

Механизм переноса лекарственных веществ через кожу методом лазерофореза

С.В. МОСКВИН¹, А.А. МИНЕНКОВ²

¹Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России, ²РНИЦ восстановительной медицины и курортологии Минздрава России

The mechanism of transcutaneous drug transfer assisted by laserophoresis

S.V. MOSKVIN, A.A. MINENKOV

Federal State Institution "State Research Centre of Laser Medicine", Russian Federal Medico-Biological Agency; Federal State Institution "Russian Scientific Centre of Restorative Medicine and Balneology, Russian Ministry of Public Health and Social Development

Ключевые слова: чрескожный лазерофорез, механизм, перенос, барьер, гиалуроновая кислота, косметология.

Key words: transcutaneous laserophoresis, mechanism, transfer, barrier, hyaluronic acid, cosmetology.

Известно, что методы комбинированной и сочетанной физиотерапии позволяют существенно повысить эффективность лечения. Основные принципы такой методологии были сформулированы в 80-е годы прошлого века [1] и базируются в основном на клиническом опыте, а теоретическое обоснование зачастую отстает от практики [2].

Одна из наиболее известных и эффективных методик сочетанного применения различных лечебных факторов — чрескожный лазерофорез лекарственных препаратов и биологически активных веществ [3, 4]. Метод успешно применяется в комплексном лечении больных с воспалительными, дегенеративно-дистрофическими и сосудистыми заболеваниями [4], с заболеваниями внутренних органов [5], а также в гинекологии [6, 7], дерматологии [8, 9], офтальмологии [10], стоматологии [11—13] и других областях медицины.

В России лазерофорез отечественных препаратов, в частности препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), несколько лет назад стали успешно применять и в косметологии [14—16]. Известно также, что ГК не только эффективно проникает в кожу, но и является уникальным по своей эффективности «транспортным средством» для лекарственных препаратов, используемых в дерматологии, например при лечении актинического кератита [17]. Это открывает новые возможности применения ГК не только в косметологии, но и в медицинской практике.

По нашему мнению, непонимание врачами и косметологами механизмов лазерофореза 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 каким образом 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 лазерофорезе процессов, необходимо обладать весьма глубокими 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 «трансэпидермальное». В нашем понимании это лишь область приложения воздействия, т.е. «через кожу», как отличие от введения препаратов через слизистую оболочку, например полости рта, где механизмы совершенно иные (рассматривать их мы не будем). Во-вторых, термин в строгом понимании некорректен, поскольку может сло-

© С.В. Москвин, А.А. Миненков, 2010

Klin Dermatol Venerol 2010;5:78

¹e-mail: 7652612@mail.ru

²тел.: (495) 765-2612

житься 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 лазерофорез» широко распространен и с учетом приведенных оговорок вполне может использоваться.

Для того чтобы понять механизмы чрескожного лазерофореза, 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 лазерофореза.

Проникновение веществ через кожу может проходить тремя основными путями [18]:

- трансэпидермальный путь: 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, трансэпидермальное проникновение водных растворов различных веществ, т.е. в буквальном смысле напрямую через слой клеток эпидермиса маловероятно и ограничено многими условиями [19, 20]. 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.

Кроме того, 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 действующего фактора (свойства окружающей среды; форма, вид, время и доза воздействия).

Чтобы понять механизм преодоления веществами чрескожного барьера, необходимо вспомнить строение и размеры составляющих частей кожи и ее придатков. В верхней части кожи, эпидермисе, в зависимости от стадии дифференцировки эпителиальных клеток (кератиноцитов) различают слои базальный, шиповатых клеток, зернистых клеток и роговой. Такое разделение на слои определяется тем, что в эпидермисе постоянно осуществляются 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 слущивание рогового слоя с поверхности. Плазмолеммы соседних клеток зернистого слоя разделены промежутками шириной 20—30 нм, шиповатого слоя — всего 12—15 нм. Клетки базального слоя вплотную прилегают друг к другу, не имея четких границ. Следовательно, потенциально маловероятным представляется проникновение вещества через межклеточное пространство [19—21].

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 2 слоев кубического эпителия с базофильной цитоплазмой, лежащего на базальной мембране [21].

Плотность расположения потовых желез в зависимости от локализации и национальной принадлежности человека, по данным разных авторов колеблется от 64 до 431 на 1 см², больше всего на лице — до 174 на см², и ладонях — до 424—431 на 1 см², а общее количество составляет от 2 до 5 млн. Общая площадь просветов выводных протоков составляет 57—94 1 см² (т.е. меньше 1% поверхности кожи), однако при этом общая секреторная поверхность всех потовых желез имеет площадь до 5 м², 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 см³ [22—26].

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 см²), на остальной поверхности тела плотность сальных желез варьирует от 0 до 120 на 1 см² [4, 22, 26]. Различают свободные от волос сальные железы, и связанные с волосяными фолликулами, которые классифицируются по размеру — средние и мелкие [22].

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 от 0,5 до 1 мм³, 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 [22]. Подсчитать общую площадь внутренней поверхности железистых клеток затруднительно, поскольку различия весьма значительны и зависят от возраста, пола, типа клеток, локализации и пр., но она в десятки раз превышает общую площадь эпидермиса.

Волосной 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 [19, 21].

На различных участках плотность волосного покрова на 1 см² в зависимости от возраста, пола, цвета волос, национальности и т.д., 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.) [22, 27, 28].

Итак, на теле человека на 1 см² имеется более 1000 потенциальных «входов» для макромолекул размером десятки микрон, и этого вполне достаточно для проникновения значительного количества вещества. Далее 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 их дальнейшее продвижение, поскольку для этого необходимо пройти через клетки желез и волосного фолликула. Единственным известным механизмом, позволяющим это осуществить, является трансцитоз, точнее его разновидность, пиноцитоз — процесс, объеди-

няющий признаки *экзоцитоза* и *эндоцитоза*. На одной поверхности клетки формируется *эндоцитозный пузырь* (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 трансцитозе. Данный механизм известен как основной, обеспечивающий поглощение клетками мелких капель воды, белков, гликопротеинов и макромолекул с максимальным размером до 1000 нм (1 мкм) [29, 30]. В технологии ЛАЗМИК этим обусловлены рекомендации ограничения времени местного массажа 0,5—1 мин и постоянного смачивания поверхности дистиллированной водой, что способствует пиноцитозу [14].

Таким образом, для реализации лазерофореза вещество должно быть гидрофильным, а размер составляющих его фрагментов не должен превышать 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 [4]. Иная ситуация с ГК, 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 кД), имеющая в растянутом состоянии длину 2500 нм (2,5 мкм), уже образует сферу диаметром всего 200 нм [31]. В технологии ЛАЗМИК применяется нативная ГК (1,5% гиалуронат натрия) молекулярной массой 250—750 кД и физические размеры одной молекулы не более 250 нм [14].

Первичным механизмом биологического действия НИЛИ является термодинамический запуск зависимых от Ca²⁺ процессов. При поглощении НИЛИ световая энергия преобразуется в тепло, вызывая локальное нарушение термодинамического равновесия, вследствие чего из внутриклеточного депо высвобождаются ионы кальция, которые затем распространятся в виде волн повышенной концентрации [32].

Поскольку зависимыми от Ca²⁺ являются как эндоцитоз, так и экзоцитоз [29, 33, 34], то высвобождение Ca²⁺ 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 [35—37].

Лазерофорез не только самый простой в реализации и экономически целесообразный метод, но и, что самое важное, наиболее эффективный. Иссле-

дования А.А. Миненкова [4] это убедительно показали. На рис. 1 отражена эффективность влияния различных физических факторов на форетическую подвижность карбохромена, демонстрируя безусловные преимущества лазерофореза [4]. Таким образом, НИЛИ в качестве основного физического фактора, стимулирующего форетические свойства лекарственных препаратов, выбрано не случайно, и нам совершенно непонятно, почему электрофорез, например гораздо шире применяется в медицине, чем лазерофорез, когда в последнем случае эффект в 1,5 раза выше (см. рисунок).

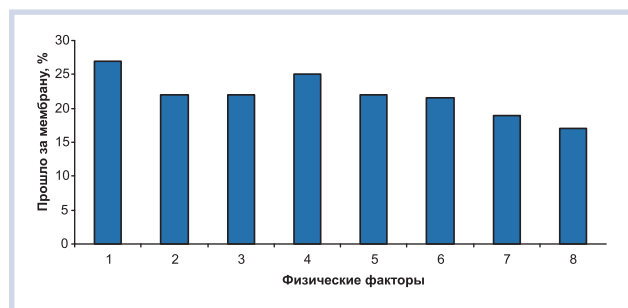
Итак, сейчас мы понимаем механизм лазерофореза и предельные размеры фрагментов, которые могут пройти через мембранные барьеры клеток различных придатков кожи, однако немаловажным является и вопрос относительно того, какой молекулярной массы ГК нужно вводить чрескожно, и с какой целью.

Молекулярная масса ГК в хряще уменьшается с увеличением возраста, при этом общее ее содержание увеличивается [38]. Процесс деполимеризации напрямую связывают с уменьшением вязкости синовиальной жидкости, снижением подвижности суставов и развитием различных заболеваний (артрит, артроз). Поэтому для лечения заболеваний суставов вводится высокомолекулярная ГК [39, 40].

У женщин с увеличением возраста концентрация ГК в коже снижается, особенно значительно после 60 лет [41]. Кожа сильно обезвоживается, увеличивается ломкость кровеносных сосудов, появляются новые и углубляются старые морщины, уменьшаются толщина и тургор кожи. Предположительно это связано, в том числе с дефицитом ГК, что служит обоснованием введения ГК в кожу. Но какой должна быть кислота по молекулярной массе и составу?

Известно, что для внутрикожных инъекций применяют высокомолекулярную ГК (более 2000–6000 кД), а использование низкомолекулярной кислоты при неинвазивном (лазерном) способе введения обосновывают тем, что молекулы «малого» размера могут пройти через кожу, при этом чаще всего никаких данных исследований и конкретных цифр, характеризующих исключительно качественный параметр «низко-», не приводятся [42]. В то же время известно, что через кожу самостоятельно (без применения внешнего воздействия) проходит синтезированная ГК (гиалуронат натрия) молекулярной массой 350–400 кД [43] и даже 600 кД [44, 30]. При этом время ее полувыведения составляет всего 24 ч [30].

Так что же реально применяется на практике? Единственными производителями, открыто указывающим количественный и качественный состав специальных гелей для лазерофореза (ЛАЗМИК), является ЗАО «НПК «КОСМОТЕРОС»



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/см²); 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.

(Россия). При этом Научно-исследовательский центр «Матрикс» (Россия) — производитель специализированных лазерных терапевтических аппаратов ЛАЗМИК, единственный, в котором открыто публикуются собственно методики проведения лазерофореза, эффективность которых обоснована теоретически и доказана в многочисленных исследованиях.

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 [45, 46]. Фрагменты очень низкой молекулярной массой не связываются со специфическими мембранными рецепторами клеток, которые реагируют только на естественные высокомолекулярные фрагменты ГК [47–52]. Например, ГК молекулярной массой 6,9 Д оказывает значительно более слабое противовоспалительное действие, а также по-иному влияет на катаболические процессы, чем нативная ГК, что показано для нескольких биологических систем [53–61]. При этом ГК молекулярной массой 250 кД вызывает выраженную активацию противовоспалительной активности в макрофагах [54, 60, 62], что воспроизводится как *in vitro*, так и *in vivo* во время воспалительного процесса [63].

Недавние исследования М. Фарвик и соавт. [64] позволили выявить, что не только ГК обладает полезными для кожи свойствами, но эти свойства могут контролироваться за счет применения ГК различной молекулярной массы. Было доказано, что низкомолекулярная ГК (50 кД) лучше транспортируется через кожный покров, чем ГК высокой молекулярной массой (800 кД), а также активирует большее количество генов кератиноцитов, включая ге-

ны, 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 высокой молекулярной массы, тогда как разглаживающий эффект продемонстрировала ГК низкой молекулярной массы. Увеличение активности при снижении молекулярной массы ГК авторы объясняют более высокими возможностями трансэпидермального проникновения для молекул ГК меньшего размера.

Таким образом, мы можем с 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. Вещества в кожу проникают через потовые и сальные железы, а также волосяные фолликулы посредством трансцитоза.

2. Поскольку пиноцитоз и экзоцитоз как часть трансцитоза являются зависимыми от Ca^{2+} процессами и в основе механизма биологического действия НИЛИ также лежит запуск кальцийзависимых процессов [32], то лазерофорез обосновано является оптимальным, что и было экспериментально показано ранее [4].

3. Эффективное введение возможно только гидрофильного вещества молекулярной массой менее 1000 кД, если размер одной макромолекулы не превышает 250—300 нм.

4. Если формулировать частный вывод для лазерофореза ГК (гиалуронат натрия) с косметологическими целями (омоложение), то мы считаем наиболее целесообразным введение нативной ГК молекулярной массой 250—1000 кД. Таким требованиям в полной мере соответствует технология лазерофореза ЛАЗМИК [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Улащик В.С. Очерки общей физиотерапии. Минск: Наука і тэхніка 1994;200.
2. Физиотерапия: национальное руководство. Под ред. Г.Н. Пономаренко. М: ГЭОТАР-Медиа 2009;864.
3. Данилова И.Н., Миненков А.А., Каменецкая Т.М. и др. А.с. 1012923 SU, МКИ А61N5/00. Способ введения лекарственных препаратов в живой организм. №3354461. Заявлено 31.07.81. Оpubл. 23.04.1983.
4. Миненков А.А. Низкоэнергетическое лазерное излучение красного, инфракрасного диапазона и его использование в сочетанных методах физиотерапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1989;44.
5. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Зилев В.Г. и др. Фитолазерофорез в лечении заболеваний внутренних органов. Пособие для врачей. Тула 2001;26.
6. Великова Е.В. Применение фотофореза пантовегина в восстановительном лечении больных хроническим сальпингофоритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005;24.
7. Поносова М.А. Новые подходы к диагностике и лечению хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2003;26.
8. Герасименко М.Ю., Молочков В.А., Шувалов Г.Н. и др. Пат. 2278660 RU, МКИ А61N 5/067. Способ лечения псориаза. №2004133539/14. Заявлено 17.11.2004. Оpubл. 27.06.2006.
9. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Комплексное лечение больных кандидозным баланитом и баланопоститом. Клин дерматол и венерол 2004;2:90—93.
10. Иойлева Е.Э., Зеленцов С.Н., Дугинов А.Г. Пат. 2300351 RU, МКИ А61F 9/00. Способ лечения патологии зрительного нерва и сетчатки. №2005132023/14. Заявлено 18.10.2005. Оpubл. 10.06.2007.
11. Болатова Л.Х. Лечение воспалительных заболеваний пародонта препаратами на основе гиалуроновой кислоты группы «Гиалудент»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь 2010;20.
12. Хрыкова А.Г. Лазерная терапия и новые перевязочные материалы в лечении детей с верхнечелюстными синуситами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2007;21.
13. Герасименко М.Ю., Прикул В.Ф. Пат. 2162719 RU, МКИ А61N 5/067. Способ лечения больных стоматитом. №2000112372/14. Заявлено 19.05.2000. Оpubл. 10.02.2001.
14. 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: Трилада 2010;96.
15. Рязанова Е.А. Физические способы восстановительной медицины в дерматокосметологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула 2007;23.
16. Хадарцев А.А., Рязанова Е.А. Лазерофорез комплекса гиалуроновой и янтарной кислот в восстановительной терапии и косметологии. Конференция «Проблемы качества жизни в здравоохранении», 4-я: Тезисы. М 2006;4:28.
17. 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.
18. Москвин В.С., Москвин О.В. Трансдермальная абсорбция минеральных солей и новые подходы в бальнеологии. 2008. <http://www.tonusworld.com/russian/information/articles/absorbtion.htm>
19. 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;19—59.
20. Norlern L., Plasencia I., Bagatolli L. Stratum corneum lipid organization as observed by atomic force, confocal and two-photon excitation fluorescence microscopy. Intern J Cosm Sci 2008;30:391—411.
21. Цветкова Г.М. Морфология нормальной кожи. Кожные и венерические болезни. Т. 1. Под ред Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М: Медицина 1999;11—29.
22. Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека. Киев: Здоров'я 1972;267.
23. Куно Яс. Перспирация у человека (Неощутимая перспирация, потоотделение, водно-солевой обмен). Пер с англ. М: Изд-во иностранной литературы 1961;383.
24. Cage G.W., Dobson R.L. Sodium Secretion and Reabsorption in the Human Eccrine Sweat Gland. J Clin Invest 1965;44:7:1270—1276.

25. *Gordon R.S. Jr., Cage G.W.* Mechanism of Water and Electrolyte Secretion by the Eccrine Sweat Gland. *Lancet* 1966;i:1246—1250.
26. *Montagna W.* The Structure and Function of Skin. New York: Academic Press 1962;237.
27. Коллектив авторов. Человек. Медико-биологические данные (Публикация № 23 Международной комиссии по радиологической защите). Пер с англ. М: Медицина 1977;496.
28. *Szabo G.* The Regional Anatomy of the Human Integument with Special Reference to the Distribution of Hair Follicles, Sweat Glands and Melanocytes. Vol. 252, Series B. *Trans Roy Soc London* 1967;447—485.
29. *Глебов Р.Н.* Биохимия мембран: Эндоцитоз и экзоцитоз. М: Высшая школа 1987;95.
30. *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 Inv Dermatol* 1991;97:1:126—130.
31. *Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.* Основы биохимии: В 3 т. Т. 3. М: Мир 1981;726.
32. *Москвин С.В.* Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф дис. ... д-ра биол. наук. Тула 2008;38.
33. *Carafoli E., Santella L., Brance D., Brisi M.* Generation, control, and processing of cellular calcium signals. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2001;36:107—260.
34. *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;158:197—208.
35. *Ганиева И.М., Мулюкова Г.К.* Изучение динамики экзоцитоза и эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании. *Вестн РГМУ* 2005;3:162.
36. *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.
37. *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.
38. *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.
39. *Сушук Е.А.* Оценка эффективности препаратов гиалурановой кислоты в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины. Под ред С.И. Краюшкина. М: Линия ПРИНТ 2007;90.
40. *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;1493—1513.
41. *Ghersetich I., Lotti T., Campanile G. et al.* Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol* 1994;33:2:119—122.
42. *Яковлев Е.* Технология лазерной биоревитализации кожи. Современные тенденции в косметологии 2008;12:28—31.
43. *Brown T.J., Alcorn D., Fraser J.R.* Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. *J Inv Dermatol* 1999;113:5:740—746.
44. *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 Inv Dermatol* 1988;90:3:412—414.
45. *Bucci L.R., Turpin A.A.* Will the real hyaluronan please stand up? *J Appl Nutr* 2004;54:1:10—33.
46. *Camenisch T.D., McDonald J.A.* Hyaluronan: is bigger better? *Am J Resp Cell Mol Biol* 2000;23:4:431—433.
47. *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 Comm Adhes* 2002;9:3:117—130.
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 Mat Res* 2003;66:4:880—884.
49. *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;277:41:38013—38020.
50. *Aruffo A., Stamenkovic I., Melnick M. et al.* CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990;61:7:1303—1313.
51. *Rosser A., Hinghofer-Szalkay H.* Hyaluronan fragments: an information-carrying system? *Horm Metab Res* 2003;35:2:67—68.
52. *Underhill C.B.* The interaction of hyaluronate with the cell surface: the hyaluronate receptor and the core protein. *Ciba Found Symp* 1989;143:87—99.
53. *Fieber C., Baumann P., Vallon R. et al.* Hyaluronan-oligosaccharide-induced transcription of metalloproteases. *J Cell Sci* 2004; 117:2:359—367.
54. *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;159:5:2492—2500.
55. *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.
56. *Rockey C.D., Chung J.J., McKee C.M., Noble P.W.* Stimulation of inducible nitric oxide synthase in rat liver by hyaluronan fragments. *Hepatology* 1998;27:1:86—92.
57. *Ohkawara Y., Tamura G., Iwasaki T. et al.* Activation and transforming growth factor-beta production in eosinophils by hyaluronan. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2000;23:4:444—451.
58. *Stern R.* Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol* 2004;83:7:317—325.
59. *Nakamura K., Yokohama S., Yoneda M. et al.* High, but not low, molecular weight hyaluronan prevents T-cell-mediated liver injury by reducing proinflammatory cytokines in mice. *J Gastroenterol* 2004;39:4:346—354.
60. *Turley E.A., Noble P.W., Bourguignon L.Y.* Signaling properties of hyaluronan receptors. *J Biol Chem* 2002;277:7:4589—4592.
61. *Wang M.J., Jeng K.C., Kuo J.S. et al.* 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;146:1—2:50—62.
62. *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 Inv* 1993;91:2368—2377.
63. *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;183:2373—2378.
64. *Фарвук М., Лерч П., Штрупп Г.* Низкомолекулярная гиалурановая кислота: влияние на генетический аппарат кератиноцитов и старение кожи. *Косметика и мед* 2009;1:36—39.