

# Механизмы лазерофореза гиалуроновой кислоты (лазерной биоревитализации)

Целью работы является объяснение механизмов проникновения веществ через верхние слои кожи под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Дано теоретическое обоснование оптимальных параметров лазерофореза и характеристик веществ, вводимых данным методом. Показано, что проникновение вещества в кожу происходит через потовые и сальные железы, а также волосяные фолликулы посредством трансцитоза. Поскольку пиноцитоз и экзоцитоз как часть трансцитоза являются  $Ca^{2+}$  зависимыми процессами, а в основе механизма биологического действия НИЛИ также лежит запуск кальцийзависимых процессов, то лазерофорез обосновано считается оптимальным методом чрескожного введения биологически активных и лекарственных веществ. Однако эффективным может быть введение только гидрофильного вещества с молекулярной массой до 1000 кДа, имеющего физические размеры одной макромолекулы не более 250–300 нм.

Описанные параметры лазерофореза взяты за основу в технологии «ЛАЗМИК» (LASMİK).

**Ключевые слова:** низкоинтенсивное лазерное излучение; лазерофорез; гиалуроновая кислота; механизмы действия лазерофореза

**С.В. Москвин<sup>1</sup>**  
**А.А. Миненков<sup>2</sup>**

Применение в терапии многих заболеваний сочетания лекарственных и физиотерапевтических методов позволяет существенно улучшить результаты лечения. Одним из примеров эффективного сочетанного применения различных лечебных факторов является чрескожный лазерофорез [1, 6].

Целью настоящей работы является разъяснение механизмов чрескожного проникновения лекарственных препаратов и активных веществ под действием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Понимание этого вопроса поможет врачу в выборе препаратов, которые вводятся мето-

дом чрескожного лазерофореза, и параметров методики, в прогнозировании результатов лечения.

## УСЛОВИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЧРЕСКОЖНОГО ЛАЗЕРОФОРЕЗА

Проникновение веществ через кожу может проходить двумя путями:

- трансэпидермальным (межклеточным);
- через шунты: транспорт веществ через потовые железы, волосяные фолликулы и связанные с ними сальные железы.

Одна из основных функций кожи — защитная, следовательно, трансэпидермальное проникновение водных растворов различных веществ ограничено многими условиями [7]. Поэтому наиболее приемлемым для введения большинства веществ является второй путь — через шунты. Для его использования важно учитывать следующие факторы, влияющие на абсорбцию и проникновение веществ в кровотоки:

- кожные специфические факторы (состояние, температура и степень гидратации кожи; интенсивность кровоснабжения и др.);
- характеристики проникающего компонента (молекулярную массу, химическое строение, конформацию макромолекул, степень гидрофильности);

<sup>1</sup>Москвин Сергей Владимирович, д.б.н., к.техн.н., профессор кафедры восстановительной медицины ГОУ «ИПК ФМБА России»  
ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»  
E-mail: 7652612@mail.ru

<sup>2</sup>Миненков Александр Анатольевич, д.м.н., профессор ФГУ «РНЦ восстановительной медицины и курортологии Минздрава России»  
E-mail: 7652612@mail.ru

Работа выполнена в ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России»

- условия аппликации (место и площадь воздействия; форму, вид, время и дозу воздействия; наличие внешнего воздействующего фактора, например, НИЛИ, электромагнитных полей и др.;
- возраст пациента.

Для понимания механизмов чрескожного лазерофореза необходимо вспомнить некоторые особенности анатомии и физиологии кожи, определить условия проникновения биологически активных веществ через эпителиальные клетки потовых и сальных желез и волосяного фолликула.

### Строение и функции кожи

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 [7, 14], что обеспечивает защитный барьер от внешнего воздействия, но в то же время делает трансэпидермальный путь проникновения (доставки) веществ довольно затруднительным и малоэффективным.

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 [14].

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 потовых желез на лице – до 174 на см<sup>2</sup> и ладонях – до 424–431 на 1 см<sup>2</sup>, а их общее количество составляет от 2 до 5 млн. Общая площадь просветов выводных протоков – 57–94 см<sup>2</sup>, 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 кожных покровов (которая составляет в среднем 1,5–1,8 м<sup>2</sup>). Толщина слоя кожи, в котором размещены клубочки потовых желез, составляет 1,3–3,12 мм, а весь объем данного слоя равен 3 200 см<sup>3</sup> [4, 5, 22, 28, 33].

Плотность распределения сальных желез в различных областях тела человека разная. Наибольшее их количество содержится в коже головы, лба, щек и подбородка (400–900 на 1 см<sup>2</sup>), на остальной поверхности тела плотность сальных же-

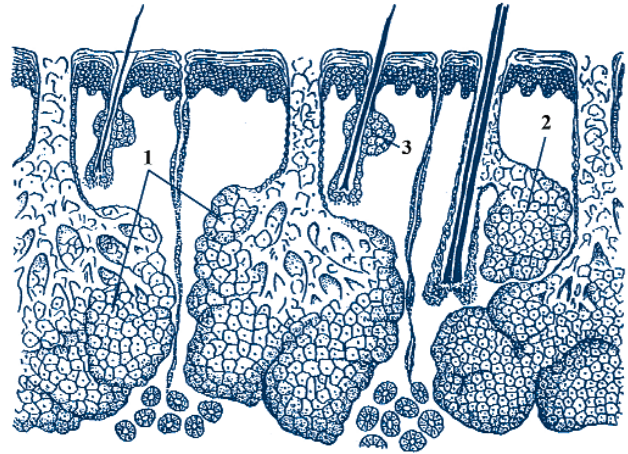


Рис. 1. Сальные железы кожи лица взрослого человека: 1 — свободные сальные железы; 2 — средние железы, связанные с пушковыми волосами; 3 — мелкие железы, связанные с пушковыми волосами [4].

лез варьирует от 0 до 120 на 1 см<sup>2</sup> [4, 33]. Различают сальные железы свободные от волос и связанные с волосными фолликулами пушковых волос (разделяются по размеру на средние и мелкие) (рис. 1) [4].

И у разных по эмбриональному происхождению желез, и у одинаковых, но расположенных в разных областях тела, величина секреторных отделов варьирует в больших пределах. Так, на лице свободные сальные железы имеют секреторные отделы в объеме от 0,5 до 1 мм<sup>3</sup>, выводной проток их до разветвления имеет длину от 210 до 912 мкм, а устье его достигает в диаметре от 171 до 285 мкм. Секреторные доли проникают в кожу лица на глубину от 960 до 1710 мкм [4]. Подсчитать общую площадь внутренней поверхности железистых клеток затруднительно, поскольку весьма значительны различия в зависимости от возраста, пола, типа клеток, локализации и пр., но понятно, что она в десятки раз превышает общую площадь эпидермиса.

Волосяной фолликул состоит из трех 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, верхней – от входа протока сальной железы до устья фолликула. Луковица волоса представлена недифференцированными эпителиальными клетками, за счет пролиферации которых происходит рост волоса и обновление клеток внутреннего корневого влагалища [7, 14].

Плотность волосяного покрова кожи на различных участках в зависимости от возраста, пола,

цвета волос, национальности и пр. колеблется в широких пределах. Так, по данным рабочей группы Комитета II Международной комиссии по радиологической защите [15], если на  $1 \text{ см}^2$  кожи полового члена и мошонки приходится от  $60 \pm 40$  волосяных фолликулов, то их количество на  $1 \text{ см}^2$  щеки у мужчин достигает  $830 \pm 100$ . Число видимых волос меньше, или они даже полностью отсутствуют в некоторых частях тела (ладони ступни и пр.) [4, 15, 37].

Итак, на теле человека на  $1 \text{ см}^2$  поверхности имеется более 1000 потенциальных «входов» для макромолекул размером в десятки микрон — этого вполне достаточно для проникновения значительного количества вещества.

### Трансцитоз

Однако возможность прохождения макромолекул через устье отверстий вовсе не означает факта их дальнейшего продвижения, поскольку для этого им необходимо пройти через клетки желез и волосяного фолликула. Механизмом, который позволяет это осуществить, является трансцитоз, точнее его разновидность — пиноцитоз, процесс, объединяющий признаки экзоцитоза и эндоцитоза. На поверхности клетки формируется эндоцитозный пузырек (эндосома), который переносится на противоположную сторону клетки, становится экзоцитозным пузырьком и выделяет свое содержимое во внеклеточное пространство. Весь процесс (полное прохождение вещества) занимает не более одной минуты. Важно, что специфичность плазмалеммы не имеет значения для пиноцитоза. Данный механизм известен как основной, обеспечивающий поглощение клетками кожи воды, белков, гликопротеинов и других веществ с максимальным размером макромолекул до  $1 \text{ мкм}$  [3, 39].

Таким образом, для реализации лазерофореза вещество должно быть гидрофильным и иметь размеры молекул до  $1 \text{ мкм}$ . Понятно, что никаких проблем не должно возникнуть (и не возникает) в случае лазерофореза водных растворов низкомолекулярных соединений, которые в основном и используются в медицине [6]. Иная ситуация с гиалуроновой кислотой, длина цепей которой от  $0,45 \text{ мкм}$  до  $4,2 \text{ мкм}$ . Однако в водном растворе молекула ГК ( $1000 \text{ кДа}$ ), имеющая в растянутом состоянии длину  $2,5 \text{ мкм}$ , образует сферу диаметром всего  $0,2 \text{ мкм}$  [12].

Установлено, что первичным механизмом (исходным, пусковым) биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения является термодинамический запуск  $\text{Ca}^{2+}$  зависимых процессов. При поглощении НИЛИ световая



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

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 [8].

Поскольку  $\text{Ca}^{2+}$  зависимыми являются как эндоцитоз, так и экзоцитоз [3; 21; 36], то высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  под действием НИЛИ приводит к активации трансцитоза в целом. Кроме того, известен феномен значительного усиления эндоцитоза после экзоцитоза, который был описан для железистых клеток и нейронов, в последнем случае для синаптических структур, рядом авторов [2, 25, 31].

Лазерофорез не только самый простой в реализации и экономически целесообразный метод, но и наиболее эффективный, что самое важное. В исследовании А.А. Миненкова [6] путем сравнения эффективности действия различных физических факторов на форетическую подвижность карбохромена были доказаны преимущества лазерофореза: в частности, по сравнению с действием электрофореза эффект лазерофореза в этом случае был выше почти в 1,5 раза (рис. 2) [6].

Таким образом, выбор НИЛИ в качестве основного физического фактора, стимулирующего форетическую активность ионов лекарственных препаратов, является научно обоснованным.

Итак, мы выяснили механизм лазерофореза и предельные размеры фрагментов, которые могут пройти через мембранные барьеры клеток различных придатков кожи. Следующий немаловаж-

ный вопрос касается характеристик ГК, вводимой чрескожно методом лазерофореза.

### ПАРАМЕТРЫ И СВОЙСТВА ГК ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ БИОРЕВИТАЛИЗАЦИИ

Молекулярная масса гиалуроновой кислоты в хряще уменьшается с возрастом, при этом общее ее содержание увеличивается [30]. Процесс деполимеризации напрямую связывают с уменьшением вязкости синовиальной жидкости, снижением подвижности суставов и развитием различных заболеваний (артрита, артроза) [11, 23]. Поэтому для лечения заболеваний суставов вводится высокомолекулярная ГК 1400 кДа [11].

Показано, что у женщин с возрастом концентрация ГК в коже снижается, особенно значительным этот процесс становится после 60 лет [27]. 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 должна быть эта кислота по молекулярной массе и составу?

Для внутрикожных инъекций применяют высокомолекулярную ГК (более 2000–6000 кДа). Использование низкомолекулярной ГК (менее 250 кДа) при неинвазивном (лазерном) способе введения обосновывают тем, что молекулы малого размера могут пройти через кожу. (При этом никаких доказательств, основанных на данных исследований, не приводится [16]). С другой стороны, через кожу самостоятельно (без применения внешнего воздействия) проходит синтезированная ГК (гиалуронат натрия) с молекулярной массой 350–400 кДа [18] и даже 600 кДа [38, 39]. При этом время ее полувыведения составляет всего 24 часа [39].

Однако имеются существенные различия в биологическом ответе на высоко- и низкомолекулярную ГК [19, 20]. Поэтому возникает вопрос – а надо ли стремиться к минимизации размеров ГК? Фрагменты с очень низкой молекулярной массой не связываются со специфическими мембранными рецепторами клеток, которые реагируют только на естественные высокомолекулярные фрагменты ГК [17, 26, 32]. 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 [24;

29; 40]. При этом ГК с молекулярной массой 250 кДа вызывает выраженную активацию противовоспалительной активности в макрофагах [34], что было показано как *in vitro*, так и *in vivo* [35].

Недавние исследования М. Фарвик с соавт. [13] не только подтвердили, что ГК обладает полезными для кожи свойствами, но и доказали, что, применяя ГК с разной молекулярной массой, можно управлять проявлением ее свойств. Было показано, что низкомолекулярная ГК (50 кДа) транспортируется через кожный покров лучше, нежели 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 коже с признаками фото- и хроностарения. Эти свойства молекул ГК определяют и различия в проявлении *in vivo* ее эффектов.

В исследовании М. Фарвик и соавт. было показано, что увлажняющее действие и повышение эластичности кожи в большей мере свойственны ГК с высокой молекулярной массой. В то же время разглаживающий эффект продемонстрировала ГК с низкой молекулярной массой. Авторы объясняют этот эффект лучшими способностями молекул ГК меньшего размера к трансэпидермальному проникновению.

В технологии лазерофореза «ЛАЗМИК» применяется нативная (естественная, животного происхождения) ГК (1,5% гиалуронат натрия) с молекулярной массой 250–1000 кДа и фактическим размером молекул не более 250 нм (производитель гелей – «Космотерос», Россия). Параметры лазерного света следующие: длина волны 635 и 785 нм, мощность излучения – 10–50 мВт (производитель лазерного аппарата – НИЦ «Матрикс», Россия) [9, 10]. В настоящее время проводятся активные сравнительные исследования лазерофореза различной ГК производства разных компаний.

### ВЫВОДЫ

1. Лазерофорез обеспечивает проникновение вещества в кожу через потовые и сальные железы, а также волосяные фолликулы посредством трансцитоза.
2. Поскольку пиноцитоз и экзоцитоз, будучи частью трансцитоза, являются кальций-зависимыми процессами, а в основе механизма биологического действия НИЛИ также лежит запуск кальций-зависимых процессов, то лазерофорез обосновано является оптимальным методом чрескожного



введения биологически активных и лекарственных веществ, но при условии, что вводимые вещества обладают гидрофильностью, имеют молекулярную массу до 1000 кДа и размер макромолекулы не более 250–300 нм.

3. С косметологическими целями (с целью омоложения) считаем целесообразным введение мето-

дом лазерофореза нативной ГК с молекулярной массой 250–1000 кДа. Она более соответствует по составу естественной среде: представляет собой смесь молекул с разной молекулярной массой; в ней также находятся другие биологически активные вещества (пептиды, аминокислоты и пр.), которые не подвергаются полной очистке. ■

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство 1012923 SU, МКИ А61N5/00. Способ введения лекарственных препаратов в живой организм / Данилова И.Н., Миненков А.А., Каменецкая Т.М. – № 3354461; Заявлено 31.07.81. Оpubл. 23.04.1983.
2. Ганиева И.М., Мулюкова Г.К. Изучение динамики экзоцитоза и эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании // Вестник РГМУ. – 2005. – Т. 42, № 3. – С. 162.
3. Глебов Р.Н. Биохимия мембран: Эндоцитоз и экзоцитоз. – М.: Высшая школа, 1987. – 95 с.
4. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. – Киев: Здоров'я, 1972. – 267 с.
5. Куно Яс. Перспирация у человека (Неощутимая перспирация, потоотделение, водно-солевой обмен) / Пер. с англ. – М.: Изд. иностранной литературы, 1961. – 383 с.
6. Миненков А.А. Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазона и его использование в сочетанных методах физиотерапии / Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1989. – 44 с.
7. 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.
8. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением / Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Тула, 2008. – 38 с.
9. 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: Триада, 2010. – 96 с.
10. Рязанова Е.А. Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тула, 2007. – 23 с.
11. Суцук Е.А. Оценка эффективности препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины / Под ред. С.И. Краюшкина. – М.: Линия ПРИНТ, 2007. – 90 с.
12. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. Основы биохимии: В 3-х томах. – Т.3. – М.: Мир, 1981. – 726 с.
13. Фарвик М., Лерч П., Штрутц Г. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота: влияние на генетический аппарат кератиноцитов и старение кожи // Косметика и медицина. – 2009. – № 1. – С. 36–39.
14. 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.
15. Человек. Медико-биологические данные (Публикация № 23 Международной комиссии по радиологической защите) / Пер. с англ. Ю. Д. Парфенова – М.: Медицина, 1977. – 496 с.
16. Яковлев Е. Технология лазерной биоревитализации кожи // Современные тенденции в косметологии. – 2008. – № 12. – С. 28–31.
17. Alaniz L., Cabrera P.V., Blanco G. Interaction of CD44 with different forms of hyaluronic acid. Its role in adhesion and migration of tumor cells // Cell Commun. Adhes. – 2002, May-Jun. – Vol. 9, № 3. – P. 117–130.
18. Brown T.J., Alcorn D., Fraser J.R. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin // J. Invest. Dermatol. – 1999. – Vol. 113, № 5. – P 740–746.
19. Bucci L.R., Turpin A.A. Will the real hyaluronan please stand up? // J. of Appl. Nutrition. – 2004. – Vol. 54, № 1. – P. 10–33.
20. Camenisch T.D., McDonald J.A. Hyaluronan: is bigger better? // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2000 – Vol. 23, № 4. – P. 431–433.
21. 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.
22. Cage G.W., Dobson R.L. Sodium Secretion and Reabsorption in the Human Eccrine Sweat Gland // J. Clin. Invest. – 1965. – Vol. 44, № 7. – P. 1270–1276.
23. 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.

24. Fieber C., Baumann P., Vallon R. Hyaluronan-oligosaccharide-induced transcription of metalloproteases // *J. Cell. Sci.* – 2004, – Vol. 117, № 2. – P. 359–367.
25. Friis U.G., Jensen B.L., Hansen P.B. Exocytosis and endocytosis in juxtglomerular cells // *Acta Physiol. Scand.* – 2000. – Vol. 168, № 1. – P. 95–99.
26. 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. – Vol. 277, № 41. – P. 38013–38020.
27. Ghersetich I., Lotti T., Campanile G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging // *Int. J. Dermatol.* – 1994. – Vol. 33, № 2. – P. 119–122.
28. Gordon R.S., Jr., Cage G.W. Mechanism of Water and Electrolyte Secretion by the Eccrine Sweat Gland // *Lancet.* – 1966. – Vol. I. – P. 1246–1250.
29. Hodge-Dufour J., Noble P.W., Horton M.R. Induction of IL-12 and chemokines by hyaluronan requires adhesion-dependent priming of resident but not elicited macrophages // *J. Immunol.* – 1997, Sep. 1. – Vol. 159, № 5. – P. 2492–2500.
30. 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. – P. 435–441.
31. Homann U., Thiel G. Unitary exocytotic and endocytotic events in guard-cell protoplasts during osmotic-driven volume changes // *FEBS Lett.* – 1999. – Vol. 460, № 3. – P. 495–499.
32. Huang L., Cheng Y.Y., Koo P.L. The effect of hyaluronan on osteoblast proliferation and differentiation in rat calvarial-derived cell cultures // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2003. – Vol. 66, № 4. – P. 880–884.
33. Montagna W. *The Structure and Function of Skin.* – New York: Academic Press, 1962. – 237 p.
34. Noble P.W., Lake F.R., Henson P.M., Riches D.W. Hyaluronate activation of CD44 induces insulinlike growth factor-1 expression by a tumor necrosis factor-alpha-dependent mechanism in murine macrophages // *J. Clin. Invest.* – 1993. – № 91. – P. 2368–2377.
35. Noble P.W., McKee C.M., Cowman M., Shin H.S. Hyaluronan fragments activate an NF-kappa B/Ikappa B autoregulatory loop in murine macrophages // *J. Exp. Med.* – 1996. – № 183. – P. 2373–2378.
36. Plattner H., Braun C., Hentschel J. Facilitation of Membrane Fusion During Exocytosis and Exocytosis-Coupled Endocytosis and Acceleration of «Ghost» Detachment in Paramecium by Extracellular Calcium. A Quenched-Flow/Freeze-Fracture Analysis // *J. Membrane Biol.* – 1997. – № 158. – P. 197–208.
37. Szabo G. *The Regional Anatomy of the Human Integument with Special Reference to the Distribution of Hair Follicles, Sweat Glands and Melanocytes.* – London, Trans. Roy. Soc. – 1967. – Vol. 252, Series B. – P. 447–485.
38. Tammi R., Ripellino J.A., Margolis R., Tammi M. Localization of epidermal hyaluronic acid using the hyaluronate binding region of cartilage proteoglycan as a specific probe // *J. Invest. Dermatol.* – 1988. – Vol. 90, № 3. – P. 412–414.
39. Tammi R., Saamanen A.-M., Maibach H.I., Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 97, № 1. – P. 126–130.
40. Wang M.J., Jeng K.C., Kuo J.S. C-Jun N-terminal kinase and, to a lesser extent, p38 mitogen-activated protein kinase regulate inducible nitric oxide synthase expression in hyaluronan fragments-stimulated BV-2 microglia // *J. Neuroimmunol.* – 2004, Jan. – Vol. 146, № 1–2. – P. 50–54.