

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ И МЕСТО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ НИХ

М.А. Бейманова¹, Н.Н. Потехаев^{1,2}, В.В. Петунина²

¹Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме

Данная работа представляет собой обзор современных научных данных о процессах старения кожи, а также о перспективе использования метода фотодинамической терапии для коррекции инволюционных изменений кожи у возрастного населения. Приводятся данные прогнозируемого увеличения продолжительности жизни и, как следствие, потенциального риска возникновения патологий, в том числе кожной локализации. Увеличение продолжительности жизни также демонстрирует и социализацию пожилого населения, вместе с тем возрастающую потребность в преобразении и коррекции инволюционных изменений кожи, но, учитывая риски в связи с наличием хронических заболеваний и возрастающей малигнизации данной когорты, следует тщательно подбирать методики, учитывая вышеперечисленные особенности. Одним из таких методов является фотодинамическая терапия. Фотодинамическая терапия активно применяется в онкологии, а в последнее время все чаще показывает свою эффективность в эстетическом направлении, соответственно прогнозируемо может использоваться не только у онкологических больных, но и возрастной когорты.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, коррекция инволюционных изменений, актинический кератоз.

Для цитирования: Бейманова М.А., Потехаев Н.Н., Петунина В.В. Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 28–35. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–28–35

Контакты: Бейманова М.А., e-mail: beimanova@mail.ru

CURRENT STATE OF METHODS OF CORRECTION OF INVOLUTIONAL CHANGES OF SKIN AND THE PLACE OF PHOTODYNAMIC THERAPY AMONG THEM

Beimanova M.A.¹, Potekaev N.N.^{1,2}, Petunina V.V.²

¹Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Abstract

This work is a review of modern scientific data on the process of aging, as well as the prospect of using photodynamic therapy for correction of involutional skin changes in the age cohorts, cohorts with a burdened medical history, including cancerous and precancerous skin neoplasms. The data on the predicted increase in life expectancy and, as a consequence, the potential risk of pathologies, including those with skin localization, progression of malignancy processes, as well as the formation of *de novo* elements, is presented. The increase in life expectancy also demonstrates the socialization of the elderly population, along with the increasing need for correction of involutional skin changes. However, considering the risks associated with the chronic diseases and increased malignancy in this cohort, methods have to be carefully selected. One such technique is photodynamic therapy (PDT). PDT is actively used in oncology, and recently has been increasingly showing its aesthetic effectiveness. It can be predictably used not only on cancer patients, but also in an age cohort.

Keywords: photodynamic therapy, correction of involutional changes, actinic keratosis.

For citations: Beimanova M.A., Potekaev N.N., Petunina V.V. Current state of methods of correction of involutional changes of skin and the place of photodynamic therapy among them, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 28–35. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–28–35

Contacts: Beimanova M.A., e-mail: beimanova@mail.ru

За последние годы отмечено стремительное развитие медицины по многим направлениям; не исключением стала так называемая «наука о коже» (cutaneous science). Благодаря OMICS-революции исследователи пришли к пониманию того, что кожа является одним из основных звеньев ключевых нейро-иммуно-эндокринных осей организма. Стратификация кожных заболеваний и отдельных состояний кожного покрова позволяет реализовывать целевые и эффективные методы лечения. Пристальное внимание к состоянию кожи обусловлено значительным увеличением средней продолжительности жизни человека, а также тревожным ростом числа пациентов с такими диагнозами, как диабет, рак кожи и других хронических заболеваний. Вместе с тем, наблюдаемые во всем мире демографические тенденции повышают актуальность поиска клинических решений для многочисленных возрастных (инволюционных) нарушений кожи, вызванных внешними и внутренними факторами. На фоне глубокого изучения темы старения кожи человека, подчеркивается, что поддержание функциональной активности в этом сложном многоклеточном органе является ключевым для сохранения качества жизни в пожилом возрасте [1].

Последние достижения в изучении возрастных изменений кожи привели к разработке классификаций типов старения. Одна из них, в частности, была предложена в 2014 г. Юсовой Ж.Ю. и представлена ниже:

1. *Старение по морщинистому типу* чаще наблюдается у людей с сухой, обезвоженной кожей, при этом до 40 лет выявляются признаки старения с распространением морщин по всему лицу. Цвет кожи лица при этом типе серый, а доминирующими инволюционными признаками являются морщины. Характерны: выраженные «гусиные лапки» в периорбитальной области, морщинистость верхнего и нижнего века, «гофре» в области верхней губы и области подбородка. Наблюдаются атрофические изменения, дисциркуляция в дерме. При ультразвуковом исследовании выявляется совокупность линейных структур в эпидермисе, много участков с высокой степенью разволокненности, истончением и уменьшением акустической плотности дермы.

2. *Старение по деформационному типу* чаще наблюдается у лиц с жирной и склонной к жирности кожей, характерно понижение упругости, тургора и формирование «усталого лица». Внешними признаками этого типа старения являются пастозность, выраженная носогубная складка, со временем опущение углов рта. Выявляется также купероз и розацеа, сглаживание овала лица, обвисание щек, двойной подбородок, складки на шее. Морщины для этого типа старения менее выражены и не являются

ведущим признаком. Нарушение микроциркуляции наблюдается и при данном типе старения, но за счет снижения венозного кровотока и формирования отека в тканях. Ультразвуковая картина характеризуется неоднородной гипозохогенной структурой, плотным эпидермисом, включением межклеточной жидкости.

3. *Старение по смешанному типу* представляет собой сочетанное старение по выше двум описанным типам. Особенностью можно считать сочетание как морщин, так и пастозности, однако у лиц со смешанным типом старения кожи выявляются гиперкератоз, пигментация, характерно истончение кожи и комплексные нарушения микроциркуляции: нарушен как приток крови в дерме, так и венозный отток. Ультразвуковое исследование выявляет в отдельных участках УЗ-признаки первого и второго типов старения кожи: в области подбородка и щек до косметической коррекции визуализируется неоднородная, гипозохогенная структура с плотным эпидермисом и участками разволажнения, в периорбитальной области субэпидермальной гипозохогенной полосой, истончением и уменьшением плотности дермы [2].

Классификация в сочетании с пониманием механизма старения кожи помогает составить план коррекции для улучшения внешнего вида людей старшего и пожилого возраста. Большинство исследований посвящено влиянию солнечного излучения как основного индуктора старения, однако у пожилых людей следует учитывать множество дополнительных факторов, выходящих за рамки условий окружающей среды. Факторы образа жизни, такие как диета, сон, курение, в настоящее время тщательно анализируются, как и общие возрастные состояния (менопауза, диабет, сердечно-легочные заболевания). Все эти факторы могут ускорить естественное ухудшение структуры и функций кожи, что может повлиять на эффективность лечения инволюционных изменений. В настоящее время все актуальнее становится поиск новых подходов в управлении старением кожи [3].

Недавно были получены новые научные данные, подтверждающие давно обсуждаемое предположение о том, что загрязнение воздуха также является одной из причин преждевременного старения кожи. Этот вывод основан на эпидемиологических и механистических данных. В частности, воздействие соответствующих твердых частиц и диоксида азота (NO_2) связано с повышенным риском развития пигментных пятен на лице. Кроме того, генетические исследования указывают на модификацию пенетрации гена под влиянием окружающей среды, поскольку женщины, несущие определенные генетические варианты пути передачи сигналов арилуглеводородного рецептора, имеют более высокий риск развития пигментных пятен на лице в ответ на воздействие мелкодид-

сперсных твердых частиц определенного размера. Механистические исследования доказывают причинно-следственную связь, поскольку местное воздействие на кожу человека *ex vivo* или *in vivo* нетоксичных концентраций стандартизированной дизельной выхлопной смеси усиливает пигментацию кожи, вызывая синтез меланина *de novo* посредством реакции окислительного стресса. Поэтому использование косметических средств против загрязнения, содержащих антиоксиданты, а также антагонисты арилу-глеводородного рецептора, эффективно для предотвращения или уменьшения развития пигментации кожи. В реальной ситуации воздействие на кожу человека оказывают оба фактора окружающей среды одновременно: солнечное излучение и механистическое раздражение. Соответствующие эпидемиологические исследования показывают, что твердые частицы, присутствующие в тропосфере, и солнечное ультрафиолетовое излучение взаимодействуют друг с другом. Это позволяет говорить об экологическом старении кожи [4].

С учетом скорости неблагоприятных изменений экологической обстановки, необходимо признать факт, что старение лица – одна из наиболее популярных тем современной «науки о коже». Изменения человеческого лица неизбежно прогрессируют со временем; тем не менее, существует множество методов, как хирургических, так и нехирургических, позволяющих уменьшить стигматизацию при старении и обеспечить пациентов желаемой внешностью [5].

Модификация взглядов на возрастные изменения в коже в аспекте тренда здорового образа жизни нашла свое отражение в формировании программ общественного здравоохранения в ряде стран. Поскольку морщины на лице можно рассматривать как маркер внутреннего старения, есть стимул мотивировать людей к принятию ряда здоровых моделей поведения в пожилом возрасте [6].

Механизмы старения кожи включают действия активных форм кислорода (АФК), мутации митохондриальной ДНК и укорочения теломер, а также гормональные изменения [1]. Скорость старения кожи или ткани в целом определяется переменным преобладанием дегенерации ткани над регенерацией ткани. Разделяют механизмы внутреннего и внешнего (фото-) старения. Особо подчеркивается влияние воздействия ультрафиолета (УФ) на возникновение признаков старения кожи и его переменное влияние в зависимости от глобального местоположения конкретного человека и его типа кожи. УФ-излучение прямо фотохимически воздействует на ДНК, РНК, белки и витамин D. Вместе с тем, показано, что процессы старения кожи инициируются и часто распространяются не только под влиянием УФ, но и в результате окислительных явлений, несмотря на недавно

признанные адаптивные реакции на окислительный стресс [7].

Увеличение среднего возраста мужчин и женщин инициировало формирование основ так называемого «успешного старения», основоположниками которого считаются P.B. Baltes и M.M. Baltes, предложившие модель выборочной оптимизации с компенсацией [8]. В нее укладывалось содействие сохранению здоровья и достижению внешнего благополучия. E. Kahana и V. Kahana сделали акцент на социально-психологические ресурсы человека, профилактические и корректирующие приспособления, психологическое, экзистенциальное и социальное благополучие [9, 10]. Далее продвинулись в развитии теории «успешного старения» C.A. Depp и D.V. Jeste, показавшие, что даже при наличии инвалидности возможно сохранение физического и когнитивного функционирования и удовлетворенности жизнью в целом [11, 12].

Активное долголетие в настоящее время пропагандируется и российскими исследователями, однако именно зарубежным ученым принадлежит первенство в научно-обоснованном прогнозировании увеличения продолжительности жизни. Ожидается, что в ближайшее время продолжительность жизни увеличится в 35 развитых странах с вероятностью не менее 65% для женщин и 85% для мужчин. Существует 90%-ная вероятность того, что ожидаемая продолжительность жизни при рождении среди южнокорейских женщин в 2030 г., будет выше 86,7 лет, что соответствует самой высокой в мире средней продолжительности жизни в 2012 г., 57%-ная – что она достигнет возраста 90 лет. Прогнозируемая продолжительность жизни женщин в Южной Корее следует за показателями во Франции, Испании и Японии. Существует более, чем 95%-ная вероятность того, что ожидаемая продолжительность жизни при рождении среди мужчин в Южной Корее, Австралии и Швейцарии превысит 80 лет в 2030 г., и более, чем 27%-ная вероятность – 85 лет. Более половины прогнозируемого увеличения ожидаемой продолжительности жизни при рождении у женщин будет связано с увеличением продолжительности жизни в возрасте старше 65 лет. Таким образом, исследователи указывают на постоянное увеличение продолжительности жизни, а также на необходимость тщательного планирования здравоохранения, социальных услуг и пенсий [13–15].

Улучшение качества жизни вследствие роста терапевтических возможностей лечения хронических заболеваний – это один из индукторов развития коррекции инволюционных изменений кожи. Перспективы дальнейшего расширения диапазона здоровья – периода, свободного от возрастной нетрудоспособности и болезней – оцениваются критически. Понимание старения человека является серьезной проблемой для физиологических наук. Это становится

все более неотложным вопросом из-за увеличения доли людей, доживающих до преклонного возраста, и из-за изменения основных причин продолжающегося увеличения продолжительности жизни. Предыдущее ее увеличение было почти полностью вызвано предотвращением смертности в первые и средние годы жизни. Этот процесс достиг такого успеха, что в развитых странах остается мало возможностей для значительного дальнейшего увеличения от этой границы. Недавний рост продолжительности жизни населения обусловлен чем-то новым. Мы достигаем старости, как правило, с более крепким здоровьем, и сейчас смертность в пожилом возрасте снижена. В то же время биологией установлено, что почти наверняка не существует фиксированной программы старения, которая вызвана накоплением ущерба на протяжении всей жизни. Становится очевидным, что процесс старения гораздо более податлив, чем мы привыкли думать. Это заставляет исследователей выискивать факторы, которые регулируют эту податливость, и выявлять взаимосвязи между, с одной стороны, внутренними биологическими процессами, вызывающими многие хронические заболевания и нарушения, для которых возраст является безусловно самым большим фактором риска, а с другой стороны, социальные факторы и образ жизни, которые влияют на наши индивидуальные траектории здоровья в пожилом возрасте [16].

Большинство исследователей склонны считать социализацию пожилых людей одним из ключевых направлений развития антивозрастных технологий. В этом аспекте неинвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи – наиболее перспективная область дерматологии и косметологии, о чем говорит разнообразие методик, предложенных для коррекции возрастных изменений кожи.

Основные неинвазивные методы коррекции инволюционных изменений кожи лица

1. CO₂-лазер (λ 10,6 мкм)

CO₂-лазер является лазером, который работает на газовых смесях. Излучение данного лазера поглощается молекулами воды тканей и клеток, что приводит к процессу vaporization (испарения) и как следствие выбросам тканевых структур с образованием зоны повреждения (абляционный кратер). Минусом CO₂-лазера является выделение тепловой энергии в ткани вокруг участка абляции. Если мощность повышается, то увеличивается скорость удаления ткани, снижая при этом глубину термического воздействия. Длина волны (λ) 10,6 мкм соответствует длинноволновому излучению и позволяет проникать на значительную глубину в отличие от других лазеров [17].

Выделяют 2 режима:

1. Фракционный: а) омоложение, б) коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи

2. Непрерывный: а) удаление новообразований кожи, б) хирургия.

2. Er:YAG лазер (λ 2,94 мкм)

Er:YAG относится к лазерам, работающим на твердых телах и рабочей средой их является эрбий и иттрий-алюминиевый гранат. Характеризуется высоким поглощением молекулами воды. Длина волны 2940 нм. Имеет меньшую зону и глубину проникновения, в отличие от CO₂-лазера, что соответствует более быстрому заживлению обрабатываемой поверхности. [18]

Более поверхностное воздействие в отличие от CO₂-лазера:

- омоложение (лазерный пилинг)
- коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи.

3. Er:glass лазер (λ 1,54 мкм)

Er:glass лазер на эрбиевом стекле. Хромофорами являются водосодержащие компоненты дермы, что позволяет тепловому эффекту воздействовать прямо без повреждения эпидермиса, активизируя неоколлагенез и репаративные процессы. Длина волны 1540 (1550нм), затрагивает инфракрасный диапазон излучения, используется для еаблятивного фракционного фототермолиза [19].

Область применения:

- коррекция инволюционных изменений кожи
- коррекция рубцовых изменений, растяжек кожи
- стоматология
- офтальмология

4. Интенсивный импульсный свет (IPL)

Интенсивный импульсный свет (IPL) в основе имеет источник электромагнитного излучения с длинами волн широкого диапазона – полихроматичность света (от 420 нм до среднего инфракрасного спектра) и подается в виде вспышек (импульсов), а не постоянного света. Как правило IPL-технология предполагает использование фильтров для работы с определенными хромофорами. Основными хромофорами выступают меланин и оксигемоглобин. Синий и зеленый свет воздействуют на поверхностные слои, оранжевый и желтый спектры – на средние слои кожи, а инфракрасные – на глубокие. Зеленый свет достигает уровня сосочкового слоя дермы и воздействует на сосуды, залегающие в данной области [20, 21].

Красный спектр используется для эпиляции темных волос, зеленый спектр для сосудистых мальформаций и коррекции гиперпигментаций.

5. Воздействие радиоволн высокой частоты

Морфологические изменения при воздействии радиоволнами высокой частоты происходят в глубоких слоях дермы и прилегающей жировой клетчатке. При этом ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса дермы вызывает расширение глубоких слоев дермы с накоплением коллагенов 1-го и

3-го типов и сохранением соотношения между ними в пользу коллагена 1-го типа. Ключевым антивозрастным фактором радиоволнового воздействия можно считать активацию неоангиогенеза в дерме, что происходит постепенно, достигая своего максимума к 12-му мес после однократного воздействия [22]. Существует RF-микронидлинг и RF-лифтинг в коррекции инволюционных изменений кожи.

6. Фотодинамическая терапия (ФДТ)

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения: одним из компонентов служит фотосенсибилизатор (ФС), другим – свет низкоэнергетического лазера, длина волны которого соответствует пику поглощения ФС. Сущность ФДТ состоит в избирательной деструкции патологических тканей, достигающейся за счет разности концентрации ФС в патологической и нормальной тканях, а также локальному использованию светового источника.

Применение ФДТ в современной дерматологии и косметологии связаны с различными направлениями. Некоторые видят в этой методике новые возможности для терапии микробных инфекций, осложненных резистентностью микроорганизмов. Клинический опыт применения ФДТ в области дерматологии для терапии инфекций связан, в основном, с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и с использованием модификаций фенотиазина в стоматологии. Ожидается, что в ближайшие годы будет внедрено применение ФДТ для лечения сложных инфекций с использованием современных противомикробных ФС, таргетированных в отношении микробных клеток [23]. Лечение папилломатозов при помощи сочетания хирургического метода и ФДТ признается эффективным и безопасным: при частоте рецидивов 25%, уровень удовлетворенности лечением у пациентов составил 95% через 3 мес и 100% через 6 мес после проведенного лечения [24].

Все чаще перспективы и результаты применения ФДТ обсуждаются на различных международных конференциях экспертами в области медицинской косметологии. ФДТ может способствовать коррекции пигментации, уменьшению шероховатости кожи, коррекции мелких морщин и улучшению цвета лица, а также уменьшению актинического эластоза. Омолаживающее воздействие различных методик ФДТ при применении различных режимов с разными ФС документально подтверждается в публикациях. В частности, доказано, что топическая ФДТ «купирует» некоторые признаки старения кожи: уменьшается выраженность мелких морщин, пятнистой гиперпигментации, тактильной неровности и желтого цвета. Иммуногистохимически подтверждено, что ФДТ способствует улучшению регуляции выработки коллагена, усиливает эпидермальную пролиферацию. Косвенно, под влиянием выработки цитокинов, сти-

мулируется неоколлагенез [25]. За счет воздействия ФДТ на кожу улучшается ее текстура, повышается упругость кожи, уменьшается количество мелких морщин, а более глубокие становятся менее выраженными и повышает упругость кожи [26]. В подтверждение вышесказанного ниже приводит результаты ряда исследований.

Наиболее часто применяемыми ФС в косметологии являются 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) и ее метиловый эфир (МАЛ). Их применение значительно повышает эффективность ФДТ, как в ее классическом варианте с использованием активирующих источников света, так и при дневном свете. Проведение всего двух сеансов ФДТ кожи лица с МАЛ при использовании красного света (37 Дж/см²) приводило к значительному увеличению отложения коллагена и уменьшению признаков солнечного эластоза. Иммуногистохимическое исследование подтвердило увеличение экспрессии генов проколлагена-I и матриксной металлопротеиназы 9 [27]. Эффективность применения МАЛ в качестве ФС в сочетании с терапевтическим воздействием красного цвета была также оценена в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании терапии фотостарения кожи лица. В ходе данного исследования на половину лица участника воздействовали ФДТ с проведением второго курса через 2–3 нед, а вторую половину лица облучали красным светом без применения ФС (плацебо). Первичным результатом была оценка общего фотоповреждения через 1 мес после второго сеанса. Вторичными контрольными точками была сравнительная оценка состояния кожи на предмет наличия тонких морщин, пигментации, тактильной шероховатости, желтизны, эритемы и телеангиэктазий через 1 мес после второго сеанса. Применение МАЛ показало значительно более высокую эффективность лечения фотостарения кожи лица по сравнению с плацебо. Эта терапия была признана эффективной для всех других специфических вторичных показателей, кроме телеангиэктазий [28, 29].

В отношении частоты повторяемости процедур с МАЛ: косметологи рекомендуют обычно проведение 2–3 процедур с интервалом в 3–6 мес до достижения клинически и эстетически видимых результатов эффективности терапии. Выбор интервала между проведением курсов ФДТ зависит, прежде всего, от исходных клинических показателей и индивидуальных репаративных возможностей пациента, выявляемых после первой процедуры ФДТ. Тем не менее, следует соблюдать интервал в 4 нед между отдельными курсами, или даже более длительный в случае дополнительного промежуточного воздействия на кожу (в любых его вариантах) [30].

Одним из способов повышения эффективности ФДТ актинического кератоза считается разработка комбинированного лечения с добавлением лекарственной терапии. Так, в исследованиях изучалась эффективность использования комбинации ФДТ с кремами имиквимод и 5-фторурацил, гелями ингеннол мебутат, тазаротен и мазью кальципотриол. Пациенты, получавшие комбинированное лечение, показали более высокий показатель клиренса актинического кератоза (ОР 1,63; 95% ДИ 1,15–2,33; $P = 0,007$). Аналогично, клиренс актинического кератоза при ФДТ с топическим воздействием был выше по сравнению с монотерапией (ОР 1,48; 95% ДИ 1,04–2,11; $P = 0,03$). Анализ подгруппы был выполнен для ФДТ в сочетании с имиквимодом, выявив повышенный показатель полного клиренса по сравнению с монотерапией (ОР 1,57, 95% ДИ 1,09–2,25, $P = 0,02$). О ФДТ-индуцированной боли и регистрации местных кожных реакций после лечения не сообщалось. Комбинация ФДТ с другим местным лекарственным воздействием действительно улучшает показатели

клиренса актинического кератоза по сравнению с любой монотерапией. Это исследование подчеркивает, что последовательное применение двух методов лечения представляет собой эффективный способ терапии у пациентов с множественными очагами актинического кератоза [31].

Помимо комбинации с лекарственными препаратами, авторы также сообщают, что сочетание ФДТ с различными физическими методиками: микродермабразией, воздействием микроиглами и лазерной терапией, – улучшает клиническую эффективность и косметические результаты лечения актинического кератоза [32].

Учитывая факт ухудшения экологической обстановки и его роль в процессе старения, увеличения доли лиц пожилого возраста в социуме, а также накопление раковых и предраковых патологий кожи, можно говорить о перспективе методик ФДТ в качестве косметологической коррекции лиц с отягощенным анамнезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tobin D.J. Introduction to skin aging // *J Tissue Viability*. – 2017. – Vol. 26(1). – P. 37–46.
2. Юсова Ж.Ю. Инволюционные изменения кожи: классификация и ультразвуковые изменения. В сборнике: Перспективы развития современной медицины, Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2014. – 170 с.
3. Addor F.A.S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2018. – Vol. 11. – P. 437–443. doi: 10.2147/CCID.S177448
4. Schikowski T., Krutmann J. Air pollution (particulate matter and nitrogen dioxide) and skin aging // *Hautarzt*. – 2019. – Vol. 70(3). – P. 158–162. (in German)
5. Shah A.R., Kennedy P.M. The Aging Face // *Med Clin North Am*. – 2018. – Vol. 102(6). – P. 1041–1054. doi: 10.1016/j.mcna.2018.06.006
6. Bhatt N., Agrawal S., Mehta K. Risk factors and self-perception for facial aging among Nepalese population // *J Cosmet Dermatol*. – 2019. doi: 10.1111/jocd.12885
7. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging // *Ageing Res Rev*. – 2015. – Vol. 21. – P. 16–29. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001
8. Baltes P.B., Baltes M.M. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In Baltes P.B., Baltes M.M, editors. (Eds.), *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences*. – United Kingdom: Cambridge University Press, 1990. – P. 1–34.
9. Kahana E., Kahana B. Contextualizing successful aging: New directions in age-old search. In Settersten R. Jr, editor. (Ed.), *Invitation to the life course: A New look at old age*. – Amityville, NY: Baywood Publishing Company, 2003. – P. 225–255.
10. Kahana E., Kahana B., Kercher K. Emerging lifestyles and proactive options for successful aging // *Ageing International*. – 2003. – Vol. 28. – P. 155–180.

REFERENCES

1. Tobin D.J. Introduction to skin aging, *J Tissue Viability*, 2017, vol. 26(1), pp. 37–46.
2. Yusova Zh.Yu. Involutional skin changes: classification and ultrasound changes. In *Perspektivy razvitiya sovremennoj mediciny. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii* [Prospects for modern medicine development. Conference proceedings]. Voronezh, 2014. 170 p.
3. Addor F.A.S. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging, *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2018, vol. 11, pp. 437–443. doi: 10.2147/CCID.S177448
4. Schikowski T., Krutmann J. Air pollution (particulate matter and nitrogen dioxide) and skin aging, *Hautarzt*, 2019, vol. 70(3), pp. 158–162. (in German)
5. Shah A.R., Kennedy P.M. The Aging Face, *Med Clin North Am*, 2018, vol. 102(6), pp. 1041–1054. doi: 10.1016/j.mcna.2018.06.006
6. Bhatt N., Agrawal S., Mehta K. Risk factors and self-perception for facial aging among Nepalese population, *J Cosmet Dermatol*, 2019. doi: 10.1111/jocd.12885
7. Kammeyer A., Luiten R.M. Oxidation events and skin aging, *Ageing Res Rev*, 2015, vol. 21, pp. 16–29. doi: 10.1016/j.arr.2015.01.001
8. Baltes P.B., Baltes M.M. Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences*. United Kingdom, Cambridge University Press, 1990. pp. 1–34.
9. Kahana E., Kahana B. Contextualizing successful aging: New directions in age-old search. In *Invitation to the life course: A New look at old age*. Amityville, NY, Baywood Publishing Company, 2003. pp. 225–255.
10. Kahana E., Kahana B., Kercher K. Emerging lifestyles and proactive options for successful aging, *Ageing International*, 2003, vol. 28, pp. 155–180.
11. Depp C.A., Jeste D.V. Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies,

11. Depp C.A., Jeste D.V. Definitions and predictors of successful aging: A comprehensive review of larger quantitative studies // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2006. – Vol. 14. – P. 6–20. doi: 10.1097/01.JGP.0000192501.03069.bc
12. Phelan E.A., Larson E.B. “Successful aging”—Where next? // *Journal of the American Geriatric Society*. – 2002. – Vol. 50. – P. 1306–1308.
13. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., Li G., Foreman K., Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 1323–1335. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32381–9
14. Vijg J., Le Bourg E. Aging and the Inevitable Limit to Human Life Span // *Gerontology*. – 2017. – Vol. 63(5). – P. 432–434. doi: 10.1159/000477210
15. Shetty A.K., Kodali M., Upadhy R., Madhu L.N. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy // *Aging Dis*. – 2018. – Vol. 9(6). – P. 1165–1184. doi: 10.14336/AD.2018.1026
16. Kirkwood T.B.L. Why and how are we living longer? // *Exp Physiol*. – 2017. – Vol. 102(9). – P. 1067–1074. doi: 10.1113/EP086205.
17. Шептий О.В., Круглова Л.С., Жукова О.В., Эктова Т.В., Ракша Д.А., Шматова А.А. Высокоэнергетическое лазерное излучение в дерматологии и косметологии // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2012. – № 6. – С. 39–43.
18. Карабут М.М., Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор) // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 98–108. doi:10.17691/stm2016.8.2.14
19. Потеекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. – Алькор Паблицерс, 2018 г. – 290 с.
20. Gupta G. Diode Laser: Permanent hair “Reduction” Not “Removal” // *Int J Trichology*. – 2014. – Vol. 6(1). – P. 34. doi: 10.4103/0974–7753.136762.
21. Di Bernardo B.E., Pozner J.N. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation // *Clin Plast Surg*. – 2016. – Vol. 43(3). – P. 535–40. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.008.
22. Труфанов В.Д., Коган Е.А., Юцковская Я.А., Файзуллина Н.М., Иванов С.Ю. Радиоволны высокой частоты – инновационный подход к коррекции возрастных изменений кожи: клиническое, иммуногистохимическое исследование // *СТМ*. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 106–116. doi: http://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.14
23. Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y., Dai T., Hamblin M.R. Photodynamic therapy for infections: clinical applications // *Lasers Surg Med*. – 2011. – Vol. 43(7). – P. 755–67. doi: 10.1002/lsm.21080
24. Gao Y., Wang H.L., Wang W.S., et al. Treatment of lip flord papillomatosis with topical ALA-PDT combined with curettage: Outcome and safety // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. – 2016. – Vol. 15. – P. 83–7. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.05.012
25. Kohl E., Torezan L.A.R., Landthaler M., Szeimies R.M. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1261–9.
26. Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer // *Int J Mol Sci*. – 2015. – Vol. 16(10). – P. 25912–33. doi: 10.3390/ijms161025912
27. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A., et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy // *Br J Dermatol*. – 2012. – Vol. 167. – P. 150–9.
28. Sanclemente G., Medina L., Villa J.F. et al. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, vol. 25, pp. 49–58.
12. Phelan E.A., Larson E.B. “Successful aging”—Where next?, *Journal of the American Geriatric Society*, 2002, vol. 50, pp. 1306–1308.
13. Kontis V., Bennett J.E., Mathers C.D., Li G., Foreman K., Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble, *Lancet*, 2017, vol. 389, pp. 1323–1335. doi: 10.1016/S0140–6736(16)32381–9
14. Vijg J., Le Bourg E. Aging and the Inevitable Limit to Human Life Span, *Gerontology*, 2017, vol. 63(5), pp. 432–434. doi: 10.1159/000477210
15. Shetty A.K., Kodali M., Upadhy R., Madhu L.N. Emerging Anti-Aging Strategies – Scientific Basis and Efficacy // *Aging Dis*, 2018, vol. 9(6), pp. 1165–1184. doi: 10.14336/AD.2018.1026
16. Kirkwood T.B.L. Why and how are we living longer?, *Exp Physiol*, 2017, vol. 102(9), pp. 1067–1074. doi: 10.1113/EP086205.
17. Sheptii O.V., Kruglova L.S., Zhukova O.V., Ektova T.V., Raksha D.A., Shmatova A.A. High-energy laser radiation in dermatology and cosmetology, *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei*, 2012, no. 6, pp. 39–43. (in Russian)
18. Karabut M.M., Gladkova N.D., Feldshtein F.I. Fractional laser photothermolysis in the treatment of skin defects: possibilities and effectiveness (review), *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 98–108. (in Russian) doi:10.17691/stm2016.8.2.14
19. Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Lazery v dermatologii i kosmetologii* [Laser in dermatology and cosmetology]. Alkor Publishers, 2018. 290 p.
20. Gupta G. Diode Laser: Permanent hair “Reduction” Not “Removal”, *Int J Trichology*, 2014, vol. 6(1), pp. 34. doi: 10.4103/0974–7753.136762.
21. Di Bernardo B.E., Pozner J.N. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation, *Clin Plast Surg*, 2016, vol. 43(3), pp. 535–40. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.008.
22. Trufanov V.D., Kogan E.A., Yutskovskaya Ya.A., Faizullina N.M., Ivanov S.Yu. High frequency radio waves – an innovative approach to the correction of age-related skin changes: clinical, immunohistochemical study, *STM*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 106–116. (in Russian) doi: http://doi.org/10.17691/stm2016.8.1.14
23. Kharkwal G.B., Sharma S.K., Huang Y.Y., Dai T., Hamblin M.R. Photodynamic therapy for infections: clinical applications, *Lasers Surg Med*, 2011, vol. 43(7), pp. 755–67. doi: 10.1002/lsm.21080
24. Gao Y., Wang H.L., Wang W.S., Liu J., Lu Y.G. Treatment of lip flord papillomatosis with topical ALA-PDT combined with curettage: Outcome and safety, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, vol. 15, pp. 83–7. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.05.012
25. Kohl E., Torezan L.A.R., Landthaler M., Szeimies R.M. Aesthetic effects of topical photodynamic therapy, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, vol. 24, pp. 1261–9.
26. Lucena S.R., Salazar N., Gracia-Cazaña T. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer, *Int J Mol Sci*, 2015, vol. 16(10), pp. 25912–33. doi: 10.3390/ijms161025912
27. Szeimies R.M., Torezan L., Niwa A., Valente N., Unger P., Kohl E., Schreml S., Babilas P., Karrer S., Festa-Neto C. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy, *Br J Dermatol*, 2012, vol.167, pp. 150–9.
28. Sanclemente G., Medina L., Villa J.F., Barrera L.M., Garcia H.I. A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, vol. 25, pp. 49–58.

- efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 49–58.
29. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 153(6). – P. 817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5.
30. Karrer S., Kohl E., Feise K., et al. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2013. – Vol. 11(2). – P. 137–48. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08046.x.
31. Heppt M.V., Steeb T., Leiter U., Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. doi: 10.1111/jdv.15459.
32. Nguyen K., Khachemoune A. An Update on Topical Photodynamic Therapy for Clinical Dermatologists // *J Dermatolog Treat.* – 2019. doi: 10.1080/09546634.2019.1569752.
29. Philipp-Dormston W.G. Photodynamic therapy for aesthetic-cosmetic indications, *G Ital Dermatol Venereol*, 2018, vol. 153(6), pp. 817–826. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05982-5.
30. Karrer S., Kohl E., Feise K., Hiepe-Wegener D., Lischner S., Philipp-Dormston W. Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, vol. 11(2), pp. 137–48. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08046.x.
31. Heppt M.V., Steeb T., Leiter U., Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1111/jdv.15459
32. Nguyen K., Khachemoune A. An Update on Topical Photodynamic Therapy for Clinical Dermatologists, *J Dermatolog Treat*, 2019. doi: 10.1080/09546634.2019.1569752.