28	0,30
Корнеометрия лоб 28 дней	65,28±1,74	65,39±2,26	0,97
Корнеометрия угол глаза до	72,58±2,08	76,86±2,48	0,19
Корнеометрия угол глаза 14 дней	70,80±1,52	73,46±2,31	0,33
Корнеометрия угол глаза 28 дней	71,58±1,19	74,32±2,22	0,27
Корнеометрия щека до	51,53±4,83	54,52±3,19	0,61
Корнеометрия щека 14 дней	49,52±2,46	55,37±3,33	0,16
Корнеометрия щека 28 дней	48,57±2,78	54,30±3,24	0,18
Корнеометрия шея до	69,53±1,43	71,21±1,54	0,43
Корнеометрия шея 14 дней	66,83±1,77	69,70±1,94	0,28
Корнеометрия шея 28 дней	68,83±1,46	69,50±1,20	0,73
pH-метрия лоб до	6,83±0,14	6,42±0,18	0,080
pH-метрия лоб 14 дней	6,70±0,13	6,55±0,16	0,46
pH-метрия лоб 28 дней	6,99±0,08	6,61±0,14	0,023
pH-метрия угол глаза до	6,61±0,17	6,23±0,20	0,14
pH-метрия угол глаза 14 дней	6,42±0,17	6,27±0,18	0,56
pH-метрия угол глаза 28 дней	6,70±0,10	6,32±0,19	0,068
pH-метрия щека до	6,25±0,16	5,68±0,15	0,012
pH-метрия щека 14 дней	6,33±0,21	5,93±0,18	0,15
pH-метрия щека 28 дней	6,56±0,10	5,95±0,16	0,0025
pH-метрия шея до	6,02±0,12	5,47±0,14	0,0041
pH-метрия шея 14 дней	5,84±0,16	5,85±0,16	0,97
pH-метрия шея 28 дней	6,16±0,10	5,66±0,17	0,015
R0 лоб до	0,200±0,019	0,186±0,015	0,58
R0 лоб 14 дней	0,173±0,014	0,146±0,010	0,11
R0 лоб 28 дней	0,180±0,022	0,142±0,012	0,14
R0 угол глаза до	0,257±0,014	0,240±0,010	0,36
R0 угол глаза 14 дней	0,238±0,012	0,207±0,008	0,040
R0 угол глаза 28 дней	0,225±0,018	0,197±0,069	0,23
R0 щека до	0,283±0,019	0,275±0,012	0,75
R0 щека 14 дней	0,239±0,009	0,211±0,009	0,031
R0 щека 28 дней	0,250±0,020	0,235±0,016	0,57
R0 шея до	0,539±0,024	0,567±0,020	0,37
R0 шея 14 дней	0,484±0,013	0,479±0,020	0,84
R0 шея 28 дней	0,482±0,019	0,475±0,022	0,82
R2 лоб до	0,644±0,025	0,646±0,014	0,96
R2 лоб 14 дней	0,631±0,028	0,621±0,019	0,77
R2 лоб 28 дней	0,614±0,022	0,654±0,027	0,24

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
R2 угол глаза до	0,564±0,019	0,584±0,014	0,39
R2 угол глаза 14 дней	0,610±0,018	0,562±0,018	0,069
R2 угол глаза 28 дней	0,596±0,018	0,585±0,013	0,64
R2 щека до	0,704±0,016	0,675±0,012	0,17
R2 щека 14 дней	0,681±0,013	0,636±0,011	0,011
R2 щека 28 дней	0,672±0,022	0,641±0,014	0,26
R2 шея до	0,859±0,011	0,815±0,010	0,0051
R2 шея 14 дней	0,850±0,011	0,796±0,017	0,0095
R2 шея 28 дней	0,833±0,012	0,797±0,012	0,034
R4 лоб до	0,096±0,007	0,105±0,008	0,39
R4 лоб 14 дней	0,087±0,008	0,083±0,003	0,61
R4 лоб 28 дней	0,092±0,005	0,074±0,005	0,024
R4 угол глаза до	0,150±0,010	0,142±0,008	0,54
R4 угол глаза 14 дней	0,130±0,007	0,128±0,007	0,87
R4 угол глаза 28 дней	0,129±0,013	0,120±0,009	0,61
R4 щека до	0,121±0,009	0,130±0,008	0,45
R4 щека 14 дней	0,105±0,004	0,110±0,006	0,53
R4 щека 28 дней	0,110±0,011	0,120±0,011	0,53
R4 шея до	0,107±0,008	0,159±0,009	0,0001
R4 шея 14 дней	0,093±0,007	0,141±0,012	0,0008
R4 шея 28 дней	0,113±0,009	0,141±0,014	0,089
R6 лоб до	0,729±0,031	0,778±0,039	0,32
R6 лоб 14 дней	0,669±0,036	0,708±0,034	0,44
R6 лоб 28 дней	0,653±0,045	0,781±0,048	0,059
R6 угол глаза до	0,613±0,031	0,713±0,034	0,034
R6 угол глаза 14 дней	0,621±0,023	0,766±0,034	0,0007
R6 угол глаза 28 дней	0,659±0,039	0,810±0,032	0,0037
R6 щека до	0,431±0,021	0,517±0,017	0,0024
R6 щека 14 дней	0,503±0,019	0,542±0,027	0,24
R6 щека 28 дней	0,435±0,018	0,520±0,021	0,0029
R6 шея до	0,401±0,018	0,411±0,016	0,67
R6 шея 14 дней	0,446±0,019	0,498±0,017	0,049
R6 шея 28 дней	0,473±0,022	0,533±0,023	0,07
R8 лоб до	0,138±0,020	0,122±0,012	0,50
R8 лоб 14 дней	0,116±0,015	0,094±0,009	0,22
R8 лоб 28 дней	0,120±0,021	0,098±0,012	0,40
R8 угол глаза до	0,145±0,010	0,139±0,006	0,62
R8 угол глаза 14 дней	0,148±0,011	0,111±0,007	0,0077
R8 угол глаза 28 дней	0,133±0,011	0,115±0,009	0,22
R8 щека до	0,200±0,015	0,187±0,010	0,47
R8 щека 14 дней	0,164±0,008	0,136±0,007	0,012
R8 щека 28 дней	0,171±0,017	0,153±0,012	0,43
R8 шея до	0,465±0,023	0,463±0,019	0,94
R8 шея 14 дней	0,413±0,013	0,380±0,017	0,13
R8 шея 28 дней	0,402±0,017	0,376±0,016	0,29

Показатель	30-45 лет	46-60 лет	p
F0 лоб до	0,0292±0,0022	0,0285±0,0018	0,81
F0 лоб 14 дней	0,0250±0,0017	0,0219±0,0013	0,17
F0 лоб 28 дней	0,0246±0,0021	0,0222±0,0019	0,40
F0 угол глаза до	0,0346±0,0014	0,0353±0,0010	0,68
F0 угол глаза 14 дней	0,0327±0,0011	0,0319±0,0010	0,58
F0 угол глаза 28 дней	0,0310±0,0017	0,0310±0,0020	1,00
F0 щека до	0,0321±0,0017	0,0350±0,0013	0,19
F0 щека 14 дней	0,0303±0,0010	0,0286±0,0012	0,28
F0 щека 28 дней	0,0287±0,0020	0,0309±0,0018	0,40
F0 шея до	0,0570±0,0018	0,0626±0,0021	0,046
F0 шея 14 дней	0,0552±0,0015	0,0589±0,0025	0,20
F0 шея 28 дней	0,0560±0,0016	0,0610±0,0028	0,12
F1 лоб до	0,0204±0,0023	0,0193±0,0021	0,72
F1 лоб 14 дней	0,0177±0,0017	0,0152±0,0017	0,33
F1 лоб 28 дней	0,0175±0,0024	0,0180±0,0036	0,90
F1 угол глаза до	0,0223±0,0019	0,0225±0,0011	0,93
F1 угол глаза 14 дней	0,0214±0,0015	0,0179±0,0010	0,061
F1 угол глаза 28 дней	0,0191±0,0016	0,0207±0,0031	0,63
F1 щека до	0,0304±0,0022	0,0289±0,0015	0,59
F1 щека 14 дней	0,0247±0,0052	0,0216±0,0013	0,068
F1 щека 28 дней	0,0257±0,0024	0,0247±0,0023	0,76
F1 шея до	0,0532±0,0029	0,0605±0,0031	0,092
F1 шея 14 дней	0,0449±0,0012	0,0485±0,0022	0,15
F1 шея 28 дней	0,0453±0,0021	0,0492±0,0032	0,31

Пилинг с ретинолом может вызывать воспалительную реакцию со стороны кожи, для подтверждения этого у пациентов определяли показатель выраженности эритемы. В группе 2А показатели эритемы во всех исследуемых зонах либо снижались ($p>0,05$), либо оставались на прежнем уровне через 14 и 28 дней после пилинга (таблица 4.2.1.2). В группе 2Б показатели эритемы изменялись разнонаправлено ($p>0,05$), значимое повышение выраженности эритемы выявлено в области лба через 28 дней после пилинга (таблица 4.2.2.2). При сравнении групп между собой в старшей возрастной группе обнаружен более низкий исходный уровень эритемы в области лба ($p<0,01$), угла глаза ($p<0,001$) и щеки ($p<0,001$), который продолжал оставаться значимо более низким практически во всех перечисленных зонах через 14 и 28 дней после пилинга с ретинолом (таблица 4.2.3.1). В области шеи показатели эритемы в группах 2А и

2Б мало отличались ($p > 0,05$) как до лечения, так и после него (таблицы 4.2.1.2, 4.2.2.2 и 4.2.3.1).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что в младшей возрастной группе (2А) пилинг с ретинолом не вызывает эритему через 14 и 28 дней после лечения. В старшей возрастной группе отмечается значимо более низкий исходный уровень выраженности эритемы. В группе 2Б пилинг с ретинолом не вызывает эритемы на 14 и 28 день после лечения во всех зонах лица и шеи за исключением кожи лба через 28 дней.

Важным показателем, отражающим барьерные свойства кожи, является влагосодержание рогового слоя эпидермиса. В группе 2А показатели корнеометрии колебались вокруг исходных значений через 14 и 28 дней после пилинга с ретинолом во всех исследуемых зонах ($p > 0,05$) за исключением его повышения ($p < 0,01$) в коже лба через 14 дней (таблица 4.2.1.3). В группе 2Б значимых изменений не выявлено (таблица 4.2.2.3). При сравнении возрастных групп между собой значимых отличий также не обнаружено (таблица 4.2.3.1). Таким образом, через 14 дней после пилинга с ретинолом влагосодержание рогового слоя увеличивается только в области лба младшей возрастной группы, в остальном показатели не изменяются.

После пилинга с ретинолом в 2А группе снижается салоотделение лба ($p < 0,01$) и щеки ($p > 0,05$) через 14 и 28 дней, в области шеи наблюдается тенденция к уменьшению через 14 дней и статистически значимое снижение показателя через 28 дней ($p < 0,01$) (таблица 4.2.1.4). В 2Б группе исходный уровень салоотделения менее высокий и снижается оно не так резко, как в предыдущей группе, но значимо в области лба ($p < 0,01$) и щеки ($p < 0,01$) на 14 день после лечения (таблица 4.2.2.4). Можно считать, что салоотделение больше выражено в младшей возрастной группе, пилинг с ретинолом снижает его во всех возрастных группах.

На барьерные свойства кожи влияет уровень кислотно-щелочного равновесия. В младшей возрастной группе рН снижается ($p < 0,05$) через 14 дней в углу глаза и повышается ($p < 0,05$) через 28 дней в области щеки (таблица 4.2.1.5).

В старшей возрастной группе рН повышается через 14 дней в области щеки ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,001$), через 28 дней в области лба ($p < 0,05$) (таблица 4.2.2.5). При сравнении возрастных групп между собой обращает на себя внимание сдвиг исходных значений рН в кислую сторону у пациентов старшей возрастной группы значимый в области щеки ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,01$), который сохраняется через 28 дней после лечения в области лба ($p < 0,05$), щеки ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,05$) (таблица 4.2.3.1).

Таким образом, у пациентов старшей возрастной группы обнаружена более кислая рН по сравнению с группой младшего возраста, пилинг с ретинолом сдвигает рН щелочную сторону, сохраняя обнаруженные возрастные изменения кислотно-щелочного равновесия.

При эластометрии изучены показатели R0, R2, R4, R6, R8, F0 и F1. В группе 2А (таблица 4.2.1.6) показатель растяжимости кожи (R0) оказался ниже исходных значений через 14 дней в области щеки ($p < 0,01$) и шеи ($p < 0,05$), через 28 дней в области шеи ($p < 0,05$). В группе 2Б (таблица 4.2.2.6) этот показатель был ниже исходных значений через 14 дней в области лба ($p < 0,01$), угла глаза ($p < 0,001$), щеки ($p < 0,001$) и шеи ($p < 0,001$), через 28 дней – ниже в области лба ($p < 0,01$), угла глаза ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,01$). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) следует отметить, что R0 значительно улучшался на 14 день после лечения в старшей возрастной группе в области угла глаза ($p < 0,05$) и щеки ($p < 0,05$).

Показатель R8 также относится к растяжимости кожи, отражая ее способность к возврату в исходное состояние. В группе 2А (таблица 4.2.1.6) показатель R8 также оказался ниже исходных значений через 14 дней в области щеки ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,05$), через 28 дней в области шеи ($p < 0,01$). В группе 2Б (таблица 4.2.2.6) этот показатель был ниже исходных значений через 14 дней в области лба ($p < 0,01$), угла глаза ($p < 0,001$), щеки ($p < 0,001$) и шеи ($p < 0,001$), через 28 дней – ниже в области угла глаза ($p < 0,01$), щеки ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,001$). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) следует отметить, что

R8 значительно снижался на 14 день после лечения в старшей возрастной группе в области угла глаза ($p<0,01$) и щеки ($p<0,01$).

При обобщении полученных данных можно подчеркнуть, что пилинг с ретинолом улучшает показатели растяжимости кожи (R0 и R8) через 14 и 28 дней, особенно в старшей возрастной группе.

Судя по показателю R2, в группе 2А значимо улучшается упругость кожи в области угла глаза ($p<0,05$) через 14 дней после пилинга и снижается в области шеи ($p<0,05$) через 28 дней (таблица 4.2.1.6). В группе 2Б этот показатель ухудшается в области щеки ($p<0,01$) через 14 дней (таблица 4.2.2.6). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) следует отметить, что упругость кожи исходно хуже в старшей возрастной группе в области шеи ($p<0,01$), остается хуже через 14 дней ($p<0,01$) и 28 дней ($p<0,01$) после пилинга, а также ниже в старшей возрастной группе через 14 дней ($p<0,01$). Пилинг с ретинолом ухудшает показатель (R2) упругости кожи.

Показатель R4 соответствует «эффекту утомления» кожи после всасывания датчиком. В группе 2А этот показатель значимо улучшается ($p<0,05$) через 14 дней в области щеки (таблица 4.2.1.6). В группе 2Б (таблица 4.2.2.6) показатель R4 значимо улучшается через 14 дней после пилинга в области лба ($p<0,01$), щеки ($p<0,01$) и шеи ($p<0,05$), а также через 28 дней в области лба ($p<0,01$). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) во 2Б группе утомляемость кожи была исходно хуже в области шеи ($p<0,001$), на 14 день после пилинга была выше ($p<0,001$) в области шеи и на 28 день ниже ($p<0,05$) в области лба.

В целом можно сказать, что пилинг с ретинолом снижает утомляемость кожи (R4) внутри возрастных групп. Исходный уровень утомляемости кожи выше в области шеи старшей возрастной группы и при сравнении с младшей возрастной группой остается высоким после лечения.

Показатель R6 отражает вязко-упругие свойства кожи. В группе 2А (таблица 4.2.1.6) этот показатель значимо снижается ($p<0,05$) на 14 день после пилинга в области лба, значимо повышается ($p<0,001$) на 14 день в области щеки

и на 28 день в области шеи ($p < 0,05$). В группе 2Б (таблица 4.2.2.6) показатель R6 значимо повышается на 14 день в области шеи ($p < 0,001$), на 28 день значимо повышается в области угла глаза ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,001$). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) важно отметить, что исходные значения R6 были значимо выше в старшей возрастной группе в области угла глаза ($p < 0,05$) и щеки ($p < 0,01$), после пилинга исходное соотношение сохранялось на 14 день в области угла глаза ($p < 0,001$) и шеи ($p < 0,05$), а также на 28 день в области угла глаза ($p < 0,01$) и щеки ($p < 0,01$).

Таким образом, повышение R6 соответствует увеличению состояния вязкости. Это исходно наблюдается у пациентов старшей возрастной группы и происходит после лечения ретинолом, за исключением кожи лба во 2А группе.

Общий показатель упругости F0 во 2А группе (таблица 4.2.1.6) значимо улучшается на 28 день в области лба ($p < 0,05$) и угла глаза ($p < 0,05$). Во 2Б группе (таблица 4.2.2.6) этот показатель значимо улучшается на 14 день после пилинга в области лба ($p < 0,001$), угла глаза ($p < 0,01$) и щеки ($p < 0,001$), а также на 28 день в области лба ($p < 0,05$). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) значимые отличия наблюдались в исходных показателях в области шеи, которые были хуже в старшей возрастной группе ($p < 0,05$).

Общий показатель упругости F1 во 2А группе (таблица 4.2.1.6) значимо улучшался на 14 день в области щеки ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,01$), а также на 28 день в области шеи ($p < 0,05$). Во 2Б группе (таблица 4.2.2.6) этот показатель значимо улучшался на 14 день после пилинга в области лба ($p < 0,05$), угла глаза ($p < 0,001$), щеки ($p < 0,001$) и шеи ($p < 0,001$), а также на 28 день в области шеи ($p < 0,01$). При сравнении возрастных групп между собой (таблица 4.2.3.1) значимых отличий не было.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что пилинг с ретинолом улучшает показатели общей упругости F0 и F1 в большинстве изученных зон, особенно в старшей возрастной группе на 14 день после пилинга.

4.3. Особенности динамики функциональных параметров кожи после пилингов с ретиноидами

У всех пациентов изучали действие пилингов в различных зонах лица и шеи. Как и ожидалось, в связи с морфологическими особенностями строения кожи, результаты имели некоторые отличия. Для сравнения действия пилингов с РК и Р были выбраны те зоны, которые имели больше значимых изменений при статистической обработке данных. За 100% приняли величину конкретного функционального параметра кожи (отдельно для пилинга с ретиноевой кислотой и для пилинга с ретинолом) у лиц младшей возрастной группы (группы А) до лечения. Показатели старшей возрастной группы (группы Б) даны относительно показателя (100%) младшей возрастной группы до лечения (также отдельно для пилинга с ретиноевой кислотой и для пилинга с ретинолом).

Из рисунка 4.3.1 можно увидеть, что содержание меланина в коже лба ниже у пациентов старшей возрастной группы на 5-14%. Пилинг с РК в большей степени снижает уровень меланина в младшей группе, пилинг с Р в большей степени снижает уровень меланина в старшей возрастной группе. Оба пилинга обладают мягким отбеливающим действием.

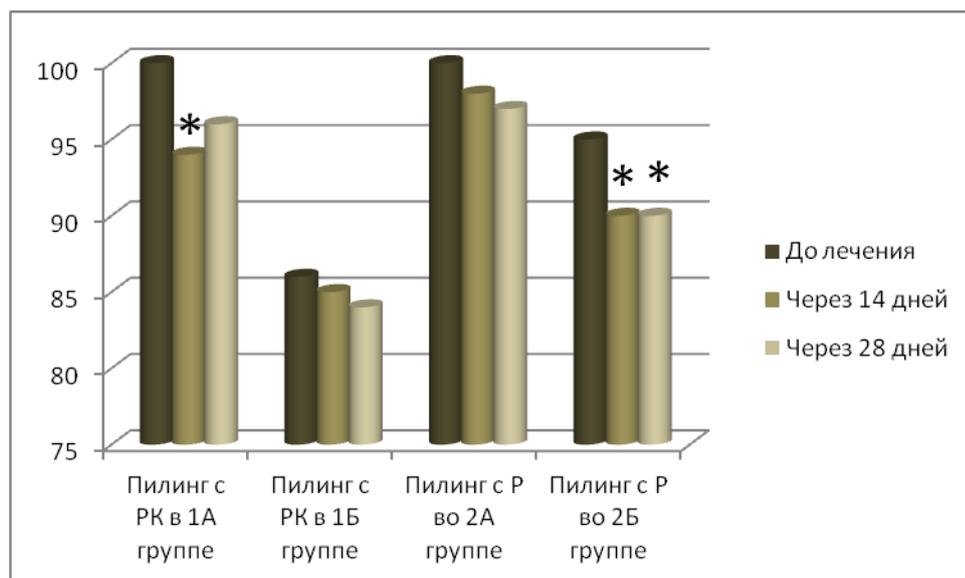


Рисунок 4.3.1 – Графическое изображение динамики содержания меланина в области лба после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах.

Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%). РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

По степени эритемы наиболее чувствительной к пилингам зоной оказалась кожа угла глаз (рисунок 4.3.2). У пациентов возрастной группы Б показатель эритемы до лечения оказался ниже, чем у молодых (группа А), на 16-23%. Оказалось, что пилинг с ретиноевой кислотой повышает выраженность эритемы, а пилинг с ретинолом в разных возрастных группах практически ее не изменяет.

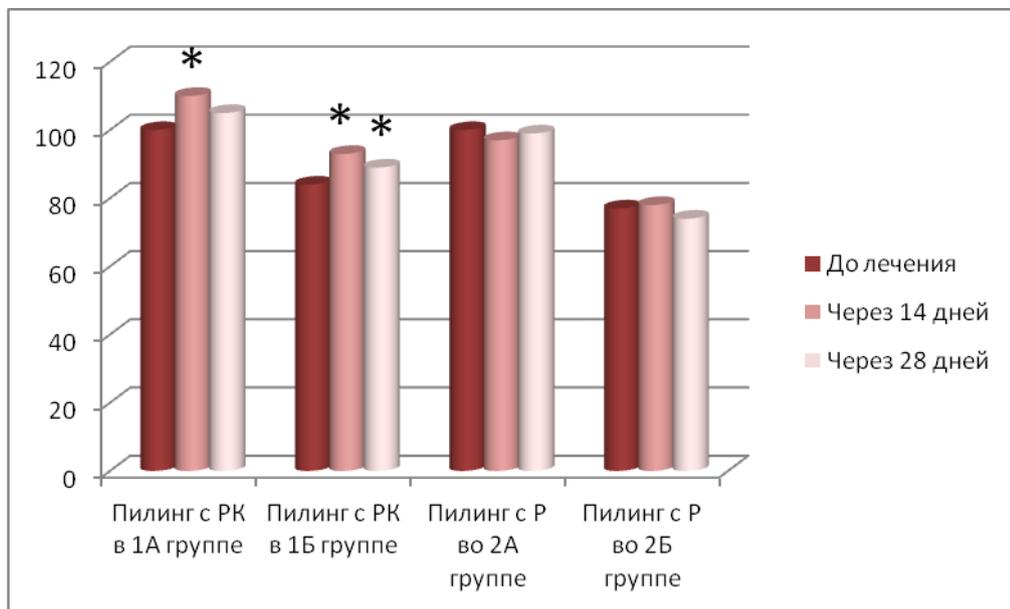


Рисунок 4.3.2 – Графическое изображение динамики выраженности эритемы в области угла глаз после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах.

Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%. РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

По влагосодержанию больше всего значимых изменений наблюдалось в области кожи лба (рисунок 4.3.3). До лечения показатель влагосодержания колебался во всех возрастных группах в пределах 5-6%. Лечение пилингом с ретиноевой кислотой повышает влагосодержание рогового слоя на 14-21% во всех возрастных группах, в сочетании с повышением степени эритемы можно думать о

воспалительной реакции после проведенной процедуры. Пилинг с ретинолом повышает показатели корнеометрии только у пациентов младшей возрастной группы через 14 дней.

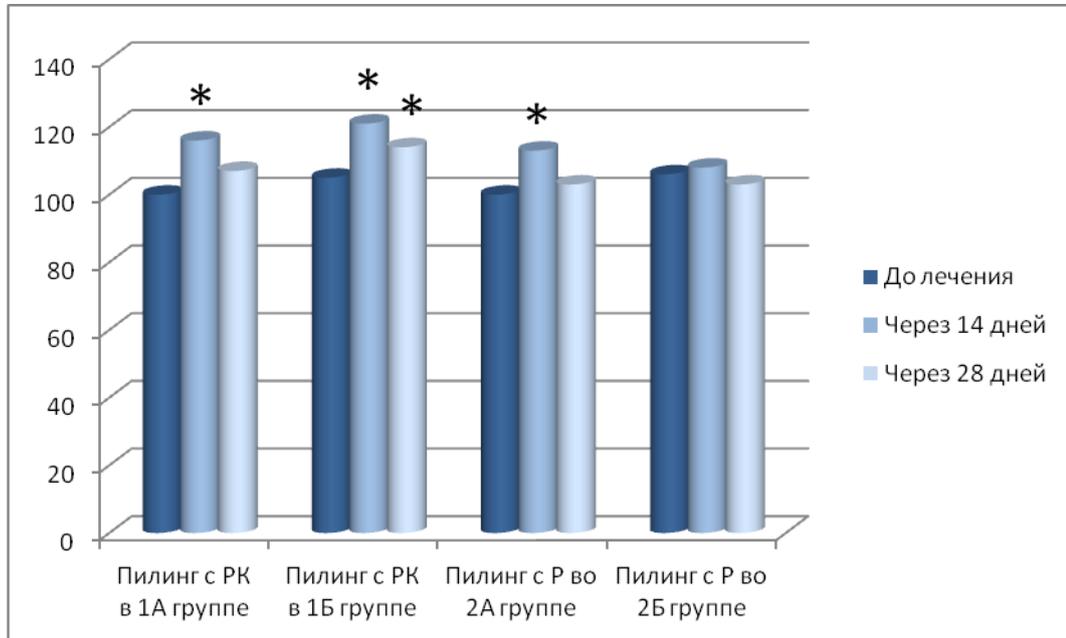


Рисунок 4.3.3 – Графическое изображение динамики влагосодержания в области лба после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах. Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%. РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

Изменения салоотделения наиболее значимо изменялись в области кожи лба (рисунок 4.3.4). До лечения показатели салоотделения достаточно широко варьировали в разных возрастных группах. После лечения пилингом с ретиноевой кислотой показатель менялся разнонаправлено. Лечение пилингом с ретиноевой кислотой повышало показатель в младшей возрастной группе к 14 дню, снижало к 28 дню, или снижало в старшей возрастной группе к 14 и 28 дню. Пилинг с ретинолом однонаправлено значимо снижал показатели салоотделения во всех возрастных группах к 14 дню, к 28 дню уровень салоотделения в области лба в

младшей возрастной группе оставался сниженным относительно исходных значений, в старшей возрастной группе восстанавливался.

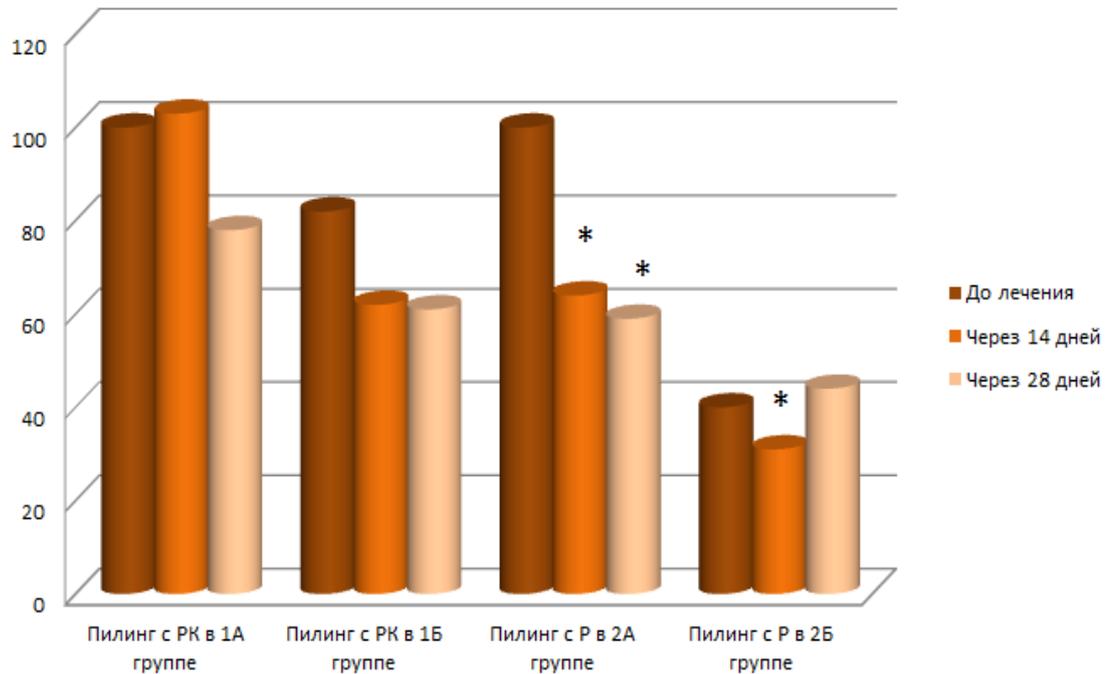


Рисунок 4.3.4 – Графическое изображение динамики салоотделения в области лба после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах. Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%. РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

Динамика кислотно-щелочного равновесия по количеству значимых изменений наблюдалось в области кожи щеки (рисунок 4.3.5). До лечения показатель кислотно-щелочного равновесия колебался во всех возрастных группах в пределах 0-10%. Лечение пилингом с ретиноевой кислотой снижало рН на 2-4% во всех возрастных группах через 28 дней после лечения. Пилинг с ретинолом повышал значение рН на 4-5% после лечения во всех возрастных группах.

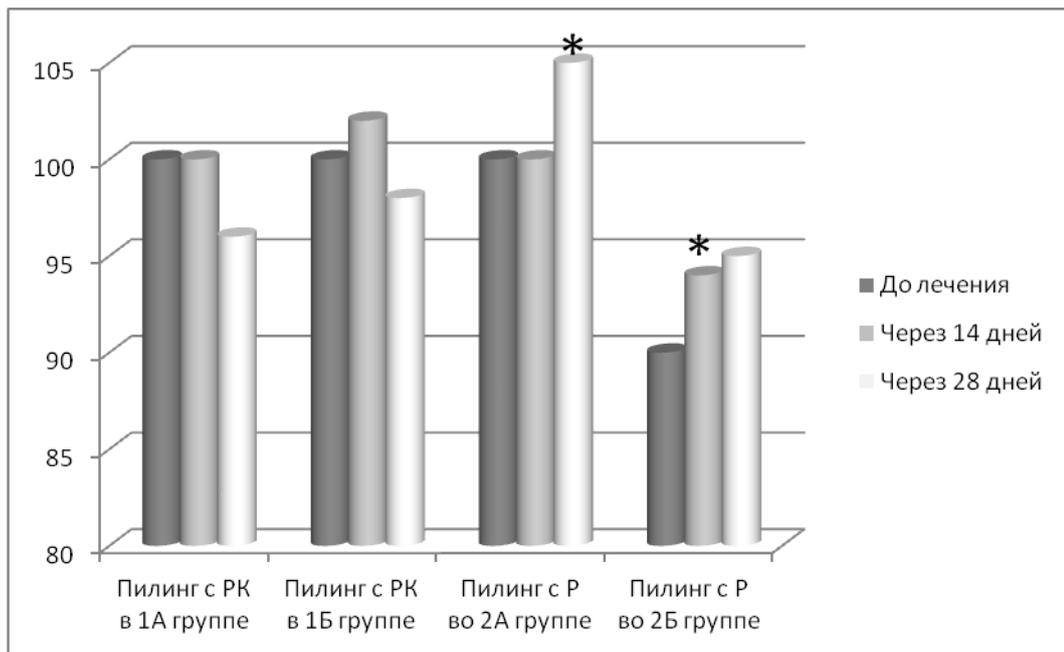


Рисунок 4.3.5 – Графическое изображение динамики рН в области щеки после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах. Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%. РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

Показатель общей упругости F0 (вычисляется из общей площади кривой всасывания) анализировали в области кожи угла глаза (рисунок 4.3.6). До лечения показатель F0 колебался во всех возрастных группах в пределах 0-15%. Лечение пилингом с ретиноевой кислотой ухудшало упругость кожи F0 на 1-3% во всех возрастных группах после лечения. Пилинг с ретинолом улучшал значение F0 на 6-11% после лечения во всех возрастных группах.

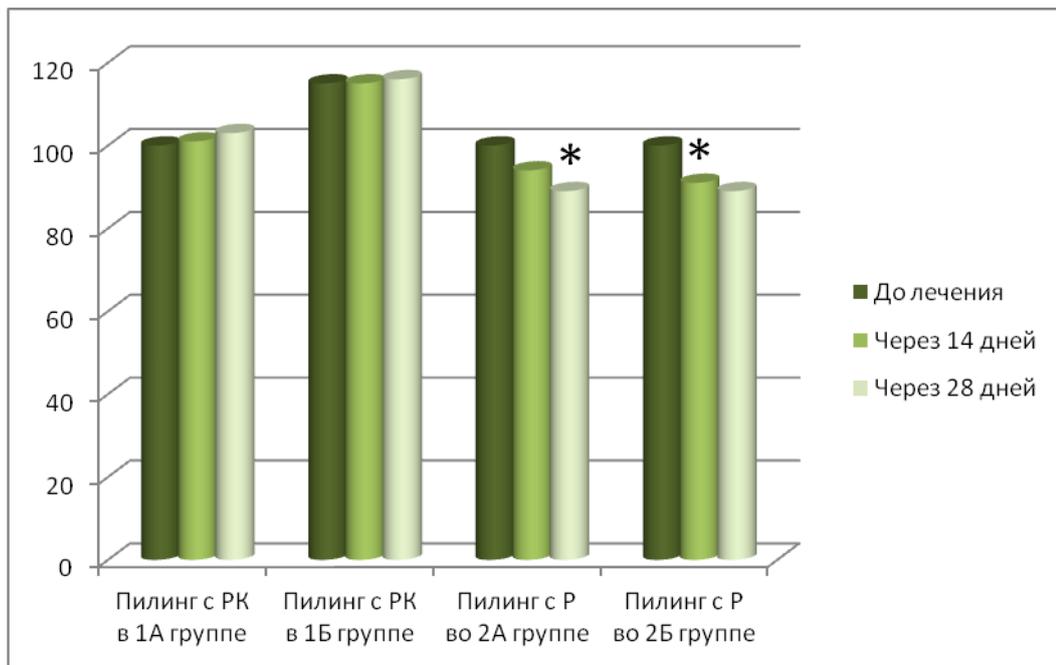


Рисунок 4.3.6 – Графическое изображение динамики общей упругости F0 в области угла глаза после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах.

Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%. РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

Показатель общей упругости F1 (вычисляется из общей площади кривой расслабления) анализировали в области кожи щеки (рисунок 4.3.7). До лечения показатель F1 колебался во всех возрастных группах в пределах 3-10%, причем всегда был ниже в старшей возрастной группе. Лечение пилингом с ретиноевой кислотой ухудшало упругость кожи F1 на 2-14% в младшей возрастной группе и улучшало на 6% в старшей возрастной группе после лечения. Пилинг с ретинолом улучшал значение F1 на 17-34% после лечения во всех возрастных группах.

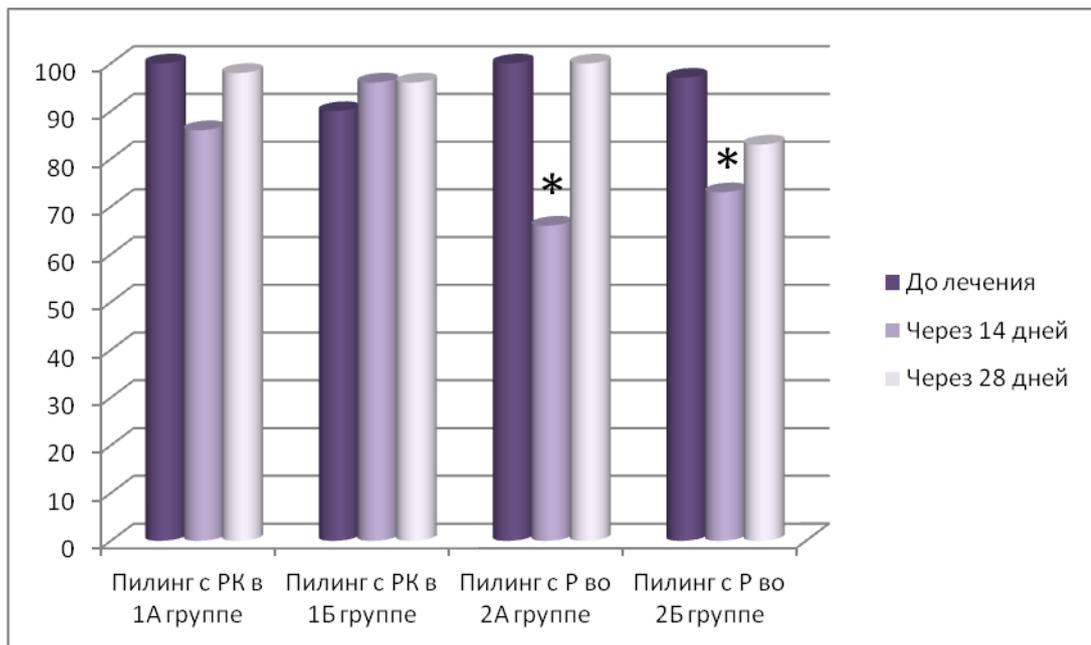


Рисунок 4.3.7 – Графическое изображение динамики общей упругости F1 в области щеки после пилингов с ретиноидами в разных возрастных группах. Значение показателя в младших возрастных группах (группа А) до лечения принято за 100%. РК – пилинг с ретиноевой кислотой; Р – пилинг с ретинолом

Таким образом, пилинг с ретиноевой кислотой в течение 28 дней отбеливает кожу, усиливает эритему, значительно повышает влагосодержание рогового слоя, может усиливать салоотделение у пациенток 30-45 лет через 14 дней после процедуры, снижает рН кожи, ухудшает общую упругость F0 и F1.

Пилинг с ретинолом в течение 28 дней отбеливает кожу, не вызывает эритему, незначительно повышает влагосодержание рогового слоя, снижает салоотделение во всех возрастных группах, повышает рН кожи, улучшает общую упругость F0 и F1 (рисунок 4.3.8, рисунок 4.3.9).

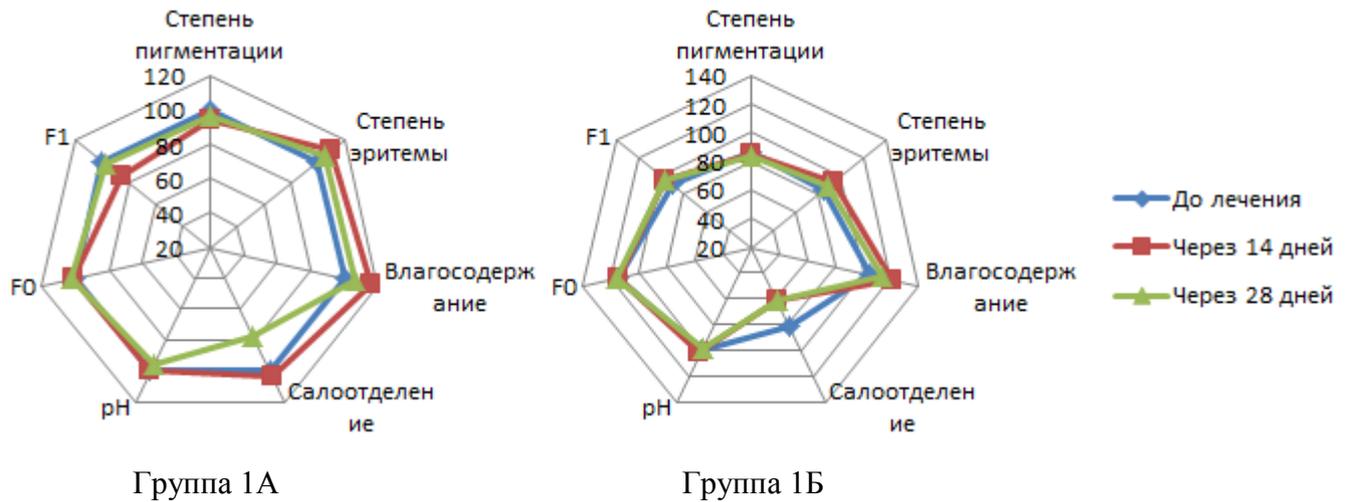


Рисунок 4.3.8 – Динамика функциональных параметров кожи после ХП с РК в группах 1А и 1Б (значение показателя в младшей возрастной группе (группа 1А) до лечения принято за 100%)

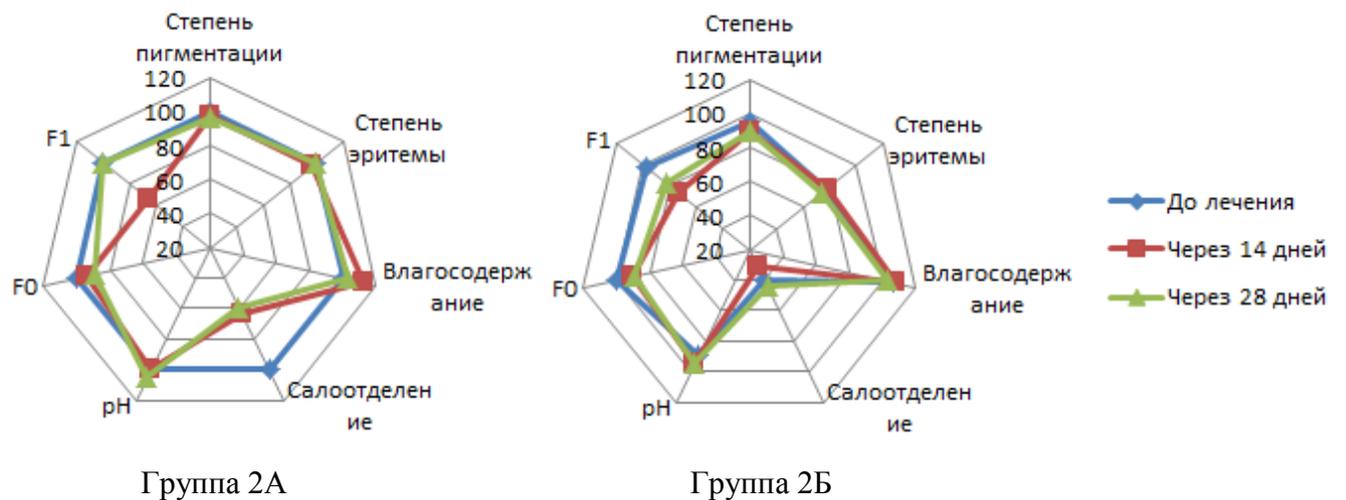


Рисунок 4.3.9 – Динамика функциональных параметров кожи после ХП с Р в группах 2А и 2Б (значение показателя в младшей возрастной группе (группа 2А) до лечения принято за 100%)

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПИЛИНГОВ С РЕТИНОИДАМИ НА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОЖИ

Клинические эффекты пилингов с РК и Р имели существенные различия, после их применения по-разному изменялись функциональные параметры кожи, поэтому изучение иммуногистохимических показателей кожи после пилингов с ретиноидами в динамике представляет большой интерес.

В исследовании приняли участие четыре пациента. Каждому из них выполнялась одна процедура пилинга с ретиноевой кислотой и одна процедура пилинга с ретинолом. Процедура ХП с РК заключалась в трехкратном получасовым интервалом нанесении пилинга с ретиноевой кислотой. После первых двух нанесений косметическое средство смывали и высушивали кожу, после последнего нанесения его оставляли на коже на два часа и затем смывали. По такой же схеме применяли пилинг с ретинолом. Через 7 и 14 дней после процедуры исследовали обработанные участки кожи с использованием иммуногистохимических окрасок. Для каждого варианта окраски анализировали от четырёх до восьми срезов кожи. В качестве контроля изучали участок кожи, на котором не производили никаких манипуляций. В эпидермисе исследовали маркеры клеточной пролиферации Ki67, антиаптоза Bcl2, к рецептору эпидермального фактора роста EGFR и коллагену IV типа Col IV; в дерме изучали Ki67, Bcl2 и EGFR. Всего проанализировано 369 образцов кожи.

5.1. Использование статистического анализа для выявления маркеров, чувствительных к проводимой терапии

Однофакторный анализ (ANOVA) сравнения групп показал, что пилинги с ретиноидами оказали влияние на следующие исследуемые маркеры эпидермального слоя кожи: Ki67 – маркер пролиферации клеток ($F=35,58$, $p \leq 0,001$), Bcl2 антиаптолитический фактор ($F=3,57$, $p \leq 0,01$), Col IV – коллаген

базальной мембраны ($F=5,81$, $p \leq 0,001$) и не оказали влияния на рецептор к эпидермальному фактору роста (EGFR) ($F=1,87$, $p \geq 0,05$) (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Изменчивость маркеров эпидермиса под влиянием пилингов с ретиноидами. Показатели однофакторного анализа ANOVA

Антиген	SS	df	MS	F	p
Bcl2	0,094	4	0,024	3,57	0,009
ColIV	0,157	4	0,04	5,81	0,0003
EGFR	0,053	4	0,013	1,87	0,122
Ki67	6312,6	4	1578,18	35,58	1,6E-17

Примечание: SS-сумма квадратов отклонения от среднего, df-степени свободы, MS-средний квадрат, F- критерий Фишера, p-уровень значимости.

При анализе показателей в дерме обнаружено, что пилинги с ретиноидами оказали влияние только на Ki67 – маркер пролиферации клеток ($F=7,66$; $p \leq 0,001$) и не отразились на таких маркерах, как антиапоптотический фактор Bcl2 ($F=2,03$; $p \geq 0,05$) и рецептор к эпидермальному фактору роста EGFR ($F=1,82$; $p \geq 0,05$) (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 – Изменчивость маркеров дермы под влиянием манипуляций. Показатели однофакторного анализа ANOVA

Антиген	SS	df	MS	F	p
Bcl2	0,097	4	0,024	2,03	0,096
EGFR	0,103	4	0,026	1,82	0,132
Ki67	1829,73	4	457,43	7,66	2,7E-5

Примечание: SS-сумма квадратов отклонения от среднего, df-степени свободы, MS-средний квадрат, F- критерий Фишера, p-уровень значимости.

5.2. Изучение клеточной пролиферации (Ki67) после пилингов с ретиноидами

После пилинга с РК через 7 дней количество пролиферирующих клеток в эпидермисе увеличилось на 262% ($p < 0,01$) и продолжало оставаться очень

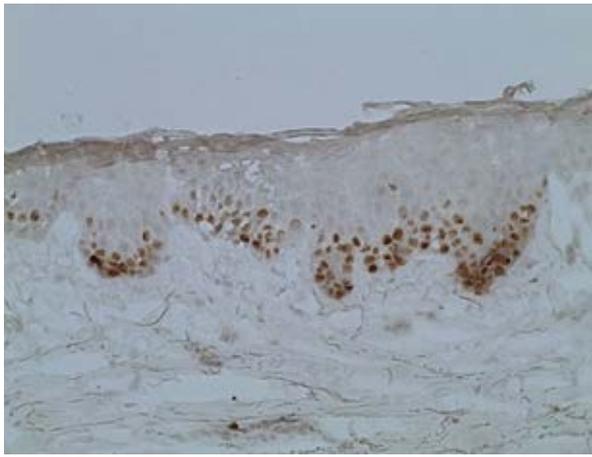
высоким (выше на 220%) через 14 дней ($p < 0,01$). После пилинга с Р через 7 дней экспрессия Ki67 повысилась на 42% ($p > 0,05$), но через 14 дней практически восстановилась ($p > 0,05$). При сравнении пилингов между собой следует отметить, что пилинг с РК через 7 и 14 дней приводит к гораздо более высокому уровню клеточной пролиферации в эпидермисе по сравнению с Р пилингом ($p < 0,01$).

В дерме пилинг с РК через 7 дней на 69% повышает ($p > 0,05$) экспрессию Ki67, которая возвращается к исходному уровню (контролю) через 14 дней. Р пилинг снижает экспрессию Ki67 в дерме через 7 дней на 40% и через 14 дней на 97% ($p > 0,05$). При проведении сравнительного анализа действия пилингов обнаружено значимое снижение ($p < 0,01$) клеточной пролиферации после пилинга с Р на 7 день и еще большее снижение ($p > 0,05$) на 14 день (таблица 5.2.1, рисунки 5.2.1, 5.2.2 и 5.2.3).

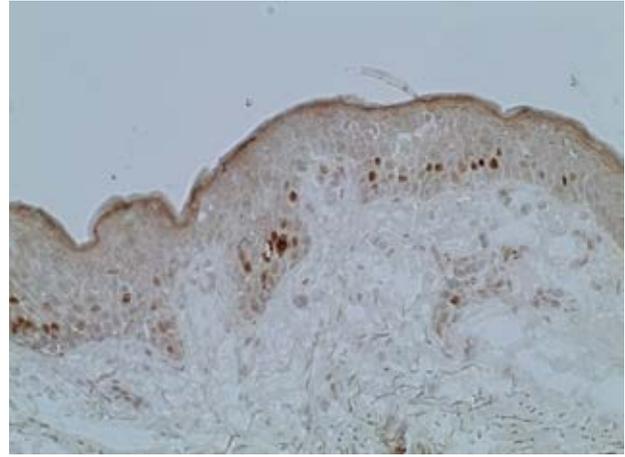
Таблица 5.2.1 – Динамика показателя Ki67 в коже после пилингов с ретиноидами (единицы измерения – количество меченых ядер, Mean \pm SEM)

Группы	Эпидермис		Дерма	
	7 дней	14 дней	7 дней	14 дней
Контроль	6,9 \pm 0,7 (n=27)		8,7 \pm 1,2 (n=25)	
РК	25,0 \pm 2,1** n=27	22,1 \pm 1,6** n=9	14,7 \pm 2,5 n=25	7,2 \pm 1,0 n=9
Р	9,8 \pm 0,9^^ n=18	5,3 \pm 0,4^^ n=10	5,2 \pm 0,8^^ n=17	0,3 \pm 0,2 n=10

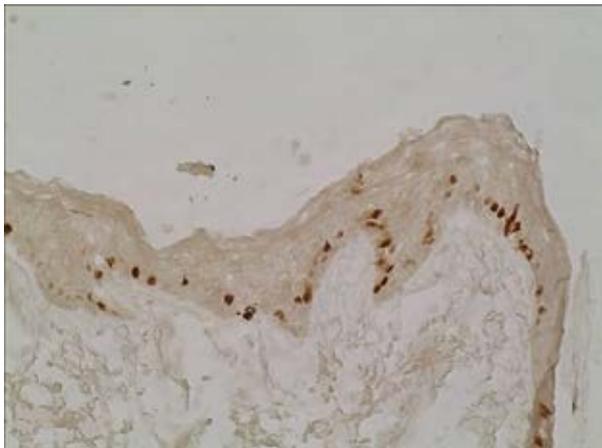
Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с группой контроля; ^ $p \leq 0,05$, ^^ $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретиноевой кислотой.



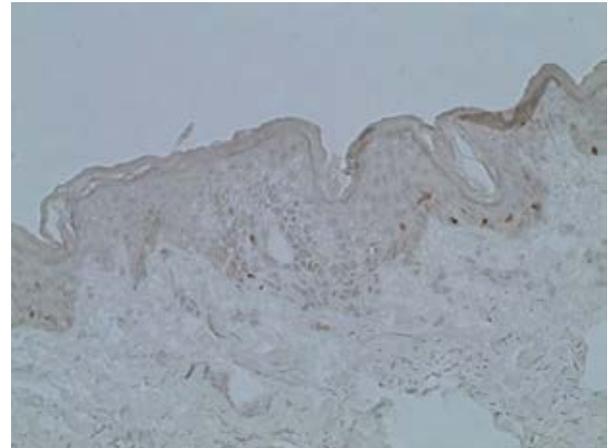
а



б



в

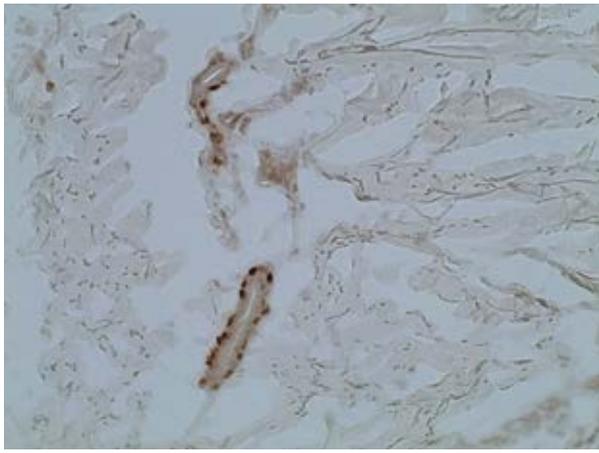


г

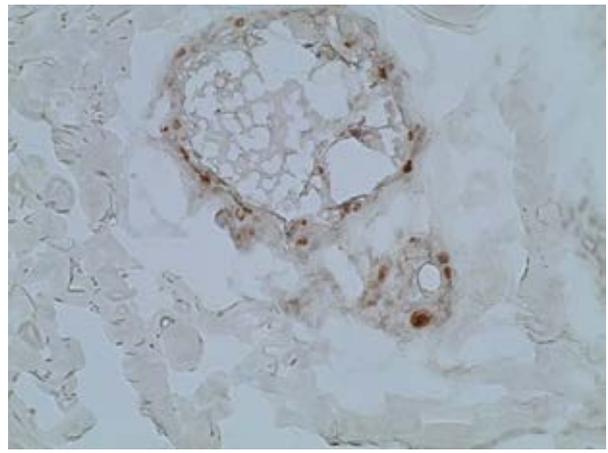


д

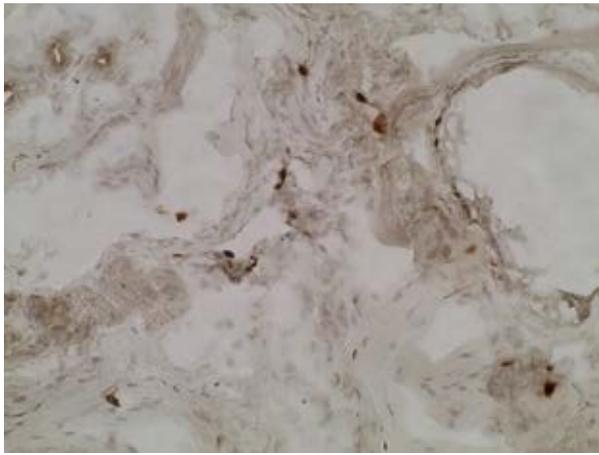
Рисунок 5.2.1 – Экспрессия маркера Ki67 в эпидермисе: (а) через 7 дней после пилинга с гликолевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с гликолевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125



а



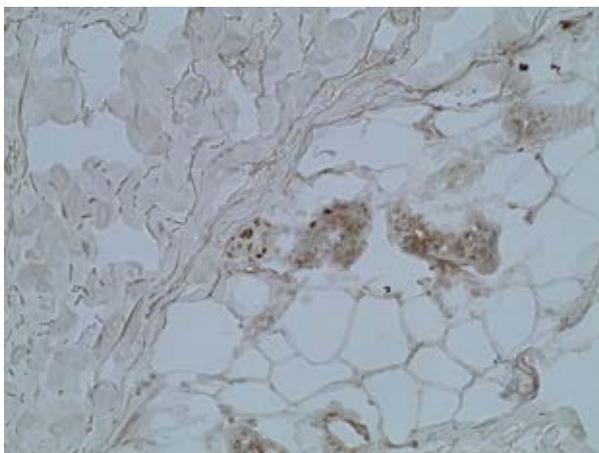
б



в



г



д

Рисунок 5.2.2 – Экспрессия маркера Ki67 в дерме: (а) через 7 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125

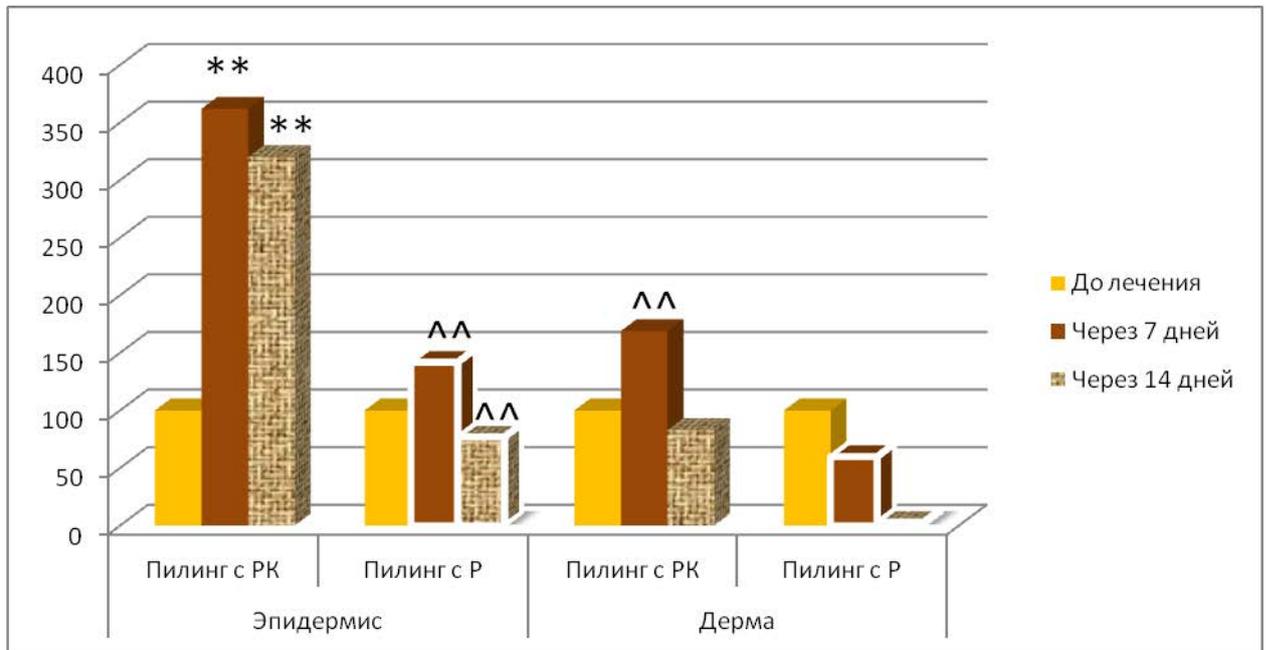


Рисунок 5.2.3 – Графическое изображение динамики показателя Ki67 в эпидермисе и дерме через 7 и 14 дней после пилингов с ретиноидами (значение показателя в контроле принято за 100%). Примечание: ** $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с группой контроля; ^^ $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретиноевой кислотой

5.3. Изучение показателя Bcl2 после пилингов с ретиноидами

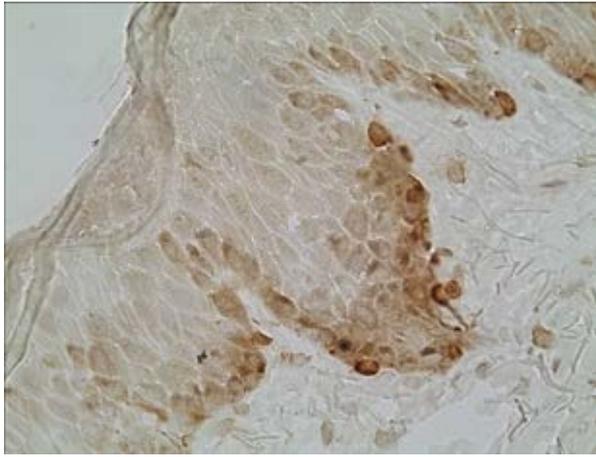
В эпидермисе после пилинга с РК показатель антиапоптоза Bcl2 через 7 дней на 5% ниже значения в контроле ($p > 0,05$), но повышается на 11% ($p > 0,05$) через 14 дней. После пилинга с Р экспрессия Bcl2 через 7 дней практически не изменяется, но снижается на 16% ($p > 0,05$) к 14 дню. При сравнении действия пилингов между собой выявлено значимое повышение величины Bcl2 после пилинга с РК на 14 день.

В дерме после пилинга с РК через 7 и через 14 дней показатель Bcl2 не изменялся, после пилинга с Р через 7 дней стал на 7% ($p > 0,05$) больше, чем в контроле, а через 14 дней на 16% ($p > 0,05$) ниже контрольных значений. При сравнении пилингов между собой значимо высоким ($p < 0,01$) оказался показатель Bcl2 после пилинга РК на 14 день (таблица 5.3.1, рисунки 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3).

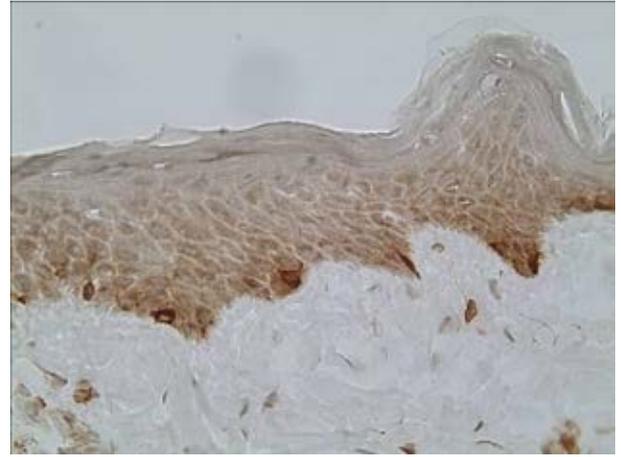
Таблица 5.3.1 – Динамика показателя V_{s12} в коже после пилингов с ретиноидами (единицы измерения – OD оптическая плотность, Mean \pm SEM)

Группы	Эпидермис		Дерма	
	7 дней	14 дней	7 дней	14 дней
Контроль	0,466 \pm 0,014 (n=29)		0,474 \pm 0,019 (n=29)	
РК	0,442 \pm 0,017 n=27	0,515 \pm 0,016 ^{^^} n=10	0,499 \pm 0,024 n=27	0,492 \pm 0,038 n=10
Р	0,479 \pm 0,021 n=19	0,391 \pm 0,024 n=10	0,509 \pm 0,018 n=18	0,397 \pm 0,033 n=10

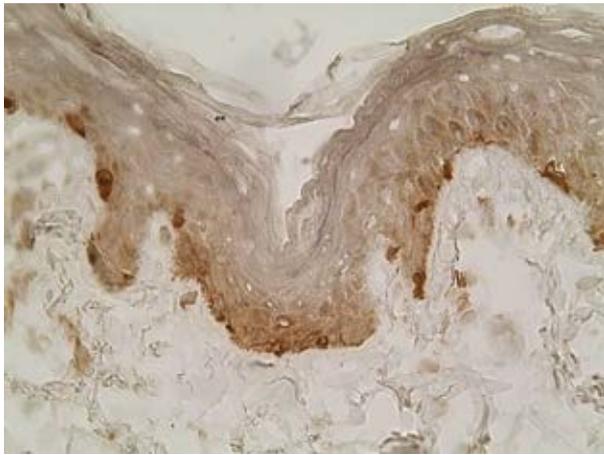
Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с группой контроля; ^ $p \leq 0,05$, ^^ $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретинолом.



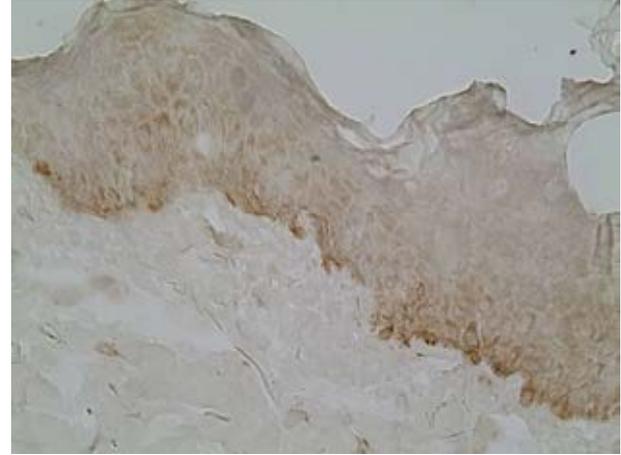
а



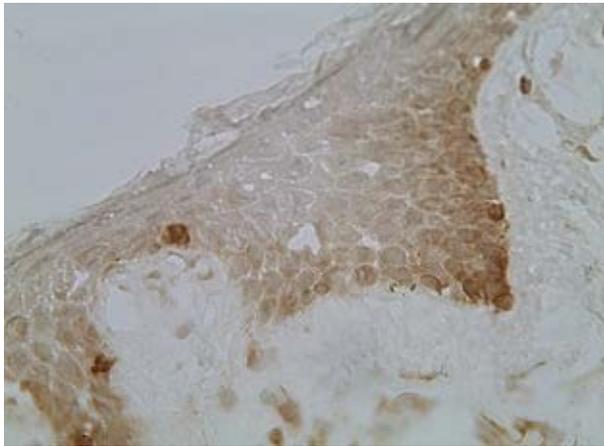
б



в

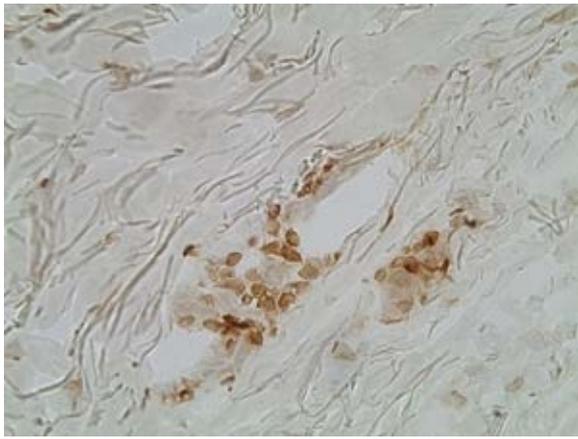


г

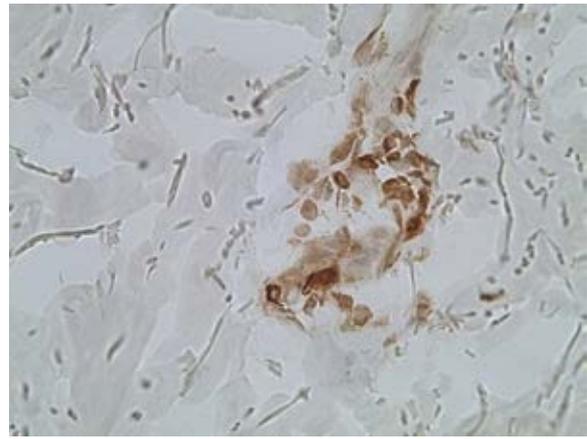


д

Рисунок 5.3.1 – Экспрессия маркера Vβ12 в эпидермисе: (а) через 7 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125



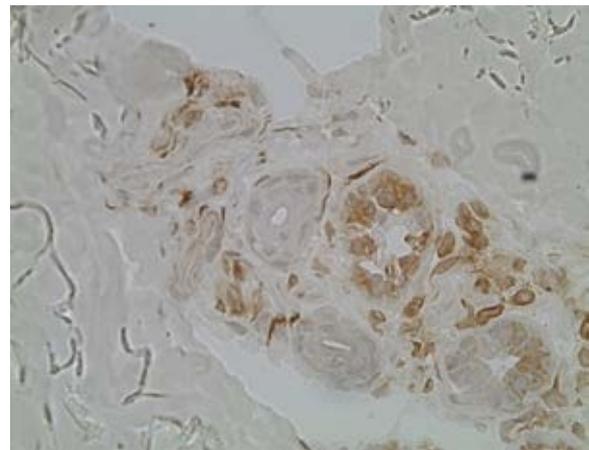
а



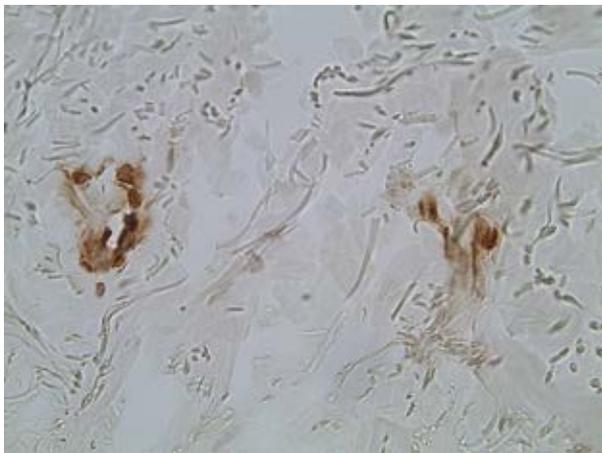
б



в



г



д

Рисунок 5.3.2 – Экспрессия маркера Vc12 в дерме: (а) через 7 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125

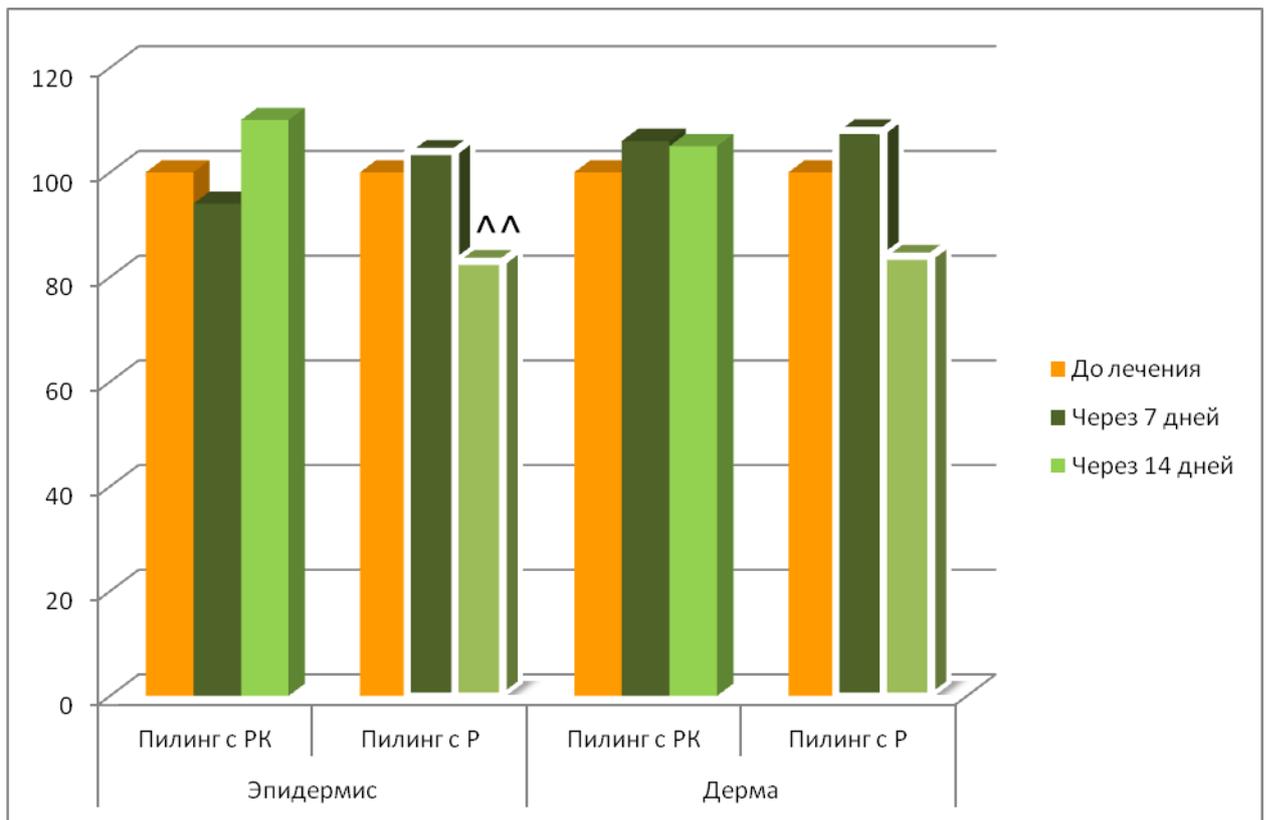


Рисунок 5.3.3 – Графическое изображение динамики показателя Vc12 в эпидермисе и дерме через 7 и 14 дней после пилингов с ретиноидами (значение показателя в контроле принято за 100%). Примечание: ^^ $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретинолом

5.4. Изучение показателя EGFR после пилингов с ретиноидами

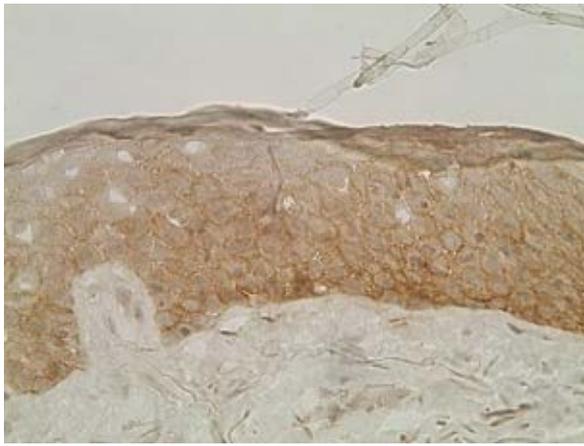
После пилинга РК через 7 дней экспрессия показателя EGFR в эпидермисе была на 11% ниже, а в дерме на 24% выше, чем в контроле, через 14 дней в эпидермисе значения практически восстанавливались, а в дерме оставались на 9% выше. После пилинга Р экспрессия EGFR в эпидермисе снижалась на 9% через 7 дней и на 13% через 14 дней, в дерме наоборот – повышалась на 8% через 7 дней и на 16% через 14 дней.

По маркеру EGFR значимых отличий не выявлено ни в одной из групп сравнения ни в эпидермисе, ни в дерме (таблица 5.4.1, рисунки 5.4.1, 5.4.2, 5.4.3).

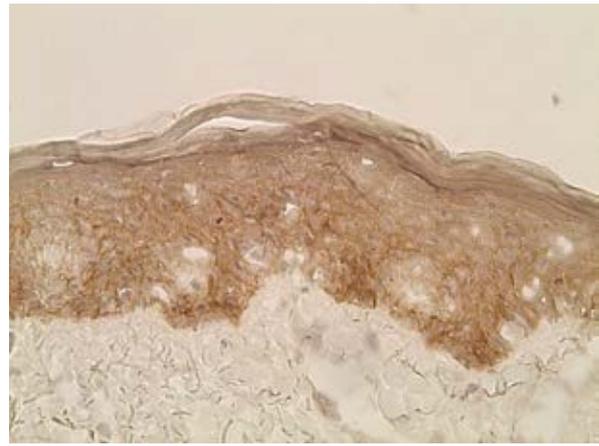
Таблица 5.4.1 – Динамика показателя EGFR после пилингов с ретиноидами
(единицы измерения – оптическая плотность OD, Mean±SEM)

Группы	Эпидермис		Дерма	
	7 дней	14 дней	7 дней	14 дней
Контроль	0,460±0,017 (n=26)		0,387±0,024 (n=24)	
РК	0,409±0,016 n=26	0,456±0,035 n=10	0,480±0,028 n=21	0,422±0,022 n=10
Р	0,418±0,018 n=20	0,399±0,017 n=10	0,419±0,032 n=18	0,450±0,034 n=10

Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с группой контроля; ^ $p \leq 0,05$, ^^ $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретинолом.



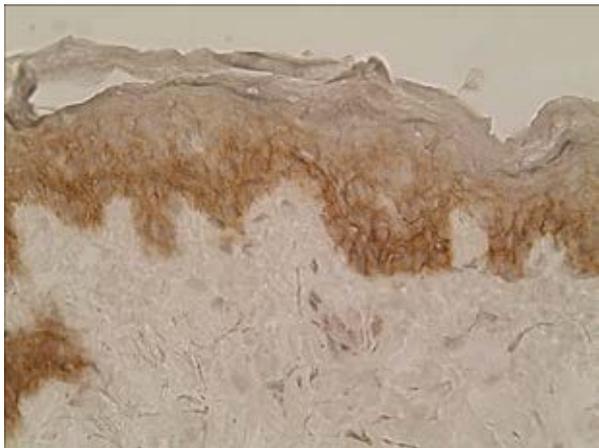
а



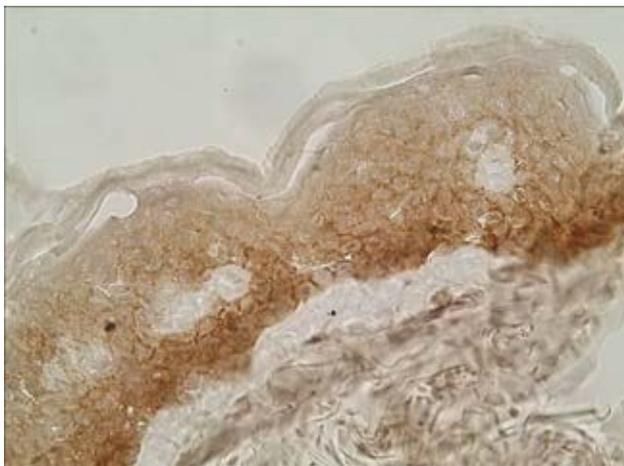
б



в



г

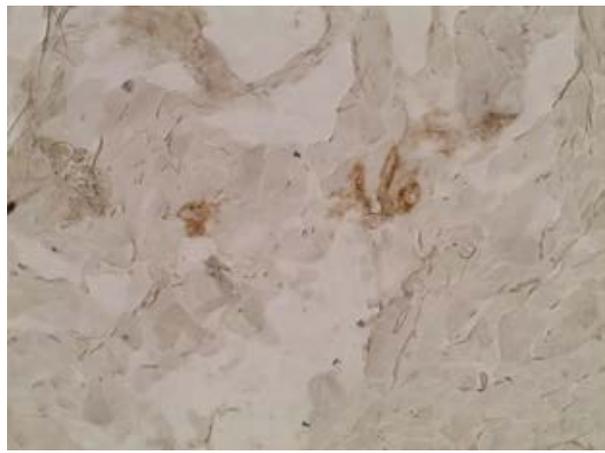


д

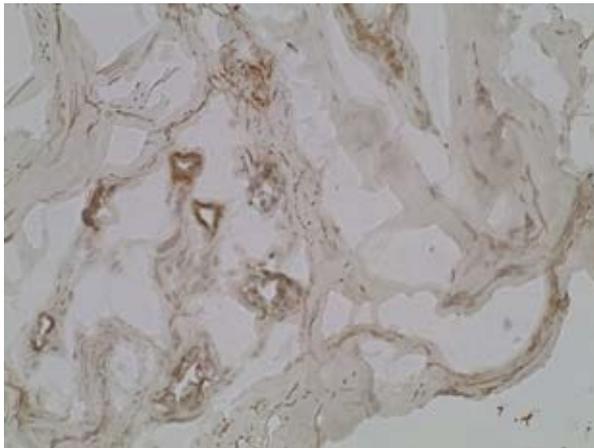
Рисунок 5.4.1 – Экспрессия маркера EGFR в эпидермисе: (а) через 7 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125



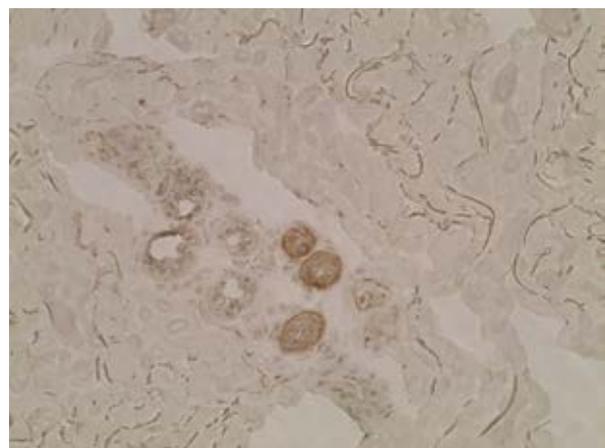
а



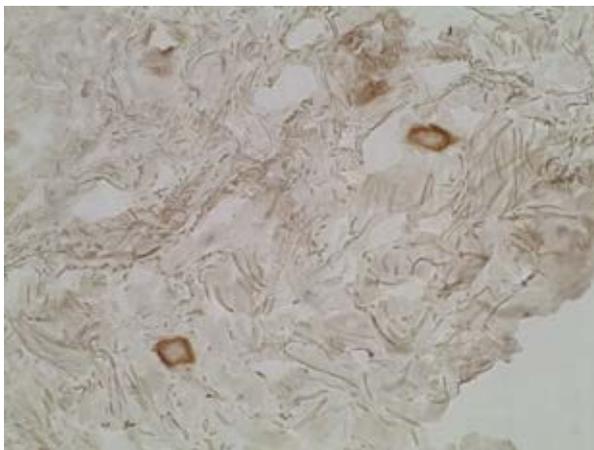
б



в



г



д

Рисунок 5.4.2 – Экспрессия маркера EGFR в дерме: (а) через 7 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125

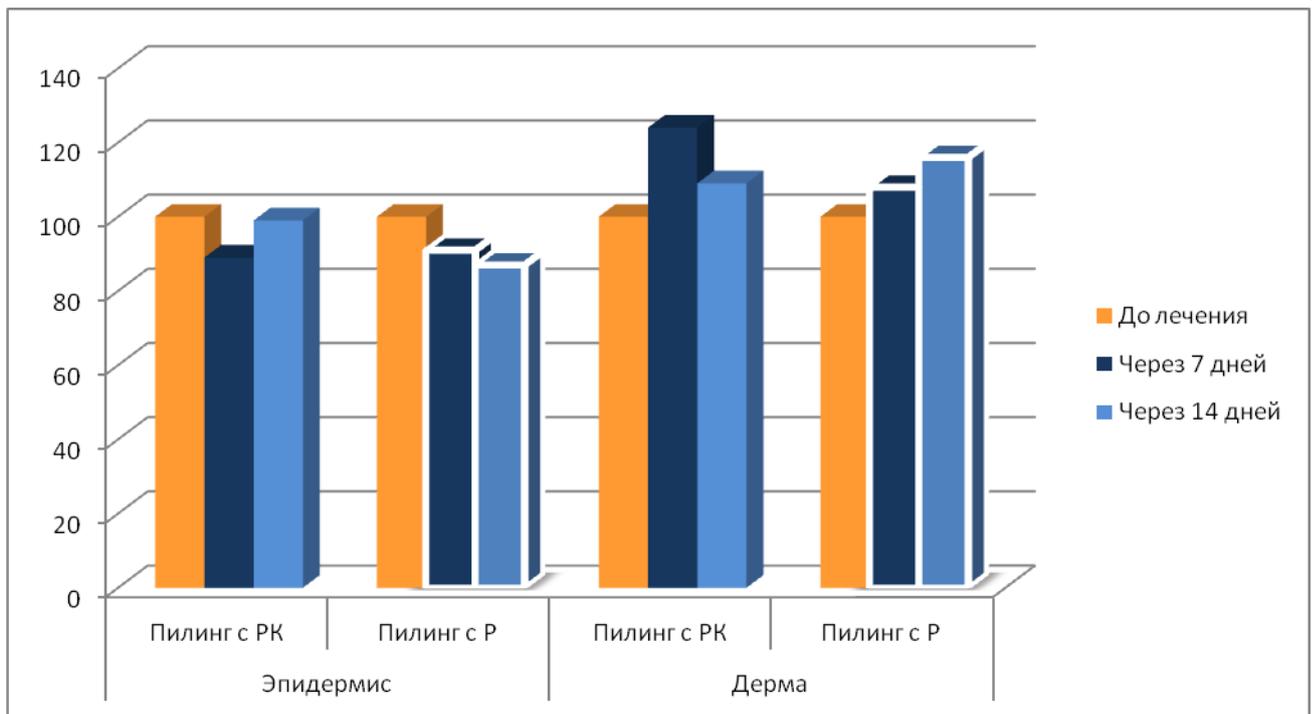


Рисунок 5.4.3 – Графическое изображение динамики показателя EGFR в эпидермисе и дерме через 7 и 14 дней после пилингов с ретиноидами (значение показателя в контроле принято за 100%)

5.5. Изучение содержания коллагена IV типа после пилинга с ретиноидами

Коллаген IV типа располагается в базальной мембране. После пилинга РК на 7 день экспрессия Col IV в базальной мембране оказалась на 11% ($p < 0,05$) ниже, чем в контроле, на 14 день показатель снижался на 19% ($p < 0,05$). После пилинга Р показатель Col IV на 7 и на 14 дни соответствовал значению в контроле. При сравнении пилингов между собой на 14 день выявлен более низкий ($p < 0,05$) уровень Col IV после пилинга РК (таблица 5.5.1, рисунки 5.5.1, 5.5.2).

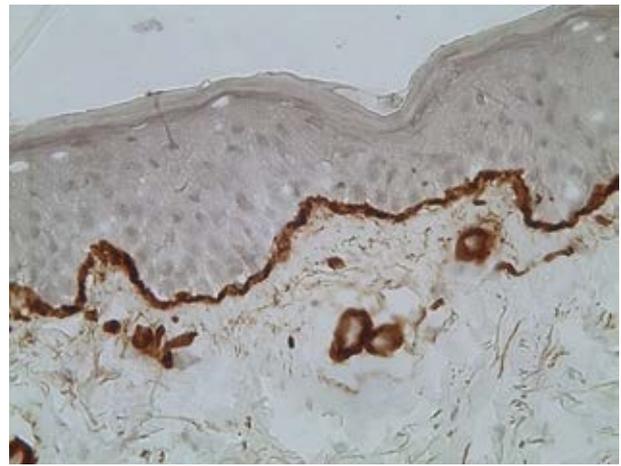
Таблица 5.5.1. – Динамика показателя Col IV в коже после пилингов с ретиноидами (единицы измерения – оптическая плотность OD, Mean±SEM)

Группы	Эпидермис	
	7 дней	14 дней
Контроль	0,594±0,017 (n=26)	
РК	0,526±0,021* (n=25)	0,484±0,010* (n=10)
Р	0,595±0,016 (n=20)	0,601±0,017^ (n=10)

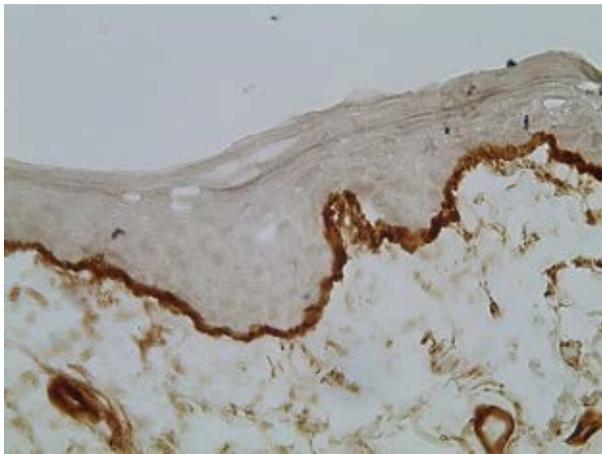
Примечание: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с группой контроля; ^ $p \leq 0,05$, ^^ $p \leq 0,01$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретиноевой кислотой.



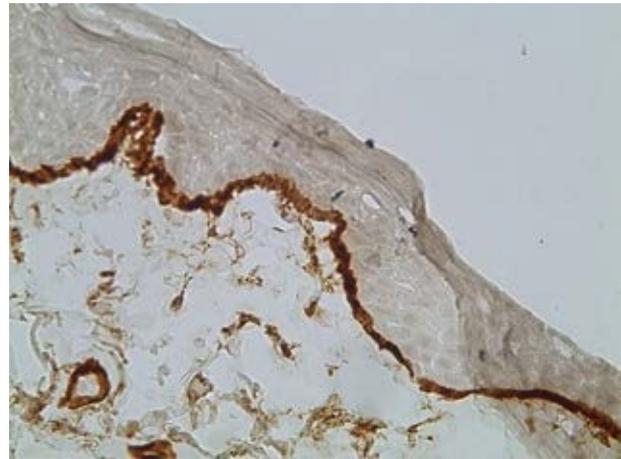
а



б



в



г



д

Рисунок 5.5.1 – Экспрессия маркера ColIV в эпидермисе: (а) через 7 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (б) через 7 дней после пилинга с ретинолом; (в) через 14 дней после пилинга с ретиноевой кислотой; (г) через 14 дней после пилинга с ретинолом; (д) интактная кожа (контроль). Увеличение x125

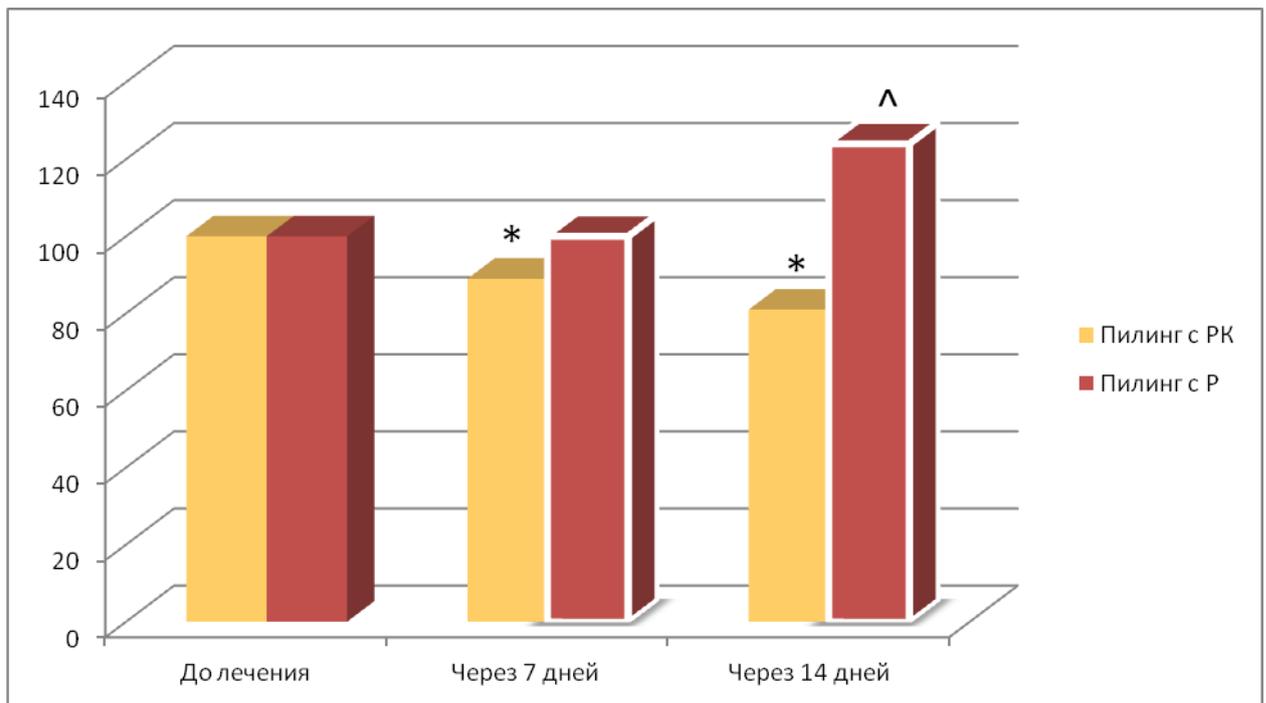


Рисунок 5.5.2 – Графическое изображение динамики показателя Col IV в эпидермисе через 7 и 14 дней после пилингов (значение показателя в контроле принято за 100%). Примечание: * $p \leq 0,05$ – различие достоверно по сравнению с группой контроля; ^ $p \leq 0,05$ – различие достоверно по сравнению с показателем после пилинга с ретинолом

5.6 Сравнение иммуногистохимических показателей после пилинга с ретиноевой кислотой и пилинга с ретинолом

После пилинга с ретиноевой кислотой через 7 дней число пролиферирующих клеток резко возрастает и остается высоким через 14 дней, в дерме через 7 дней их число повышается и восстанавливается через 14 дней. После пилинга с ретинолом в эпидермисе через 7 дней происходит повышение числа пролиферирующих клеток (Ki67), которое восстанавливается через 14 дней, в дерме число этих клеток снижается через 7 и через 14 дней. Полученные данные указывают на то, что ретиноевая кислота вызывает активную пролиферацию клеток эпидермиса, продолжающуюся более 14 дней (рисунок 5.6.1).

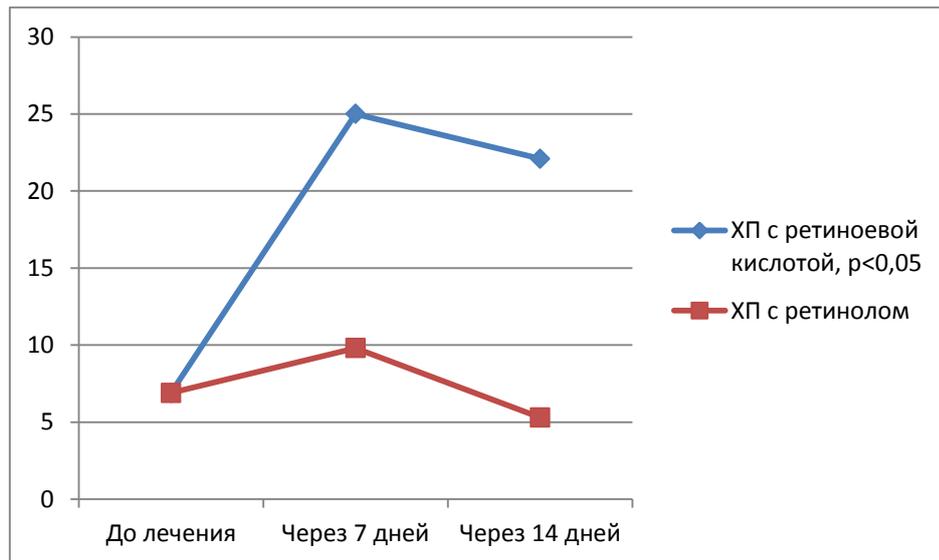


Рисунок 5.6.1 – Экспрессия маркера Ki67 в эпидермисе

После пилинга с ретиноевой кислотой показатель антиапоптоза Bcl2 имел тенденцию к повышению в эпидермисе через 14 дней и не изменялся в дерме. После пилинга с ретинолом в эпидермисе клеточная дифференцировка незначительно снижается к 14 дню в эпидермисе и дерме. Оценивая полученные результаты, можно предполагать, что в течение 14 дней процессы пролиферации клеток преобладают над их дифференцировкой.

Анализируя динамику экспрессии показателя EGFR, можно обратить внимание на отсутствие его значимых изменений после применения обоих пилингов.

После пилинга с ретинолом, судя по уровню экспрессии Col IV, состояние базальной мембраны не изменялось, после пилинга с ретиноевой кислотой его значения снижались через 7 и еще больше через 14 дней, возможно, отражая интенсивность метаболических процессов.

Таким образом, действие пилинга с ретинолом на кожу заключается в усилении клеточной пролиферации в эпидермисе в пределах 14 дней.

Действие пилинга с ретиноевой кислотой на кожу вызывает резкое повышение клеточной пролиферации в эпидермисе более 14 дней и отчасти в дерме с соответствующим снижением процессов дифференцировки, и активацией

процессов перестройки базальной мембраны. Действие пилинга с ретиноевой кислотой носит более выраженный по сравнению с ретинолом характер, направленный на восстановление/обновление кожи.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фотостарение, или солнечная геродермия, развивается в результате сочетанного воздействия солнечных лучей и всегда опережает хронологическое старение. Для фотостарения является характерным постепенное формирование эластоза кожи, нарушение ее пигментации, появление гиперкератоза, телеангиэктазий и новообразований. В косметологии для лечения проявлений фотостарения используются разные методы, но ретиноиды остаются основными средствами для его лечения.

В клетке ретинол с помощью ферментных систем превращается в активные метаболиты на основе ретиноевой кислоты, которые вступают в непосредственный контакт с ретиноевыми рецепторами. По мере необходимости клетка самостоятельно активирует ретинол, переводит его из формы спирта в форму кислоты, запуская экспрессию генов в ядре. Таким образом, клетки способны самостоятельно контролировать баланс ретиноидов.

Появляются новые средства, в состав которых входят ретиноевая кислота или ретинол. Однако их нестабильность, разная способность проникать в дерму и метаболизироваться, зависимость эффекта от концентрации и дополнительных компонентов, содержащихся в пилинге, требуют своей доказательной базы, особенно у пациентов разных возрастных групп.

В центре медицинской косметологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова с 2008 по 2018 год под наблюдением находились 117 пациенток в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст $45,18 \pm 8,69$), дополнительно 4 пациентам проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи, поэтому всего обследовано 121 человек.

Всех пациенток разделили на 2 группы, внутри каждой по возрасту выделили две подгруппы. Пациенткам 1-й группы проводили ХП с ретиноевой кислотой. В 1А подгруппу включили 29 женщин в возрасте от 32 до 45 лет (средний возраст $37,14 \pm 4,05$), в 1Б подгруппу – 30 человек, в возрасте от 46 до 59 лет (средний возраст $51,87 \pm 4,97$). Пациенткам 2-й группы делали ХП с

ретинолом. В 2А подгруппу вошли 29 женщин от 30 до 44 лет (средний возраст $38,51 \pm 4,34$), в 2Б подгруппу включили 29 пациенток в возрасте от 46 до 60 лет (средний возраст $52,97 \pm 5,34$).

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, в группах А 62-69% имели комбинированный тип кожи, 100% сниженный тонус, преобладал II фототип по Фицпатрику, в группах Б 59-63% имели комбинированный тип кожи, 100% сниженный тонус, преобладал II фототип по Фицпатрику. За своей кожей дома ухаживали 93-100% женщин, профессиональный уход у косметолога в подгруппах А регулярно получали 21-35% , в подгруппах Б – 13-24% пациенток. Оценка морщин в группах А составила 16,5 и 11,7 баллов, в группах Б – 26,0 и 21,0 балл. Проявления фотостарения (гиперпигментации, телеангиэктазии, гиперкератоз, приобретенные новообразования) наблюдались более чем у половины обследуемых в каждой группе. Умеренная степень развития подкожной жировой клетчатки по группам наблюдалась у 87-100% пациенток. Гипотрофия мышечной ткани лица и шеи наблюдалась у 28-38% пациенток А групп и у 93-97% пациенток Б групп.

Из сопутствующих заболеваний в группах А чаще встречались аллергические реакции или заболевания (52-69%), заболевания органов ЖКТ (38-55%) и гинекологические (35%); в группах Б аллергические заболевания или реакции составили 55-62%, 38-40% указывали на заболевания ССС, 14-27% органов ЖКТ и 24-27% опорно-двигательного аппарата. По сопутствующей патологии группы также были сопоставимы. Из вредных привычек злоупотребления алкоголем или курением не было.

Обобщая изложенные характеристики пациенток, следует отметить, что выделенные подгруппы по возрасту, типу кожи, особенностям домашнего и профессионального ухода за кожей лица и шеи, внешним признакам старения и фотостарения, состоянию подкожной жировой клетчатки и мышечному тону, а также по вредным привычкам и сопутствующим заболеваниям сопоставимы между собой.

Для изучения результатов лечения проводили анкетирование пациентов, включающее объективную оценку врачом и субъективную оценку пациентом, для оценки степени дисхромии использовали индекс МАСИ, для оценки глубины морщин дополнительно пользовались шкалой МЕРЦ. Методы функциональной диагностики кожи включали корнеометрию, мексаметрию (определение содержания гемоглобина и меланина в коже), определение рН кожи, себуметрию и уровень эластичности кожи (показатели R0, R2, R4, R6, R8, F0 и F1) до, через 14 и 28 дней после проведения ХП у всех пациентов. Отдельно у четырех пациентов проводилось иммуногистохимическое исследование кожи, забор материала проводился через 7 и 14 дней после проведения ХП в процессе плановой операции с целью выявления экспрессии маркеров пролиферации (Ki67), антиапоптоза (Bcl-2), рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR) и коллагену IV типа Col IV.

Изучению подлежали результаты лечения двумя химическими пилингами с РК и Р у пациенток разных возрастных групп. Процедура выполнения пилинга заключалась в трехкратном с получасовым интервалом нанесении пилинга с ретиноевой кислотой. В первый день после двух нанесений косметическое средство смывали и высушивали кожу, после последнего нанесения его оставляли на коже на два часа и затем смывали. Во второй день пилинг с ретиноевой кислотой наносили дважды. Пилинг с ретинолом наносили на кожу 1 раз, оставляли на шесть часов, затем смывали и высушивали кожу.

При объективной оценке врачом пилинг с РК в младшей возрастной группе к 28-у дню оказывал значимую положительную динамику на показатели рельефа кожи, бледности, неоднородности цвета, выраженности статических морщин (глубина морщин по шкале МЕРЦ, $p < 0,01$) и признаков сухости ($p < 0,01$). В старшей возрастной группе после лечения выявлено уменьшение показателей рельефа, степени бледности и неоднородности цвета, сухости кожи ($p < 0,001$), глубины морщин по шкале МЕРЦ ($p < 0,01$).

При объективной оценке врачом пилинг с Р в младшей возрастной группе к 28-у дню, в отличие от пилинга с РК, уменьшал выраженность признаков

фотостарения, значимо снижал величину индекса МАСИ ($p < 0,05$). В старшей возрастной группе после лечения показатели менялись аналогичным образом, за исключением уменьшения эритемы ($p < 0,01$).

При сравнении показателей объективной оценки врачом между группами 1А и 2А обнаружены значимые различия на 14 день по показателям степени бледности, неоднородности цвета, шелушения, пигментации, сухости, эритемы, глубине морщин по шкале Мерц ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с более агрессивным воздействием кожу пилинга с РК, в дальнейшем (на 28-й день) количество достоверных различий снижается, значимые изменения остаются в показателях пигментации и глубине морщин.

При сравнении групп 1Б и 2Б на 14 день присутствуют различия по показателям рельефа кожи, неоднородности цвета, шелушения, пигментации, сухости (у большинства показателей $p < 0,01$), что также можно отнести к раздражающему воздействию на кожу пилинга с Р. На 28-й день различия остаются по показателям степени неоднородности цвета, пигментации ($p < 0,01$) и глубине морщин ($p < 0,05$).

При сравнении субъективных ощущений пациентов в группах 1А и 2А наблюдаются различия на 14-й день по таким показателям как зуд ($p < 0,05$), стянутость ($p < 0,001$), сухость ($p < 0,01$), покраснение ($p < 0,05$), что можно объяснить большим раздражающим действием пилинга с РК. На 28-й день присутствуют значимые различия по параметрам шероховатости ($p < 0,01$) и общего внешнего вида ($p < 0,05$).

При сравнении оценки показателей субъективной оценки в группах 1Б и 2Б наблюдаются значимые различия на 14-й день по зуду, стянутости, сухости, покраснению, раздражению, однородности цвета, мягкости, гладкости и общему внешнему виду, к 28-у дню субъективные оценки значимо различаются по таким показателям как мягкость ($p < 0,01$), гладкость ($p < 0,01$) и общий внешний вид ($p < 0,01$), что может характеризовать различный по времени период восстановления кожи после пилинга с РК и пилинга с Р.

Следует отметить, что в течение 5-7 дней после пилинга с РК у 100% пациентов из группы 1А и 100% из группы 1Б наблюдались эритема и выраженное шелушение кожи лица и шеи, которые позже постепенно проходили. После пилинга с Р у 48% пациентов из группы 2А и 35% из группы 2Б наблюдалось незначительное шелушение и легкое покраснение, длящиеся до пяти дней. Эти данные свидетельствуют о том, что пилинг с РК обладает более выраженным раздражающим действием на кожу по сравнению с пилингом с Р.

Оценивая полученные результаты в баллах на 28-й день наблюдения, показано, что объективная и субъективная оценки улучшились во всех группах обследуемых. Наиболее высокая оценка общего внешнего вида после лечения во в 1А группе.

Клиническая характеристика изменений кожи лица и шеи непосредственно связана с ее функциональными параметрами.

По литературным данным пилинги с ретиноидами обладают отбеливающими свойствами. В 1А группе пациентов уровень меланина колеблется вокруг исходных значений в коже угла глаза и щеки, снижается в коже лба и шеи на 4-6%, значимо только на 14-й день в области лба ($p < 0,01$). У пациенток 1Б группы содержания меланина снижается во всех зонах на 2-9%, но значимо только на 14 день в области шеи ($p < 0,05$). При сравнении этих возрастных групп между собой обнаружено более низкое (на 4-14%) содержание меланина в группе 1Б до лечения ($p > 0,05$).

В группе 2А уровень меланина снижается на 2-9%, значимое снижение обнаружено через 14 дней в области угла глаза ($p < 0,01$) и через 28 дней в коже шеи ($p < 0,05$). В группе 2Б содержание меланина снижается на 1-7%, значимо через 14 дней в коже лба ($p < 0,05$) и угла глаза ($p < 0,05$), через 28 дней – в коже лба ($p < 0,05$) и щеки ($p < 0,01$). При сравнении этих возрастных групп между собой обнаружено на 5-9% более низкое содержание меланина в группе 2Б, за исключение кожи шеи, где оно оказалось выше на 9%.

Таким образом, при сравнении возрастных групп между собой, на 4-14% более низкое содержание меланина выявлено в старшей возрастной группе

($p > 0,05$). Пилинг с РК снижает содержание меланина в коже на 2-9%, пилинг с Р на 1-9%. Судя по количеству значимых по эффекту зон воздействия и минимальной абсолютной величине содержания меланина, пилинг с Р лучше отбеливает кожу у пациентов старшей возрастной группы (2Б).

По выраженности эритемы можно судить о степени воспалительной реакции. При анализе состояния эритемы в 1А группе обнаружено ее повышение на 1-14%, значимое на 14-й день в области лба ($p < 0,05$), угла глаза ($p < 0,05$) и шеи ($p < 0,01$). В 1Б группе эритема усилилась на 2-11%, значимо на 14-й день в области угла глаза ($p < 0,01$) и щеки ($p < 0,001$), на 28-й день в области угла глаза ($p < 0,05$). При сравнении этих возрастных групп между собой обнаружена на 10-16% более низкая степень эритемы (угол глаза, $p < 0,05$) в группе 1Б, за исключение кожи лба, где различий не выявлено и шеи, где показатель эритемы был на 17% выше.

Во 2А группе произошло снижение степени эритемы на 1-3% ($p > 0,05$), в 2Б группе снижение на 3-5% на 28-й день в области угла глаза ($p > 0,05$) и шеи ($p > 0,05$), но повышение на 3-9% в области лба (на 28-й день, $p < 0,01$) и щеки ($p > 0,05$). При сравнении этих возрастных групп между собой обнаружена на 10-25% более низкая степень эритемы в группе 2Б ($p < 0,001$), за исключение кожи шеи, где различий не выявлено.

Таким образом, при сравнении возрастных групп между собой, на 16-26% более низкая степень эритемы выявлена в старшей возрастной группе ($p < 0,05$), за исключением кожи шеи. Пилинг с РК повышает степень эритемы на 1-14%, пилинг с Р ее снижает на 1-5%. Судя по количеству значимых по эффекту зон воздействия и максимальной абсолютной величине степени эритемы, пилинг с РК обладает раздражающим действием на 14-й день после процедуры, сохраняя повышенные значения эритемы до 28-го дня.

Влагосодержание рогового слоя эпидермиса влияет на барьерные функции кожи. В группе 1А показатели корнеометрии повышались на 1-16%, значимо на 14-й день в области лба ($p < 0,01$) и щеки ($p < 0,01$), на 28-й день в коже шеи ($p < 0,01$). В группе 1Б показатели корнеометрии повышались на 5-15%, значимо на

14-й день в области лба ($p < 0,01$), на 28-й день – в области лба ($p < 0,05$), угла глаза ($p < 0,05$) и щеки ($p < 0,01$). При сравнении этих возрастных групп между собой влагосодержание рогового слоя оказалось на 3-7% выше в группе 1Б ($p > 0,05$).

В группе 2А показатели корнеометрии снижались на 1-6% ($p > 0,05$), повышались только на 14-й день в области лба на 13% ($p < 0,01$). В группе 2Б показатели корнеометрии снижались на 1-5% ($p > 0,05$). При сравнении этих возрастных групп между собой влагосодержание рогового слоя оказалось на 1-6% выше в группе 2Б.

Таким образом, при сравнении возрастных групп между собой влагосодержание рогового слоя было на 1-7% выше в старшей возрастной группе ($p > 0,05$). Пилинг с РК повышает показатели корнеометрии на 1-16%, пилинг с Р снижает эти показатели на 1-6%, за исключением кожи лба. По количеству значимых по эффекту зон воздействия и максимальной абсолютной величине пилинг с РК повышает влагосодержание рогового слоя на 14-й и сохраняет высокие показатели на 28-й день, что полностью согласуется с показателями эритемы.

Барьерные свойства кожи также зависят от кислотно-щелочного равновесия на поверхности кожи. В группе 1А показатели pH снижаются на 3-5% ($p > 0,05$), в группе 1Б показатели на 14-й день повышаются на 1-3% ($p > 0,05$), затем часть из них возвращается к исходным. При сравнении этих возрастных групп между собой показатель pH в большинстве зон совпадает.

В группе 2А показатели pH на 2-3% снижаются на 14-й день (угол глаза, $p < 0,05$), кроме щеки, затем становятся даже немного выше исходных. В области щеки pH повышается на 1% и 5% ($p < 0,05$). В группе 2Б показатели повышаются на 1-7%, значимо на 14-й день (щека, $p < 0,05$; шея, $p < 0,001$), лоб на 28-й день ($p < 0,05$). При сравнении этих возрастных групп между собой показатель pH на 6-9% ниже в старшей возрастной группе (щека, $p < 0,01$; шея, $p < 0,01$).

Таким образом, при сравнении возрастных групп между собой до лечения по отдельным зонам исследования pH кожи был на 9% ниже ($p < 0,01$) в старшей возрастной группе. Пилинги снижали pH на 14-й день на 2-5% в младшей

возрастной группе и повышали рН на 14-й и 28-й дни на 1-7% в старшей возрастной группе, приближая их значения к показателям у молодых.

При анализе величины салоотделения в 1А группе выявлено, что на 14-й день салоотделение повышалось на 3-21% %, затем к 28 дню снижалось на 21-22% в области лба и шеи и повышалось на 8% в области щеки ($p>0,05$). В 1Б группе салоотделение в области лба и щеки на 14-й день снижалось на 25-32%, на 28-й – на 25-45%, в области шеи увеличивалось на 15% к 14 дню и на 100% к 28 дню ($p>0,05$).

Салоотделение в 2А группе на 14-й и 28-й день снижалось в области лба на 36% ($p<0,01$) и на 41% ($p<0,01$), в области щеки – на 5% и 22% ($p>0,05$), в области шеи на 26% и на 41% на 14-й день ($p>0,05$) и на 28-й день ($p<0,01$). В группе 2Б салоотделение снижалось в области лба на 22% ($p<0,01$) на 14-й день и восстанавливалось на 28-й день, в области щеки снижалось на 22% ($p<0,01$), затем возвращалось к исходным значениям, в области шеи снижалось на 39% и на 57% ($p>0,05$).

Таким образом, при сравнении возрастных групп между собой в старшей возрастной группе салоотделение было ниже. Салоотделение после лечения пилингом с РК менялось разнонаправлено, а пилинг с Р постепенно снижал салоотделение на 14-й и 28-й дни в младшей возрастной группе, в старшей – снижал на 14-й день, к 28 дню показатели салоотделения в области щеки и лба восстанавливались, а в области шеи оставались сниженными относительно исходных значений.

При эластометрии изучены показатели R0, R2, R4, R6, R8, F0 и F1. В группе 1А значимые изменения появились только на 28-й день в области лба, где упругость (R2) повысилась на 16% ($p<0,01$), а растяжимость (R8) повысилась на 28% ($p<0,05$). В остальных зонах R2 колебался в пределах 5%, а R8 повышался на 3-5%. Показатели суммарной упругости становились хуже на 3-14% (F0, $p>0,05$) и колебались в пределах 2-7% (F1, $p>0,05$). В группе 1Б становился хуже F0 в области шеи на 10% ($p<0,05$), F1 колебался в пределах 7-8% ($p>0,05$). При сравнении возрастных групп по показателю R2 группа 1Б меньше на 6-15% (угол

глаза, $p < 0,01$; шея, $p < 0,05$), по R8 – меньше на 9-21% ($p > 0,05$), кроме кожи лба, где этот показатель выше на 23% ($p > 0,05$).

В группе 2А значимых изменений на 14-й и на 28-й дни выявлено больше. Они коснулись уменьшения растяжимости кожи (R0) на 16% (щека) и на 11% (шея), повышения упругости (R2) на 8% угла глаза и снижении на 3% шеи, снижения «утомления» кожи (R4) на 13% щеки, повышения вязкости (R6) на 17% щеки и на 18% шеи, уменьшения растяжимости (R8) на 18% щеки и на 14% шеи. Показатели суммарной упругости: F0 улучшился на 16% в области лба и на 10% – угла глаза, F1 – на 19% в области щеки, на 15% шеи. В группе 2Б значимых изменений на 14-й и на 28-й дни также было больше. Растяжимость (R0) уменьшалась на 14-24%, «эффект утомления» уменьшался на 11-30%, увеличивалась вязкость (R6) на 14-30%, уменьшалась растяжимость (R8) на 17-27%. Показатели общей упругости: F0 улучшался на 10-23%, F1 – на 19-25%. При сравнении возрастных групп между собой выявлено снижение на 6% упругости (R2) шеи, повышение на 45% «утомления» (R4) шеи, повышение вязкости (R6) на 16% угла глаза и на 20% щеки, ухудшение F0 на 10%.

Таким образом, при сравнении возрастных групп между собой в старшей возрастной группе по отдельным локализациям упругость (R2) была ниже на 5-15%, «эффект утомления» (R4) выше на 43-49%, «вязкость» выше на 16-20%, суммарная упругость хуже на 10% (F0). Пилинг с РК в младшей возрастной группе улучшал показатели эластичности (R2 и R8) только в области лба на 28-й день, в старшей возрастной группе значимых изменений показателей эластичности не выявлено. По-видимому, в наблюдаемые нами сроки после пилинга с РК изменения со стороны показателей эластичности отсутствуют в связи с выраженной воспалительной реакцией кожи, и окончательные выводы следует делать при исследовании более отдаленных результатов. Пилинг с Р приводил к улучшению показателей эластометрии в младшей возрастной группе (по показателям R0, R2, R4, R6, R8, F0 и F1 в 16 исследуемых зонах) и к значительному их улучшению в старшей возрастной группе (по показателям R0, R4, R6, R8, F0, F1 в 31 исследуемой зоне).

У четырех пациентов на разных ограниченных участках кожи выполнялась одна процедура пилинга с ретиноевой кислотой и одна процедура пилинга с ретинолом за 14 и за 7 дней до плановой операции.

После пилинга с РК через 7 и 14 дней количество пролиферирующих клеток (Ki67) в эпидермисе увеличивается на 262% ($p < 0,01$) и на 220% ($p < 0,01$). В дерме через 7 дней показатель повышается на 69% ($p > 0,05$) и восстанавливается к 14-му дню. Экспрессия показателя апоптоза (Bcl2) колеблется в пределах 5-11% в период наблюдения в эпидермисе и не изменяется в дерме. По экспрессии показателя EGFR значимых изменений не выявлено. После пилинга РК на 7-й и 14-й дни экспрессия Col IV в базальной мембране оказалась на 11% ($p < 0,05$) и на 19% ($p < 0,05$) ниже, чем в контроле.

Таким образом, действие пилинга с ретиноевой кислотой на кожу вызывает резкое повышение клеточной пролиферации в эпидермисе более 14 дней и отчасти в дерме с соответствующим снижением процессов дифференцировки, и активацией процессов перестройки базальной мембраны. Эти данные согласуются с показателями эритемы и влагосодержания рогового слоя эпидермиса, могут влиять на уровень меланина, динамику показателей эластичности и характер салоотделения. Действие пилинга с ретиноевой кислотой носит более выраженный по сравнению с ретинолом характер, направленный на восстановление/обновление кожи.

После пилинга с Р через 7 дней количество пролиферирующих клеток (Ki67) в эпидермисе увеличилось на 42% ($p > 0,05$) и практически восстановилось на 14-й ($p > 0,05$) день. В дерме на 7-й и на 14-й день количество пролиферирующих клеток снижалось на 40% ($p > 0,05$) и на 97% ($p > 0,05$). Показатели антиапоптоза в эпидермисе снижались на 16% ($p > 0,05$) к 14-му дню, в дерме этот показатель варьировал в пределах 7-16%. По экспрессии показателя EGFR значимых изменений также не выявлено. После пилинга с Р показатель Col IV на 7 и на 14 дни соответствовал значению в контроле. Действие пилинга с ретинолом на кожу заключалось в усилении клеточной пролиферации в эпидермисе в пределах 14 дней. Эти данные не противоречат его отбеливающим

свойствам, низкому раздражающему действию, показателям влагосодержания рогового слоя и салоотделения, а также эластомерии.

ВЫВОДЫ

1. Возрастные изменения кожи у пациенток 46-60 лет (группа Б) по сравнению с пациентками 30-45 лет (группа А) отличаются по отдельным зонам исследования кожи значимым снижением степени эритемы на 16-26%, рН на 6-9%, упругости (R2) на 5-15%, повышении «эффекта утомления» (R4) на 43-49% и вязкости (R6) на 16-20%, ухудшении на 10% суммарной упругости (F0) кожи.

2. Пилинги с ретиноидами влияют на клинические характеристики кожи. После химического пилинга с ретиноевой кислотой показатель выраженности морщин по шкале Мерц в группе 30-45 лет уменьшился на 14% (субъективно общий внешний вид улучшился в 1,7 раза), в группе 46-60 лет – на 6% (общий внешний вид улучшился в 1,4 раза). После химического пилинга с ретинолом индекс дисхромии МАСИ в группе 30-45 лет снизился на 12% (общий внешний вид улучшился в 1,3 раза), в группе 46-60 показатель шкалы Мерц уменьшился на 10%, индекс МАСИ – на 24% (общий внешний вид улучшился в 1,5 раза).

3. Химический пилинг с ретиноевой кислотой на 28-й день в группе А значительно повышает влагосодержание рогового слоя на 10% (шея), упругость (R2) на 16% (лоб) и растяжимость кожи (R8) на 28% (лоб); в группе Б значительно повышает степень эритемы на 6% (угол глаза) и влагосодержание на 5-12% (лоб, угол глаза, щека), ухудшает суммарную упругость (F0) на 9% (шея).

4. Химический пилинг с ретинолом в группе А значительно снижает степень пигментации на 10% (шея), салоотделение на 41% (лоб, шея), повышает показатели рН на 5% (щека), улучшает показатели эластичности (R0, R2, R4, R6, R8, F0 и F1) на 14 и 28-й дни на 8-19% в 16 исследуемых зонах; в группе Б значительно снижает степень пигментации на 6-8% (лоб, щека), повышает выраженность эритемы на 9% (лоб), рН на 3% (лоб), улучшает показатели эластичности (R0, R4, R6, R8, F0, F1) на 14 и 28-й дни на 10-30% в 31 исследуемой зоне.

5. Химический пилинг с ретиноевой кислотой через 7 и 14 дней значительно повышает количество пролиферирующих клеток (Ki67) в эпидермисе на 262% и на 220% соответственно, снижает экспрессию Col IV базальной мембраны через 7

дней на 11% и через 14 дней на 19%. После химического пилинга с ретинолом через 7 дней экспрессия Ki67 повышается в эпидермисе на 42%.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Химический пилинг с ретинолом рекомендуется назначать пациентам всех возрастных групп при наличии гиперпигментации и повышенного салоотделения, а также при снижении эластичности кожи. Химический пилинг с ретиноевой кислотой рекомендуется назначать пациентам старшей возрастной группы при наличии гиперкератоза и гиперпигментации.

2. При лечении пациентов химическим пилингом с ретиноевой кислотой целесообразно оценивать динамику выраженности эритемы, влагосодержания кожи. При лечении пациентов химическим пилингом с ретинолом целесообразно оценивать динамику степени пигментации, салоотделения и эластичности кожи.

3. После проведения пилинга с ретиноидами для уменьшения явлений сухости, стянутости кожи в течение двух недель в домашних условиях следует использовать кремы с высокой фракцией липидов.

4. Необходимо использовать солнцезащитные средства после химического пилинга с ретинолом в течение месяца, после химического пилинга с ретиноевой кислотой после стихания эритемы более продолжительный период.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Наряду с иммуногистохимическими показателями клеток Ki67 и Col IV целесообразно изучить влияние пилинга с ретиноидами показатели MMP-2, MMP-9, Procollagen 1.

2. Изучить отдаленные результаты применения пилинга с ретиноевой кислотой, а также ХП с Р и ХП с РК в комплексной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РК – ретиноевая кислота

Р – ретинол

ХП – химический пилинг

ед. – единицы

у.е. – условные единицы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аврам, М.Р. Атлас косметической дерматологии / М.Р. Аврам, С. Цзао, З. Танноус, М.М. Аврам ; пер. с англ. под ред. проф. Н.Н. Потекаева. – СПб. : Диалект; М. : БИНОМ, 2013. – 296 с.
2. Аравийская, Е.Р. Фотостарение / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Руководство по дерматологии / под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. – СПб. : Фолиант, 2008. – С. 261–264.
3. Баррет-Хилл, Ф. Косметическая химия для косметологов и дерматологов / Ф. Баррет-Хилл. – М. : Косметика и медицина, 2017. – 232 с.
4. Бауманн, Л. Фотостарение / Л. Бауманн // Косметическая дерматология. Принципы и практика / Лесли Бауманн ; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. Н.Н. Потекаева. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – С. 79–93.
5. Белоусова, Т.А. Гистоструктурные проявления дерматотропной активности ретиноевой мази / Т.А. Белоусова, В.И. Альбанова, С.А. Жучков, Л.Н. Сазыкина, В.И. Ноздрин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 2. – С. 61–66.
6. Борхунова, Е.Н. Микроскопические изменения кожи при старении / Е.Н. Борхунова, А.В. Таганов // Новая косметология. Возрастная и гендерная косметология / под общ. ред. Е.И. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2017. – С. 74–102.
7. Бош, Р. Механизмы фотостарения и фотоканцерогенеза, а также стратегии защиты на основе фотохимических соединений / Р. Бош, Н. Филиппс, Х. Суарес-Перес, А. Хуарранц, А. Девмурари, Д. Чаленсук-Хаосаат, С. Гонзалес // Косметика и медицина. – 2016. – №4. – С. 36–47.
8. Бутов, Ю.С. Практическая косметология : руководство / Ю.С. Бутов, С.Н. Ахтямов, И.К. Жукова [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – 400 с.
9. Бычкова Н.Ю. Опыт лечения поствоспалительных гипермеланозов. // Метаморфозы. – 2018. – № 21. – С. 32–36.

10. Ведамутри, М. Мезотерапия в эстетической медицине / М. Ведамутри // Эстетическая коррекция лица : практическое руководство / под ред. М.А. Шиффмана, А. Ди Джузеппе ; пер с англ под общей ред. Я.А. Юцковской. – М. : Практическая медицина, 2016. – С. 95–110.
11. Воробьев, А.А. Косметологическая анатомия лица / А.А. Воробьев, Н.А. Чигрова, И.О. Пылаева, Е.А. Баринаова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2017. – 279 с.
12. Вулф, К. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник : второе русское издание : пер. с англ. / К. Вулф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд. – М. : Практика, 2007. – С. 318–327.
13. Гейр, Г.С. Омоложение кожи вокруг глаз с использованием косметических наполнителей и инъекций жира / Г.С. Гейр, Д.Р. Джордан, В.Дж. Лифам // Инъекции ботулотоксина и филлеров в клинической косметологии / Вильям Дж. Лифам, Джилл С. Меличер ; пер. с англ. под ред. Т.Б. Косцовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 129–167.
14. Гриценко, Д.А. Транскрипционный фактор p53 и старение кожи / Д.А. Гриценко, О.А. Орлова, Н.С. Линькова, В.Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 1. – С. 10–16.
15. Губанова, Е.И. Дермальные филлеры и волюметрическая коррекция / Е.И. Губанова, Е.И. Эрнандес, М.Х. Колиева // Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии : 2-е издание / под общ. ред. Е.И. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2018. – С. 86–154.
16. Губанова, Е.И. Эстетическая ботулинотерапия / Е.И. Губанова, А.А. Шарова, О.Р. Орлова, Е.И. Эрнандес // Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии : 2-е издание / под общ. ред. Е.И. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2018. – С. 22–84.
17. Жукова, И.К. Старение кожи и мягких тканей лица / И.К. Жукова // Практическая косметология : руководство / Ю.С. Бутов, С.Н. Ахтямов, И.К. Жукова, В.Ю. Васенова [и др.] ; под ред. проф. Ю.С. Бутова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – С. 50–64.

18. Заттлер, Г. Ботулотоксин в эстетической медицине. Атлас / Г. Заттлер, Б. Зоммер ; пер. с нем. под ред. Я.А. Юцковской. – М. : Практическая медицина, 2012. – 148 с.
19. Заттлер, Г. Филлеры в эстетической медицине. Атлас / Г. Заттлер, Б. Зоммер ; пер. с нем. под ред. Я.А. Юцковской. – М. : Практическая медицина, 2012. – 188 с.
20. Зорина, А.И. Старение кожи, опосредованное фибробластами. Возможности терапевтической коррекции / А.И. Зорина, Р.В. Деев, В.Л. Зорин, В.Р. Черкасов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – №5. – С. 43.
21. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер с англ. / под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 488–490.
22. Инъекционные методы в косметологии / под ред. Б. Ашера; пер. с англ. – М. : МЕДпресс-информ, 2014.
23. Калиниченко С.Ю. Мудрое старение – технологии управления возрастом // Сборник статей Научно-практического общества врачей косметологов Санкт-Петербурга. Выпуск №15. – 2014. – С. 43–52.
24. Кольгуненко, И.И. Основы геронтокосметологии / И.И. Кольгуненко. – М. : Медицина, 1974. – 233 с.
25. Кольман, Я. Наглядная биохимия : 2-е изд. : пер. с нем./ Я. Кольман, К.-Г. Рём. – М. : Мир, 2004. – 469 с.
26. Королькова, Т.Н. Изучение возрастных особенностей эластичности кожи лба и шеи / Т.Н. Королькова, С.Е. Гома, Н.В. Калмыкова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т.16, № 3. – С. 110-116.
27. Кругликов, И. Сверхвысокочастотный ультразвук: новая технология для косметологии и дерматологии / И. Кругликов // Косметика и медицина. – 2016. – №4. – С. 78–82.

28. Кругликов, И. Старение кожи как механический феномен: основные «слабые звенья» стареющей кожи / И. Кругликов // Эстетическая медицина. – 2018. – Т. XVII, №4. – С. 392–399.

29. Круглова, Л.С. Эффективность различных схем применения изотретиноина в терапии больных акне / Л.С. Круглова, А.М. Талыбова, М.М. Глузмина // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – №1. – С. 64–71.

30. Кряжева, С.С. Фотостарение кожи (клиника, диагностика, лечение): методические рекомендации для врачей / С.С. Кряжева, Е.С. Снарская. – М. : ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», 2010.

31. Кунгер, Н. Химический пилинг / Н. Кунгер // Эстетическая коррекция лица : практическое руководство / под ред. М.А. Шиффмана, А. Ди Джузеппе ; пер с англ. под общей ред. Я.А. Юцковской. – М. : Практическая медицина, 2016. – С. 41–64.

32. Лазеро- и светолечение. Т. 2 / под ред. Дейвида Дж. Голдберга ; пер. с англ. под общ. ред. В.А. Виссарионова. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 152 с.

33. Лифам, В. Дж. Инъекции ботулотоксина и филлеров в клинической косметологии / Вильям Дж. Лифам, Джилл С. Меличер ; пер. с англ. под ред. Т.Б. Косцовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.

34. Марголина, А. Новая косметология. Косметические средства / А. Марголина, Е. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2015. – 580 с.

35. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М. : Медлит, 2006. – С. 378–380.

36. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. : пер. с англ. – Т. 1 : Основы биохимии. Строение и катализ / Д. Нельсон, М. Кокс. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – С. 511–512.

37. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. : пер. с англ. Т.3 : Пути передачи информации/ Д. Нельсон, М. Кокс.– М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – С. 266–267.

38. Обаджи, З.Э. Искусство оздоровления кожи: восстановление и омоложение. Научные основы клинической практики / Зейн Э. Обаджи ; пер. с

англ. А.А. Полянской, О.В. Стафиновой. – М. : Практическая медицина, 2016. – 300 с.

39. Общая физиотерапия : учебник : изд-е 2-е, перераб. доп. / под ред Г.Н. Пономаренко. – СПб. : ВМедА, 2008. – 288 с.

40. Омеляненко, Н.П. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / Н.П. Омеляненко, Л.И. Слуцкий / под ред. С.П. Миронова. – М. : Известия, 2009. – Т. 1. – 379 с.

41. Парсагашвили Е.З. Биоревитализация / Е.З. Парсагашвили, Е.И. Эрнандес // Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии : 2-е изд. / под общ. ред. Е.И. Эрнандес.– М. : Косметика и медицина, 2018. – С. 306–379.

42. Пономаренко, Г.Н. Высокоинтенсивные лазерные технологии в дерматокосметологии / Г.Н. Пономаренко, Л.Б. Спокойный, С.В. Ключарева. – СПб. : Санкт-Петербург XXI век, 2012. – 208 с.

43. Потекаев, Н.Н. Лазер в дерматологии и косметологии / Н.Н. Потекаев, Л.С. Круглова. – М. : МДВ, 2012. – 225–274.

44. Прендергаст, П.М. Препараты для инъекционной пластики (филлеры) / П.М. Прендергаст // Эстетическая коррекция лица : практическое руководство / под ред. М.А. Шиффмана, А. Ди Джузеппе ; пер с англ под общей ред. Я.А. Юцковской. – М. : Практическая медицина, 2016. – С. 152–174.

45. Раскин, Б.И. Лазерная шлифовка лица в ультраимпульсном режиме / Б.И. Раскин // Эстетическая коррекция лица : практическое руководство / под ред. М.А. Шиффмана, А.Ди Джузеппе ; пер с англ под общей ред. Я.А. Юцковской. – М. : Практическая медицина, 2016. – С. 65–94.

46. Ретамакс, Т.М. Микроэмульсия с активным витамином А / Т.М. Ретамакс // Метаморфозы. – 2017. – № 17. – С. 38–39.

47. Рыжак, Г.А. Геронтокосметология : профилактика и коррекция возрастных изменений кожи / Г.А. Рыжак, Т.Н. Королькова, Е.В. Войтон ; под ред. В. Х. Хавинсона. – 2006. – 160 с.

48. Серрано, Г. Тройной ретиноловый космлекс, инкапсулированный в липосомы, - основа омолаживающей линии Reti Age / Г. Серрано // Косметика и медицина. – 2016. – № 4. – С. 102–103.
49. Справочник по лечебной косметике / под ред. д.м.н. проф. Б.Т. Глухенького. – Киев : Здоровья, 1989. – С. 93–102.
50. Стахурлова, В.В. Косметические средства Redermic R и Redermic C10 для профилактики и коррекции возрастных изменений кожи: клиническое наблюдение / В.В. Стахурлова // Косметика и медицина. – 2018. – № 1. – С. 067–70.
51. Терещенко, В.Н. Старение кожи: лечение и профилактика / В.Н. Терещенко, Н.Е. Карпылаева, М.В. Рябкова, Ц.Д. Раитина // Забайкальский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 43.
52. Троценко, Т.В. Neoretin Rejuvemax: комплексный anti-age уход и защита кожи с признаками фото- и хроностарения / Т.В. Троценко // Косметика и медицина. – 2018. – №2. – С. 15–20.
53. Фержтек, О. Косметика и дерматология : пер. с чешск. / О. Фержтек. – М. : Медицина, 1990. – С. 113–122.
54. Физиотерапия в дерматологии / Л.С. Круглова, К.В. Котенко, Н.Б. Коржачкина, С.Н. Турбовская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 304 с.
55. Филлипова, К.А. Коллагенотерапия / К.А. Филлипова // Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии : 2-е издание / под общей ред. Е.И. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2018. – С. 380–392.
56. Химический пилинг. Серия «Моя специальность – косметология» / под общей ред. Е.И. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2013. – 272 с.
57. Хэбиф, Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение : пер. с англ. / Томас П. Хэбиф ; под общ. ред. акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 2-е изд. – С. 368–391.
58. Целуйко, С.С. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении (Обзор литературы) / С.С. Целуйко, Е.А. Малюк, Л.С. Корнеева, Н.П. Красавина // Бюллетень ГБОУ ПО «Амурская

государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ. – 2016. – Вып. 60. – С. 113.

59. Шарова, А.А. Мезотерапия в программах оздоровления и омоложения кожи / А.А. Шарова // Новая косметология. Инъекционные методы в косметологии / под общей ред. Е.И. Эрнандес. – 2-е издание. – М. : Косметика и медицина, 2018. – С. 228–305.

60. Шарова, А.А. Решение основных задач эстетической медицины методами аппаратной косметологии и физиотерапии / А.А. Шарова, И.Ю. Брагина // Новая косметология. Аппаратная косметология и физиотерапия / А.И. Деев, А.А. Шарова, И.Ю. Брагина ; под общей ред. Е.И. Эрнандес. – М. : Косметика и медицина, 2014. – С. 412–463.

61. Шептий, О.В. Принципы лазерной коррекции возрастных изменений кожи и фотостарения / О.В. Шептий // Практическая косметология : руководство / Ю.С. Бутов, С.Н. Ахтямов, И.К. Жукова [и др.] ; под ред. проф. Ю.С. Бутова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – С. 50–64.

62. Эрнандес, Е.И. Новая косметология. Основы современной косметологии / Е.И. Эрнандес, А.А. Марголина. – М. : Косметика и медицина, 2012. – 600 с.

63. Эрнандес, Е.И. Современные пилинги: химический пилинг, лазерная шлифовка, механическая дермабразия, плазменная шлифовка : 2-е изд., доп. / Е.И. Эрнандес, И.В. Пономарев, С.В. Ключарева. – М. : Косметика и медицина, 2011. – 160 с.

64. Эстетические недостатки кожи. Коррекция методом дермабразии / под ред. д.м.н. проф. В.А. Виссарионова. – М. : Бином, 2009. – 184 с.

65. Adikesavan, A. K. Activation of p53 transcriptional activity by SMRT: a histone deacetylase 3-independent function of a transcriptional corepressor / A.K. Adikesavan, S. Karmakar, P. Pardo [et al.] // Molecular and Cellular Biology. – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 1246–1261.

66. Afaq, F. Oral feeding of pomegranate fruit extract inhibits early biomarkers of UVB radiation-induced carcinogenesis in SKH-i hairless mouse epidermis / F. Afaq,

N. Khan, D.N. Syed, H. Mukhtar // *Photochemistry and Photobiology*. – 2010. – Vol. 56. – P. 1318–1326.

67. Agnez-Lima, L.F. DNA damage by singlet oxygen and cellular protective mechanisms / L.F. Agnez-Lima, J.T. Melo, A.E. Silva [et al.] // *Mutation Research*. – 2012. – Vol. 751, № 1. – P. 15–28.

68. Ajlia, S.A. Efficacy of papain-based wound cleanser in promoting wound regeneration / S.A. Ajlia, F.A. Majid, A. Suvik, M.A. Effendy, H.S. Nouri // *Pakistan Journal of Biological Sciences*. – 2010. – Vol. 13(12). – P. 596–603.

69. Akase, T. Aging-like skin changes induced by ultraviolet irradiation in an animal model of metabolic syndrome / T. Akase, T. Nagase, L. Huang et al. // *Biological Research For Nursing*. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 180–187.

70. Alexiades-Armenakas, M.R. The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing / M.R. Alexiades-Armenakas, J.S. Dover, K.A. Arndt // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 58. – P. 719–737 [quiz 738-740].

71. Ashley, B.W. P53 in the DNA-Damage-Repair Process / B.W. Ashley, B. Schumacher // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 1–16.

72. Aubert, J. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- agonist trifarotene/ J. Aubert, D. Piwnica, B. Bertino [et al.] // *British Journal Of Dermatology*. – 2018. – Vol. 179, № 2. – P. 442–456.

73. Ayer, J. A photonumeric scale for the assessment of atrophic facial photodamage / J. Ayer, A. Ahmed, E. Duncan-Parry [et al.] // *British Journal Of Dermatology*. – 2018. – Vol. 178 Выпуск:(5). – P. 1190–1195.

74. Bagatin, E. Comparable efficacy of adapalene 0.3% gel and tretinoin 0.05% cream as treatment for cutaneous photoaging / E. Bagatin, H. S. Goncalves, M. Sato [et al.] // *European Journal Of Dermatology*. – 2018. – Vol. 28(3). – P. 343–350.

75. Balmer, J.E. Gene expression regulation by retinoic acid / J.E. Balmer, R. Blomhoff. // *Journal of Lipid Research*. – 2002. – Vol. 43(11). – P. 1773–1808.

76. Bailly, J. In vitro metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid / J. Bailly, M. Crettaz, M.H. Schiffers, J.P. Marty // *Experimental Dermatology*. – 1998. – Vol. 7(1). – P. 27–34.

77. Birch-Machin, M.A. How mitochondria record the effects of UV exposure and oxidative stress using human skin as a model tissue / M.A. Birch-Machin, H. Swalwell // *Mutagenesis*. – 2010. – Vol. 25. – P. 101–107.

78. Bogle, M.A. Plasma skin regeneration technology / M.A. Bogle, K.A. Arndt, J.S. Dover // *Journal of drugs in dermatology*. – 2007. – Vol. 6(11). – P. 1110–1112.

79. Boza, O. Elastosis in Actinic Cheilitis. Literature Review / O. Boza, V. Yadira, I. G. Rojas // *ODOVTOS – International Journal of Dental Sciences*. – 2018. – Vol. 20(2). – P. 51–60.

80. Brash, D.E. Cancer. Preprocancer / D.E. Brash // *Science*. – 2015. – Vol. 348, № 6237. – P. 867–868.

81. Bregegere, F. Cellular senescence in human keratinocytes: unchanged proteolytic capacity and increased protein load / F. Bregegere, Y. Soroka, J. Bismuth [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2003. – Vol. 38, №6. – P. 619–629.

82. Buller, D.B. Compliance with sunscreen advice in a survey of adults engaged in outdoor winter recreation at high-elevation ski areas // D.B. Buller, P.A. Andersen, B.J. Walkosz, [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2012. – Vol. 66(1). – P. 63–70.

83. Callaghan, T.M. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin / T.M. Callaghan, K.P. Wilhelm // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2008. – Vol. 30. – P. 323–332.

84. Campo-Paysaa, F. Retinoic acid signaling in development: tissue-specific functions and evolutionary origins / F. Campo-Paysaa, F. Marletaz, V. Laudet, M. Schubert // *Genesis*. – 2008. – Vol. 46(11). – P. 640–656.

85. Charles-de-Sa, L. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells / L. Charles-de-Sa, N.F. Gontyo-de-Amorim, C.M. Tokiya, [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2015. – Vol. 135(4). – P. 999–1009.

86. Charles-de-Sa, L. Effect of use of platelet-rich plasma (PRP) in skin with intrinsic aging process / L. Charles-de-Sa, N.F. Gontyo-de-Amorim, C.M. Tokiya, [et al.] // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2018. – Vol. 38(3). – P. 321–328.

87. Charoenchon, N. Differential reorganisation of cutaneous elastic fibres: a comparison of the in vivo effects of broadband ultraviolet B versus solar simulated radiation / N. Charoenchon, L. E. Rhodes, S. M. Pilkington, M.D. Farrar, R.E.B. Watson // *PHOTOCHEMICAL & PHOTOBIOLOGICAL SCIENCES*. – 2018. – Vol. 17(7). – P. 889–895

88. Chen, V.L. Immunochemistry of elastotic material in sun-damaged skin / V.L. Chen, R. Fleischmajer, E. Schwartz, M. Palaia, R. Timpl // *Journal of Investigative Dermatology*. – 1986. – Vol. 87(3). – P. 334–337.

89. Chen, L. Overview of the structure-based non-genomic effects of the nuclear receptor RXR alpha / L. Chen, L. Wu, L. Zhu [et al.] // *Cellular & Molecular Biology Letters*. – 2018. – Vol. 23. – P. 36.

90. Chiang, H.C. Isotretinoin for high-grade or refractory epidermal growth factor receptor inhibitor-related acneiform papulopustular eruptions / H.C. Chiang // *American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 69, № 4. – P. 657–658.

91. Ciarletta, P. Papillary networks in the dermalepidermal Junction of skin: a biomechanical model / P. Ciarletta, M.B. Amor // *Mechanics Research Communications*. – 2012. – Vol. 42. – P. 68–76.

92. Clark, E. Superficial and medium-depth chemical peels / E. Clark, L. Scerri // *Clinics in Dermatology*. – 2008. – Vol. 26(2). – P. 209–218.

93. Coleman, K.M. Complications of chemical peeling / K.M. Coleman, W.P. Coleman // *Chemical peels: procedures in cosmetic dermatology* / M.G. Rubin (ed.). – Philadelphia : Elsevier Inc, 2006. – P. 171–183.

94. De Galvez M.V. Antioxidantes en fotoproteccion, realmente funcionan? / M.V. De Galvez // *Actas Dermo-Sifiliográficas 2010*. – Vol. 101. – P. 197–200.

95. De Graaf, Y.G. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin / Y.G. De Graaf, S. Euvrard, O.N. Bouwes Bavinck // *Dermatologic Surgery*. – 2004. – Vol. 304. – P. 656–661.

96. Demerjian M. Acute modulations in permeability barrier function regulate epidermal cornification: role of caspase-14 and the protease-activated receptor type 2 / M. Demerjian, J.P. Hachem, E. Tschachler [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2008. – Vol. 172. – P. 86–97.

97. Denton, A.B. Review of Collagen Fillers / A.B. Denton, N. Shoman // *Office-Based Cosmetic Procedures and Techniques* / edited by Sorin Eremia. – Cambridge University Press, 2010. – P. 59–64.

98. Ditre, M. Exfoliants, moisturizers and more: AHA's, BHA's and PHA's / M. Ditre // *Cosmeceuticals* : 2nd ed. / Zoe Diana Draelos, editor. – Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc., 2009 – Vol. 2009. – P. 111–119.

99. Dreno, B. Expert Opinion: Efficacy of superficial chemical peels in active acne management – what can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations / B. Dreno, T.C. Fischer, E. Perosino, F. Poli, M.S. Viera, M.I. Rendon, D.S. Berson, J.L. Cohen, W.E. Roberts, I. Starker, B. Wang. – *European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011. – Vol.25, №6. – P. 695-704.

100. Dreno, B. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne / B. Dreno, D. Thiboutot // *American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 78, № 2. – P. S1-S23.

101. Duffy, D.M. Avoiding complications with chemical peels / D.M. Duffy // *Chemical peels: procedures in cosmetic dermatology* / M.G. Rubin (ed.). – Philadelphia : Elsevier Inc., 2006. – P. 137–170.

102. Duman, J.G. Emerging Roles of BAI Adhesion-GPCRs in Synapse Development and Plasticity / J.G. Duman, Y.K. Tu, K.F. Tolias // *Neural Plasticity*. – 2016. – Vol. 2016, № 17. – P. 1–9.

103. Elsaie, M.L. Evaluation of plasma skin regeneration technology for cutaneous remodeling / M.L. Elsaie, J.N. Kammer // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008. – Vol. 7. – P. 309–311.

104. Emanuele, E. Anti-inflammatory effects of topical preparation containing nicotinamide, retinol, and 7-dehydrocholesterol in patients with acne: A gene

expression study / E. Emanuele, M. Bertona, K. Altabas [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2012. – Vol. 5. – P. 33–37.

105. Emami, S. Interplay between p53-family, their regulators, and PARPs in DNA repair / S. Emami // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 98–104.

106. Fabbrocini, G. Evaluation of efficacy and safety of the combined use of two topic retinoids to treat mild / moderate acne / G. Fabbrocini, S. Cacciapuoti // *European journal Acne*. – 2011. – Vol. 2. – P. 41–42.

107. Farberg, A.S. Dermatologists' perceptions, recommendations, and use of sunscreen / A.S. Farberg, A.M. Glazer, A.C. Rigel, R. White, D.S. Rigel // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 153(1). – P. 99–101.

108. Farooq, U. Comparative efficacy of two anti-aging products containing retinyl palmitate in healthy human volunteers/ U. Farooq, T. Mahmood, Y. Shahzad [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2018. – Vol. 17(3). – P.454–460.

109. Farris, P.K. The mechanism of action of the topical retinoids for the treatment of nonmalignant photodamage / P.K. Farris, M.I. Rendon // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2010. – Vol. 23(1). – P. 108–119.

110. Fincher, E.F. Overview of CO2 and Er:YAG Lasers and Plasma Devices / E.F. Fincher, S. Eremia // *Office-Based Cosmetic Procedures and Techniques* / Edited by Sorin Eremia. – Cambridge University Press, 2010. – P. 203–211.

111. Finzel, A. Hyper-activation of ATM upon DNA-PKcs inhibition modulates p53 dynamics and cell fate in response to DNA damage / A. Finzel, A. Grybowski, J. Strasen [et al.] // *Molecular Biology of the Cell*. – 2016. – Vol. 27, № 15. – P. 1–18.

112. Fischer, T.C. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009 / T.C. Fischer, E. Perosino, F. Poli, M.S. Viera, B. Dreno // *European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 281–292.

113. Fisher, G.J. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism / G.J. Fisher, S.C. Datta, H.S. Talwar [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 379. – P. 335–339.

114. Fisher, G.J. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light / G.J. Fisher, Z.Q. Wang, S.C. Datta [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 337. – P. 1419.
115. Flament, F. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin / F. Flament, R. Bazin, S. Laquieze, V. Rubert, E. Simonpietri, B. Plot // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2013. – Vol. 6. – P. 221–232.
116. Foster, K.W. Advances in plasma skin regeneration / K.W. Foster, R.L. May, E.F. Fincher // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2008. – Vol. 7(3). – P. 169–179.
117. Ganceviciene, R. Skin anti-aging strategies / R. Ganceviciene, A.I. Liakou, A. Theodoridis [et al.] // *Dermato-Endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 308–319.
118. Garg, V.K. Glycolic acid peels versus salicylic-mandelic acid peels in active acne vulgaris and post-acne scarring and hyperpigmentation: a comparative study / V.K. Garg, S. Sinha, R. Sarkar // *Dermatologic Surgery*. – 2009. – Vol. 35(1). – P. 59–65.
119. Gericke, J. Regulation of retinoid-mediated signaling involved in skin homeostasis by RAR and RXR agonists/antagonists in mouse skin / J. Gericke, J. Ittensohn, J. Mihaly [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(4). – P. e62643.
120. Ghersetich, I. Pyruvic acid peels for the treatment of photoaging / I. Ghersetich, B. Brazzini, C. Cotellessa, T. Manunta, T. Lotti // *Dermatologic Surgery*. – 2004. – Vol. 30(1). – P. 32–36.
121. Glogau, R.G. Chemical peeling and aging skin / R.G. Glogau // *Journal of Geriatric Dermatology*. – 1994. – Vol. 2(1). – P. 30–35.
122. Gniadecki, R. Role of mitochondria in ultraviolet-induced oxidative stress / R. Gniadecki, T. Thorn, J. Vicanova, A. Petersen, H.C. Wulf // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2000. – Vol. 50. – P. 216–222.
123. Gonzalez, S. Fernblock, a nutraceutical with photoprotective properties and potential preventive agent for skin photoaging and photoinduced skin cancers / S. Gonzalez, Y. Gilaberte, N. Philips, A. Juarranz // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2011. – Vol. 72. – P. 8466–8475.

124. Gorrini, C. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy / C. Gorrini, I.S. Harris, T.W. Mak // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2013. – Vol. 72. – P. 931–947.
125. Green, B.A. PHAs and bionic acids: next generation of hydroxyl acids / B.A. Green, E. Briden // *Cosmeceuticals*. 2nd ed. / Zoe Diana Draelos, editor. – Amsterdam, The Netherlands : Elsevier Inc. – Vol. 2009. – P. 209–215.
126. Green, B.A. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids / B.A. Green, R.J. Yu, E.J. van Scott // *Clinics in Dermatology*. – 2009. – Vol. 27(5). – P. 495–501.
127. Grimes, P.E. Chemical peels in dark skin / P.E. Grimes // *Color Atlas of chemical peels* / eds.: A. Tosti, E. Grimes P., M. Pia De Padova. – Heidelberg : Springer-Verlag, 2006. – P. 139–148.
128. Gutzmer, R. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician / R. Gutzmer, J.C. Becker, A. Enk [et al.] // *Journal Deutsche Dermatologische Gesellschaft*. – 2011. – Vol. 9. – P. 195–203.
129. Hachem, J.-P. Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxy acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes / J.-P. Hachem, T. Roelandt, N. Schürer [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol. 130(2). – P. 500–510.
130. Han, K.-H. Alteration of the TGF- β /SMAD pathway in intrinsically and UV-induced skin aging / K.-H. Han [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2005. – Vol. 126. – P. 560.
131. Hasty, P. P53 as an intervention target for cancer and aging / P. Hasty, B.A. Christy // *Pathobiology of aging & age related diseases*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–11.
132. Helton, E.S. P53 modulation of the DNA damage response / E.S. Helton, X. Chen // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2007. – Vol. 100, No 4. – P. 883–896.
133. Hendi, A. Melanocytes in nonlesional sun-exposed skin: a multicenter comparative study / A. Hendi, D.A. Wada, M.A. Jacobs [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – Vol. 65, No 6. – P. 1186–1193.

134. Herzog, S.M. Sun protection factor communication of sunscreen effectiveness: a web-based study of perception of effectiveness by dermatologists / S.M. Herzog, H.W. Lim, M.S. Williams, I.D. de Maddalena, U. Osterwalder, C. Surber // *JAMA Dermatology*. – 2017. – Vol. 153(3). – P. 348–350.

135. Holick, M.F. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: How much sunlight do we need? / M.F. Holick // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2008. – Vol. 624. – P. 1–15.

136. Holmstrom, K.M. Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration / K.M. Holmstrom, L. Baird, Y. Zhang, I. Hargreaves, A. Chalasani, J.M. Land, L. Stanyer, M. Yamamoto, A.T. Dinkova-Kostova, A.Y. Abramov // *Biology Open*. – 2013. – Vol. 2. – P. 761–770.

137. Horikoshi, T. Effects of glycolic acid on desquamation-regulating proteinases in human stratum corneum / T. Horikoshi, M. Matsumoto, A. Usuki, [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2005. – Vol. 14. – P. 34–40.

138. Huang, Z. Role of Vitamin A in the Immune System/ Z. Huang, Y. Liu, G. Qi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2018 – Vol. 7, № 9. – P. 258.

139. Hubbard, B.A. Reversal of skin aging with topical retinoids / B.A. Hubbard, J.G. Unger, R.J. Rohrich // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2014. – Vol. 133(4). – P. 481e-490e.

140. Igawa, S. Tight junctions in the stratum corneum explain spatial differences in corneodesmosome degradation / S. Igawa, M. Kishibe, M. Murakami, M. Honma, H. Takahashi, H. Iizuka, A. Ishida-Yamamoto // *Experimental Dermatology*. – 2011 Jan. – Vol. 20(1). – P. 53–57.

141. Inoue, D. Disruption of Retinoic Acid Receptor Signaling by Environmental Pollutants / D. Inoue, K. Sei // *Journal of Health Science*. – 2010. – Vol. 56(3). – P. 221–230.

142. Iskakova, M. Nuclear and extranuclear effects of vitamin A / M. Iskakova, M. Karbyshev, A. Piskunov, C. Rochette-Egly // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2015. – Vol. 93(12). – P. 1065–1075.

143. Jdid, R. Validation of digital photographic reference scales for evaluating facial aging signs/ R. Jdid, J. Latreille, F. Soppelsa et al. // *Skin Research And Technology*. – 2018. – Vol. 24 (2). – P. 196–202.
144. Kadhim, K.A. Treatment of periorbital wrinkles by repeated medium-depth chemical peels in dark-skinned individuals / K.A. Kadhim, M. Al-Waiz // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2005. – Vol. 4(1). – P. 18–22.
145. Kalil, C.L. Use of oral isotretinoin in photoaging therapy / C.L. Kalil, F.Z. Fachinello, F.M. Lamb, L.N. Comunello // *SKINmed*. – 2008. – Vol. 7. – P. 10–14.
146. Kessler, E. Comparison of alpha- and beta-hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris / E. Kessler, K. Flanagan, C. Chia, C. Rogers, D.A. Glaser // *Dermatologic Surger.* – 2008. – Vol. 34(1). – P. 45–50; discussion 51.
147. Khunger, N. Complication / N. Khunger // *Step by step chemical peels* / N. Khunger (ed). – 1st edn. – New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 2009. – P. 280–298.
148. Kim, J.A. Antiphotaging effect of chitooligosaccharides on human dermal fibroblasts / J.A. Kim, B.N. Ahn, C.S. Kong [et al.] // *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*. – 2012. – Vol. 28(6). P. 299–306.
149. Kim, J. P53 induces skin aging by depleting Blimp1+ sebaceous gland cells / J. Kim, M. Nakasaki, D. Todorova // *Cell Death and Disease*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 1–10.
150. Kimball, A.B. Age-induced and photoinduced changes in gene expression profiles in facial skin of Caucasian females across 6 decades of age / A.B. Kimball, M.B. Alora-Palli, M. Tamura [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 78, №1. – P 29–30.
151. Kircik, L.H. Histologic improvement in photodamage after 12 months of treatment with tretinoin emollient cream (0,02%) / L.H. Kircik // *Journal of drugs in dermatology*. – 2012. – Vol. 11, № 9. – P. 1036–1040.

152. Kishibe, M. Kallikrein 8 is involved in skin desquamation in cooperation with other kallikreins / M. Kishibe, Y. Bando, R. Terayama [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282. – P. 5834–5841.
153. Kligman, D. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging / D. Kligman, A.M. Kligman // *Dermatologic Surgery*. – 1998. – Vol. 24(3). – P. 325–328.
154. Kligman, A.M. Topical tretinoin for photoaged skin / A.M. Kligman, G.L. Grove, R. Hirose, J.J. Leyden // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1986 Oct. – Vol. 15(4 Pt 2). – P. 836–859.
155. Kohl, E. Skin ageing / E. Kohl, J. Steinbauer, M. Landthaler, R.-M. Szeimies // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2011. – Vol. 25(8). – P. 873–884.
156. Komhauser, A. The effects of topically applied glycolic acid and salicylic acid on ultraviolet radiation-induced erythema, DNA damage and sunburn cell formation in human skin / A. Komhauser, R.R. Wei, Y. Yamaguchi [et al.] // *Journal of Dermatological Science*. – 2009. – Vol. 55(1). – P. 10–17.
157. Kruglikov, I.L. Dermale Adipozyten in Dermatologie und Ästhetischer Medizin: Fakten und Hypothesen / I.L. Kruglikov // *Kosmetische medizin*. – 2016. – Vol. 37. – P. 52–59.
158. Kruglikov, I.L. Hautalterung: Der König ist tot, es lebe der König? / I.L. Kruglikov // *Kosmetische medizin*. – 2017. – Vol. 38. – P. 16–24.
159. Kruglikov, I.L. Dual treatment strategy by venous ulcers: Pilot study to dual-frequency ultrasound application / I. Kruglikov, E. Kruglikova // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. – 2011. – Vol. 1. – P. 157–163.
160. Kruglikov, I.L. General theory of the skin reinforcement / I.L. Kruglikov, P.E. Scherer // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(8). – P. e0182865.
161. Kruglikov, I.L. Skin aging as a mechanical phenomenon: The main weak links / I.L. Kruglikov, P.E. Scherer // *Journal of Nutrition, Health and Aging*. – 2018. – Vol. 4. – P. 291–307.
162. Kruglikov, I.L. The facial adipose tissue: A revision. / I.L. Kruglikov, O. Trujillo, Q. Kristen [et al.] // *Facial Plastic Surgery*. – 2016. – Vol. 32. – P. 671–682.

163. Krutmann, J. Photoaging of Skin / J. Krutmann, B.A.Gilchrest // Skin Aging / editors B.A. Gilchrest, J. Krutmann. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006. – P. 33–43.
164. Kuwazuru, O. Skin wrinkling morphology changes suddenly in the early 30s / O. Kuwazuru, K. Miyamoto, N. Yoshikawa [et al.] // Skin Research and Technology. – 2012. – Vol. 18. – P. 495–503.
165. Kuznetsov, S. Enumeration of the colony-forming units-fibroblast from mouse and human bone marrow in normal and pathological conditions / S. Kuznetsov, M. Mankani, P. Bianco, P. Robey // Stem Cell Research. – 2009. – Vol. 2. – P. 83–94.
166. Kwon, H.S. Efficacy and safety of retinaldehyde 0.1% and 0.05% creams used to treat photoaged skin: A randomized double-blind controlled trial / H.S. Kwon, J.H. Lee, G.M. Kim [et al.] // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 471–476.
167. Landau, M. Chemical peels / M. Landau // Clinics in Dermatology. – 2008. – Vol. 26(2). – P. 200–208.
168. Lavker, R.M. Cutaneous aging: Chronologic versus photoaging / R.M. Lavker // Photodamage / Gilchrest B.A., ed. – Cambridge: Blackwell Science, 1995. – P. 123–135.
169. Le, V.H. Correlation between polarization sensitive optical coherence tomography and second harmonic generation microscopy in skin / V.H. Le, S. Lee, B. Kim, Y. Yoon [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2015. – Vol. 6, №7. – P. 2542–2551.
170. Liao, Y.H. Quantitative analysis of intrinsic skin aging in dermal papillae by in vivo harmonic generation microscopy / Y.H. Liao, W.C. Kuo, S.Y. Chou [et al.] // Biomedical Optics Express. – 2014. – Vol. 5. – P. 3266–3279.
171. Lin, M. Influences of supraphysiological temperatures on microstructure and mechanical properties of skin tissue / M. Lin, X. Zhai, S. Wang [et al.] // Medical Engineering & Physics. – 2012. – Vol. 34. – P. 1149–1156.

172. Linden, K.G. Commentary: Sunscreen sun protection factor (SPF). Is higher better? / K.G. Linden // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 78, №5. – P. 911–912.

173. Loriaux, M. A Protein Turnover Signaling Motif Controls the Stimulus-Sensitivity of Stress Response Pathways / M. Loriaux, A. Hoffmann // *PLOS Computational Biology*. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 1–12.

174. Lou, Y. Oral caffeine during voluntary exercise markedly inhibits skin carcinogenesis and decreases inflammatory cytokines in UVB-treated mice / Y. Lou, Q. Peng, T. Li, B. Nolan, J.J. Bernard, G.C. Wagner, Y. Lin, W.J. Shih, A.H. Conny, Y.P. Lou // *Nutrition and Cancer*. – 2013. – Vol. 65. – P. 1002–1013.

175. Manstein, D. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury / D. Manstein, G.S. Herron, R.K. Sink // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2004. – Vol. 34. – P. 426–438.

176. Martincorena, I. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. / I. Martincorena, A. Roshan, M. Gerstung [et al.] // *Science*. – 2015. – Vol. 348, № 6237. – P. 880–886.

177. McDaniel, D. Atmospheric skin aging Contributors and inhibitors / D. McDaniel, P. Farris, G. Valacchi // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2018. – Vol. 17(2). – P. 124–137.

178. Meyer-Rogge, D. Facial skin rejuvenation with high frequency ultrasound: Multicentre study of dual-frequency ultrasound / D. Meyer-Rogge, F. Rosken, P. Holzschuh [et al.] // *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. – 2012. – Vol. 2. – P. 68–73.

179. Millan, C.G. Evaluation of a new cosmetic combination for melasma treatment in Mexican population / C.G. Millan, M. Vitale, M. Dieulangard // *Clinical Dermatology Research Journal*. – 2016. – Vol. 4(5). – P. 1089.

180. Miyauchi, Y. Developmental changes in neonatal and infant skin structures during the first 6 months: in vivo observation / Y. Miyauchi, Y. Shimaoka, T. Fujimura [et al.] // *Pediatric Dermatology*. – 2016. – Vol. 33. – P. 289–295.

181. Mukherjee, S. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety / S. Mukherjee, A. Date, V. Patravale [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2006. – Vol. 1 (4). – P. 327–348.

182. Oda, E. Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis / E. Oda, R. Ohki, H. Murasawa [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 288, № 5468. – P. 1053–1058.

183. Oliveira, L.M. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases/ L.M. Oliveira, F.M. Emidio Teixeira, M.N. Sato // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – Vol. 2018.

184. Olsen, C.M. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use / C.M. Olsen, L.F. Wilson, A.C. Green [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. – 2015. – Vol. 39(5). – P. 471–476.

185. Oresajo, C. Clinical tolerance and efficacy of capryloyl salicylic acid peel compared to a glycolic acid peel in subjects with fine lines/wrinkles and hyperpigmented skin / C. Oresajo, M. Yatskayer, I. Hansenne // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2008. – Vol. 7(4). – P. 259–262.

186. Ortiz-Espin, A. An Extract from the Plant *Deschampsia Antarctica* Protects Fibroblasts from Senescence Induced by Hydrogen Peroxid / A. Ortiz-Espin, E. Morel, A. Juarranz [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Vol. 17. – P. 1–16.

187. Ortonne, J.P. Latest insights into skin hyperpigmentation / J.P. Ortonne, D.L. Bissett // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 2008. – Vol. 13(1). – P. 10–14.

188. Otlatici, G. Overview on nanotechnology based cosmeceuticals to prevent skin aging / G. Otlatici, G. Yegen, S. Gungor [et al.] // *Istanbul Journal of Pharmacy*. – 2018. – Vol.48, №2. – P. 55–62.

189. Ou-Yang, H. Sun protection by beach umbrella vs sunscreen with a high sun protection factor: a randomized clinical trial / H. Ou-Yang, L.I. Jiang, K. Meyer,

S.Q. Wang, A.S. Farberg, D.S. Rigel // *JAMA Dermatology*. – 2017. – Vol. 153(3). – P. 304–308.

190. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea / editors C.C. Zouboulis, A.D. Katsambas, A.M. Kligman. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. – P. 425–434.

191. Petersen, B. Application of sunscreen—theory and reality / B. Petersen, H.C. Wulf // *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*. – 2014. – Vol. 30(2–3). – P. 96–101.

192. Philips, N. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases for skin health / N. Philips, S. Auler, R. Hugo, S. Gonzalez // *Enzyme Research*. – 2011. – P.1-4.

193. Philips, N. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor-beta by *Polypodium leucotomos*, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells / N. Philips, J. Conte, Y.J. Chen, P. Natrajan, M. Taw, T. Keller // *Archives of Dermatological Research*. – 2009. – Vol. 307. – P. 487–495.

194. Philips, N. Stimulation of cell proliferation and expression of matrix metalloproteinase-i and interleukin-8 genes in dermal, fibroblasts by copper / N. Philips, H. Hwang, S. Chauhan, D. Leonardi, S. Gonzalez // *Connective Tissue Research*. – 2010. – Vol. 57. – P. 224–229.

195. Pistritto, G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies / G. Pistritto, D. Trisciuglio, C. Ceci et al. // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 603–619.

196. Pluemsamran, T. Caffeic acid and ferulic acid inhibit UVA-induced matrix metalloproteinase-i through regulation of antioxidant defense system in keratinocyte HaCaT cells / T. Pluemsamran, T. Onkoksoong, U.Panich // *Journal of Photochemistry and Photobiology*. – 2012. – Vol. 88. – P. 961–968.

197. Polat, B. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: Mechanisms, scope, and emerging trends / B. Polat, D. Hart, R. Langer [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2011. – Vol. 152. – P. 330-348.

198. Polefka, T.G. Cutaneous oxidative stress / T.G. Polefka, T.A. Meyer, P.P. Agin, R.J. Bianchini // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2012. – Vol. 11(1). – P. 55–64.
199. Pompeu Raminelli, A.C. Nanotechnological Advances for Cutaneous Release of Tretinoin: An Approach to Minimize Side Effects and Improve Therapeutic Efficacy/ A.C. Pompeu Raminelli, V. Romero, M.H. Semreen [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 25(31). – P. 3703–3718.
200. Powell, T. Contribution of p53 to metastasis / T. Powell, D. Piwnica-Worms, H. Piwnica-Worms // *Cancer Discovery*. – 2014. – Vol. 4, №4. – P. 405–414.
201. Protection of the Skin against Ultraviolet Radiations / edited by Andre Rougier, Hans Schaefer. – Paris : John Libbey Eurotext, 1998. – 212 p.
202. Puviani, M. Treatment of Grade II and III Actinic Keratosis Lesions with a Film-Forming Medical Device Containing Sunscreen/Piroxicam 0.8% and a Retinoic Acid/Glycolic Gel: A Pilot Trial / M. Puviani, M. Milani // *Dermatology And Therapy*. – 2018. – Vol. 8(3). – P. 399–404.
203. Quan, E. Retinoids suppress cysteine-rich protein 61 (CCN1), a negative regulator of collagen homeostasis, in skin equivalent cultures and aged human skin in vivo / E. Quan, Z. Qin, Y. Shao [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2011. – Vol. 20(7). – P. 57.
204. Quan, T. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Age-Related Diseases / T. Quan // CRC Press. – 2016. – P. 51–61.
205. Rabello-Fonseca, R.M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication / R.M. Rabello-Fonseca, D.R. Azulay, R.R. Luiz, C.A. Mandarim-de-Lacerda, N. Cuzzi, M. Manela-Azulay // *European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2009. – Vol. 23, №2. – P. 115–123.
206. Ratushny, V. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma / V. Ratushny, M.D. Gober, R. Hick [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, №2. – P. 464–472.

207. Riahi, R.R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin / R.R. Riahi, A.E. Bush, P.R. Cohen // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2016. – Vol. 17(3). – P. 265–276.

208. Rizzo, W.B. The role of fatty aldehyde dehydrogenase in epidermal structure and function // *Dermato-Endocrinology*. – 2011. – Vol. 3(2). – P. 91–99.

209. Rizwan, M. Tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage in humans in vivo: A randomized controlled trial / M. Rizwan, I. Rodriguez-Bianco, A. Harbottle, M.A. Birch-Machin, R.E. Watson, L.E. Rhodes // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 764. – P. 154–162.

210. Roenigk, R.K. Superficial and medium-depth facial chemical peels / R.K. Roenigk, J. Yoon, Jr. H.H. Roenigk // *Textbook of cosmetic dermatology*. – Third edition / edited by Robert Baran, Howard I. Maibach. – London and New York: Taylor & Francis, 2005. – P. 641–647.

211. Ruiz, E.S. Risk Stratification: Should All Actinic Keratoses in All Patients Be Treated? / E.S. Ruiz, C.D. Schmults // *Current Dermatology Reports*. – 2018. – Vol. 7(2). – P. 99–104.

212. Sachdev, M. Cosmeceuticals / M. Sachdev // *Practical manual of cosmetic dermatology and surgery* / N. Khunger, M. Sachdev (eds.). – 1st edn. – Menta Publishers, Pune, 2010. – P. 214–223.

213. Sander, C.S. Photoaging Is Associated With Protein Oxidation in Human Skin In Vivo / C.S. Sander, H. Chang, S. Salzmann [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2002. – Vol. 118. – P. 618–625.

214. Schmidt, N. Tretinoin: a review of its anti-inflammatory properties in the treatment of acne / N. Schmidt, E.H. Gans // *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. – 2011. – Vol. 4(11). – P. 22–29.

215. Seebode, C. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies / C. Seebode, J. Lehmann, S. Emmert // *Anticancer Research*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 1371–1378.

216. Shoo, Y. Molecular basis of retinol anti-aging properties in naturally aged human skin in vivo / Y. Shoo, I. He, G.J. Fisher [et al.] // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2017. – Vol. 39(1). – P. 56–65.

217. Soliman, M.M. Combined trichloroacetic acid peel and topical ascorbic acid versus trichloroacetic acid peel alone in the treatment of melasma: a comparative study / M.M. Soliman, S.A. Ramadan, D.A. Bassiouny, M. Abdelmalek // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2007. – Vol. 6(2). – P. 89–94.

218. Song, F. Increased caffeine intake is associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin / F. Song, A.A. Qureshi, J. Han // *Cancer Research*. – 2012. – Vol. 72. – P. 3282–3289.

219. Sumita J. M. Tretinoin (0.05% cream vs. 5% peel) for photoaging and field cancerization of the forearms: randomized, evaluator-blinded, clinical trial / J.M. Sumita, H.A. Miot, J. L.M. Soares [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32, № 10. – P. 1819–1826.

220. Tovecci, F. Efficacy and tolerability in skin chronophotoaging of a glycolic, retinoids, and vitamin E cream: A prospective assessor-blinded study: 5881 / F. Tovecci, M. Milani // *Journal of the American Academy Of Dermatology*. – 2018. – Vol. 79, Iss. 3, Suppl. 1. – P. AB122–AB122.

221. Toyoda, M. [et al.] Ultrastructural characterization of microvasculature in photoageing / M. Toyoda // *Journal of Dermatological Science*. – 2001. – Vol. 27. – P. 32–41.

222. Truchuelo, M.T. Safety and efficacy of a new regimen in homogenizing and brightening skin complexion among Filipino women / M.T. Truchuelo, M.T. Gabriel, H.P. Chan, G.P. Chan, M. Vitale // *SM Journal of Dermatology*. 2017. – Vol. 3(1). – P. 1011.

223. Truchuelo, M.T. Assessment of the efficacy and tolerance of a new combination of retinoids and depigmenting agents in the treatment of melasma / M.T. Truchuelo, N. Jimenez, P. Jaen // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2014. – Vol. 13(4). – P. 261–268.

224. Tsai, K. Curcumin protects against UVB-induced skin cancers in SKH-1 hairless mouse: analysis of early molecular markers in carcinogenesis / K. Tsai, J. Lin, S. Yang [et al.] // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–11.
225. Tsukahara, K. The relationship between wrinkle depth and dermal thickness in the forehead and lateral canthal region / K. Tsukahara, Y. Tamatsu, Y. Sugawara [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 2011. – Vol. 147. – P. 822–828.
226. Tulah, A.S. Stressed out mitochondria: The role of mitochondria in ageing and cancer focussing on strategies and opportunities in human skin / A.S. Tulah, M.A. Birch-Machin // *Mitochondrion*. – 2013. – Vol. 73. – P. 444–453.
227. Uitto, J. Understanding premature skin aging / J. Uitto // *The New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 337. – P. 1463.
228. Van de Glind, G. Fractionation of a tumor-initiating UV dose introduces DNA damage-retaining cells in hairless mouse skin and renders subsequent TPA-promoted tumors non-regressing / G. Van de Glind, H. Rebel, M. Van Kempen [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 7. – P. 8067–8077.
229. Varani, J. Molecular mechanisms of intrinsic skin ageing and retinoid induced repair and reversal / J. Varani, G.J. Fisher, S. Kang, J. Voorhees // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 1998. – Vol. 3(1). – P. 57–60.
230. Varani, J. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin / J. Varani, L. Schuger, M. Dame [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2004. – Vol. 122. – P. 1471–1479.
231. Varani, J. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin / J. Varani, R. Warner, M. Gharaee-Kermani [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2000. – Vol. 114. – P. 480–486.
232. Weber, S.M. Facial Resurfacing With Coblation Technology / S.M. Weber, B.W. Downs, M.B.J. Ferraz, T.D. Wang, T.A. Cook // *The Medscape Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 10(7). – P. 155.

233. Veraldi, S. Treatment of mild to moderate acne with a fixed combination of hydroxypinacolone retinoate, retinol glycospheres and papain glycospheres / S. Veraldi, M. Barbareschi, E. Guanziroli [et al.] // *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. – 2015. – Vol. 150(2). – P. 143–147.
234. Vierkotter, A. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations / A. Vierkotter, J. Krutmann // *Dermato-Endocrinology*. – 2012. – Vol. 4, No 3. – P. 227–231.
235. Vitale, M. Effectiveness of an innovative combination of retinoids in reducing dark spots and uneven complexion : Poster RADLA / M. Vitale, E. Reyes, E. Cestone, A. Michelotti, V. Mobile. – 2014.
236. Voskamp, P. Dietary immunosuppressants do not enhance UV-induced skin carcinogenesis, and reveal discordance between p53-mutant early clones and carcinomas / P. Voskamp, C.A. Bodmann, G.E. Koehl [et al.] // *Cancer Prevention Research*. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 129–138.
237. Wang, F. Dermal damage promoted by repeated low-level UV-A1 exposure despite tanning response in human skin / F. Wang, N.R. Smith, B.A. Iran [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2014. – Vol. 150, №4. – P. 401–406.
238. Watanabe, M. Retinoid X Receptor Antagonists / M. Watanabe, H. Kakuta // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19(8). – 2354.
239. Watt, P.M. Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin / P.M. Watt, H. Fujiwara // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 1–14.
240. West, M.D. The cellular and molecular biology of skin aging / M.D. West // *Archives of Dermatology*. – 1994. – Vol. 130, № 1. – P. 87–95.
241. Williams, J.D. SPF 100+ sunscreen is more protective against sunburn than SPF 50 in actual use: results of a randomized, doubleblind, split-face, natural sunlight exposure clinical trial / J.D. Williams, P. Maitra, E. Atillasoy, M.-M. Wu, A.S. Farberg, D.S. Rigel. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2018. – Vol. 78(5): - P. 902-910.

242. Wondrak, G.T. Photosensitized Growth Inhibition of Cultured Human Skin Cells: Mechanism and Suppression of Oxidative Stress From Solar Irradiation of Glycated Proteins / G.T. Wondrak, M.J. Roberts, M.K. Jacobson, E.L. Jacobson // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2002. – Vol. 119. – P. 489–498.

243. World Health Organization. Sun protection; A primary teaching resource. – Available at: <http://www.who.int/uv/publications/en/primaryteach.pdf>. Accessed February 11, 2018.

244. Yaar, M. Photoageing: Mechanism, prevention and therapy / M. Yaar, B.A. Gilchrest // *British Journal of Dermatology*. – 2007. – Vol. 157. – P. 874–887.

245. Yang, W. On the tear resistance of skin / W. Yang, V.R. Sherman, B. Gludovatz [et al.] // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6. – P. 6649.

246. Yarak, S. Skin Aging / S. Yarak, C.A.P. da Silva // *Skin Aging* / ed.: A. Ekiguchi, M. Imada. – New York : Nova Biomedical, 2013. – P. 117–130.

247. Yu, H. The role of BRAF mutation and p53 inactivation during transformation of a subpopulation of primary human melanocytes / H. Yu [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2009. – Vol. 174, №6. – P. 2367–2377.

248. Zakopoulou, N. Superficial chemical peels / N. Zakopoulou, G. Kontochristopoulos // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2006. – Vol. 5(3). – P. 246–253.

249. Zhong, J. A novel promising therapy for skin aging: Dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- β /Smad and p38 MAPK signaling pathway / J. Zhong, N. Hua, X. Xiong [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2011. – Vol. 76(3). – P. 343–346.

250. Zouboulis, C. Clinical aspect and molecular diagnostics of skin aging / C. Zouboulis, E. Makrantonaki // *Clinics in Dermatology*. – 2011. – Vol. 29. – P. 3–14.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

КАРТА ОБЪЕКТИВНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

Дата													
Изменение рельефа	правая сторона												
	левая сторона												
Степень бледности	правая сторона												
	левая сторона												
Степень неоднородности цвета	правая сторона												
	левая сторона												
Наличие статических морщин	правая сторона												
	левая сторона												
Наличие складок	правая сторона												
	левая сторона												
Наличие шелушения	правая сторона												
	левая сторона												
Признаки фотостарения	правая сторона												
	левая сторона												
Наличие пигментации	правая сторона												
	левая сторона												

Оценка в баллах:

- 0 – Признак практически отсутствует
- 1 – Признак выражен незначительно
- 2 – Признак выражен умеренно
- 3 – Признак выражен сильно
- 4 – Признак выражен максимально

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУХОСТИ И ЭРИТЕМЫ КОЖИ

Дата											
Визуальное определение сухости	правая сторона										
	левая сторона										
Пальпаторное (тактильное) определение сухости	правая сторона										
	левая сторона										
Наличие эритемы	правая сторона										
	левая сторона										

Оценка в баллах:

0 – Признак практически отсутствует

1 – Признак выражен незначительно

2 – Признак выражен умеренно

3 – Признак выражен сильно

4 – Признак выражен максимально

Оценка в баллах:

0 – Признак практически отсутствует

1 – Признак выражен незначительно

2 – Признак выражен умеренно

3 – Признак выражен сильно

4 – Признак выражен максимально

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

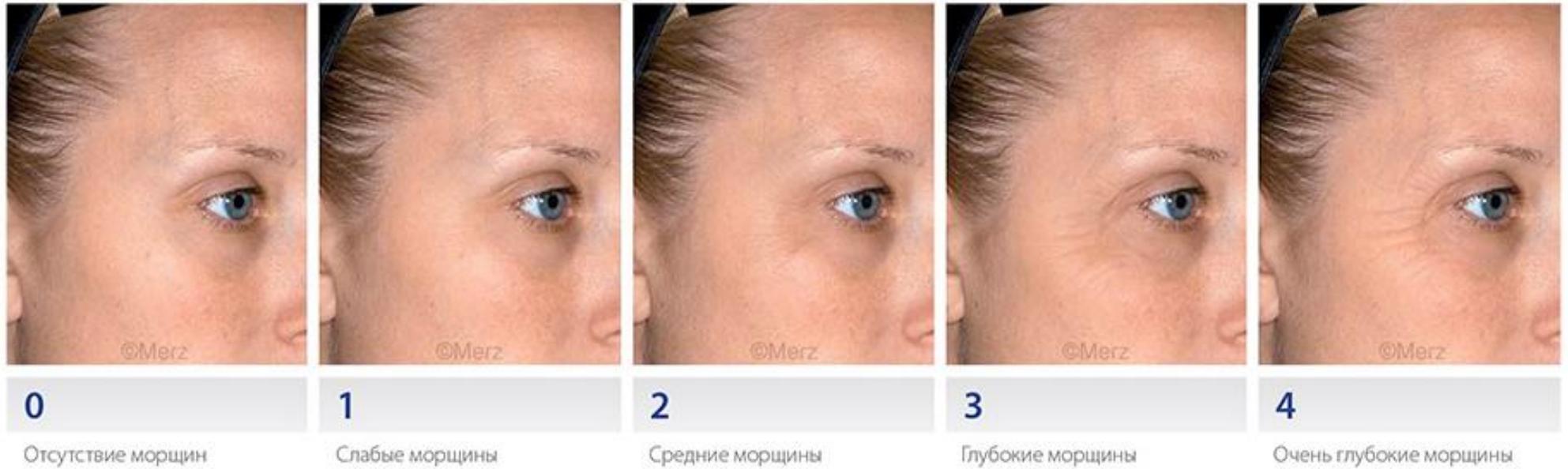
Горизонтальные морщины лба — статические



Морщины в области переносицы

Scales_Glabella-Lines_at rest.





Морщины «гусиные лапки» — статические

Носогубные складки — статические



Морщины в области над верхней губой

Scales_Lip-Wrinkles_At-Rest



Морщины «марионетки»

Scales_Marionette-Lines_At-Rest

