

8. Erasmus, M.C. CARNITINE Molecule. / M.C. Erasmus // webpage. 2003, Sept.
9. Jones, L.L. Acylcarnitines: role in brain / L.L. Jones, D.A. McDonald, P.R. Borum // Prog. Lipid Res. 2010. Vol. 49. P. 61–75.
10. Karlic, H. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? / H. Karlic, A. Lohninger // Nutrition. 2004. Vol. 20. P. 709–715.
11. Kerner, J. Fatty acid import into mitochondria / J. Kerner, C. Hoppel // Biochim. Biophys. Acta. 2000. Vol. 1486. P. 1–17.
12. L-carnitine in the treatment of fatigue in adult celiac disease patients. A pilot study. / C.Ciacci [et al] // Dig Liver.Dis. 2007. Vol. 9. P. 17.
13. Laurence Vernez. Analysis of carnitine and acylcarnitines in biological fluids and application to a clinical study. Genf. 2005. 151 p.
14. Plasma carnitine ester profile in adult celiac disease patients maintained on long-term gluten free diet / J. Bene[et al] // World J Gastroenterol. 2005. Vol.11(42). P. 6671–6675.
15. Release of ischemia in paced rat Langendorff hearts by supply of L-carnitine: role of endogenous long-chain acylcarnitine / W.C. Hülsmann [et al.] // Mol Cell Biochem. 1996. Vol. 156(1). P. 87–91.
16. Sim, K.G. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid betaoxidation disorders / K.G. Sim, J. Hammond, B. Wilcken // Clin. Chim. Acta. 2002. Vol. 323. P. 37–58.
17. Steiber, A. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective / A. Steiber, J. Kerner, C.L. Hoppel // Molecular Aspects Med. 2004. Vol. 25. P. 455–473.
18. Vaz, F.M. Carnitine biosynthesis in mammals / F.M. Vaz, J.A. Ronald // Biochem. J. 2002. Vol. 361. P. 417–429.

THE POSSIBILITY OF USING NON-SPECIFIC MARKERS OF CELIAC DISEASE FOR OPTIMIZATION AND TREATMENT EFFICIENCY

N.V. VOKHMYANINA

St. Petersburg Diagnostic Medical Genetic Centre

The level of a free quarantine and acylcarnitines by the method of tandem mass spectrometry at patients with primarily revealed disease and at celiac patients being treated was studied. Decrease of these indices in both groups of patients in comparison with control group was revealed. The possibility using of these non-specific markers for optimization and increase of treatment efficiency is shown.

**Key words:** free quarantine, acylcarnitines, non-specific marker, celiac disease.

УДК 613.495:615.849.19

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЧРЕСКОЖНОГО ЛАЗЕРОФЕРЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕДИЦИНЕ И КОСМЕТОЛОГИИ

С.В.МОСКВИН\*, Е.Г.ЗАРУБИНА\*\*, Н.А.ЛЫСОВ\*\*, Е.В.АНТИПОВ\*\*

В медицине и косметологии известна методика лазерофереза биологически активных веществ, но отсутствие понимания механизмов проникновения вещества через верхние слои кожи под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) не позволяет более широко применять метод и обосновывать оптимальные параметры методики. Целью работы является объяснение биологических и биофизических процессов происходящих при реализации лазерофереза. Методами системного анализа было показано, что проникновение вещества в кожу происходит через потовые и сальные железы, а также волосяные фолликулы посредством трансцитоза

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное лазерное излучение, лазероферез, гиалуроновая кислота, механизмы действия.

Известно, что методы комбинированной и сочетанной физиотерапии позволяют существенно повысить эффективность лечения. Основные принципы такой методологии были сформулированы в 80 годы прошлого века [21] и базируются в основном на клиническом опыте, а теоретическое обоснование зачастую отстает от практики [23].

Одной из наиболее известных и эффективных методик сочетанного применения различных лечебных факторов является чрескожный лазероферез лекарственных препаратов и биологически активных веществ [1,8]. Метод успешно применяется в

комплексном лечении больных с воспалительными, дегенеративно-дистрофическими и сосудистыми патологиями [8], с заболеваниями внутренних органов [25], а также в гинекологии [3,17], дерматологии [14,16], офтальмологии [15], стоматологии [2,13,26] и других областях медицины.

В России лазероферез отечественных препаратов, в частности, препаратов *гиалуроновой кислоты* (ГК), несколько лет назад стали успешно применять и в косметологии [12,18,24]. Известно также, что ГК не только сама эффективно проникает в кожу, но и является уникальным по своей эффективности транспортом для лекарственных препаратов, используемых в дерматологии, например, при лечении актинического кератита [32]. Это открывает новые возможности применения ГК не только в косметологии, но и в медицинской практике.

По нашему мнению, непонимание врачами и косметологами механизмов лазерофереза является одной из основных причин не столь широкого распространения метода, как он того заслуживает. Ведь ответ на вопрос, каким образом осуществляется чрескожное проникновение лекарственных препаратов и активных веществ под действием *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ), позволяет прогнозировать результат лечения, понимать какие вещества и как можно использовать на практике, оптимизировать параметры методики и пр. В принципе, в таком положении вещей нет ничего необычного, для детального осознания всей цепочки, происходящих при лазероферезе процессов, необходимо обладать достаточно серьезными знаниями в самых разных областях биологии и биофизики, поэтому узкие специалисты (клиницисты), пусть даже высокой квалификации, не могут разобраться в тонкостях данной технологии.

Попытаемся открыть завесу над этой тайной и начнем с терминологии. Во-первых, «чрескожное» не синоним «транспидермальное». В нашем понимании это лишь область приложения воздействия, т. е. «через кожу», как отличие от введения препаратов через слизистую оболочку, например, ротовой полости, где механизмы совершенно иные (рассматривать их мы не будем). Во-вторых, термин в строгом понимании некорректен, поскольку может сложиться впечатление, будто проникновение происходит *через* кожу в другие органы и ткани человека. Это, разумеется, не так, и именно кожа, точнее, лежащие ниже эпидермиса слои, и являются основной областью концентрации вводимых веществ. Более глубокое проникновение осуществляется посредством хорошо известных механизмов, но нам интересны именно процессы, происходящие на первом этапе, т. е. важно понять, каким образом вещества проникают под эпидермис. Тем не менее, термин «чрескожный лазероферез» широко распространен, и с учетом вышеприведенных оговорок, вполне может использоваться.

Для того чтобы понять механизмы чрескожного лазерофереза, пути и условия проникновения биологически активных веществ, необходимо вспомнить строение, функцию и физиологию кожи. Эти вопросы достаточно хорошо изучены, выделим только основные факторы, используемые нами для изучения механизмов лазерофереза.

Проникновение веществ через кожу может проходить тремя основными путями [10]:

– транспидермальным путем: как внутриклеточный через роговые конверты (этот путь ставится под сомнение большинством ученых и вклад этого пути в абсорбцию оценивается как пренебрежимо малый);

– межклеточный путь: гидрофильные молекулы низкой массы диффундируют через «полярный» водный путь гидратированного рогового слоя, липофильные молекулы – растворяются и диффундируют через липидный матрикс;

– дополнительный путь (через шунты): транспорт веществ через потовые железы и волосяные фолликулы с ассоциированными с ними сальными железами.

Одна из основных функций кожи – защитная, следовательно, транспидермальное проникновение водных растворов различных веществ, т. е. в буквальном смысле напрямую через слои клеток эпидермиса маловероятно и ограничено многими условиями [9,53]. Наиболее значимым для введения большинства веществ, безусловно, является третий путь, и нам исключительно важно понимать, какими свойствами должны обладать макромолекулы вводимого вещества, чтобы иметь потенциальную возможность для проникновения.

\* Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России.

\*\* Негосударственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Самарский медицинский институт «Ревиз».

Кроме этого, имеются и другие факторы, влияющие на абсорбцию и проникновение компонентов в кровотоки:

- кожные специфические факторы (место и площадь аппликации; возраст, состояние, температура и степень гидратации кожи; интенсивность кровоснабжения и др.);
- характеристики проникающего компонента (молекулярная масса, химическое строение, конформация, степень гидрофильности);
- условия аппликации и наличие внешнего воздействующего фактора (свойства окружающей среды; форма, вид, время и доза воздействия).

Чтобы понять вероятные механизмы проникновения вещества, необходимо вспомнить строение и размеры составляющих частей кожи и ее придатков. В верхнюю часть кожи, – эпидермисе, в зависимости от стадии дифференцировки эпителиальных клеток (кератиноцитов) различают следующие слои: базальный, или зародышевый (*stratum germinativum*), слой шиповатых клеток (*stratum spinosum*), слой зернистых клеток (*stratum granulosum*), элелидиновый, или блестящий (*stratum lucidum*), и роговой (*stratum corneum*). Такое разделение на слои определяется тем, что в эпидермисе постоянно происходит несколько процессов: деление клеток в глубоком слое, в результате чего происходит выталкивание клеток к поверхности; превращение клеток, наиболее удаленных от дермы, в роговое вещество и сдвигание рогового слоя с поверхности. Плазмолеммы соседних клеток зернистого слоя разделены промежутками шириной 20-30 нм, шиповатого слоя – всего 12-15 нм. Кроме того клетки этих слоев имеют многочисленные специализированные межклеточные контакты (десмосомы) и мембранные тельца Одленда, которые вместе формируют межклеточные пространства эпидермиса, обеспечивающие дополнительную защитную функцию. Клетки базального слоя вплотную прилегают друг к другу, не имея четких границ [9,27,53].

Совершенно иная ситуация с придатками кожи. Проток потовой железы имеет дермальную и эпидермальную части, открывается на вершине гребешков кожи. Диаметр потовой поры 60-80 мкм, а просветов – 14-16 мкм. Дермальная часть протока состоит из двух слоев кубического эпителия с базофильной цитоплазмой, лежащего на базальной мембране [27].

Плотность расположения потовых желез в зависимости от локализации и национальной принадлежности человека, по данным разных авторов колеблется от 64 до 431 на 1 см<sup>2</sup>, больше всего на лице – до 174 на см<sup>2</sup>, и ладонях – до 424-431 на 1 см<sup>2</sup>, а общее количество составляет от 2 до 5 млн. Общая площадь просветов выводных протоков составляет 57-94 1 см<sup>2</sup> (т. е. меньше 1% поверхности кожи), однако при этом общая секреторная поверхность всех потовых желез имеет площадь до 5 м<sup>2</sup>, т. е. в 3 раза превышает общую площадь эпидермиса. Толщина слоя кожи, в котором размещены клубочки потовых желез, составляет 1,3-3,12 мм, а весь объем данного слоя равен 3200 см<sup>3</sup> [6,7,37,43,49].

Сальные железы имеются на всех участках тела, за исключением ладоней, подошв и дорсальной части ступни, чаще всего связаны со структурами волоса, но имеются и свободные железы. Плотность распределения не одинакова в различных областях тела человека. Больше всего их содержится в коже головы, лба, щек и подбородка (400-900 на 1 см<sup>2</sup>), на остальной поверхности тела плотность сальных желез варьирует от 0 до 120 на 1 см<sup>2</sup> [6,49]. Различают свободные от волос сальные железы, и связанные с волосными фолликулами, которые классифицирую по размеру – средние и мелкие (рис. 1) [6].

Величина секреторных отделов как у разных (в смысле эмбрионального происхождения) желез, так и у одинаковых, но расположенных в разных областях тела, варьирует в больших пределах. Так, на лице свободные сальные железы имеют секреторные отделы в объеме 0,5-1 мм<sup>3</sup>, выводной проток их до разветвления имеет длину 210-912 мкм, а устье его достигает в диаметре 171-285 мкм. Секреторные доли проникают в кожу лица на глубину 960-1710 мкм [6]. Подсчитать общую площадь внутренней поверхности железистых клеток затруднительно, поскольку весьма значительны различия от возраста, пола, типа клеток, локализации и пр., но понятно, что она в десятки раз превышает общую площадь эпидермиса.

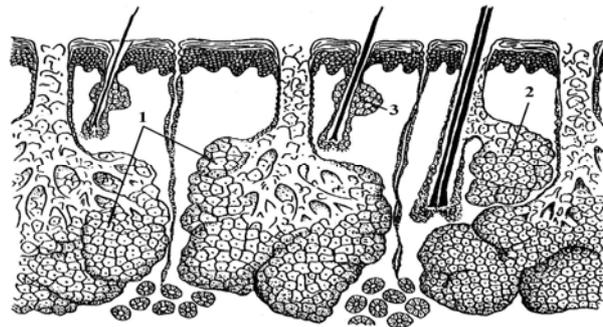


Рис. 1. Схематично показаны три разновидности сальных желез кожи лица взрослого человека: 1 – свободные сальные железы, 2 – средние, 3 – мелкие, связанные с пушковыми волосами железы.

Волосая фолликул состоит из 3 частей: глубокой части – от сосочка до соединения с мышцей, поднимающей волос; средней, очень короткой части – от соединения с мышцей, поднимающей волос, до входа протока сальной железы, и верхней части – от входа протока сальной железы до устья фолликула. Нижняя часть фолликула включает следующие структуры: дермальный сосочек, матрикс; волос, состоящий из мозгового и коркового вещества; кутикулу и корневое эпителиальное влагалище. Луковица волоса представлена недифференцированными эпителиальными клетками, в которых происходят пролиферация клеток, рост волоса и обновление клеток внутреннего корневого влагалища [9,27].

В различных участках плотность волосяного покрова на 1 см<sup>2</sup> в зависимости от возраста, пола, цвета волос, национальности и пр. по данным разных авторов колеблется в широких пределах, от 60±40 на коже полового члена и мошонки, до 830±100 (на щеке у мужчин). Число видимых волос меньше или они даже полностью отсутствуют в некоторых частях тела (ладони ступни и пр.) [6,28,59].

Итак, мы видим, что на теле человека на 1 см<sup>2</sup> имеется более 1000 потенциальных «входов» для макромолекул размером десятки микрон, и этого вполне достаточно для проникновения значительного количества вещества. Дальше процесс потенциально может происходить более активно за счет увеличения площади соприкосновения с железистыми эпителиальными клетками. В технологии ЛАЗМИК® первичный этап введения вещества в устье желез и волосных фолликул обеспечивается совмещением лазерного воздействия с массажем посредством специальной косметологической насадки [12].

Однако возможность проникновения частиц через устье отверстий вовсе не означает факта их дальнейшего продвижения, поскольку для этого необходимо пройти через клетки желез и волосяного фолликула. Единственным известным механизмом, позволяющим это осуществить, является транцитоз, точнее его разновидность, пиноцитоз – процесс, объединяющий признаки экзоцитоза и эндоцитоза. На одной поверхности клетки формируется эндоцитозный пузырек (эндосома), который переносится к противоположному концу клетки, становится экзоцитозным пузырьком и выделяет свое содержимое во внеклеточное пространство. При этом весь процесс (полное прохождение вещества) занимает не более 1 мин. Важно, что для пиноцитоза характерно отсутствие специфичности плазмалеммы, т. е. любая поверхность клетки может участвовать в транцитозе. Данный механизм известен как основной, обеспечивающий поглощение клетками мелких капель воды, белков, гликопротеинов и макромолекул с максимальным размером до 1000 нм (1 мкм) [5,61]. В технологии ЛАЗМИК® этим обусловлены рекомендация ограничения времени местного массажа 0,5-1 мин и постоянного смачивания поверхности дистиллированной водой, что способствует пиноцитозу [12].

Таким образом, для реализации лазерофореза вещество должно быть гидрофильным и иметь размеры составляющих его фрагментов до 1 мкм. Понятно, что никаких проблем не должно возникнуть (и не возникает) в случае лазерофореза водных растворов низкомолекулярных соединений, которые в основном и используются в медицине [8]. Иная ситуация с гиалуроновой кислотой, которая в естественном состоянии склонна к образованию длинных нитей размером, например, в хряще от 450 нм (0,45 мкм) до 4200 нм (4,2 мкм). Однако в водном растворе та же

самая молекула ГК (1000 кДа), имеющая в растянутом состоянии длину 2500 нм (2,5 мкм) уже образует сферу диаметром всего 200 нм [20]. В технологии ЛАЗМИК® применяется нативная ГК (1,5% гиалуронат натрия) с молекулярной массой 250-750 кДа и физические размеры одной молекулы не более 250 нм [12].

Известно, что первичным механизмом биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения является термодинамический запуск  $Ca^{2+}$ -зависимых процессов. При поглощении НИЛИ световой энергия преобразуется в тепло, вызывая локальное нарушение термодинамического равновесия, вследствие чего из внутриклеточного депо высвобождаются ионы кальция, которые затем распространяются в виде волн повышенной концентрации [11].

Поскольку  $Ca^{2+}$ -зависимыми являются как эндцитоз, так и экзоцитоз [5,36,55], то высвобождение  $Ca^{2+}$  под действием НИЛИ приводит к активации трансцитоза в целом. Кроме того, известен феномен значительного усиления эндцитоза после экзоцитоза, который был описан для железистых клеток и нейронов, в последнем случае для синаптических структур [4,40,46].

Лазерофорез не только самый простой в реализации и экономически целесообразный метод, но и наиболее эффективный, что самое важное. Исследования А.А. Миненкова [8] это убедительно показали. На рис. 2 приводится эффективность влияния различных физических факторов на форетическую подвижность карбохромена, демонстрируя безусловные преимущества лазерофореза [8].

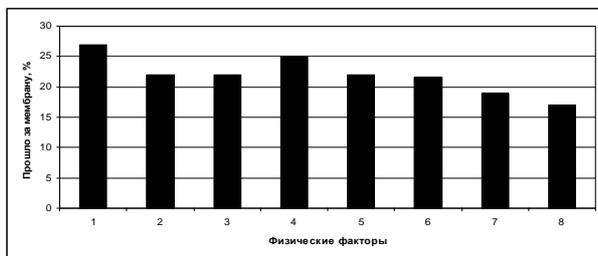


Рис. 2. Действие различных физических факторов на форетическую подвижность карбохромена в различных физических полях (экспозиция 5 мин): 1 – излучение гелий-неонового лазера (0,633 мкм, 20 мВт), 2 – коротковолновое ультрафиолетовое излучение (0,254 мкм, мощность лампы 220 Вт); 3 – ультразвук (0,88 МГц, 0,6 Вт/см<sup>2</sup>); 4 – дециметровые волны (460 МГц, 2 Вт); 5 – ЭП УВЧ (40,7 МГц, 15 Вт); 6 – переменное магнитное поле (50 Гц, 35 мТл); 7 – постоянное магнитное поле (30 мТл); 8 – постоянный электрический ток.

Таким образом, НИЛИ в качестве основного физического фактора, стимулирующего форетические свойства лекарственных препаратов, выбрано не случайно, и нам совершенно не понятно, почему электрофорез, например, гораздо шире применяется в медицине, чем лазерофорез, когда в последнем случае эффект в 1,5 раза выше (рис. 2).

Итак, сейчас мы понимаем механизм лазерофореза и предельные размеры фрагментов, которые могут пройти через мембранные барьеры клеток различных придатков кожи, однако мало важным является и вопрос относительно того, какой молекулярной массы ГК нужно вводить чрескожно, и с какой целью.

Молекулярная масса гиалуроновой кислоты в хряще уменьшается с возрастом, при этом общее ее содержание увеличивается [45]. Процесс деполимеризации напрямую связывают с уменьшением вязкости синовиальной жидкости, снижением подвижности суставов и развитию различных заболеваний (артрита, артроза) [19,38]. Поэтому для лечения заболеваний суставов вводится высокомолекулярная ГК. Например, препарат GO-ON (РУ ФС № 2006/991) в своем составе содержит 1% раствор синтезированного гиалуроната натрия с молекулярным весом 1400 кДа [19].

Показано, что у женщин с возрастом концентрация ГК в коже снижается, особенно значительно этот процесс происходит после 60 лет [42]. Кожа сильно обезвоживается, увеличивается ломкость кровеносных сосудов, появляются новые и углубляются старые морщины, уменьшается толщина и тургор кожи. Предположительно это связано, в том числе, и с дефицитом ГК, что служит обоснованием введения ГК в кожу. Но какой кислота должна быть по молекулярной массе и составу?

Известно, что для внутрикожных инъекций применяют высокомолекулярную ГК (более 2000-6000 кДа), а использование низкомолекулярной кислоты при неинвазивном (лазерном) способе введения обосновывают тем, что молекулы «малого» разме-

ра могут пройти через кожу, при этом чаще всего никаких данных исследований и конкретных цифр, характеризующих чисто качественный параметр «низко-», не приводятся [29]. С другой стороны, известно, что через кожу самостоятельно (без применения внешнего воздействия) проходит синтезированная ГК (гиалуронат натрия) с молекулярной массой 350-400 кДа [33] и даже 600 кДа [60,61]. При этом время ее полувыведения составляет всего 24 часа [61].

Так что же реально сегодня применяется на практике? Единственными производителями, открыто указывающим количественный и качественный состав специальных гелей для лазерофореза (ЛАЗМИК®), является ЗАО «НПК «КОСМОТЕРОС» (Россия). При этом Научно-исследовательский центр «Матрикс» (Россия) – производитель специализированных лазерных терапевтических аппаратов ЛАЗМИК®, единственные, кто опять же открыто публикует сами методики проведения лазерофореза, эффективность которых обоснована теоретически и доказана многочисленными исследованиями.

Если нам теперь понятны размеры молекул ГК, которые могут проникнуть через кожу, то остается вопрос, а надо ли стремиться к минимизации этих размеров, ведь имеются существенные различия в биологическом ответе на высоко- и низкомолекулярную ГК [34,35]. Фрагменты с очень низкой молекулярной массой не связываются со специфическими мембранными рецепторами клеток, которые реагируют только на естественные высокомолекулярные фрагменты ГК [30,31,41,48,57,64]. Например, ГК с молекулярной массой 6,9 Да обладает значительно меньшим противовоспалительным действием, а также по иному влияет на катаболические процессы, чем нативная ГК, что показано для нескольких биологических систем [39,44,47,50,54,56,58,62,63]. При этом ГК с молекулярной массой 250 кДа вызывает выраженную активацию противовоспалительной активности в макрофагах [51,57,62], что воспроизводится как *in vitro*, так и *in vivo* во время воспалительного процесса [52].

Недавние исследования М. Фарвик с соавт. [22] показали, что ГК не просто обладает полезными для кожи свойствами, но эти свойства могут контролироваться за счет применения ГК различного молекулярного веса. Было доказано, что низкомолекулярная ГК (50 кДа) лучше транспортируется через кожный покров, нежели чем ГК с высокой молекулярной массой (800 кДа), а также активирует большее количество генов кератиноцитов, включая гены, отвечающие за дифференцировку кератиноцитов и формирование комплексов межклеточных контактов, количество которых снижается в фотоповрежденной и стареющей коже. Эти молекулярные эффекты ГК определяют и различия в проявлении *in vivo* эффектов. В исследовании было показано, что увлажняющий эффект и повышение эластичности кожи в большей мере свойственны ГК с высокой молекулярной массой, тогда как разглаживающий эффект продемонстрировала ГК с низкой молекулярной массой. Увеличение активности при снижении молекулярного веса гиалуроновой кислоты авторы объясняют лучшими проникающими способностями трансэпидермального проникновения для молекул ГК меньшего размера.

Таким образом, мы можем с твердой уверенностью утверждать, что понимаем механизмы лазерофореза на клеточном и тканевом уровнях, и это позволяет сформулировать основные требования к веществам и физическим факторам, обеспечивающим оптимальные параметры данной методики.

1. Проникновение вещества в кожу происходит через потовые и сальные железы, а также волосные фолликулы посредством трансцитоза.

2. Поскольку пиноцитоз и экзоцитоз, как часть трансцитоза, являются  $Ca^{2+}$ -зависимыми процессами, и в основе механизма биологического действия НИЛИ также лежит запуск кальцийзависимых процессов [11], то лазерофорез обосновано является наиболее оптимальным, что и было экспериментально показано ранее [8].

3. Эффективное введение возможно только гидрофильного вещества с молекулярной массой до 1000 кДа и имеющего физические размеры одной макромолекулы не более 250-300 нм.

4. Если формулировать частный вывод для лазерофореза гиалуроновой кислоты (гиалуроната натрия) с косметологическими целями (омоложение), то мы считаем наиболее целесообразным введение нативной ГК с молекулярной массой 250-1000 кДа. Таким требованиям в полной мере соответствует технология лазерофореза ЛАЗМИК® [12].

Литература

1. А.с. 1012923 SU, МКИ А61N5/00. Способ введения лекарственных препаратов в живой организм / И.Н. Данилова, А.А. Миненков, Т.М. Каменецкая и др. № 3354461; Заявлено 31.07.81. Оpubл. 23.04.1983.
2. *Болатова Л.Х.* Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе гиалуроновой кислоты группы «Гиалудент»: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2010. 20 с.
3. *Великова Е.В.* Применение фотофореза пантовегина в восстановительном лечении больных хроническим салпингоофоритом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
4. *Ганиева И.М., Мулюкова Г.К.* Изучение динамики экзодитоза и эндодитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании // Вестник РГМУ. №3(42), 2005. С. 162.
5. *Глебов Р.Н.* Биохимия мембран: Эндодитоз и экзодитоз. М.: Высшая школа, 1987. 95 с.
6. *Калантаевская К.А.* Морфология и физиология кожи человека. Киев: Здоров'я, 1972. 267 с.
7. *Куно Яс* Перспирация у человека (Неощутимая перспирация, потоотделение, водно-солевой обмен): Пер. с англ. М.: Изд. иностранной литературы, 1961. 383 с.
8. *Миненков А.А.* Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазона и его использование в сочетании методами физиотерапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1989. 44 с.
9. *Михайлов И.Н., Виноградова Е.В.* Строение кожи // Кожа: строение, функция, общая патология и терапия / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. М.: Медицина, 1982. С. 19–59.
10. *Москвин В.С., Москвин О.В.* Трансдермальная абсорбция минеральных солей и новые подходы в бальнеологии. 2008.
11. *Москвин С.В.* Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Тула, 2008. 38 с.
12. *Москвин С.В., Гейниц А.В., Хазов М.Б., Федорищев И.А.* Лазерофорез гиалуроновой кислоты и лазерные антицеллюлитные программы в косметологии (технология ЛАЗМИК®). М. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. 96 с.
13. *Пат. 2162719 RU*, МКИ А61N 5/067. Способ лечения больных стоматитом / М.Ю. Герасименко; В.Ф. Прикулс. № 2000112372/14; Заявлено 19.05.2000. Оpubл. 10.02.2001.
14. *Пат. 2278660 RU*, МКИ А61N 5/067. Способ лечения псориаза / М.Ю. Герасименко; В.А. Молочков; Г.Н. Шувалов и др. № 2004133539/14; Заявлено 17.11.2004. Оpubл. 27.06.2006.
15. *Пат. 2300351 RU*, МКИ А61F 9/00. Способ лечения патологии зрительного нерва и сетчатки / Е.Э. Иойлева; С.Н. Зеленцов; А.Г. Дугинов. № 2005132023/14; Заявлено 18.10.2005. Оpubл. 10.06.2007.
16. *Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б.* Комплексное лечение больных кандидозным баланитом и баланопоститом // Клиническая дерматология и венерология. 2004. № 2. С. 90–93.
17. *Поносова М.А.* Новые подходы к диагностике и лечению хронического эндометрита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2003. 26 с.
18. *Рязанова Е.А.* Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тула, 2007. 23 с.
19. *Суцук Е.А.* Оценка эффективности препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины / Под ред. С.И. Краюшкина. М.: Изд-во Линия ПРИНТ, 2007. 90 с.
20. *Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.* Основы биохимии: В 3-х томах. Т.3. М.: Мир, 1981. 726 с.
21. *Улащик В.С.* Очерки общей физиотерапии. Минск: Наука і тэхніка, 1994. 200 с.
22. *Фарвик М., Лерч П., Штрутц Г.* Низкомолекулярная гиалуроновая кислота: влияние на генетический аппарат кератиноцитов и старение кожи // Косметика @ медицина. 2009. №1. С. 36–39.
23. *Физиотерапия: национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
24. *Хадарцев А.А., Рязанова Е.А.* Лазерофорез комплекса гиалуроновой и янтарной кислот в восстановительной терапии и косметологии // Тез. докл. IV конференции «Проблемы качества жизни в здравоохранении». М., 2006. № 4. С. 28.
25. *Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилов В.Г. и др.* Фитолазерофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Пособие для врачей. Тула, 2001. 26 с.
26. *Хрыкова А.Г.* Лазерная терапия и новые перевязочные материалы в лечении детей с верхнечелюстными синуситами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007. 21 с.
27. *Цветкова Г.М.* Морфология нормальной кожи // Кожные и венерические болезни. Т. 1 / Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. С. 11–29.
28. *Человек.* Медико-биологические данные (Публикация № 23 Международной комиссии по радиологической защите). Коллектив авторов. Пер. с англ. М.: «Медицина», 1977. 496 с.
29. *Яковлев Е.* Технология лазерной биоревитализации кожи // Современные тенденции в косметологии, 2008; (12). С. 28–31.
30. *Alaniz L., Cabrera P.V., Blanco G. et al.* Interaction of CD44 with different forms of hyaluronic acid. Its role in adhesion and migration of tumor cells // Cell Commun Adhes 2002 May-Jun; 9(3): 117–130.
31. *Aruffo A., Stamenkovic I., Melnick M. et al.* CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate // Cell 1990; 61(7): 1303–1313.
32. *Brown M.B., Jones S.A.* Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin // JEADV (2005) 19: 308–318.
33. *Brown T.J., Alcorn D., Fraser J.R.* Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin // J Invest Dermatol. 1999; 113(5): 740–746.
34. *Bucci L.R., Turpin A.A.* Will the real hyaluronan please stand up? // J. of Appl. Nutrition. 2004; 54(1): 10–33.
35. *Camenisch T.D., McDonald J.A.* Hyaluronan: is bigger better? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23(4): 431–433.
36. *Carafoli E., Santella L., Brance D., Brisi M.* Generation, control, and processing of cellular calcium signals // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2001, 36. P.107–260.
37. *Cage G.W., Dobson R.L.* Sodium Secretion and Reabsorption in the Human Eccrine Sweat Gland // J Clin Invest. 1965; 44(7): 1270–1276.
38. *Di Cesare P.E., Abramson S.B.* Pathogenesis of osteoarthritis. In: Harris Jr. E.D. et al eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P.1493–1513.
39. *Fieber C., Baumann P., Vallon R. et al.* Hyaluronan-oligosaccharide-induced transcription of metalloproteases // J Cell Sci 2004; 117(2): 359–367.
40. *Friis U.G., Jensen B.L., Hansen P.B. et al.* Exocytosis and endocytosis in juxtaglomerular cells // Acta Physiol Scand. 2000; 168(1): 95–99.
41. *Ghatak S., Misra S., Toole B.P.* Hyaluronan oligosaccharides inhibit anchorage-independent growth of tumor cells by suppressing the phosphoinositide 3-kinase/Akt cell survival pathway // J Biol Chem 2002 Oct 11; 277(41): 38013–38020.
42. *Ghersetich L., Lotti T., Campanile G. et al.* Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging // Int J Dermatol., 1994; 33(2): 119–122.
43. *Gordon R.S., Jr., Cage G.W.* Mechanism of Water and Electrolyte Secretion by the Eccrine Sweat Gland // Lancet, 1966, V. i. P.1246–1250.
44. *Hodge-Dufour J., Noble P.W., Horton M.R. et al.* Induction of IL-12 and chemokines by hyaluronan requires adhesion-dependent priming of resident but not elicited macrophages // J Immunol 1997 Sep 1; 159(5): 2492–2500.
45. *Holmes M.W.A., Bayliss M.T., Muir H.* Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size // Biochem J., 1988; 250: 435–441.
46. *Homann U., Thiel G.* Unitary exocytotic and endocytotic events in guard-cell protoplasts during osmotic-driven volume changes // FEBS Lett. 1999, 460(3): 495–499.
47. *Horton M.R., Shapiro S., Bao C. et al.* Induction and regulation of macrophage metalloelastase by hyaluronan fragments in mouse macrophages // J Immunol 1999; 162(7): 4171–4176.
48. *Huang L., Cheng Y.Y., Koo P.L., et al.* The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures // J Biomed Mater Res A 2003; 66(4): 880–884.
49. *Montagna W.* The Structure and Function of Skin. New York: Academic Press, 1962. 237 p.
50. *Nakamura K., Yokohama S., Yoneda M. et al.* High, but not low, molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver