

# **Анализ распределения полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с инволютивными изменениями кожи в зависимости от морфотипа**

**О.В. Тарасова, М.Г. Кручинская, М.А. Авагумян**

<sup>3</sup>ФГБ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## **Analysis of the polymorphisms distribution of the genes MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT in patients with involutive skin changes depending on the morphotype**

**O.V. Tarasova, M.G. Kruchinskaya, M.A. Avagumyan**

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

### **Аннотация**

В настоящее время активно изучаются вопросы влияния различных факторов на инволютивные процессы с определенным окружением и компонентов внеклеточного матрикса в свете генетической детерминанты функциональной активности клеток кожи: регуляция апоптоза, хроническое воспаление. Однако данные вопросы требуют дальнейших исследований и анализа, что обуславливает актуальность исследования. Цель исследования – изучить полиморфизм генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT и провести анализ их ассоциации у пациентов с различными морфотипами старения, которые были разделены на 3 группы: мелкоморщинистый морфотип, смешанный морфотип, деформационный морфотип. У всех пациентов был проведен баккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование с последующим генетическим анализом полиморфизма генов HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT. У пациентов с мелкоморщинистым морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT. У пациентов с смешанным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения. У пациентов со смешанным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения. У пациентов с деформационным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

**Ключевые слова:** инволютивные изменения кожи, морфотипы старения, полиморфизм генов, HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT.

### **Abstract**

**Relevance.** Currently, the influence of various factors on involutive processes with the definition of the environment and components of the extracellular matrix in the light of the genetic determinant of the functional activity of skin cells: the regulation of apoptosis, chronic inflammation is being actively studied. However, these issues require further research and analysis, which determines the relevance of the research. **Objective:** To study the polymorphism of the MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT genes and to analyze their associations in patients with different morphotypes of skin aging. **Material and methods.** In the outpatient setting, under observation there were 38 patients with different morphotypes of aging, who were divided into 3 groups: a small wrinkled morphotype, a mixed morphotype, a deformation morphotype. All patients underwent buccal scraping with sterile cotton buds to take the material for the study, followed by genetic analysis of the polymorphism of the HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT genes. The results of the study. In patients with a fine wrinkled morphotype, a high value of the cipher alleles of the MMP1, XRCC1, GSTT genes was noted, while the cipher of the HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562) gene alleles showed average values. In patients with a mixed morphotype, a high cipher value for the alleles of the genes MMP1, HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562), GSTT was noted, while the cipher of the XRCC1 gene allele showed average values. In patients with a deformation morphotype, a high value of the cipher of the alleles of the MMP1, XRCC1, GSTT genes was noted, while the cipher of the HFE (rs1799945) and HFE (rs1800562) gene alleles showed average values.

**Key words:** involutive skin names, aging morphotypes, gene polymorphism, HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT.

В настоящее время косметология представляет собой самостоятельную научную дисциплину, бурно развивающуюся высокотехнологичную область медицины. Фундаментальные исследования в области генетики, биохимии и биофизики кожи привели к появлению уникальных информативных методов диагностики и малоинвазивных омолаживающих технологий. Клиничес-

ские проявления старения кожи приводят к снижению самооценки и качества жизни, поэтому данное направление эстетической медицины характеризуется высокой социальной востребованностью. Проблема коррекции инволютивных изменений занимает значительное место в современной физиотерапии и косметологии. В соответствии с современной классификацией выде-

ляются различные морфотипы, которые отличаются не только клиническими признаками, но и по-разному реагируют на методы аппаратной и инъекционной эстетической коррекции [1]. Общепризнанными основными причинами развития инволютивных изменений кожи считаются хроническое воздействие факторов окружающей среды и прежде всего ультрафиолетового (УФ) излучения и генетические факторы [2]. Каждый из вышеобозначенных факторов в одно и то же время участвует в формировании возрастных изменений, однако, по-видимому, именно генетическая составляющая определяет различия в морфотипах. В настоящее время активно изучаются вопросы влияния различных факторов на инволютивные процессы с определением окружения и компонентов внеклеточного матрикса в свете генетической детерминанты функциональной активности клеток кожи: регуляция апоптоза, хроническое воспаление. Кроме того, исследования последних лет показали, что белки внеклеточного матрикса кожи, которые отвечают за формирование его структуры и трансдукцию сигнальных клеточных путей, могут непосредственно влиять и на процессы старения [3,4]. Однако данные вопросы требуют дальнейших исследований и анализа, что обуславливает актуальность исследования.

**Цель исследования:** изучить полиморфизм генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT и провести анализ их ассоциации у пациентов с различными морфотипами старения кожи.

### Материал и методы

В амбулаторных условиях под наблюдением находилось 38 пациентов с различными морфотипами старения. Все пациенты в зависимости от морфотипа кожи (классификация Юсовой Ж.Ю., 2016) были распределены на 3 группы:

1-я группа: пациенты с мелкоморщинистым морфотипом (12 пациентов, 31,5%);

2-я группа: пациенты со смешанным морфотипом (14 пациентов, 36,8%);

3-я группа: пациенты с деформационным морфотипом (12 пациентов, 31,5%).

У всех пациентов был проведен буккальный соскоб стерильными ватными палочками для взятия материала на исследование с последующим генетическим анализом полиморфизма генов HFE (2), XRCC1, MMP1, GSTT.

Клиническая картина при различных морфотипах отличается преобладанием тех или иных симптомов. Так при мелкоморщинистом морфотипе отмечается ксероз с признаками обезвоживания. В анамнезе превалируют жалобы на чув-

ство стянутости, сухость, постоянную потребность в нанесении увлажняющих средств. Для этого типа старения характерны нарушения пигментации, выраженные «гусиные лапки» в периорбитальной области, морщинистость верхнего и нижнего века, «гофре» в области верхней губы и области подбородка. Дерма у таких пациентов тонкая, подкожная жировая клетчатка развита слабо, поэтому вплетение мимических мышц в кожу вызывает выраженную экспрессию, об разуя в этих местах микроразрывы волокнистых структур.

При смешанном морфотипе имеется сочетание признаков и мелкоморщинистого, и деформационного типа. Дерма в определенных участках, в средней трети, как правило, имеет достаточную толщину, тогда как в других зонах тонкая, со снижением толщины подкожной жировой клетчатки. Поэтому на разных участках лица отмечаются проявления деформационного (в средней трети лица) и морщинистого (периорбитальная область, лоб) морфотипов старения. Как правило, для такого типа старения характерна тонкая кожа с гиперкератозом, пигментацией, выраженными «гусиными лапками» в периорбитальной области, складчатость верхнего и нижнего века, периоральной области, а также пастозность, выраженная носогубной складки, нарушение овала лица.

Деформационный морфотип клинически проявлялся снижением упругости мягких тканей лица и шеи. Как правило, структуры на лице выражены массивно (плотная кожа, выраженные жировые пакеты), поэтому данные проявления связаны с гравитационной составляющей. Для деформационного морфотипа характерны пастозность, выраженность глубоких складок, птоз тканей, что ведет к изменению овала лица, избытку кожи в области век, появлению двойного подбородка, обвисанию кожи нижней трети лица. Очень часто имеют место проявления купероза. Мелкие морщины, как правило, отсутствуют. Это связано в первую очередь с тем, что дерма достаточно выражена по толщине и мимические мышцы, вплетаясь в кожу, не имеют достаточных ресурсов к экспрессии.

Такие различия в клинической картине могут иметь в качестве предикторов определенные генетические маркеры, определяющие предрасположенность к тому или иному типу старения кожи. Исследования в данном направлении имеют перспективу для разработки алгоритма дифференцированного применения различных методов эстетической коррекции.

**Метод генетического анализа**

В работе были использованы реагенты: Tween 20 (Serva, USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Таq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа K (Serva). Все остальные реагенты: KCl, MgCl<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl были отечественного производства и имели категорию не ниже осч. Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СОРАН.

Генотипирование однонуклеотидных замен в генах HFE (rs1799945), HFE (rs1800562), XRCC1 (rs25487), MMP1 (rs1799750), GSTT (POL\_GF\_49) проводили методом генотипирования однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих ТаqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий SNP (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флюoresцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

Основным параметром, который учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюoresценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Так, для генотипа C/C (MMP1) интенсивность флюoresценции увеличивалась преимущественно в диапазоне R6G, при генотипе T/T (MMP1) интенсивность флюoresценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюoresценции увеличивалась в обоих диапазонах.

Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюoresценции (в относительных единицах флюoresценции - RFU).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюoresцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК, 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конью-

тированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Таq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C – 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюoresцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюoresценции флюорофоров FAM и R6G).

Типирование полиморфных локусов HFE (rs1799945), HFE (rs1800562), XRCC1 (rs25487), MMP1 (rs1799750), GSTT (POL\_GF\_49) проводили методом Fluorescent melt curve analysis (FMCA) с использованием флюoresцентно-меченого олигонуклеотидного зонда с последующим плавлением амплификационных продуктов и анализом кривых плавления. Суть метода заключается в том, что участок гена, содержащий полиморфную замену, амплифицируется с использованием прямого и обратного праймеров, при этом для преимущественной наработки одной из цепей концентрация одного из праймеров в несколько раз превышает концентрацию другого (лимитирующий праймер). В амплификационную смесь также добавляется олигонуклеотидный зонд, комплементарный полиморфному участку нарабатываемой цепи и несущий на 5'-конце флюoresцентную метку, а на 3'-конце – тушитель флюoresценции. Далее амплификационная смесь инкубируется при температуре, позволяющей зонду образовать дуплекс с наработанной цепью, и плавится со съемом сигнала в режиме реального времени. Кинетика плавления дуплекса различается благодаря полной или неполной гибридизации зонда с амплификационным продуктом, содержащим полиморфную замену, что позволяет определить генотип образца. В случае полной гибридизации температура, при которой цепи плавились, была выше, чем в случае неполной. Краситель флюoresцировал с разной интенсивностью в зависимости от того, прикреплен ли зонд к ДНК или нет, соответственно в момент плавления дуплекса флюoresценция резко падала.

Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 65 мМ Tris-HCl, 16 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,05% Tween 20; 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,2 мМ dNTP, 20-100 нг ДНК, 1 ед. акт. KlenTaq-ДНК-полимеразы и растворы олигонуклеотидных праймеров и зондов в следующих концентрациях: лимитирующий праймер – 0,1 мМ, избыточный праймер – 1 мМ и зонд – 0,1 мМ. Амплификация проводилась с помощью ам-

тификатора iCycler iQ5 (Bio-Rad, США) в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 55 циклов, включающих денатурацию при 96°C-8 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 58°C- 20 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флюоресценции используемых флуорофоров), затем проводилась денатурация полученных амплификационных продуктов при 96°C – 20 с, гибридизация с зондом при 40°C – 20 с и съем криевой плавления полученных гибридных молекул в диапазоне 40–80°C с шагом 0,5°C в течение 10 с.

Для генотипа С/С интенсивность флюоресценции снижалась преимущественно при температуре 540, при генотипе G/G интенсивность флюоресценции снижалась преимущественно при температуре 640, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции снижалась в обоих диапазонах.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбалльному шифру:

1 - гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»);

2 - гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака;

3 - гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

Результаты исследования полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными морфотипами кожи.

Было проведено исследование полиморфизма следующих генов:

Ген MMP1 – при воздействии УФ-излучения резко увеличивается его экспрессия, следствием чего является усиление активности ферментов, способных оказывать разрушающее воздействие на внеклеточный матрикс. Вследствие этого происходит деградация коллагена, а также фрагментарное разрушение и повреждение базальной мембранны, благоприятствующее проникновению меланина и меланоцитов в дерму. Это может способствовать возникновению стойкой гиперпигментации, хронического воспаления.

Ген XRCC1 (ген reparации ДНК) и ген BLM (кодирует белок, участвующий в поддержании стабильности ДНК в процессе ее репликации). При понижении активности вышеуказанных генов способность к реапаративным процессам по-

нижена, следствием чего является накопление повреждений в ДНК.

Ген HFE – ассоциация с наследственным гемохроматозом. Полиморфизм HFE приводит к избыточному поглощению железа в желудочно-кишечном тракте, что опосредованно может способствовать возникновению гиперпигментации. Дефект гена HFE имеет широкое распространение в североевропейских популяциях.

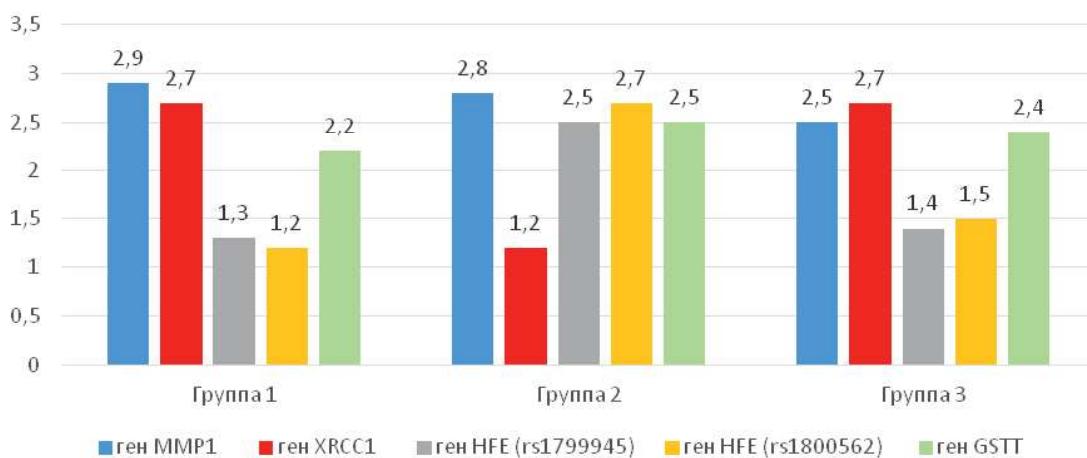
Ген GSTT – отвечает за активность фермента глутатион-S-трансферазы. При дефекте гена GSTT или его мутации данный фермент не образуется, вследствие чего значительно снижается нейтрализация токсичных соединений и снижается возможность эффективной коррекции оксидативного стресса.

Сравнительный анализ полиморфизмов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT определил статистически значимую разницу в распределении аллелей между тремя группами пациентов (табл. 1).

1-я группа: ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 11 пациентов (91,6%), шифр аллеля 2 – у 1 пациента (8,4%), шифр аллеля 1 – у 0 (0%) пациентов; ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 10 пациентов (83,4%), шифр аллеля 2 – у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 1 – у 1 пациента (8,3%); ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,7%), шифр аллеля 1 – у 9 пациентов (75%); ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 0 пациентов (0%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 – у 10 (83,4%) пациентов; ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у 5 пациентов (41,6%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (33,3%), шифр аллеля 1 – у 3 пациентов (25,1%).

2-я группа: ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 12 пациентов (85,7%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (14,3%), шифр аллеля 1 – у 0 пациентов (0%); ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (7,3%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 – у 11 пациентов (78,5%); ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 10 пациентов (71,6%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (14,2%), шифр аллеля 1 – у 2 пациентов (14,2%); ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 11 пациентов (78,5%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (21,5%), шифр аллеля 1 – у 0 пациентов (0%); ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у пациентов 9 (64,2%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (28,5%), шифр аллеля 1 – у 1 пациента (7,3%).

3-я группа: ген MMP1: шифр аллеля 3 определен у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 – у 8 пациентов (66,8%); ген XRCC1: шифр аллеля 3 определен у



**Рисунок.** Среднее значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными морфотипами кожи.

лен у 9 пациентов (75%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 1 – у 0 пациентов (0%); ген HFE (rs1799945): шифр аллеля 3 определен у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (16,6%), шифр аллеля 1 – у 7 пациентов (58,4%); ген HFE (rs1800562): шифр аллеля 3 определен у 1 пациента (8,3%), шифр аллеля 2 – у 4 пациентов (33,4%), шифр аллеля 1 – у 7 пациентов (58,3%); ген GSTT: шифр аллеля 3 определен у 7 пациентов (58,3%), шифр аллеля 2 – у 3 пациентов (25%), шифр аллеля 1 – у 2 пациентов (16,6%).

При этом у пациентов из 1-й группы среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило  $2,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена XRCC1 –  $2,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1799945) –  $1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1800562) –  $1,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена GSTT –  $2,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). У пациентов из 2-й группы среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило  $2,8 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена XRCC1 –  $1,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1799945) –  $2,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1800562) –  $2,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена GSTT –  $2,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ). У пациентов из 3 групп-

пы среднее значение шифра аллеля гена MMP1 составило  $2,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена XRCC1 –  $2,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1799945) –  $1,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена HFE (rs1800562) –  $1,5 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), гена GSTT –  $2,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ) (см. рисунок).

### Выводы

- Соответственно, у пациентов с мелкоморщинистым морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

- У пациентов со смешанным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT, в то же время шифр аллеля гена XRCC1 показал средние значения.

- У пациентов с деформационным морфотипом отмечалось высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT, в то же время шифр аллеля гена HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) показал средние значения.

### Таблица

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными морфотипами кожи, %

Группы пациентов и результаты сравнения групп	Гены														
	ген MMP1			ген XRCC1			ген HFE (rs1799945)			ген HFE (rs1800562)			ген GSTT		
	шифр аллеля			шифр аллеля			шифр аллеля			шифр аллеля			шифр аллеля		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1-я группа	0/12 0%	1/12 8,4%	11/12 91,6%	1/12 8,3%	1/12 8,3%	10/12 83,4%	9/12 75%	2/12 16,7%	1/12 8,3%	10/12 83,4%	2/12 16,6%	0/12 0%	3/12 25,1%	4/12 33,3%	5/12 41,6%
2-я группа	0/14 0%	2/14 14,3%	12/14 85,7%	11/14 78,5%	2/14 14,2%	1/14 7,3%	2/14 14,2%	2/14 14,2%	10/14 71,6%	0/14 0%	3/14 21,5%	11/14 78,5%	1/14 7,3%	4/14 28,5%	9/14 64,2%
3-я группа	2/12 16,6%	2/12 16,6%	8/12 66,8%	0/12 0%	3/12 25%	9/12 75%	7/12 58,4%	2/12 16,6%	3/12 25%	7/12 58,3%	4/12 33,4%	1/12 8,3%	2/12 16,6%	3/12 25%	7/12 58,3%

4. Результаты проведенного генетического исследования могут быть рекомендованы для идентификации полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT, что позволит определять у пациентов генетические предикторы эффективности различных методов эстетической коррекции инволютивных изменений кожи.

### Литература

1. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С., Юсова Ж.Ю. Лазерные и клеточные технологии в коррекции возрастных изменений кожи. Инъекционные методы в косметологии. 2016; 1: 58-61 [Potekaev N.N., Kruglova LS, Yusova Zh.Yu. Laser and cellular technologies in the correction of age-related skin changes. Injection methods in cosmetology. 2016; 1: 58-61. In Russian.]
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Лазер в дерматологии и косметологии. Москва: Capital Press; 2015: 289 с. [Potekaev N.N., Kruglov L.S. Laser in dermatology and cosmetology. Moscow : Capital Press; 2015: 289 p. In Russian.]
3. Юсова Ж.Ю. Дифференцированное использование метода лазерофореза аутологичной плазмы с клетками крови при различных морфотипах инволютивных изменений кожи. Вестник постдипломного медицинского образования. 2017; 1: 31-35 [Yusova Z.Yu. Differentiated use of autologous plasma laser phoresis with blood cells with different morphotypes of involutive skin changes. Bulletin of postgraduate medical education . 2017; 1: 31-35. In Russian.]
4. Zouboulis C. Clinical aspect and molecular diagnostics of skin aging. Clinics in dermatology. 2011; 29: 3—14.

Для корреспонденции / Corresponding author  
Тарасова Ольга Викторовна / Tarasova Olga  
1107@gmail.com

Конфликт интересов отсутствует