

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE “NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU:612.79.015:612.67+577.1

TCACI Irina

**CORELAȚII CLINICO-BIOCHIMICE ÎN PROCESUL DE
ÎMBĂTRÂNIRE A PIELII**

324.03. Diagnostic de laborator

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

VIȘNEVSCHI Anatolie, doctor
habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Consultant științific:

MUȘET Gheorghe, doctor habilitat în
științe medicale, profesor universitar

Autorul:

TCACI Irina

CHIȘINĂU, 2016

© TCACI Irina, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă, engleză).....	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. METODE CONTEMPORANE DE TRATAMENT AL PIELII ÎMBĂTRÂNITE	17
1.1. Aspecte generale ale îmbătrânirii cutanate.....	17
1.2. Caracteristica clinică, morfologică, histologică și biochimică a pielii îmbătrânite	19
1.3. Mecanismul foto-îmbătrânirii pielii	26
1.4. Modificările structurale, morfologice și fiziologice în straturile pielii îmbătrânite	31
1.4.1. Acidul hialuronic și pielea îmbătrânită	34
1.5. Profilaxia, tratamentul local și sistemic al pielii îmbătrânite	36
1.6. Concluzii la capitolul 1.....	44
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	46
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	46
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	50
2.3. Metode de cercetare clinice și instrumentale.....	53
2.4. Pregătirea materialului biologic și metode de cercetare biochimică.....	59
2.5. Metode de procesare statistică a rezultatelor	63
2.6. Concluzii la capitolul 2	64
3. CARACTERISTICA CLINICO-BIOCHIMICĂ A PACIENTELOR CU MODIFICĂRI DE VÂRSTĂ ALE PIELII.....	65
3.1. Manifestările clinice ale modificărilor cutanate inerente îmbătrânirii pielii.....	65
3.2. Evaluarea markerilor biochimici la femei cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă.....	79
3.3. Concluzii la capitolul 3.....	84
4. EVALUAREA CLINICĂ ȘI BIOCHIMICĂ A TRATAMENTULUI COMPLEX TRADIȚIONAL ȘI SUPLINIT PRIN ACIDUL HIALURONIC AL ÎMBĂTRÂNIRII PIELII.....	85
4.1. Evaluarea eficienței tratamentelor asupra modificărilor clinice cutanate.....	85
4.2. Acțiunea tratamentului asupra markerilor biochimici la femeile cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă.....	104
4.3. Concluzii la capitolul 4	110
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	111
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	126

BIBLIOGRAFIE	129
ANEXE.....	146
Anexa 1. Chestionar de estimare a eficienței tratamentului pielii foto-îmbătrânite.....	146
Anexa 2. Acte privind implimentarea în practică.....	148
Anexa 3. Participări la foruri științifice internaționale.....	152
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	155
CV-ul AUTORULUI	156

ADNOTARE

Tcaci Irina

„Corelații clinico-biochimice în procesul de îmbătrânire a pielii”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2016

Structura tezei: Lucrarea este expusă pe 128 de pagini text de bază și include: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, rezumat în limbile română, rusă, engleză și bibliografie cu 223 de titluri, 42 de figuri, 8 tabele și 2 formule. Rezultatele obținute sunt publicate în 11 lucrări științifice, inclusiv 7 fără coautori.

Cuvinte cheie: îmbătrânirea pielii, acid hialuronic, peroxidarea lipidelor, sistem antioxidant, enzime lizozomale.

Domeniul de studiu: Diagnostic de laborator 324.03. (Medicină).

Scopul studiului: Evaluarea manifestărilor clinice cutanate iminente procesului de îmbătrânire a pielii, markerilor stresului oxidativ, matricei extracelulare proteice și activității enzimelor lizozomale la femeile cu diferite categorii de vârstă, precum și a efectelor inerente suplínirii tratamentului standard cu acid hialuronic.

Obiectivele lucrării: Evaluarea particularităților clinice cutanate ale procesului de îmbătrânire a pielii la femeile cu 3 categorii de vârstă (25-34, 35-50 și 51-60 de ani), utilizând în cadrul estimărilor cantitative diferite scale de apreciere a severității ridurilor și foto-îmbătrânirii; determinarea valorilor serice ale markerilor principali privind estimarea procesului de peroxidare a lipidelor și sistemului antioxidant, matricei extracelulare proteice și activității enzimelor lizozomale la femeile cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă; evaluarea eficienței tratamentului standard și tratamentului standard suplínit cu acid hialuronic asupra inerențelor clinice cutanate la femeile cu îmbătrânirea pielii raportată la vârstă; evaluarea efectului acestor două opțiuni terapeutice ale procesului de îmbătrânire a pielii asupra indicilor biochimici la femeile cu îmbătrânirea pielii raportată la vârstă.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră s-a estimat conexiunea dintre intensitatea proceselor POL și defensivei antioxidante, activitatea enzimelor lizozomale și markerii matricei extracelulare proteice și manifestările clinice cutanate inerente diferitor paterne cronologice ale îmbătrânirii pielii. S-au adus dovezi privind valoarea predictivă a dialdehidei malonice, β -galactozidazei și hidroxiprolinei asupra evoluției îmbătrânirii biologice a pielii, fapt ce consolidează, totodată, suportul patogenetic al stresului oxidativ, senescenței celulare reproductive și degradării exagerate a colagenului. S-a conturat contribuția acidului hialuronic utilizat în tratamentul complex al modificărilor cutanate de vârstă în redresarea atât a modificărilor clinice, cât și a celor biochimice din serul sanguin.

Problema științifică soluționată constă în fundamentarea științifică a rolului sistemului pro- și antioxidant, enzimelor lizozomale și a markerilor metabolismului țesutului conjunctiv în evoluția modificărilor de vârstă ale dermei, precum și rolul acidului hialuronic în procesul de redresare a leziunilor cronologice ale pielii, fapt care a contribuit la fortificarea cunoștințelor referitor la mecanismele patogenetice, în vederea optimizării managementului terapeutic la pacienții cu modificări de vârstă ale pielii.

Semnificația teoretică. Rezultatele obținute largesc conceptul despre rolul patogenetic al dezechilibrului balanței POL-SAO, precum și a instabilității complexului lizozomal în evoluția proceselor îmbătrânirii cu vârsta a pielii. Impactul stresului oxidativ la nivel celular în îmbătrânirea cu vârsta a pielii a fost cuantificat clinic și biochimic, fiind atât un criteriu de diagnostic și tratament, cât și un criteriu de pronostic.

Valoarea aplicativă: Includerea acidului hialuronic și a preparatelor antioxidante în formula curativă complexă oferă facilități importante de ameliorare clinică și biochimică, suplínind astfel arsenalul terapeutic cu un potențial membranostabilizator și antioxidant, absolut necesar pentru eficientizarea managementului tratamentului pielii îmbătrânite cronologic.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei de medicină de laborator a USMF "Nicolae Testemițanu", în activitatea curativă a Întreprinderii Individuale "Irina Tcaci", Chișinău; Centrul de Sănătate Ozonis, Chișinău; Centrul de Medicină Estetică „Estetic-Sana”, Chișinău.

АННОТАЦИЯ

Ткач Ирина

"Клинико-биохимические корреляции в процессе старения кожи "

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Кишинёв, 2016

Структура диссертации: Работа представлена на 128 страниц печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций, резюме на румынском, русском и английском языках и библиографического указателя со 223 ссылками, 42 рисунка, 8 таблиц и 2 формулы. Полученные результаты были опубликованы в 11 научных работах, в том числе 7 без соавторов .

Ключевые слова: старение кожи, гиалуроновая кислота, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, лизосомальные ферменты.

Область исследований: Лабораторная диагностика 324.03. (Медицина).

Цель исследований: Изучение клинических проявлений в процессе старения кожи, маркеров оксидативного стресса, внеклеточного белкового матрикса и активности лизосомальных ферментов у женщин разных возрастных групп, а также оценка эффективности стандартных схем лечения и с включением гиалуроновой кислоты.

Задачи работы: Клиническая оценка процесса старения кожи у женщин трех возрастных категорий (25-34, 35-50 и 51-60 лет), используя разные шкалы оценки тяжести морщин и признаков фотостарения; определение сывороточных маркеров процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, белков внеклеточного матрикса и активности лизосомальных ферментов у женщин с возрастными изменениями кожи; определение эффективности стандартного лечения и с добавлением гиалуроновой кислоты у женщин с признаками старения кожи; оценка эффекта лечения на биохимические показатели у женщин различных возрастных групп.

Научная новизна и оригинальность. Впервые была определена взаимосвязь между интенсивностью процессов ПОЛ, состоянием антиоксидантной защиты, активностью лизосомальных ферментов, маркерами соединительной ткани и клиническими проявлениями кожи в процессе хронологического старения. Доказана диагностическая значимость малондиальдегида (MDA), β -галактозидазы и гидроксипролина в процессе биологического старения кожи, что также подтверждает патогенетическую роль окислительного стресса, клеточного старения и усиленного катаболизма коллагена. Был обозначен вклад гиалуроновой кислоты, используемой для лечения возрастных изменений кожи, в восстановлении как клинических, так и биохимических показателей.

Решенная научная задача состоит в научном обосновании роли про- и антиоксидантной систем, лизосомальных ферментов, маркеров метаболизма соединительной ткани в эволюции возрастных изменений в дерме и роли гиалуроновой кислоты в процессах восстановления хронологических повреждений кожи, что способствовало улучшению знаний о патогенетических механизмах в целях оптимизации терапевтического менеджмента пациентов с возрастными изменениями кожи.

Теоретическая значимость работы. Полученные результаты расширяют концепцию о патогенетической роли ПОЛ-АОС и лизосомального комплекса в развитии процессов возрастного старения кожи. Влияние окислительного стресса на клеточном уровне в процессе хронологического старения кожи был изучен клинически и биохимически и является диагностическим, лечебным и прогностическим критерием.

Прикладное значение работы. Включение гиалуроновой кислоты и антиоксидантных препаратов в комплексное лечение способствует клиническому и биохимическому улучшению для эффективного лечения возрастного старения кожи.

Внедрение научных результатов. Основные результаты исследования используются в педагогическом процессе кафедры Лабораторной Медицины ГУМФ "Н. Тестемицану", в лечебной деятельности Индивидуального Предприятия "Ирина Ткач", Центре здоровья Ozonis, Центре эстетической медицины „Estetic-Sana” – Кишинёв.

ANNOTATION

Tcaci Irina

„Clinical and biochemical correlations in ageing process of skin”

PhD thesis in medical sciences, Chishinau, 2015

Thesis structure: The work is exposed on 128 pages of basic text and includes: introduction, 4 chapters, synthesis of obtained outcomes, conclusions, practical recommendations, summary in Romanian, Russian, English, and bibliography of 223 sources, 42 figures, 8 tables and 2 formulas. Obtained results are published in 11 scientific works, inclusively 7 of one author.

Key words: skin ageing, hyaluronic acid, lipid peroxidation, antioxidant system, lysosomal enzymes.

Study domain: Laboratory Diagnostics 324.03. (Medicine).

Study goal: The study of interrelation between lipid peroxidation processes, antioxidant defense, serum lysosomal enzyme activity and cutaneous clinical manifestation in skin ageing as well as assaying of correction therapy efficacy.

Work subjects: Improving of knowledge regarding etiological, pathogenetic and clinical factors involved in chronological skin aging; identifying features of lipid peroxidation processes and antioxidant status in the process of skin aging; studying of lysosomal enzyme activity and connective tissue enzyme metabolism in skin aging; establishing of correlations between clinical manifestations and serum biochemical features in chronological skin aging; comparative study of complex traditional treatment efficiency with therapeutic strategies including hyaluronic acid concerning clinic-biochemical parameters.

Scientific novelty and originality: for the first time has been estimated the correlative link between lipid peroxidation intensity, antioxidant status, lysosomal enzyme activation, markers of connective tissue metabolism and cutaneous clinical manifestations in chronological skin aging. The gain of hyaluronic acid adding in complex treatment of cutaneous modification related to ageing in clinical and serum biochemical changes recovery has been emphasized.

The scientific problem settled in thesis consists in scientific substantiation of role of pro- and antioxidant system, lysosomal enzymes and connective tissue metabolism markers in evolution of related to age dermal modifications as well as of hyaluronic acid in recovery of skin chronological lesions, which led to improving of knowledge referred to pathogenic mechanisms and optimization of therapeutic management in patients with skin modifications of age.

Theoretical significance. The obtained results enlarge the concept of lipid peroxidation-antioxidant system mismatch as well of lysosomal complex liability in skin ageing. The oxidative stress impact on cellular level in skin ageing was clinically and biochemically quantified, being both as a criterion for diagnosis and treatment and prognostic predictor as well.

Applicative value of work: Hyaluronic acid and antioxidant remedies included in complex therapeutic formula offer important clinical and biochemical benefits, therapeutic arsenal being augmented by antioxidant and membrane-stabilizing potential closely necessary for boosting of therapeutic management of chronologic skin ageing.

Implementation of scientific results. The main results of study are applied in didactic process of department of Laboratory Medicine of the State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemitanu”, in curative activity of Individual Enterprise “Irina Tcaci”, Health center Ozonis, Aesthetic medicine center ”Estetic Sana” – Chisinau.

LISTA ABREVIERILOR

AAT	-	activitatea antioxidantă totală
ACL	-	activitatea colagenolitică
AP-1	-	activatorul proteinei 1
Cu	-	Cupru
DAM	-	dialdehida malonică
Fe	-	Fier
GPO	-	glutation-peroxidaza
GR	-	glutation-reductaza
GST	-	glutation-S-transferaza
HNE	-	4-hidroxi-2-nonenal
HPL	-	hidroperoxizii lipidici
IP USMF	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
JDE	-	joncțiune dermo-epidermică
LB	-	lotul de bază
LM	-	lotul martor
MAPK	-	proteinkinaza mitogen-activată
MMP	-	metaloproteinaze matriceale
Mn	-	Mangan
POL	-	peroxidare lipidică
RUV	-	radiații ultraviolete
SAO	-	sistem antioxidant
Se	-	Seleniu
SOD	-	superoxid-dismutaza
SRA	-	specii reactive ale azotului
SRO	-	specii reactive ale oxigenului
UV	-	Ultraviolete
UVA	-	raze ultraviolete lungi
UVB	-	raze ultraviolete scurte
Zn	-	Zinc

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Îmbătrânirea poate fi definită ca o deteriorare progresivă a funcției fiziologice și a capacității de rezervă a organelor, însoțită de o creștere a vulnerabilității la boli și a mortalității cu vârsta [49]. Senescența și/sau apoptoza sunt două procese cu atribuție fundamentală în procesul de îmbătrânire, influențate de deteriorarea ADN-ului sub influența factorilor din mediul extern și intern. Pierderea masei celulare și a capacității de proliferare a celulelor sunt două procese care caracterizează îmbătrânirea pielii [74,155].

Îmbătrânirea cutanată include două procese distincte și independente atât clinic, cât și biologic. Primul proces este îmbătrânirea intrinsecă (cronologică, înnăscută) – fenomene degenerative de îmbătrânire cutanată, în mare parte determinate genetic, similare afectării tuturor organelor interne. Al doilea proces este îmbătrânirea extrinsecă sau „foto-îmbătrânirea” – rezultatul expunerii la factori externi, în principal, la RUV [28, 110, 124, 137, 152, 157]. Studiile recente efectuate pe gemeni au arătat că până la 60% procesul de îmbătrânire a pielii este determinat de factorii genetici, iar 40% se datorează acțiunii factorilor non-genetici [137].

Clinic, pielea îmbătrânită natural se prezintă subțire, netedă, uscată, palidă și fin ridată, iar pielea foto-îmbătrânită se caracterizează prin apariția ridurilor grosiere, cu pete pigmentate și texturi aspre. Studiile histologice și ultrastructurale ale pielii îmbătrânite au relevat că modificările majore sunt localizate în țesutul conjunctiv dermic, care este compus din colagen, elastină, fibrilină și proteoglicani [31, 37, 58, 80, 85, 170].

Teoria radicalilor liberi (teoria mitocondrială) [36, 74, 139, 200, 203, 217], propusă de Denham Harman în 1956, este cea mai răspândită și acceptabilă teorie modernă de îmbătrânire. Radicali liberi deteriorează biomoleculele și cresc uzura organismului, atacă structurile celulare, creând produși metabolici reziduali, numiți lipofuscine. Aceste substanțe se acumulează intracelular și induc o multitudine de efecte celulare, inclusiv modularea căilor metabolice, influențarea expresiei genelor, inducerea apoptozei. Aceste substanțe intervin în capacitatea de reproducere și reparare celulară. Ele dereglează sinteza de ADN și ARN, intervin în sinteza proteinelor, scad rezervele energetice, modifică atât cantitatea, cât și activitatea enzimelor celulare [2, 74, 139].

În tinerețe efectele radicalilor liberi sunt minore, datorită mecanismelor eficiente de reparare și apărare a organismului. Odată cu înaintarea în vârstă aceste sisteme se uzează, iar efectele radicalilor liberi se cumulează. Intervenția radicalilor liberi în metabolismul celular este o cauză importantă a procesului de îmbătrânire a celulelor. În plus, radicali liberi sunt capabili

de a produce mutații genetice care pot contribui la dezvoltarea tumorilor maligne. Radicalii liberi atacă și deteriorează fibrele de colagen și elastină, care asigură aspectul catifelat, flexibil și elastic al pielii, contribuind astfel la îmbătrânirea cutanată [196].

Astfel, teoria radicalilor liberi este extrem de actuală și constituie fundamentul unui întreg capitol al fiziopatologiei și biochimiei, cu repercusiuni practice terapeutice importante.

Foto-îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex care afectează diverse straturi ale pielii și produce leziuni majore în țesutul conjunctiv al dermei. Din punct de vedere clinic, foto-îmbătrânirea este caracterizată de riduri, laxitate, aspect aspru, fragilitate crescută, formarea blisterelor și diminuarea procesului de vindecare a plăgilor [29, 84, 110, 155, 170].

Concomitent cu creșterea populației de vârstă a treia, persoanele nemulțumite de modificările care se dezvoltă în procesul de îmbătrânire a pielii atrag tot mai mult și mai mult atenția medicilor. Actualmente, există mai multe metode direcționate spre atenuarea procesului de îmbătrânire a pielii prin aplicarea terapiei locale, injectabile, orale și/sau chirurgicale [158, 183].

Multiple procedee medicale și nemedicale pot fi utilizate pentru a restabili un anumit grad de volum pierdut (silicon, colagen bovin sau uman, țesut adipos autolog, derivatele acidului hialuronic, polimetilmetacrilat, acid lactic, poliacrilamidă, polialchilimide, alcool polivinilic și alte produse non-biodegradabile). Au fost elaborate dispozitive care pot fi introduse chirurgical, iar capacitatea acestora de a restabili volumul pierdut variază mult. Implantele pot restabili volumul în orice parte a feței, dar necesită intervenție chirurgicală, inserare și amplasare exactă. Preparatele injectabile – fillerii, utilizați pe scară largă, pot oferi corecție instantanee, dar de scurtă durată, a liniilor și deficiențelor mici de volum [51, 81].

Întinerirea non-chirurgicală facială a evoluat semnificativ în ultimii ani, iar popularitatea este în creștere, datorită sporirii numărului de solicitări, în special, din cauza eficienței, perioadei scurte de recuperare și ratelor mai mici de complicații, comparativ cu alte metode [161].

Actualmente, fillerii dermici cu acid hialuronic sunt populari și utilizați pe scară largă, deoarece oferă un echilibru excelent de biocompatibilitate, eficacitate, siguranță, aplicabilitate, durată a beneficiilor cosmetice, incidență scăzută a reacțiilor adverse, versatilitate și au avantajul unic de reversibilitate. Cel mai puternic motiv pentru utilizarea fillerilor dermici cu acid hialuronic este faptul că acidul hialuronic este o substanță extrem de biocompatibilă, chimic identică în toate organismele vii, care elimină necesitatea testării preliminare [33, 146, 163, 190].

Termenul „biorevitalizare” – revigorarea pielii pe cale biologică – este aplicat pentru orice metodă care normalizează starea pielii prin restabilirea homeostaziei acesteia pe cale fiziologică [222]. Preparatele pentru biorevitalizare au următoarele trei caracteristici principale: acid hialuronic nativ sau modificat (stabil) fără compuși străini, greutatea moleculară a acidului hialuronic – circa 1 milion Da, concentrația – de la 1 la 1,8%, cel puțin 15 mg/mL (concentrația optimă 18-20 mg/mL) [222]. Aplicarea acidului hialuronic (nereticulat) are efect de hidratare cu ameliorarea timp de 7-15 zile a structurii și aspectului cutanat [222]. Tratamentele de biorevitalizare estompează ridurile faciale, ale decolteului și gâtului, refac tonusul, elasticitatea și densitatea pielii, hidratează profund pielea, stimulează regenerarea celulară și regenerarea țesuturilor [45].

Așadar, îmbătrânirea pielii rezultă din mai multe fenomene concomitente: creșterea treptată a nivelului radicalilor liberi cu scăderea activității sistemului antioxidant și a eficienței enzimelor de refacere, expunerea la factorii prooxidanți din mediu (radiații, poluanți chimici etc.). Depășirea capacității defensive a antioxidanților naturali în mare măsură determină viteza procesului de îmbătrânire, aceasta viteză poate fi evaluată prin mai multe metode, folosind diferite criterii.

Actualmente, sunt incomplet elucidate mecanismele de acțiune a preparatelor utilizate în stoparea și ameliorarea procesului de foto-îmbătrânire a pielii, și nu sunt estimate costurile și efectele secundare ale preparatelor respective. Lipsește o viziune sinoptică, privind relația dintre perturbările matricei extracelulare, manifestările stresului oxidativ și activitatea enzimelor lizomale în procesul de îmbătrânire a pielii, pentru a realiza o schemă patogenetică de ansamblu și a fortifica utilitatea corecției terapeutice respective. În acest aspect, studierea proceselor POL, statutului AO și a activității enzimelor lizomale este de perspectivă atât în aspectul elaborării unui management curativ diferențiat și eficient cu preparate antioxidante și membrano-stabilizatoare, cât și pentru aprecierea eficienței tratamentului aplicat și pronosticarea unor eventuale recurențe.

Scopul studiului:

Evaluarea manifestărilor clinice cutanate iminente procesului de îmbătrânire a pielii, markerilor stresului oxidativ, matricei extracelulare proteice și activității enzimelor lizomale la femeile cu diferite categorii de vârstă, precum și a efectelor inerente suplínirii tratamentului standard cu acid hialuronic.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea particularităților clinice cutanate ale procesului de îmbătrânire a pielii la femeile cu 3 categorii de vârstă (25-34, 35-50 și 51-60 de ani), utilizând în cadrul estimărilor cantitative diferite scale de apreciere a severității ridurilor și foto-îmbătrânirii.
2. Determinarea valorilor serice ale markerilor principali privind estimarea procesului de peroxidare a lipidelor și sistemului antioxidant, matricei extracelulare proteice și activității enzimelor lizozomale la femeile cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă.
3. Evaluarea eficienței tratamentului standard și tratamentului standard suplinit cu acid hialuronic asupra inerențelor clinice cutanate la femeile cu îmbătrânirea pielii raportată la vârstă.
4. Evaluarea efectului acestor două opțiuni terapeutice asupra indicilor biochimici la femeile cu îmbătrânirea pielii raportată la vârstă.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. În premieră s-a estimat conexiunea dintre intensitatea proceselor POL și defensivei antioxidante, activitatea enzimelor lizozomale și markerii matricei extracelulare proteice și manifestările clinice cutanate inerente diferitor paterne cronologice ale îmbătrânirii pielii. S-au adus dovezi privind valoarea predictivă a dialdehidei malonice, β -galactozidazei și hidroxiprolinei asupra evoluției îmbătrânirii biologice a pielii, fapt ce consolidează, totodată, suportul patogenetic al stresului oxidativ, senescentei celulare reproductive și degradării exagerate a colagenului. S-a conturat contribuția acidului hialuronic utilizat în tratamentul complex al modificărilor cutanate de vârstă în redresarea atât a modificărilor clinice, cât și a celor biochimice din serul sanguin.

Problema științifică soluționată constă în fundamentarea științifică a rolului sistemului pro- și antioxidant, enzimelor lizozomale și a markerilor metabolismului țesutului conjunctiv în evoluția modificărilor de vârstă ale dermei, precum și a rolului acidului hialuronic în procesul de redresare a leziunilor cronologice ale pielii, fapt care a contribuit la fortificarea cunoștințelor referitor la mecanismele patogenetice, în vederea optimizării managementului terapeutic la pacienții cu modificări de vârstă ale pielii.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului. Rezultatele obținute extind conceptul privind rolul patogenetic al dezechilibrului balanței POL-SAO, precum și al instabilității complexului lizozomal în evoluția proceselor îmbătrânirii cu vârsta a pielii. Impactul stresului oxidativ la nivel celular în îmbătrânirea cu vârsta a pielii a fost cuantificat clinic și biochimic, fiind atât un criteriu de diagnostic și tratament, cât și un criteriu de pronostic. Includerea acidului hialuronic și a preparatelor antioxidante în formula curativă complexă oferă facilități importante de ameliorare clinică și biochimică, suplimentând astfel arsenalul strategiei

terapeutice cu un potențial membrano-stabilizator și antioxidant, absolut necesar pentru eficientizarea managementului tratamentului pielii îmbătrânite cronologic.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale: Forumul Național de Cosmetologie și Medicină Estetică, Tema: Aplicarea acidului hialuronic în combinație cu mezoterapia. Biorevitalizarea, Ediția I, Chișinău, 2 martie 2010; Forumul Național de Cosmetologie și Medicină Estetică, Tema: Metodele de corecție a modificărilor evoluționar-depresive ale pielii. Principiile de bază ale diagnosticului și selecție a metodelor optime de corectare, Ediția II, Chișinău, 3 martie 2011; Forumul Național de Cosmetologie și Medicină Estetică, Tema: Abordare creativă în întinerirea estetică facială. Conceptul de modelare volumetrică și valabilitatea acestuia în termeni de anatomie facială și anumite proprietăți ale procesului de îmbătrânire, Ediția III, Chișinău, 1-2 martie 2012; International Summit on Aesthetic and Anti-Aging medicine „Esthetic Education 2013 – Cosmoderm XXI – Joint Meeting of ESCAD & IFSDAM!”, Alushta, Ukraine, June 2013; Managementul calitatății investigațiilor de laborator-viziuni moderne asupra problemei și căile de perfecționare, MoldMedizin & MoldDent, Chișinău, 9 septembrie 2015; Asigurarea calității investigațiilor de laborator la etapele pre- și post-examinare: tendințe, probleme și soluții, Chișinău, 22 mai 2015; Anti-Aging Medicine World Congress & Medispa, Monte Carlo, Monaco, 2011, March 24-26; Aesthetic & Anti-Aging Medicine World Congress & Medispa, Monte Carlo, Monaco, 2015, March 26-28; Conferința de Dermatologie zilele ”Gh. Năstase”, Iași, România, 12-14 mai, 2016; Congresul V Național de Dermatologie cu participare internațională, Chișinău, Moldova, 9-11 iunie, 2016.

Teza a fost discutată și aprobată la Ședința Catedrei de medicină de laborator a IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 02.10.2015 (proces verbal nr. 1) și la Ședința Seminarului Științific de profil 324, Diagnostic medical din 12.01.2016 (proces verbal nr. 1).

Sumarul compartimentelor tezei. Lucrarea este expusă pe 128 pagini de text electronic, include 42 de figuri, 8 tabele, 2 formule și 3 anexe, constă din introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări practice, rezumate în limbile română, rusă, engleză și indice bibliografic cu 223 referințe. La subiectul tezei au fost publicate 9 lucrări științifice, inclusiv 6 publicații fără coautori.

În *introducere* este argumentată actualitatea temei de cercetare, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, inovația științifică a rezultatelor obținute, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.

Îmbătrânirea provine din îmbinarea mai multor tendințe: creșterea treptată și consecințele formării radicalilor liberi, scăderea treptată a antioxidanților și a eficienței enzimelor de refacere, expunerea la factorii prooxidanți din mediu (radiații, poluanți chimici etc.). Depășirea capacității defensive a antioxidanților naturali de către prima și a treia tendință determină viteza îmbătrânirii individuale. Aceasta viteză poate fi evaluată prin mai multe metode, folosind diferite criterii.

În *capitolul 1* sunt relatate informații contemporane din literatura de specialitate cu referire la caracteristica clinică, morfologică, histologică și biochimică a pielii îmbătrânite; mecanismul foto-îmbătrânirii pielii, rolul perturbărilor proceselor POL și a statutului SAO în corelație cu tulburările în activitatea enzimelor lizozomale în procesele îmbătrânirii cu vârsta a pielii; profilaxia și tratamentul local și sistemic al pielii îmbătrânite; eficiența metodelor de tratament în aspect istoric și evolutiv.

Modificările cosmetice ale îmbătrânirii pielii nu sunt o amenințare directă a bunăstării fizice a pacientului, dar impactul lor psihologic, în special, autopercepția, stima de sine și calitatea vieții, poate fi semnificativ redusă.

Tehnicile chirurgicale care vizează creșterea tensiunii pielii, indiferent de gradul de invazie, servesc numai pentru corecția reducerii tensiunii cutanate și a țesuturilor inferioare, asociate cu vârsta.

Actualmente, termenul „biorevitalizare” – revigorarea pielii pe cale biologică – este aplicat la orice metodă care normalizează starea pielii prin restabilirea homeostaziei acesteia pe cale fiziologică. Preparatele pentru biorevitalizare au următoarele trei caracteristici principale: acid hialuronic nativ sau modificat (stabil) fără compuși străini, masa moleculară a acidului hialuronic – circa 1 milion Da, concentrația – de la 1 la 1,8%, cel puțin 15 mg/mL (concentrația optimă 18-20 mg/mL). Aplicarea acidului hialuronic (nereticulat) are efect de hidratare cu ameliorarea structurii și aspectului cutanat timp de 7-15 zile. Tratamentele de biorevitalizare estompează ridurile faciale, ale decolteului și gâtului, reface tonusul, elasticitatea și densitatea pielii, hidratează profund pielea, stimulează regenerarea celulară și regenerarea țesuturilor.

În *capitolul 2* sunt descrise metodologia de cercetare, metodele de cercetare, de examinare a loturilor de studiu și de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

Studiul a fost observațional prospectiv și randomizat, s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani și a constat din trei vizite: screening și tratament, combinate într-o singură vizită sau două vizite, și evaluarea la 14 zile după finalizarea tratamentului. Randomizarea pacientelor în funcție de medicația aplicată (număr impar – tratament tradițional plus mezoterapie, număr par –

tratament tradițional plus mezoterapie plus acid hialuronic injectabil) s-a efectuat la vizita de tratament.

La vizitele de screening și evaluare pacientele au fost chestionate, supuse unui examen clinico-biochimic complex pentru determinarea tipului, stării, problemelor cutanate faciale și a cauzelor acestora, a contraindicațiilor pentru utilizarea cosmeticelor și a tehnicilor de îngrijire a pielii. Am utilizat următoarele metode de investigație: examenul clinic, inclusiv examenul dermatologic vizual, examenul pielii prin utilizarea echipamentelor de diagnostic (lampa-lentilă, lampa Wood, videomicroscopia digitală), determinarea foto-tipului pielii după Fitzpatrick, determinarea severității ridurilor după scala modificată Fitzpatrick, Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și scala fotografică Larnier, evaluarea clinică a eficacității și siguranței tratamentului prin aplicarea Scalei Globale de Ameliorare Estetică, estimarea subiectivă a satisfacției fiecărui pacient privind eficiența tratamentului, prelevarea probelor de sânge pentru examenul biochimic complex în serul sanguin prin micrometode spectrofotometrice până și după tratament.

Prelucrarea datelor primare a fost efectuată cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) prin metode standard de analiză statistică variațională. Pentru estimarea diferențelor semnificative între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Dinamica parametrilor de grup s-a evaluat prin criteriul **t** de selecții coerente. Datele tabelelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale (χ^2). Statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea bilaterală $P < 0,05$.

În *capitolul 3* este estimat paternul clinic al procesului de îmbătrânire a pielii la femeile cu 3 categorii de vârstă, fiind angrenate scalele de estimare a rigidității ridurilor Fitzpatrick și foto-îmbătrânire Larnier.

Pacientele cu vârstă de 25-34 de ani prezintă modificări cutanate ușoare, mult mai rar ușor-moderate, pacientele în vârstă de 35-50 de ani – modificări cutanate ușor-moderate, iar pacientele în vârstă de 51-60 de ani – modificări cutanate mai grave – moderate și severe.

Estimarea parametrilor biochimici ai modificărilor cronologice cutanate a constatat o creștere semnificativ statistică concomitent cu vârsta a HPL timpurii (hexan), HPL intermediari (hexan), dialdehidei malonice, ceruloplasminei, GST, hidroxiprolinei și a β -galactozidazei în ambele loturi de studiu.

Analiza și sistematizarea rezultatelor studiului în funcție de grupul de vârstă a constatat că concomitent cu vârsta crește frecvența și gravitatea modificărilor cutanate și biochimice.

În *capitolul 4* este relatat rezultatul acțiunii celor 2 opțiuni terapeutice ale îmbătrânirii pielii (tratamentul standard și tratamentul standard suplinit cu acid hialuronic) asupra manifestărilor clinice cutanate și indicilor biochimici în raport cu vârsta femeilor. Este expus materialul probatoriu care demonstrează, că includerea acidului hialuronic în schema terapiei standard ameliorează notabil evoluția procesului de îmbătrânire a pielii la femeile cu diferite vârste, fiind în acest context aplicate scale de evaluare a severității ridurilor și foto-îmbătrânirii. Totodată, este apreciat caracterul acțiunii opțiunilor terapeutice asupra modificării indicilor biochimici, fiind evidențiată elevarea nivelului seric al dialdehidei malonice drept o manifestare comună, iar pe de altă parte creșterea catepsinei G și a hidroxiprolinei asociază doar tratamentul standard suplinit cu acidul hialuronic.

În *Sinteza rezultatelor obținute* este expusă exegeza asupra entității conceptuale a datelor obținute privind procesul de îmbătrânire a pielii, precum și efectele terapeutice ale tratamentului standard și tratamentului standard suplinit cu acid hialuronic vizavi de indicii clinici și biochimici la femeile cu 3 categorii de vârstă. Sunt angrenate date din literatură la conotația consolidării postulatelor practico-științifice.

Așadar, analiza și sistematizarea rezultatelor studiului în funcție de grupul de vârstă a constatat că concomitent cu vârsta crește frecvența și gravitatea modificărilor cutanate și se reduce eficiența tratamentului administrat, îndeosebi în cazul tratamentului tradițional. Evaluarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor protecției antioxidante și enzimelor lizozomale în LM până și după tratamentul administrat nu a constatat diferențe statistice semnificative în toate grupurile de vârstă. Însă, în linii generale, s-a constatat o tendință nesemnificativă de creștere a indicatorilor POL, o tendință nesemnificativă de reducere a activității enzimelor SAO și o variabilitate nesemnificativă a activității enzimelor lizozomale. Estimarea acestor indicatori în LB a determinat o creștere statistic semnificativă a catepsinei G și a hidroxiprolinei în lotul general de studiu (vârsta 25-60 de ani), a HPL intermediari (hexan), DAM și a nivelului hidroxiprolinei în lotul de vârstă 25-34 de ani, a activității catepsinei G – în lotul de vârstă 51-60 de ani. În celelalte cazuri s-a constatat o tendință similară cu cea din LM.

1. METODE CONTEMPORANE DE TRATAMENT AL PIELII ÎMBĂTRÂNITE

1.1. Aspecte generale ale îmbătrânirii cutanate

Pe măsură ce crește speranța de viață în țările dezvoltate, impactul îmbătrânirii asupra funcției și aspectului pielii obține un interes în permanentă creștere [58, 59, 120, 157, 220]. Îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex, multifactorial și influențat de mai mulți factori, inclusiv genetici, de mediu (RUV, xenobioticele, stresul mecanic), modificări hormonale și procese metabolice [53, 93, 157, 137, 179, 193], factori ai modului de viață și de comportament (fumatul, consumul excesiv de alcool, alimentația neechilibrată și expunerea cronică la soare). Dintre factorii externi, expunerea la soare este considerată cea mai nocivă pentru piele. Concomitent, acești factori conduc la modificări structurale cumulative, funcționale și estetice ale tuturor componentelor pielii, modificări constatate la nivel celular, molecular și genetic [53, 74, 110, 144, 155, 193].

Influența factorilor de mediu, în special RUV solare, are o importanță considerabilă pentru îmbătrânirea pielii. Deși este de etiologie diferită, foto-îmbătrânirea se suprapune semnificativ, din punct de vedere fiziopatologic, îmbătrânirii intrinseci a pielii [211]. În pofida diferențelor morfologice și fiziopatologice ale acestor două procese, există dovezi de similitudine, cel puțin în parte, a mecanismelor biologice, biochimice și moleculare. Din punct de vedere istoric, foto-îmbătrânirea și îmbătrânirea intrinsecă a pielii sunt considerate entități distincte [110, 211].

În timp ce soarele nu este singurul factor etiologic al procesului de îmbătrânire a pielii, aceasta este cauza exogenă primară printre multiplele elemente intrinseci (naturale) și extrinseci (de mediu) [26]. Rolul razelor solare în contribuția și favorizarea îmbătrânirii premature a pielii a fost discutată și dezbătută de specialiști încă de la sfârșitul secolului XIX [26], însă convingerea publicului referitor la riscurile expunerii la soare rămâne o problemă dificilă, chiar în pofida succesului utilizării factorilor de protecție a pielii în produsele dermatologice utilizate în prezent [26].

Razele UV constituie doar 5% din razele solare care ajung la suprafața Pământului. Razele UV sunt subdivizate în patru domenii în funcție de lungimea de undă: UVC (100-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA₂ (320-340 nm) și UVA₁ (340-400 nm). Cele mai dăunătoare efecte biologice ale RUV asupra pielii umane (foto-îmbătrânirea și cancerul cutanat) sunt determinate de UVB, penetrarea căroră este limitată la epiderm și afectează, în special, cheratinocitele. UVA₂ pătrund mai adânc în piele, decât UVB, pot interacționa atât cu cheratinocitele, cât și cu fibroblaștii dermici, și, de asemenea, contribuie la foto-îmbătrânire [15, 26, 23, 31].

Există peste 300 de teorii și ipoteze privind cauzele îmbătrânirii pielii. Elaborarea unor teorii noi referitor la îmbătrânirea pielii este rezultatul firesc al progresului foarte rapid în cunoașterea fenomenelor biologice și aplicarea noilor abordări, metode și tehnici de cercetare a îmbătrânirii. Descoperirile în biologia celulară și moleculară au stat la baza elaborării și apariției unor noi teorii referitor la procesul de îmbătrânire a pielii [74, 203].

Teoriile care elucidează procesul de îmbătrânire pot fi împărțite în două grupuri: 1) teoriile programului genetic, cronologic, care produce modificări treptate în fenotip, și 2) teoriile, conform cărora expunerea repetată la factori lezionali explică modificările ce conduc la îmbătrânire. Cele mai multe dintre teoriile cu referire la îmbătrânire sunt de natură biologică. Teoriile biologice presupun că îmbătrânirea, inclusiv cea umană, este determinată în mare măsură de un program genetic existent al organismului [20, 28, 49, 65, 215, 217]. În funcție de factorul incriminat în procesul de îmbătrânire, se identifică șapte grupuri principale de teorii ale îmbătrânirii, cele mai importante fiind: teoriile genetice celulare (teoria scurtării telomerelor), teoriile non-genetice celulare (teoriile acumulării, cross-linkage-ului, a radicalilor liberi), teoriile fiziologice (teoria sistemului imunitar, endocrin, teoriile evoluționiste clasice, teoriile ratei de viață). Totodată, îmbătrânirea nu poate fi explicată prin prisma acțiunii unei singure cauze, respectiv teoriile solitare ale îmbătrânirii au valoare limitată. Complexitatea proceselor de îmbătrânire a condus inevitabil la încercări de a sugera teorii unificate, compozite ale îmbătrânirii, care țin de mulți factori și procese la nivel celular, genetic sau molecular [36, 139, 157, 200, 203, 205].

Așadar, foto-îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex care afectează diverse straturi ale pielii și produce leziuni majore în țesutul conjunctiv al dermei. Două procese simultane se suprapun și contribuie la schimbări globale în cadrul procesului de îmbătrânire a pielii. Prima cuprinde mecanisme înnăscute sau intrinseci de îmbătrânire care, similar cu organele interne, afectează pielea printr-o degenerare lentă și, parțial, reversibilă a țesutului conjunctiv. Al doilea proces, desemnat ca extrinsec sau foto-îmbătrânire, este preponderent din cauza RUV solare, care contribuie semnificativ la îmbătrânirea prematură, chiar la persoanele tinere. Deși consecințele îmbătrânirii intrinseci pot fi evaluate în zonele protejate de soare, zonele expuse la soare dezvăluie prejudiciul global al procesului de îmbătrânire intrinsecă și extrinsecă. Îmbătrânirea în general, și îmbătrânirea pielii, în particular, nu pot fi explicate de o singură cauză și teoriile unice ale îmbătrânirii au valoare limitată [74, 137, 203].

1.2. Caracteristica clinică, morfologică, histologică și biochimică a pielii îmbătrânite

Pielea acoperă suprafața întregului corp și reprezintă cel mai mare organ, cu o suprafață de 1,5-2,0 m² și o grosime de 1-4 mm în funcție de regiune. Pielea este un țesut complex și dinamic, cu multe funcții vitale (metabolice, imunologice și termoreglatoare). Cu toate acestea, pielea este și o barieră de protecție dintre organele interne și mediul ambiant, de prevenire a pierderii excesive de lichide din organism, un organ complex, cu multe tipuri de celule și structuri [59, 196, 220].

Din punct de vedere anatomic, pielea este un țesut eterogen compus din trei straturi suprapuse (epiderma, derma și țesutul subcutanat), care sunt interconectate și foarte distincte din punct de vedere a particularităților, structurii și proprietăților (figura 1.1, 1.2). Epiderma este stratul superficial cutanat, format în principal din cheratinocite – cele mai numeroase celule din piele (80-95%), melanocite – celule care produc pigment (1-2%), celule Langerhans (cu funcție imunologică) și celule Merkel (cu funcție de receptor). Epiderma umană este formată din 4-5 straturi, cele mai importante fiind stratul bazal sau intern și stratul cornos sau extern. Stratul cornos, țesut interactiv metabolic și dinamic, conține circa 60% proteine structurale, 20% de apă și 20% de lipide. Epiderma, în special stratul cornos, protejează organismul de factorii mediului ambiant [59, 74, 105, 193, 196, 202].

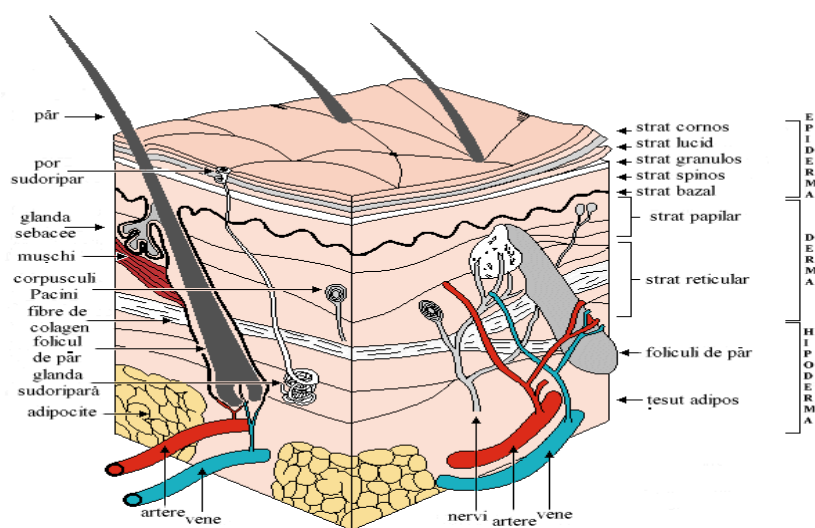


Figura 1.1. Structura anatomică a pielii umane [30].

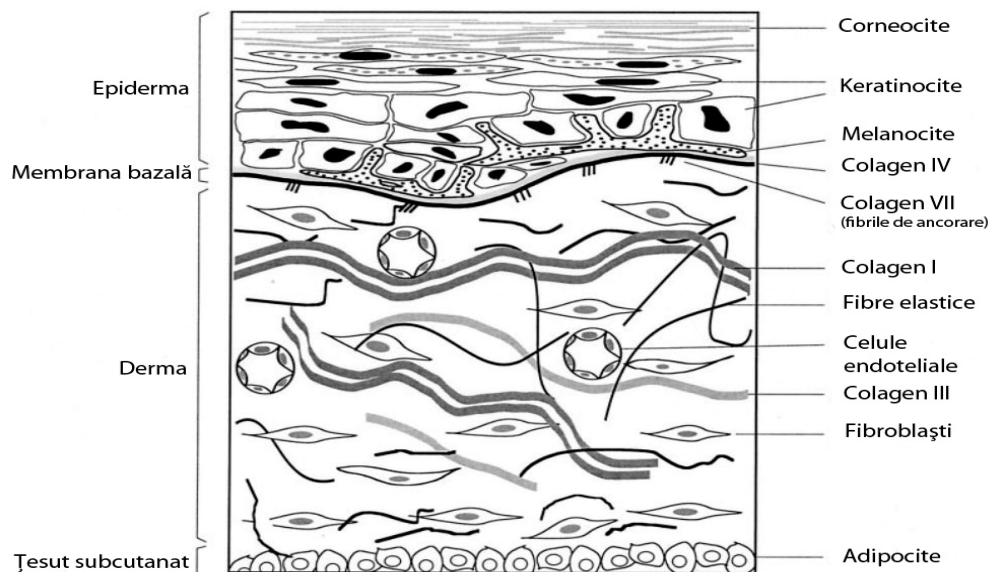


Figura 1.2. Componenta diferitor straturi ale pielii (în realitate, grosimea epidermei reprezintă doar 1/10 din dermă) [30].

Membrana bazală separă epiderma de dermă. Dermă se află sub epidermă și în legătură cu membrana bazală oferă suport mecanic pentru straturile exterioare de protecție ale epidermei. Dermă fibroasă este un plic vâsco-elastic adevărat și, împreună cu hipodermul, are un rol esențial în protejarea pielii de stresul mecanic. Dermă este compusă, în principal, din proteine matriceale extracelulare, produse de fibroblaștii dermici plasați în matrice. Dermă este formată din două straturi: unul superficial, situat între crestele epidermice și denumit dermă papilară, corespunde, în cea mai mare parte, papilei dermice, și altul profund, denumit dermă reticulară sau corion. Dermă papilară cuprinde 1/5, iar corionul 4/5 din grosimea dermei [105, 137, 193, 196].

Hipodermul sau țesutul subcutanat este format din celule adipoase, care accentuează carcasa țesutului conjunctiv. Structural, integritatea și funcția dermei sunt dependente de matricea extracelulară, care este o structură foarte bine organizată (figura 1.3). Țesutul conjunctiv al pielii conține colagen tip I (cea mai abundentă proteină) și alte tipuri de colagen (III, V, VII), fibre elastice, glicozaminoglicani, proteoglicani (decorin, versican), fibronectină și alte proteine matriceale extracelulare. Colagenul și elastina asigură rezistența, elasticitatea și integritatea structurală a pielii, iar degenerarea acestora cauzează fragilitate cutanată și este responsabilă, în primul rând, de aspectul clinic al pielii îmbătrânite intrinsec și extrinsec [108, 105, 137].

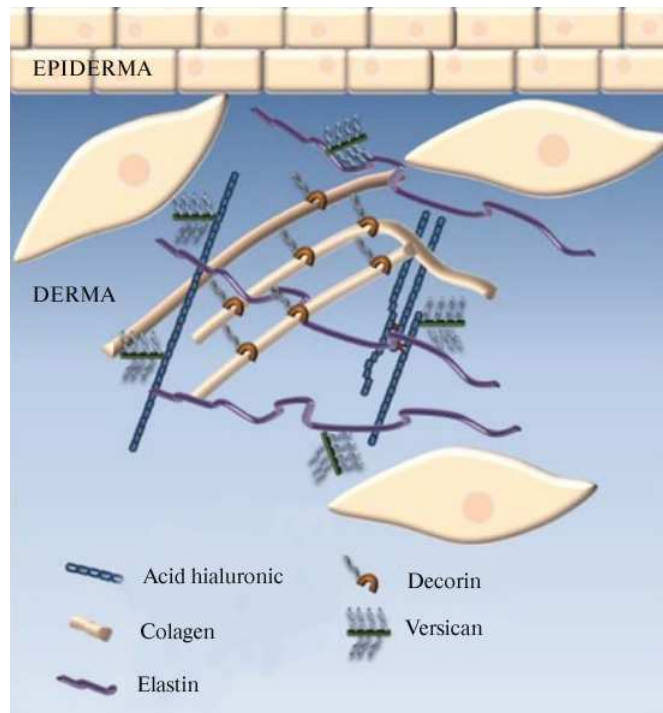


Figura 1.3. Matricea extracelulară dermică este compusă din următoarele elemente de bază: colagen, elastină, acid hialuronic și proteoglicani (decorin și versican) [141]

Cu vârsta scad și funcțiile pielii: metabolismul celular, răspunsul la leziuni, funcția de barieră, clearance-ul chimic, percepția senzorială, reactivitatea imună și vasculară, termoreglarea, producția de sudoare, sebum și vitamina D [105, 137, 158].

Îmbătrânirea intrinsecă (cronologică, înnăscută) a pielii se caracterizează prin modificări funcționale, dar nu schimbări morfologice brute ale pielii. Pielea îmbătrânită intrinsec apare subțire, netedă, uscată, laxă, cu riduri fine (cute vizibile cutanate sub 1 mm lățime și adâncime [178]), fără pete, cu pierderea elasticității și regularității arhitecturale. Se pot dezvolta excrescențe benigne, cum ar fi cheratozele seboreice și angioamele, dar nu pigmentație sau riduri profunde, care caracterizează foto-îmbătrânirea [37, 40, 80, 84, 88, 170].

Histologic, se determină atrofie generală a matricei extracelulare, reflectată prin scăderea numărului de fibroblaști, reducerea colagenului și elastinei, datorită atât sintezei reduse de proteine, în special a colagenului de tip I și III din dermă, cât și amplificării procesului de degradare a proteinelor matricei extracelulare. Reducerea sintezei de colagen din cauza îmbătrânirii fibroblaștilor a fost demonstrată in vitro prin studierea producției de procollagen I de către fibroblaștii dermici izolați din pielea persoanelor tinere (18-29 de ani), comparativ cu pielea persoanelor în vârstă (≥ 80 de ani) – 82 ± 16 și 56 ± 8 ng/ml, respectiv ($p < 0,05$) [58, 105, 110, 137, 155, 173].

Cea mai consecventă modificare histologică a îmbătrânirii cutanate intrinseci este aplatizarea JDE, scăderea progresivă a numărului celulelor epidermice Langerhans și a melanocitelor, pierderi ale matricei extracelulare dermice, creșterea nivelului de MMP colagen-degradante, fragmentarea fibrilelor de colagen, pierderea fibroblaștilor și a rețelei vasculare, și, în special, pierderea buclelor capilare, care ocupă papilele dermice (tabelul 1.1) [170, 173, 211].

Rețeaua de colagen este organizată și menținută de tensiunea mecanică dinamică furnizată de fibroblaștii responsabili pentru producția colagenului. Două proprietăți inerente ale fibrelor de colagen sunt, în mare măsură, responsabile de integritatea structurală a pielii: perioada extrem de lungă de înjumătățire (circa 15-17 ani) și legăturile încrucișate intra- și inter-moleculare, extrem de rezistente la degradare [156].

Fragmentarea colagenului este responsabilă pentru pierderea integrității structurale și insuficiența funcțională a fibroblaștilor în pielea umană îmbătrânită. Acumularea colagenului fragmentat se află în centrul modificărilor legate de vârstă în aspectul pielii umane. Fragmentarea colagenului dermic rezultă din acțiunea enzimelor specifice (MMP) și dereglarea integrității structurale a dermei [18, 57, 107, 137, 210]. Fibroblaștii, care produc și organizează matricea de colagen, nu se pot atașa la fragmentele de colagen. Reducerea atașamentului și a tensiunii mecanice dereglează procesul interconexiunii fibroblaștilor cu suportul mecanic, ca rezultat are loc fenomenul de colaps al fibroblaștilor. Pe colagenul parțial degradat, fibroblaștii sintetizează cantități reduse de procolagen I (aproximativ 70% reduceri). Când fragmentele, generate prin acțiunea MMP-1, sunt degradate mai departe de MMP cu activitate gelatinolitică, producția procolagenului este restabilă [57, 210].

Tabelul 1.1 Caracteristica pielii îmbătrânite intrinsec și extrinsec [30]

Caracteristica	Piele îmbătrânită intrinsec (cronologic)	Piele îmbătrânită extrinsec (foto-îmbătrânită)
Manifestări clinice	Netedă, fără pete, cu pierderea elasticității	Nodulară, pigmentată neuniform, ridată (frecvent adânc)
Suprafața cutanată	Patern geometric normal	Modificări semnificative, frecvent nivelarea reliefului
Viabilitatea epidermei • grosimea • rata proliferativă • cheratinocitele bazale • cheratinizare • stratul cornos	Mai subțire decât normală Mai mică decât normală Iregularitate celulară moderată Nemodificat	Acantotică în stadii incipiente, atrofică în stadii finale Mai mare decât normală Eterogenitate marcată, numeroase discheratoze Nemodificat

	Grosime normală, patern încrucișat	Eterogenitate: patern încrucișat și compact
JDE	Duplicare moderată a <i>lamina densa</i>	Pierderea extensiilor epiteliale, duplicare extensivă a <i>lamina densa</i>
Derma • zone Grenz • elastina • lizozime • colagen	Absent Elastogeneză, urmată de elastoliză – fibre elastice degradate („roase de molii”) Depoziție modestă a fibrelor elastice Modificări modeste în dimensiunea și organizarea fasciculelor de fibre	Proeminent Elastogeneză marcată, urmată de degenerare masivă – acumulări dense în fibre Depoziție semnificativă a fibrelor elastice Modificări moderate în dimensiunea fasciculelor de fibre
Microvascularizarea	Arhitectură normală	Depoziție anormală a materialului bazal
Celule inflamatorii	Inflamație absentă	Infiltrate perivenulare histocit-limfocitare

În pielea îmbătrânită fibroblaștii produc o cantitate redusă de colagen și o cantitate crescută de enzime colagen-degradante. Acest dezechilibru amplifică procesul de îmbătrânire printr-un ciclu de afectare interminabil și autoperpetuant. Colagenul nou sintetizat (întregu, nefragmentat) permite fixarea și întinderea fibroblaștilor cu balansarea producției/degradării colagenului și încetinirea procesului de îmbătrânire [210].

Așadar, fibroblaștii bătrâni au o capacitate redusă de sinteză a colagenului, dependentă de vârstă, și o pierdere simultană a stimulării mecanice, determinată de scăderea numărului fibrelor de colagen intacte. Aceste modificări afectează semnificativ atât proprietățile mecanice ale pielii, cât și funcțiile celulelor localizate în dermă.

Foto-îmbătrânirea pielii (heliodermatoza, actinosenescența sau dermatoză actinică) este o îmbătrânire accelerată a pielii cronic expusă la soare, un proces biologic complex care afectează toate straturile pielii, proces caracterizat prin modificări clinice, histologice și biochimice, care diferă de modificările cronologice ale pielii protejate de soare [29, 31, 80, 110, 155, 158].

Foto-îmbătrânirea sau foto-afectarea este responsabilă pentru 90% din probleme cosmetice cutanate asociate vârstei [77, 122]. Într-un studiu realizat în anul 1991 efectuat pe un eșantion de 1539 locuitori din Australia cu vârsta cuprinsă între 20 și 55 de ani, modificări ale texturii pielii moderat-severe de foto-îmbătrânire au fost observate la 72% dintre bărbați și 47% dintre femei sub 30 de ani [178].

În scopuri practice și științifice, pentru cuantificarea obiectivă a gradului de severitate a pielii îmbătrânite, evaluarea eficienței tratamentului administrat și strategiilor de management sunt utilizate mai multe scale: fotografice [38, 80], foto-numerice [78, 80], vizuale (subiective, bazate pe experiența practicienilor) [59, 221], cantitative (bazate pe analiza imaginii și digitalizare ulterioară [41, 79, 97, 132], cu utilizarea tehnicilor non-invazive și invazive de evaluare [41, 59, 83, 97, 221]). Cea mai adecvată metodă până în prezent a fost scala vizuală [59, 221]. Totodată, nu există o tehnică perfectă și cele mai multe studii necesită utilizarea a două sau mai multe metode pentru a maximiza exactitatea estimării și interpretabilității modificărilor țesutului cutanat [59, 221].

Tratamentul facial de brazde, riduri și cute este o componentă majoră a chirurgiei plastice estetice. Cu toate acestea, nu există o clasificare unanim acceptată sau terminologie bazată pe criterii anatomice sau dimensionale, și cuantificarea acestor caracteristici faciale este dificilă [117]. Metode obiective, bazate pe microscopie optică sau imagini digitale din cauciuc ale amprentelor suprafeței pielii [48, 79], sau profilometrie optică cu interferența proiecțiilor periferice [114] sunt disponibile pentru determinarea severității ridurilor superficiale, dar aceste tehnici au fost aplicate mai puțin în ridurile mimetice (linii faciale și șanțuri) și cutele pielii [113, 117], iar ultima este disponibilă într-un număr limitat de clinici și nu este validată pentru evaluarea cutelor naso-labiale [48].

O metodă semi-cantitativă, bazată pe clasificare foto-numerică, a fost elaborată pentru evaluarea ridurilor fine faciale cauzate de foto-leziunile cutanate [78], dar acest instrument nu este destinat pentru evaluarea brazdelor sau cutelor faciale [48, 149, 153].

Introducerea agenților injectabili de augmentare a țesuturilor moi în chirurgia estetică facială a determinat dezvoltarea unui nou instrument de studiu a rezultatelor, bazat pe fotografia – Scala de Evaluare a Severității Ridurilor, special elaborată pentru măsurarea cutelor naso-labiale [48]. Conform acestei scale, severitatea cutelor naso-labiale se bazează pe evaluarea vizuală a lungimii și adâncimii acestora. Cele cinci scoruri ale acestei scale reprezintă gradații vizibile și distincte (și clinic semnificative) ale severității [48].

Experiența trialurilor clinice recente confirmă că această scală oferă rezultate consistente și este posibil de a detecta diferențe de eficacitate estetică între tratamentul cu acid hialuronic stabilizat non-animal și colagen bovin [133].

Compararea vizuală a pielii expuse la soare (de obicei, fața, gâtul, zona decolteului, antebrățele și mâinile) și protejate de soare (de obicei, spatele, trunchiul și fesele), relevă rolul primordial al RUV în apariția modificărilor morfologice și fiziologice de îmbătrânire, în primul rând a aspectului pielii umane. Din punct de vedere clinic, pielea foto-îmbătrânită apare uscată,

cu riduri profunde (cute vizibile cutanate peste 1mm lățime și adâncime [178]) sau atrofie severă, cu pierderea tonusului și elasticității (laxitatea pielii), aspră, cu pigmentare neuniformă, pestriță (închisă/deschisă), de culoare gălbuie sau cu pete maro, cu creșterea fragilității pielii și a fragilității vasculare, cu teleangiectazii, xeroză, prurit, diferite tumori benigne și leziuni precanceroase [31, 58, 67, 80, 82, 88].

Profunzimea și severitatea modificărilor cutanate depind de gradul expunerii la factorii din mediul extern. Stratul cornos al epidermei poate prezenta hipercheratoză, dar este de obicei normal. Epiderma poate fi hipertrofiată, atrofiată sau nemodificată. Membrana bazală este mărită, posibil din cauza deteriorării cheratinocitelor bazale, distribuția melanocitelor și a melaninei de-a lungul membranei bazale este neregulată, iar celulele variază semnificativ în dimensiune, dendriticitate și pigmentare. Schimbările din epidermă se datorează, în mare parte, acumulării cheratinocitelor și melanocitelor deteriorate, care, în cele din urmă, duc la dereglarea proliferării, diferențierii, melanogenezei și transferului de melanină [29, 170, 217].

Alte modificări ce caracterizează pielea foto-îmbătrânită includ reducerea severă a colagenului tip VII, conținut în fibrele de ancorare care contribuie la aderența epidermei la dermă și stabilizarea JDE, creșterea semnificativă a depunerii de glicozaminoglicani și fibre elastice fragmentate, precum și proteine matriceale extracelulare dermice (elastină, colagen interstițial) [29, 31, 137]. În plus, a fost raportată o creștere a numărului de celule inflamatorii (mastocite și neutrofile) în derma foto-îmbătrânită și modificări degenerative ale fibrelor de colagen și elastice [89, 156].

Distinctiv pentru pielea foto-îmbătrânită este acumularea sub JDE a materialului amorf care conține fibre elastice anormale sau este, probabil, o consecință a degradării fibrelor elastice existente, dereglării producției de elastină și fibrilină (elastoza solară – aspect aspru, galben, pietros a pielii), vase sanguine teleangiectatice, determinate de fragilitatea peretelui vascular în dermă, pierdere de colagen și elastină și creșterea glicozaminoglicanilor [58, 80, 105, 120, 170, 174]. Degradarea rețelei existente de fibre este atribuită, în primul rând, majorării activității elastazei dermice, secretată de neutrofilele infiltrate și, de asemenea, de fibroblaștii dermici ca răspuns la RUV acută. În pofida prezenței tuturor componentelor principale, sunt grav perturbate organizarea structurală și funcționalitatea fibrelor elastice [80, 95, 199, 182].

Elastoza solară înlocuiește colagenul normal din derma papilară, rezultând în modificarea arhitecturii pielii deteriorate. O caracteristică clasică a dermei actinice deteriorate este zona Grenz – zona de reparații dermice. Zona Grenz apare ca o fâșie omogenă subepidermală, eozinofilică, bine delimitată de materialul elastotic de mai jos, separă țesutul elastotic de epidermă și indică formarea colagenului nou, evidențiat printr-o abundență de reticulină ce

semnifică procesul de „reparare” în desfășurare. Examenul la microscopul electronic evidențiază că zona Grenz constă din pachete de fibre de colagen normal orizontal distribuite. Fibre elastice nu se observă. Sub zona Grenz se determină un conglomerat dezordonat de fascicule de colagen și de material elastotic. Deteriorarea fibrelor de colagen și elastină este, de obicei, mai severă în pielea foto-îmbătrânită, comparativ cu pielea protejată de soare și îmbătrânită intrinsec [84, 156]. Sinteza procolagenului tip I în pielea foto-afectată este insuficientă din cauza deteriorării ireversibile a capacității colagen-sintetice a fibroblaștilor [89, 156]. În plus, produsele de degradare ale colagenului, de asemenea, inhibă sinteza colagenului nou [156]. Colagenul, care constituie peste 90% din proteinele totale ale pielii, devine dezorganizat [84, 156]. Astfel, o altă caracteristică importantă a pielii foto-îmbătrânite este înlocuirea fibrelor de colagen mature cu colagen cu un aspect distinct basofilic, acest proces este numit degenerare basofilică [29]. Severitatea foto-îmbătrânirii pielii este proporțională cu durata expunerii la soare și invers proporțională cu gradul de pigmentare a pielii, genetic predeterminat. Persoanele cu pielea deschisă sunt mai sensibile la efectele nocive ale RUV solare, decât persoanele cu pielea mai închisă [84].

Așadar, îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) este caracterizată prin atrofie cu un declin structural și funcțional al pielii, în timp ce îmbătrânirea extrinsecă (foto-îmbătrânirea) a pielii implică, cel puțin inițial, o hipertrofie ca răspuns inflamator, de protecție la efectele nocive ale RUV. În cele din urmă, foto-afectarea duce la alterări mai grave asociate vârstei – riduri profunde, laxitate, rugozitate, îngălbenire, hiperpigmentare și teleangiectazii. Aceste modificări sunt însoțite de leziuni structurale și funcționale ale epidermei și dermei, și efecte pe termen lung – imunosupresia și cancerul cutanat.

Cu toate că caracteristicile morfologice și histologice ale pielii îmbătrânite intrinsec și extrinsec sunt ușor de distins, dovezile recente confirmă similaritatea multor modificări moleculare importante: căi modificate de transducție a semnalelor, reducerea sintezei procolagenului și deteriorarea țesutului conjunctiv. Această concordanță a mecanismelor moleculare sugerează că RUV accelerează multe aspecte-cheie ale procesului de îmbătrânire intrinsecă a pielii umane [29].

1.3. Mecanismul foto-îmbătrânirii pielii

În ultimele două decenii, patogenia afectării colagenului indusă de RUV a fost bine studiată și caracterizată. În primul rând, RUV amplifică procesul de producere a SRO (radicalii liberi și metaboliții lor reactivi) și SRA prin interacțiunea cu cromoforele endogene. SRO și SRA oxidează moleculele celulare și induc diverse leziuni oxidative care se pot solda cu fragmentarea ADN-ului [21, 74, 196]. Razele UVB, radicalul hidroxil și oxigenul singlet lezează direct ADN-

ul [21, 196]. Deteriorarea ADN-ului genomic și mitocondrial și reducerea capacității de reparație a ADN-ului, induse direct de RUV și de SRO UV-induse, conduc la cumulara leziunilor ADN-ului – factor central într-o cascadă de evenimente care implică activarea receptorilor, producția și eliberarea citochinelor/chemochinelor, ce contribuie la infiltrarea pielii cu celulele inflamatorii (neutrofile, mastocite etc.). Mutațiile celulare, induse de ADN-ul deteriorat, contribuie la apariția semnelor de îmbătrânire cutanată. Într-adevăr, studiile genetice pe celule umane și animale au confirmat faptul că acumularea mutațiilor în celulele somatice este asociată cu procesul de îmbătrânire [74, 116, 170, 204, 220].

Moleculele de semnalizare inițiază dezvoltarea modificărilor patologice în piele: dereglarea proceselor de proliferare și diferențiere celulară, reducerea sintezei colagenului (în special de tipul I), creșterea activității enzimelor colagen-degradante, acumularea materialului amorf și pierderea rețelei vasculare [26, 196, 220]. Fenomenele menționate declanșează proliferarea cheratinocitelor și hiperplazia epidermei cu scăderea producției de procolagen tip I, conducând la pierderi de colagen. AP-1 scade, de asemenea, nivelul receptorilor TGF- β în fibroblaștii pielii cu inhibarea transcrierii colagenului. În cele din urmă, prin inducerea AP-1, cresc nivelurile de activitate a MMP, în special se majorează 3 din cele 19 MMP exprimate în condiții normale: MMP-1 (colagenaza), MMP-3 (stromelizina-1) și MMP-9 (gelatinaza 92-kDa) [156]. Cercetările la om au arătat că concomitent cu timpul de expunere la UVB, sunt produse MMP, iar multiplele expuneri la UVB contribuie la o inducție constantă a MMP în țesutul conjunctiv și straturile exterioare ale pielii. Creșterea nivelelor de colagenază și altor MMP contribuie la dezorganizarea și împachetarea colagenului în pielea foto-îmbătrânită. Mai mult, activarea MMP reprezintă mecanismul prin care nivelul de colagen tip I scade ca răspuns la expunerea la RUV [18, 26, 31, 35, 220]. Recent, s-a sugerat că degradarea excesivă a matricei extracelulare de către MMP-1 UV-induse, secretate de diferite celule (cheratinocite, fibroblaști), contribuie substanțial și la lezarea țesutului conjunctiv în cadrul foto-îmbătrânirii (figura 1.4) [18, 35, 173, 220].

Așadar, expunerea extensivă și cronică la RUV favorizează acumularea moleculelor modificate prin oxidare, degradarea ADN-ului și perturbarea mecanismelor de control care implică activarea receptorilor. Activarea UV-indusă a factorilor de creștere de pe suprafața celulară și receptorilor de citochine contribuie la majorarea nivelului AP-1 și expresiei MMP, inhibarea semnalizării TGF- β , reducerea sintezei și amplificarea degradării colagenului cutanat.

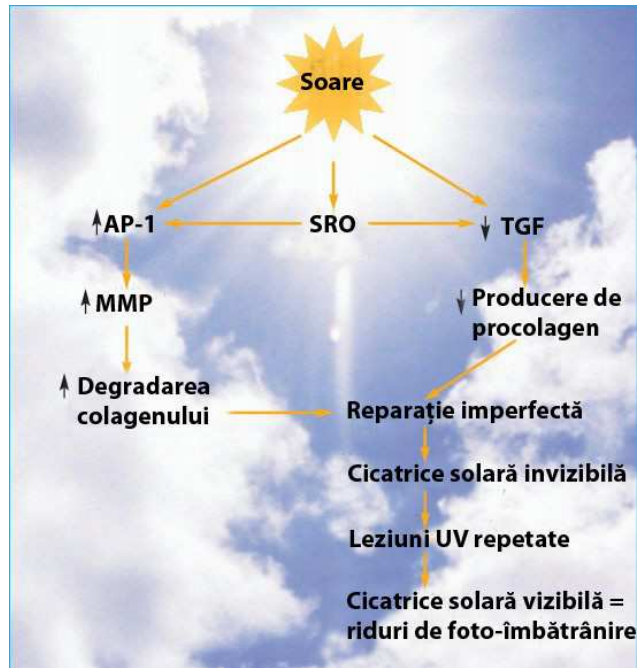


Figura 1.4. Mecanismul acțiunii RUV asupra pielii. Irradierea UV generează SRO, induce AP-1 și reduce expresia TGF- β . AP-1 determină creșterea producției de MMP cu creșterea degradării colagenului. Reducerea activității TGF- β este asociată cu micșorarea producției de colagen. Afectarea UV induce un răspuns lezional cu reparare imperfectă și crearea „cicatricelor solare” invizibile. Prejudiciile UV repetate acumulează daune manifestate prin „cicatrici solare” vizibile sau riduri asociate cu foto-îmbătrânirea [84].

Toate aceste modificări contribuie la dezvoltarea procesului inflamator în piele, imunosupresie, îmbătrânirea prematură a pielii (foto-îmbătrânire), dezvoltarea afecțiunilor cutanate și/sau carcinogeneză [57, 91, 154, 193, 196, 220].

Radiația ultravioletă crește formarea SRO și SRA și reduce nivelul antioxidanților enzimatici și non-enzimatici cutanați. Deși este acceptat că niveluri nesemnificative de SRO sunt continuu produse in vivo (substanțe secundare ale metabolismului celular normal) și sunt implicate în procese fiziologice, se acumulează dovezi care confirmă efectele nocive ale concentrațiilor mari de SRO, generate de iradierea cu UVA și UVB a pielii. Concomitent cu absorbția directă a fotonilor UVB de către ADN și modificările ulterioare structurale, generarea SRO/SRA de UVA și UVB necesită absorbția fotonilor de către moleculele fotosensibilizatoare endogene (cromofore). Cromoforul excitat reacționează cu oxigenul, rezultând în generarea SRO, inclusiv superoxidul (O_2^-) și oxigenul singlet (1O_2). Superoxidul și oxigenul singlet sunt de asemenea produși și de către neutrofilele care se acumulează în pielea foto-afectată și contribuie la amplificarea stresului oxidativ. SOD convertește superoxidul în peroxid de hidrogen (H_2O_2). Peroxidul de hidrogen este capabil să traverseze cu ușurință membranele celulare și, în prezența metalelor (în special Fe^{2+} , Cu^+), generează radicalul hidroxil (OH^\bullet) – radical extrem de toxic.

Oxigenul singlet generează o cascadă de radicali liberi de oxigen cu oxidarea acizilor nucleici, proteinelor, lipidelor și, ca rezultat, apar modificări caracteristice foto-îmbătrânirii pielii și cancerul cutanat. Oxigenul singlet și radicalul hidroxil, pot iniția POL a membranelor celulare cu producerea compușilor carbonilici, efectele cărora până în prezent sunt insuficient studiate [44, 52, 90, 151, 192, 200].

Unul din cele mai precoce răspunsuri ale celulelor pielii umane la acțiunea RUV este producerea citochinelor proinflamatorii și expresia receptorilor factorilor de creștere de la suprafața celulară, inclusiv a receptorilor factorului de creștere epidermică (EGF-R), factorului de necroză tumorală (TNF- α), factorului de activare trombocitară (PAF), de insulină, IL-1 și a factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF). Acești receptori sunt activați în 15 minute după expunerea la RUV (doza minimă de eritem dublă) a pielii umane in vivo [31, 80, 107].

RUV și SRO activează factorii de transcripție AP-1. Complexele AP-1 sunt exprimate pe suprafața tuturor straturilor din epiderm și în celulele dermice. O realizare majoră a căilor de activare a MAPK este transcripția factorului AP-1, care induce sinteza MMP și inhibă sinteza colagenului [31, 80, 107, 174].

Așadar, iradierea UV a pielii umane provoacă degradarea matricei extracelulare prin inducerea factorului de transcripție AP-1 și creșterea ulterioară a producției de MMP. Concomitent cu degradarea colagenului, RUV reduce sinteza colagenului I și organizarea fibrelor de colagen în piele in vivo. În plus, creșterea degradării proteinelor matricei extracelulare este observată, de asemenea, la iradierea UV a fibroblaștilor in vitro și în pielea umană in vivo. Reducerea reglării sintezei colagenului tip I este mediată, în parte, de AP-1 UV-indus care reglementează negativ transcrierea ambelor gene ce codifică procologenul tip I.

RUV și SRO afectează semnalizarea TGF- β . Reducerea reglării sintezei de colagen indusă de razele UV, de asemenea, se produce prin mecanisme paracrine care implică TGF- β și alte citochine. TGF- β este o citokină majoră profibrotică multifuncțională, implicată în reglarea multiplelor funcții biologice, inclusiv și în reglarea matricei extracelulare: creșterea, diferențierea și proliferarea celulară, sinteza proteinelor matricei extracelulare, răspunsul inflamator, angiogeneza, funcții ale sistemului imunitar. În pielea umană, TGF- β inhibă creșterea cheratinocitelor epidermice și stimulează creșterea fibroblaștilor dermici. Mai mult, TGF- β induce sinteza și secreția proteinelor matriceale extracelulare majore (colagenul și elastina) și inhibă expresia enzimelor specifice implicate în degradarea colagenului, inclusiv MMP-1 și MMP-3. RUV reduce calea de semnalizare a TGF- β ce contribuie la reducerea sintezei colagenului I [31, 80, 84].

RUV și SRO induc inflamația cutanată. Inflamația și vasodilatația UV-indusă, clinic manifestată prin arsură solară, este un proces complex care include o cascadă de fenomene interconectate. Expunerea la RUV accelerează fluxul sanguin și infiltrarea leucocitară (macrofage și neutrofile) în țesutul cutanat prin mecanism direct (stimularea migrării celulelor spre locul iradiat) sau indirect (stimularea cheratinocitelor sau fibroblaștilor, care produc și eliberează factorii chemotactici ai mastocitelor cu migrarea și proliferarea mastocitelor în locurile cutanate iradiate). RUV stimulează activitatea fosfolipazei A₂ cu creșterea, în cele din urmă, a formării prostaglandinelor. Creșterea sintezei de prostaglandine și oxid nitric amplifică procesul de migrare și infiltrare cu leucocite a pielii [31, 74, 80, 170, 196].

În concluzie, colagenul este unul din principalele elemente constitutive ale pielii umane. Fibroblaștii dermici produc molecule precursori numite procologen, care sunt convertite în colagen. Există doi importanți reglatori ai producției de colagen: factorul de creștere transformator β (TGF- β) și proteina de activare-1 (AP-1). TGF- β este o citochină multifuncțională care are un rol important în reglementarea creșterii celulare, diferențierea și biosinteza țesutului conjunctiv extracelular. TGF- β stimulează proliferarea fibroblaștilor în dermă pentru a spori sinteza de colagen. AP-1 este un factor de transcripție care inhibă producerea și crește degradarea colagenului. Colagenul din piele este supus continuu remodelării și renovării, TGF- β și AP-1 având roluri importante. TGF- β stimulează formarea colagenului, iar AP-1 stimulează degradarea colagenului prin creșterea expresiei MMP [31, 80, 84].

RUV contribuie la generarea SRO și inducerea AP-1, care determină creșterea producției de MMP cu creșterea degradării ulterioare a colagenului. În plus, RUV contribuie la reducerea expresiei TGF- β_2 , membru al familiei TGF- β . După cum s-a menționat anterior, TGF- β promovează sinteza colagenului, prin urmare reducerea expresiei de TGF- β cauzează micșorarea producției de colagen. Cercetătorii au demonstrat reducerea sintezei procolagenului tip I și III după 8 ore de la iradierea cu UV. O singură expunere la RUV cauzează pierderea aproape completă a sintezei procolagenului, care persistă timp de 24 de ore, urmată ulterior de recuperare în 48-72 de ore. Fiecare afectare UV induce un răspuns lezional cu reparare imperfectă ulterioară, lăsând o „cicatrice solară” invizibilă. Deteriorările UV repetitive pe durata vieții contribuie la acumularea leziunilor și, în cele din urmă, la dezvoltarea unei „cicatrice solare” vizibile, manifestată prin riduri [31, 63, 80].

1.4. Modificările structurale, morfologice și fiziologice în straturile pielii îmbătrânite

Modificările cutanate cronologice apar în epidermă, dermă și țesuturile subcutanate și pot fi discrete și generale.

Epiderma prezintă modificări importante determinate de procesul de îmbătrânire. Unele studii indica că pielea îmbătrânită se caracterizează prin epidermă mai subțire cu aplatizare progresivă, alte studii nu au constatat astfel de modificări. Există un acord general – grosimea stratului cornos nu se schimbă cu vârsta. Într-un studiu, care a comparat efectele îmbătrânirii intrinseci și extrinseci, examenul histopatologic a 83 de biopsii a pielii expuse și protejate de soare la voluntari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 84 de ani a relevat grosimea epidermică constantă de-a lungul deceniilor atât în pielea expusă la soare, cât și în cea protejată de soare, dar cu grosimea mai mare în pielea expusă la soare. Mai mult, profunzimea și severitatea modificărilor cutanate în pielea foto-îmbătrânită depinde de gradul expunerii la acțiunea factorilor extrinseci. Stratul cornos al epidermei poate fi hipercheratotic, dar este, de obicei, normal. Epiderma poate fi hipertrofiată, atrofiată sau nemodificată. Într-un alt studiu, stratul spinos al epidermei ridului era mai subțire la bază decât la flancuri. Reducerea grosimii epidermei corespunde cu o reducere a numărului de straturi celulare. În plus, granulele de cheratohialină sunt mai puține la baza ridului și mai abundente pe flancurile ridului [29, 31, 170].

Derma. Prin examinări structurale s-a demonstrat că derma îmbătrânită este relativ acelulară și avasculară. Modificările în producția de colagen și dezvoltarea fibrelor elastice fragmentate caracterizează, de asemenea, derma îmbătrânită normală. Derma foto-îmbătrânită prezintă modificări importante în componentele celulare și matricea extracelulară a țesutului conjunctiv: pierdere severă de colagen interstițial, fibre de colagen fragmentate și dezorganizate, acumulări anormale de material cu conținut de elastină și proteine structurale majore ale țesutului conjunctiv dermic. Trei componente structurale primare ale dermei (colagenul, elastina și glicozaminoglicanii) sunt importante în pielea foto-îmbătrânită [31, 179].

Colagenul, componenta structurală primară a dermei și proteina cea mai abundentă găsită la om, oferă suport mecanic pentru stratul exterior, protector al pielii – epiderma, este responsabil pentru rezistența la tracțiune și elasticitatea pielii [179].

Forma caracteristică a moleculei tipice de colagen este o structură lungă trispiralată, în care cele trei lanțuri polipeptidice se răsucesc formând o spirală mare.

În colagenul fibrilar (colagen de tipul I și II), polimerii se sintetizează, constituind niște precursori, procolageni, cu structură trispiralată. După aceea, urmează fibrilogeneza, pe parcursul căreia moleculele de colagen se aranjează cap la cap, iar transversal sub formă de fibră de colagen și țesut. [156].

Masa uscată a pielii în 70-80% este formată din colagen [216]. În pielea îmbătrânită, colagenul se caracterizează prin fibre îngroșate, organizate în fascicule ca o funie, care sunt în dezordine, comparativ cu paternul în pielea tânără. Raportul diferitor tipuri de colagen în pielea umană, de asemenea, se schimbă cu vârsta. În pielea tânără, colagenul tip I reprezintă 80-90% iar colagenul tip III – 8-15% din colagenul total cutanat. În pielea îmbătrânită, crește raportul dintre colagenul tip III și colagenului tip I din cauza pierderii semnificative de colagen tip I [26, 174]. În plus, grosimea pielii, conținutul total de colagen pe unitate de suprafață a pielii scade liniar concomitent cu vârsta. Colagenul pielii la adulți se reduce anual cu 1% [179].

Așadar, aceste date sugerează că RUV induc modificări calitative în organizarea fibrelor de colagen din matricea pielii și modificările cantitative în molecule precursorare de colagen.

Elastina. Fibrele elastice sunt compuse din două componente distincte (elastina, care reprezintă peste 90% din totalul conținutului de fibre și microfibrilele elastice), reprezintă 2-4% din matricea extracelulară în pielea protejată de soare, formează o rețea interconectată care asigură elasticitatea, rezistența și suplețea pielii normale [216].

Modificările în fibrele elastice sunt asociate cu foto-îmbătrânirea pielii, astfel încât „elastoza solară”, o acumulare masivă de material elastotic nestructurat, amorf în stratul superior și mijlociu al dermei, este considerat semn histopatologic patognomonic pentru foto-îmbătrânirea pielii. Într-adevăr, expunerea la RUV induce schimbări în elastină, componenta principală a fibrelor elastice, contribuind la îngroșarea și spiralarea fibrelor elastice în derma papilară. Aceste modificări apar, de asemenea, în derma reticulară ca urmare a expunerii cronice la RUV. Materialul elastotic rezultă din deteriorarea directă UV-indusă a fibroblaștilor dermici care produc elastină anormală și din degradarea enzimatică cronică a matricei extracelulare (rețeaua de fibre elastice și de colagen) de către proteazele eliberate sub acțiunea mediatorilor inflamației. În pielea foto-îmbătrânită, comparativ cu pielea îmbătrânită cronologic, crește de 2,6 expresia mARN a elastinei și de 5,3 ori nivelul mARN a elastinei în celule [108, 120, 220].

Proteoglicanii, împreună cu colagenul și elastina, sunt constituenții primare ale dermei pielii și sunt responsabili pentru aspectul cutanat exterior. Ei reprezintă lanțuri de polizaharide (glicozaminoglicanii), atașate la o proteina de bază (cor-proteina). Deși glicozaminoglicanii constituie doar aproximativ 0,1-0,3% din greutatea uscată a pielii, aceștia au capacitatea de a fixa apă în volum de 1.000 de ori mai mult decât volumul său. Astfel, hidratarea pielii depinde, în mare parte, de conținutul și distribuția glicozaminoglicanilor din dermă, în special a acidului hialuronic. Acest fapt creează un mediu apos, în care celulele dermei migrează, sunt transferați nutrienți și eliminați metaboliții toxici [140, 187, 216].

Mai multe studii sugerează că conținutul total de glicozaminoglicani, în special al acidului hialuronic, se reduce progresiv în pielea îmbătrânită cronologic (intrinsec) [140, 206]. Unele studii oferă rapoarte contradictorii, sugerând lipsa schimbărilor nivelului glicozaminoglicanilor din pielea îmbătrânită. Pielea foto-îmbătrânită demonstrează, în mod paradoxal, un conținut crescut de glicozaminoglicani, comparativ cu pielea tânără sau îmbătrânită cronologic [101, 216].

Așadar, morfologia și distribuția diverselor componente ale dermei, dar nu cantitatea acestora, contribuie la formarea aspectului general și menținerea capacității funcționale cutanate. În plus, proteinele din pielea foto-îmbătrânită sunt mult mai compacte și au un grad limitat de interacțiune cu apa. Reducerea hidratării proteinelor contribuie la înțelegerea modificărilor ultrastructurale, mecanice și biochimice a proteinelor structurale ale pielii foto-îmbătrânite.

Pielea îmbătrânită, comparativ cu pielea tânără, se caracterizează prin nivel scăzut de acid hialuronic. Rolul acidului hialuronic în procesul de hidratare a pielii nu este elucidat complet, totuși, acest fapt nu împiedică companiile de produse cosmetice de a include acidul hialuronic în produsele de îngrijire a pielii, susținând eficacitatea acestuia [99]. Mai mult, acidul hialuronic este utilizat cu succes ca agent de umplere dermică temporară în țesuturile moi în procedurile cosmetice [26].

Așadar, datele studiilor in vitro și in vivo sugerează existența diferențelor distincte în homeostazia acidului hialuronic în pielea foto-protejată și pielea foto-expusă. Elucidarea completă a modificărilor homeostaziei acidului hialuronic în pielea foto-îmbătrânită poate oferi noi oportunități farmacologice în prevenirea îmbătrânirii pielii [207].

Apa. Conținutul de apă cutanată este deosebit de mare în epiderma (70%) și scade brusc la intersecția dintre stratul granular și stratul cornos (15-30%) [59].

În pielea tânără, cea mai mare parte a apei este asociată cu proteinele și se numește apă legată. Acest lucru este important pentru structura, proprietățile mecanice și interacțiunea reciprocă a majorității proteinelor.

Îmbătrânirea intrinsecă nu modifică semnificativ structura apei, iar în pielea foto-îmbătrânită se determină o creștere a cantității totale de apă. Acest lucru pare paradoxal, deoarece pielea îmbătrânită este adesea uscată și erodată. Astfel, proteinele sunt mai hidrofobe, glicozaminoglicanii sunt plasați pe materialul elastic, aceștia interacționează mai puțin cu apă. Această lipsă de interacțiune între apă și moleculele din jur în pielea foto-îmbătrânită contribuie la aspectul ei caracteristic uscat și ridat [216].

Lipidele. Stratul cornos este frecvent descris ca un model „cărămidă și mortar”: Corneocitele bogate în proteine sunt incorporate într-o matrice de ceramide, colesterol și acizi

grași, și cantități mai mici de glucosilceramide și fosfolipide. Aceste lipide formează straturi multilamelare în spațiile intercelulare ale stratului cornos, și determină proprietățile mecanice și de coeziune ale stratului cornos, care îi permite să funcționeze ca barieră eficientă pentru apă [216].

Mulți autori consideră că conținutul general de lipide al pielii umane scade cu vârsta, alți savanți nu au constatat nici o schimbare semnificativă în cantitatea și componența lipidelor. Din aceste studii contradictorii este dificil de determinat dacă conținutul de lipide cu certitudine scade cu vârsta [216].

Melanocitele. Concomitent cu vârsta numărul de melanocite se reduce cu 8-20% în fiecare deceniu. Clinic, această scădere se manifestă prin reducerea numărului de nevi melanocitari la pacienții vârstnici. Pielea la pacienții în vârstă este mai puțin capabilă de a se proteja de soare, vârstnicii fiind mult mai susceptibili de a dezvolta cancer indus de soare. Din acest motiv, protecția solară rămâne importantă chiar și pentru pacienții vârstnici, în pofida faptului că majoritatea expunerii dăunătoare individuale la soare are loc în primele două decenii de viață. Nu este „prea târziu” pentru vârstnicii sănătoși inițierea utilizării unei creme antisolare în regimul de îngrijire a pielii [26].

1.4.1. Acidul hialuronic și pielea îmbătrânită

Acidul hialuronic, unul dintre glicozaminoglicanii primari, este o polizaharidă cu masa moleculară mare, situat în matricea extracelulară și sintetizat în membrana plasmatică a fibroblaștilor sub acțiunea hialuronan sintazei (HAS_{1-3}) [76]. Acidul hialuronic, datorită proprietăților sale polianionice și hidrofile, oferă matricei extracelulare structură și viscozitate, participă în homeostazia apei și a proteinelor plasmatiche, are funcții specifice în integritatea biomecanică a pielii și morfogeneza țesuturilor, reglează multiple funcții fiziologice (proliferarea, aderența, migrația și diferențierea celulelor). Embriogeneza, vindecarea plăgilor și regenerarea, inflamația, malignizarea și invazia tumorală și alte procese complexe de remodelare, de asemenea sunt asociate cu alterarea ratei de renovare a acidului hialuronic [206].

Acidul hialuronic, componentă majoră a matricei extracelulare cutanate, este liber în spațiile extracelulare, dar este și asociat cu proteine, proteoglicani și alte macromolecule extracelulare, asamblând matricea extracelulară și pericelulară. În pielea tânără, acidul hialuronic se află la periferia și intersecția fibrelor de collagen și elastină. În pielea îmbătrânită, conexiunile cu acidul hialuronic dispar. Reducerea conținutului de acid hialuronic, contribuie la reducerea fixării apei și, implicit, la modificările constatate în pielea îmbătrânită – riduri, elasticitate alterată, turgescență redusă și capacitate diminuată de susținere a vaselor mici cutanate [202].

Doi receptori de pe suprafața celulelor, CD44 și RHAMM (receptorul pentru motilitatea mediată de acidul hialuronic), mediază efectele biologice ale acidului hialuronic, care induce semnale intracelulare prin legarea cu acești receptori [61, 202, 206].

Polimerizarea acidului hialuronic are loc prin acțiunea uneia sau mai multor din cele trei sintetaze (HAS_1 , HAS_2 și HAS_3) [59, 207]. Fiecare izoenzimă are activitate distinctă enzimatică cu diferite roluri fiziologice și rezultă în produsul final diferit: HAS_1 și HAS_2 sintetizează acid hialuronic cu masă moleculară mare, iar HAS_3 polimerizează acid hialuronic cu masă moleculară mică. Ulterior, acidul hialuronic poate fi metabolizat de hialuronidaze ($HYAL_1$ și $HYAL_2$), care sunt exprimate în țesuturile umane, inclusiv în piele, și au un rol important în multiple procese biologice [207, 111].

Acidul hialuronic poate fixa un volum de apă de 1.000 de ori mai mare decât greutatea sa, reține și menține apa în spațiile interfibrilare prin intermediul presiunii osmotice, contribuind la menținerea structurii fundamentale a matricei coloidale amorfe, susținerea volumului, turgescenței și elasticității pielii, difuziunea metaboliților și a substanțelor nutritive [76]. Acidul hialuronic se găsește în toate țesuturile conjunctive și este produs, în principal, de fibroblaștii și cheratinocitele din piele. Pielea conține 0,5-1,0 mg de acid hialuronic la 1 g de greutate tisulară umedă sau aproximativ 50% din totalul acidului hialuronic din organism [174].

În pielea îmbătrânită intrinsec, conținutul epidermic al acidului hialuronic scade semnificativ, fără a se modifica conținutul dermic. Modificarea majoră cauzată de vârstă este scăderea avidității acidului hialuronic față de structurile tisulare cu pierderea concomitentă a extractibilității structurilor excitabile ale pielii [37, 140, 141].

Expunerea cronică a pielii umane la factorii extrinseci se caracterizează printr-o reducere a conținutului de acid hialuronic și o scădere concomitentă a conținutului de apă din dermă. În studii experimentale, UVB cauzează pierderi marcante de acid hialuronic și reduce expresia mRNA (mesager ARN) a sintetazei acidului hialuronic (HAS_{1-3}) în derma papilară, reducând cantitatea acidului hialuronic și numărul receptorilor acidului hialuronic CD44 în epidermă [208]. În schimb, hialuronidaza ($HYAL_{1-2}$) și receptorii acidului hialuronic CD44 în derma papilară nu se modifică. Au fost determinați factorii care ar putea fi implicați în reducerea reglării homeostaziei acidului hialuronic în pielea foto-îmbătrânită: reducerea concentrației TGF- β și formarea produșilor de degradare a colagenului. TGF- β este un inductor puternic al sintezei acidului hialuronic în fibroblaștii dermici. Recent s-a demonstrat că după iradiere cronică se dereglează sinteza TGF- β și, respectiv scade sinteza acidului hialuronic. În plus, produșii de degradare a colagenului (fragmente de colagen) în pielea foto-îmbătrânită inhibă sinteza acidului hialuronic în fibroblaștii cutanați umani prin reducerea expresiei sintetazei acidului

hialuronic (HAS₂), ceea ce contribuie la scăderea nivelului de acid hialuronic extracelular și pericelular [174].

Așadar, una din funcțiile majore ale acidului hialuronic în piele este formarea bazei structurale a matricei extracelulare dermice. În al doilea rând, capacitatea hidrofilă (leagă cantități mari de apă) contribuie la păstrarea hidratării adecvate cutanate. Concomitent cu aceste funcții bine caracterizate, acidul hialuronic participă și în diverse procese celulare (difuziunea metaboliților, migrarea, proliferarea, diferențierea și adeziunea celulară, angieneză și inflamație). Modificări ale metabolismului acidului hialuronic apar și în cadrul proceselor inflamatorii ale pielii UVB-induse.

1.5. Profilaxia, tratamentul local și sistemic al pielii îmbătrânite

Tratamentul pielii îmbătrânite include măsuri de prevenire a leziunilor induse de RUV și proceduri direcționate spre restabilirea leziunilor deja existente. Strategiile de tratament/prevenire sunt divizate în trei grupuri generale: 1) prevenirea primară (foto-protecția) reduce factorii de risc până la apariția bolii; 2) prevenirea secundară (administrarea acidului retinoic, antioxidanților, estrogenilor, factorilor de creștere, citokinelor etc.) previne sau atenuază efectele condițiilor exogene; 3) prevenirea terțiară (descumare chimică, microdermabraziune, resurfactare cu laser, toxina botulinică, augmentarea țesuturilor moi etc.) tratează boala existentă simptomatică de la foto-afectare moderată până la severă, ameliorând simptomele sau reținând progresarea bolii [80, 84, 110, 157, 170, 214].

Deși există mai multe tratamente disponibile pentru pielea îmbătrânită, *foto-protecția* (prevenirea îmbătrânirii extrinseci) rămâne cea mai bună abordare și trebuie încurajată la toți pacienții. Foto-protecția se referă la măsurile pentru protejarea pielii de RUV și este realizată prin produsele de protecție solara, îmbrăcăminte de protecție și evitarea soarelui. Produsele de protecție solara sunt definite ca agenți care protejează pielea de leziuni induse de razele UV, arsuri solare, riduri și modificări pigmentare [31, 80, 196, 158, 214, 220]. S-a estimat că incidența riscurilor pe termen scurt și lung asociate efectelor RUV poate fi redusă cu circa 80% pe parcursul vieții unei persoane în cazul aplicării corespunzătoare a produselor de protecție solară începând cu vârsta de 6 luni până la vârsta de 18 ani [178].

Sistemele endogene cutanate de protecție împotriva efectelor nocive ale RUV solare includ *sinteza melaninei, îngroșarea pielii și sistemul antioxidant*. În plus, celulele pielii au capacitatea de reparare și/sau eliminare a biomoleculilor modificate [110, 151, 155, 196].

Unul dintre primele evenimente ca răspuns la acțiunea RUV este intensificarea culorii pielii (pigmentația opțională) prin două mecanisme distincte influențate de factori genetici: imediată, rezultând din translocarea melanozomilor din aria perinucleară spre dendrite (apare

după expunere de secunde la UVA și dispare în 2-3 zile) și tardivă, ca rezultat al creșterii numărului de melanocite completată cu creșterea numărului de melanozomi în melanocite și keratinocite care apare după 2-3 zile de expunere la UVB. Foto-protecția se datorează faptului că melanina poate absorbi direct fotonii RUV și speciile reactive ale oxigenului, respectiv protejează celulele de acțiunile nocive ale radicalilor liberi [196].

Pigmenții melanici sunt de mai multe feluri în funcție de culoare, structură chimică, solubilitate în soluții alcaline. *Eumelaninele* sunt polimeri insolubili în soluții alcaline, formați din unități pirolice de culoare neagră (DHI melanina) sau brună (DHICA melanina); *feomelaninele* sunt derivați benzotiazinici, de culoare galbenă, roșcată, solubile în soluții alcaline și tricromii, de culoare roșie, ultimele două conțin sulf.

Indiferent de tipul de melanină sintetizat, punctul de plecare este aminoacidul L-tirozina. Enzima cheie a biosintezei melaninei este tirozinaza, care are activitate de tirozinhidrolază, DOPA oxidază, dihidroindoloxidază și de aceea catalizează mai multe etape. Recent s-a demonstrat că L-DOPA este formată în melanozomi din L-tirozină de către tirozinhidroxilaza izoforma I (THI). Prin microscopie electronică s-a demonstrat că ambele enzime sunt prezente una lângă alta pe membrana melanozomală și utilizează L-tirozina ca substrat. Aprovizionarea cu L-tirozină depinde de conversia aminoacidului esențial L-fenilalanina prin activitatea fenilalaninhidroxilazei intracelulare (PAH). Aceasta se corelează cu fototipurile cutanate I-VI, conform clasificării lui Fitzpatrick, pielea închisă la culoare având cea mai mare activitate. Expunerea la radiația ultraviolet crește semnificativ activitatea PAH [59, 129].

Iradieră solară repetată a pielii contribuie la *îngroșarea epidermică*. Creșterea proliferării și diferențierii celulare mărește grosimea epidermei, mai exact a stratului cornos, care rezultă în formarea unei bariere compacte de proteine – un scut protector capabil să reflecte și să absoarbă fotonii luminii solare. În consecință, scade cantitatea RUV transmisă celulelor vulnerabile ale straturilor bazal și suprabazal [12, 22, 26].

Antioxidanții sunt molecule care reduc în piele nivelul SRO, generate de efectele RUV. SAO de apărare al pielii este format din două grupuri mari (*enzimele antioxidante și antioxidanții non-enzimatici*), care neutralizează SRO până la producerea leziunilor oxidative în țesuturi [110, 143, 151, 196]. Enzimele antioxidante includ: SOD – enzimă antioxidantă care acționează direct asupra superoxidanion radicalului, catalaza, GPO, glutatión-S-transferaza și unele enzime care furnizează echivalenți de reducere necesari activității detoxifiante (glutatión reductaza) [110, 143, 151, 155, 193, 196]. Deficitul SOD afectează activitatea mitocondrială, induce lezarea ADN-ului, promovează senescența celulară și reduce grosimea epidermei [212]. Antioxidanții cu greutate moleculară mică (α -tocoferolul sau vitamina E, ubichinona sau

Coenzima Q₁₀, acidul ascorbic sau vitamina C, glutationul, acidul uric, acidul lipoic, melatonina, bilirubina etc.) previn efectele oxidative prin interacțiune directă (donarea unui electron radicalilor de oxigen) și indirectă prin chelatizarea metalelor [110, 143, 155, 165, 166, 220]. În conformitate cu proprietățile lor antioxidanții pot fi substanțe lipofile, prezente în membranele celulare (α -tocoferol, ubichinonă), și hidrofile, localizate preponderent în citoplasmă (acidul ascorbic, glutationul). Concentrația antioxidanților liposolubili și hidrofilii este mai mare în epidermă, decât în dermă [196].

Aplicarea locală a antioxidanților poate compensa deficiențele în capacitatea de apărare antioxidantă la suprafața pielii, contribuind la protecția optimă a pielii împotriva acumulării efectelor oxidative. Doar o substanță – acidul retinoic – a fost studiat extensiv și documentat ca eficient în tratamentul foto-îmbătrânirii [196, 158, 220].

Retinoizii reprezintă o familie din mai mulți compuși, formele cele mai interesante în cosmetică sunt retinolul, retinalul și acidul retinoic. Retinoizii locali disponibili sunt tretinoina (Retin-A®), adapalene (Diferen®) și tazarotene (Tazorac®), Retinolul® și Retinolul A®. Aceste preparate sunt derivați ai vitaminei A, care posedă efecte anti-îmbătrânire. Tratamentul local cu retinoizi crește expresia procologenului de tip I, tropoelastinei și fibrilinei 1 și reduce nivelul de MMP-1 în pielea îmbătrânită [31, 73, 80, 107, 201, 214].

De obicei, tratamentul local cu tretinoin se efectuează cu cremă de 0,05% sau 0,1%, iar pentru pacienții mai sensibili pot fi utilizate doze mai mici (0,02-0,04%) [84, 140]. Numeroase studii controlate au demonstrat evident că aplicarea topică o dată pe zi a tretinoinei de 0,05% (acid all-trans retinoic) și isotretinoinei (13-cis-retinoic acid) sunt eficiente în diminuarea manifestărilor clinice ale pielii foto-afectate (riduri fine și grosiere, rugozitate, pistrui și pigmentare) [86, 157, 178].

Așadar, acidul retinoic și analogii săi oferă ameliorări în cadrul îmbătrânirii intrinseci și extrinseci a pielii, manifestate prin regresia dereglărilor histologice. Factorul limitant în tratamentul cu tretinoină este iritarea pielii, caracterizată prin eritem, descumare, prurit, senzații de arsuri și înțepături, xeroză. Această, așa-numită, dermatită retinoidă apare în prima lună de tratament și ulterior tinde să diminueze. Noua generație de retinoizi va ameliora semnificativ tratamentul foto-îmbătrânirii.

Există un interes mare în utilizarea *antioxidanților*, atât administrați pe cale orală, cât și local, pentru a combate îmbătrânirea pielii, însă puține studii publicate estimează eficacitatea acestor preparate. Tratamentul cu vitamina A (loțiune de retinol de 0,4%) crește numărul de fibroblaști, reduce expresia MMP, stimulează sinteza de colagen și glicozaminoglicani, ameliorează aspectul clinic al pielii umane îmbătrânite cronologic și al pielii foto-îmbătrânite.

Studiul sugerează că pielea îmbătrânită cronologic și pielea foto-îmbătrânită răspund similar la tratamentul local cu retinoizi [211]. Există tot mai multe dovezi că combinațiile de antioxidanți pot acționa sinergic [119].

Rezultatele studiilor de estimare a efectelor cutanate ale substituției *hormonale* sunt inconsistente. Cu toate acestea, mai multe studii au demonstrat eficiența tratamentului de substituție hormonală sau de aplicare topică (estrogeni, gestageni), care ameliorează semnificativ efectele deficitului hormonal și restabilesc unii parametrii caracteristici procesului de îmbătrânire a pielii (hidratare, elasticitate, vascularizare și grosime a pielii) [37, 110, 157, 158, 220].

Procedurile cu laser pentru fața îmbătrânită sunt numeroase și se dezvoltă rapid. Resurfactarea *ablativă* cu laser este considerată „standardul de aur” pentru ameliorarea caracteristicilor clinice ale îmbătrânirii feței și, în general, se referă la tratamentul cu laser CO₂ sau Er:YAG, atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte tipuri de tratamente sau alte tipuri de lasere în aceeași sesiune de tratament [31, 43, 80, 178, 160, 214]. Ablatia termică a epidermei (cu leziuni termice superficiale dermice) stimulează un răspuns robust la vindecarea plăgilor. Vindecarea naturală a plăgii implică remodelarea colagenului pielii și a altor molecule matriceale. Această remodelare implică inițial o fază inflamatorie, caracterizată prin niveluri crescute de MMP care degradează matricea de colagen fragmentat, urmată de producția substanțială și extinsă de colagen nou structural integru nedeteriorat [10].

Tratamentele tradiționale: descumare chimică, dermabraziune, microdermabraziune, resurfactare cu laser ablativ CO₂ sau laser Er:YAG – se bazează pe îndepărtarea epidermei, lezarea dermei, producția ulterioară de colagen și remodelarea matricei extracelulare dermice. Deși sunt eficiente și rămân „standardul de aur” pentru întinerirea pielii foto-afectate, aceste metode de tratament sunt asociate cu efecte secundare semnificative, distrug epiderma și provoacă leziuni dermice, sunt asociate cu o perioadă de recuperare îndelungată, cu efecte secundare nedorite și cu risc sporit de complicații (cicatrice, infecții și depigmentare) [10, 31, 214].

Toxina botulinică A purificată (Botox®) este o neurotoxină folosită pentru a paraliza diverse grupuri musculare ale feței în scopul ameliorării cosmetice a ridurilor. Injectarea de Botox® este una dintre cele mai populare proceduri estetice. Botox® este cel mai frecvent și sigur preparat utilizat în tratamentul ridurilor glabulare, frontale și periorulare cu complicații locale rare și reversibile [31, 80, 84, 158, 162].

Fillerii țesuturilor moi (to fill (eng.) – a umple) sunt un grup de substanțe vâsco-elastice care produc expansiunea de volum în dermă, atenuând ridurile și faldurile cauzate de îmbătrânire și ameliorând conturul facial. Majoritatea fillerilor (în funcție de compoziție) posedă și efect de

întinerire a pielii prin stimularea sintezei de colagen datorită ingredientelor care le conțin [167, 60, 56, 164, 194, 213].

Fillerii dermici pot fi clasificați în funcție de următoarele caracteristici [190]:

- origine – biologic autologe sau sintetice;
- durata beneficiilor cosmetice – scurtă (mai puțin de 3 luni, de exemplu, colagenul bovin), medie (3-12 luni, de exemplu, fillerii acidului hialuronic), lungă (12-24 luni, de exemplu, unii filleri ai acidului hialuronic – Juvederm®, hidroxiapatit – Radiesse®) sau foarte lungă (mai mult de 24 luni, de exemplu, silicon, polimetilmetacrilat – ArteFill®, ArteSense®);
- reversibilitate – rapid reversibile, lent biodegradabile dar non reversibile sau non-biodegradabile [190].

Sunt raportate 4 tehnici de injecție, care permanent sunt perfectate: puncție serială (utilă pentru acnee, cicatrici, riduri superficiale frontale, gabela, rinoplastie nechirurgicală), puncție liniară filetată – anterogradă sau retrogradă (utilă pentru falduri naso-labiale), tehnica ventilatorului și puncția transversal-încrucișată (utile în regiunea osului zigomatic și comisurile orale) și tehnica de tipul ferigă. Tehnica ventilator și puncția transversal-încrucișată sunt variații ale puncției liniare filetate și permit umplerea unor defecte mai mari sau conturarea facială, iar tehnica de tipul ferigă este o variație a puncției seriale de tip liniar [34].

Proprietățile fizice favorabile ale acidului hialuronic includ ușurința de administrare și rezistența la deformare după aplicare [102], persistența și biocompatibilitatea acceptabilă, reversibilitatea. Gelul reticulat de acid hialuronic este mai rezistent la degradarea enzimatică și radicalii liberi, conferind astfel o persistență mai îndelungată în organism. Mai mult, acidul hialuronic este o componentă normală a pielii umane, are o structură uniformă la toate speciile vii, este fabricat în laborator din bacterii (nu este de origine umană sau animalieră), oferindu-i un mic grad de imunogenitate, reacții adverse imune rare și lipsa necesității de testare cutanată preliminară [66].

Conform datelor Societății Americane pentru Chirurgia Plastică și Estetică, în prezent circa 70-85% din procedurile cu filleri dermici sunt efectuate cu derivați ai acidului hialuronic [11, 19, 71, 76].

Acidul hialuronic stabilizat pe bază de gel, pre-încorporat cu lidocaină de 0,3%, oferă o ameliorare clinică de durată și un profil excelent de siguranță, facilitează procedura de injectare, reduce semnificativ durerea, consolidează confortul pacientului, fără creșterea incidenței sau a severității reacțiilor adverse, comparativ cu alți filleri dermici utilizați [56].

Cele mai multe dintre studiile prospective, care au evaluat eficiența, durabilitatea și siguranța acidului hialuronic stabilizat, s-au bazat pe o perioadă de observație de până la 12 luni [19, 45, 64, 118, 136, 185]. Rapoartele mai recente au demonstrat eficiența și persistența preparatului pentru o perioadă mai îndelungată [135].

Proprietățile biologice ale acidului hialuronic sunt determinate de masa moleculară a acestuia. Astfel, moleculele cu lanțuri scurte (masa moleculară de 400-10.000 Da) stimulează angiogeneza, acidul hialuronic cu o masă moleculară de 50.000-100.000 Da – migrația și proliferarea celulelor (macrofagelor și fibroblaștilor) în zona de administrare, iar acidul hialuronic cu greutate moleculară mare – inhibă angiogeneza, inhibă migrarea și proliferarea celulelor, reduce producerea interleukinei-1 β și prostaglandinei E₂ [222].

În general, studiile realizate au raportat o incidență mai mică a efectelor adverse și complicațiilor (în special tardive sau îndelungate) la fillerii pe bază de acid hialuronic, comparativ cu fillerii semi-permanenți sau permanenți [190]. Aplicarea fillerilor non-reversibili necesită mai multe și diferite expertize și poate produce efecte și complicații, care sunt mai dificil sau imposibil de gestionat, chiar și prin utilizarea intervențiilor chirurgicale de corecție [190].

În pofida siguranței impresionante a fillerilor dermici pe bază de acid hialuronic, totuși pot apărea unele complicații și reacții adverse. Reacțiile adverse pot fi atribuite procedurii în sine (locația anatomică, executare incorectă), tehnicii de procedură (adâncimea injectării – derma medie, derma profundă sau subcutanat, viteza și fluxul de injectare) și caracteristicilor agentului injectat (concentrarea produsului, capacitatea de a induce reacții de hipersensibilitate) [197].

Complicațiile comune atribuite tuturor tipurilor de filleri pot fi clasificate în funcție de diferite criterii [150]:

1. Timp de debut: reacții precoce sau tardive.
2. Relevanță estetică: efecte adverse minore care dispar de obicei într-o săptămână fără sechele, sau efecte adverse majore.
3. Cauzalitatea reacțiilor adverse:
 - reacții la locul de injectare
 - efecte negative care rezultă din tehnica incorectă de injectare
 - reacții alergice
 - fenomene vasculare [150].

Reacțiile adverse pot fi: 1) precoce – apar la câteva zile post-tratament, se pot rezolva spontan și sunt, de obicei, ușor de tratat: reacții inflamatorii în locul injectării, infecții locale, hipersensibilitate cutanată, hiper- sau depigmentare, necroza țesutului local cauzată de ocluzia

vasculară; 2) tardive – apar la săptămâni sau ani post-tratament și sunt dificil de tratat: infecții (eritem, edem, durere/sensibilitate, noduli, reacții sistemice la infecție), inflamație granulomatoasă, migrarea implantului, hipersensibilitate (abces aseptice), decolorare persistentă, cicatrici persistente) [14, 104, 169, 176].

Mezoterapia sau terapia intradermică, introdusă pentru prima dată în 1956 și descrisă în anul 1976 de către Michel Pistor [54], reprezintă o varietate de tehnici minim invazive, inițial dezvoltată pentru tratamentul durerii. În prezent această tehnică este utilizată pentru proceduri locale cosmetice și estetice și este din ce în ce mai populară, fiind practică de peste 18.000 de medici din întreaga lume [198]. Substanțele farmacologice diluate (acidul hialuronic, vitaminele, mineralele, aminoacizii, hormonii, enzimele, substanțele nutritive, farmaceuticele) sunt injectate direct în zona problematică – în epidermă sau intradermic. Mezoterapia este un tratament eficient pentru pielea foto-îmbătrânită. Evaluarea consecințelor histologice ale procedurilor de mezoterapie demonstrează o creștere semnificativă a colagenului și a fibrelor elastice și o îmbunătățire a texturii dermice [81, 85, 100, 123, 179].

Termenul „*biorevitalizare*” a fost propus de profesorul italian A. Di Pietro în 2001, care l-a identificat ca „metodă de injecții intradermice cu acid hialuronic nativ (nemodificat) pentru recuperarea mediului fiziologic și normalizarea proceselor metabolice dermice”. Efectele biorevitalizării nu sunt limitate doar la dermă, dar indirect se extind și la epidermă. Termenul „*biorevitalizare*” se traduce: revigorarea pielii pe cale biologică (vita – viață, prefixul re – din nou, bio – biologică).

Preparatele utilizate pentru biorevitalizare au următoarele trei caracteristici de bază: acid hialuronic nativ sau modificat (stabil) fără aditivi, masa moleculară a acidului hialuronic – circa 1 milion Da, concentrația – de la 1 la 1,8%, cel puțin 15 mg/mL (concentrația optimă 18-20 mg/ml) [25, 222].

De obicei, biorevitalizarea se efectuează în 3-5 cure de tratament cu un interval de 2-4 săptămâni [222]. Aplicarea acidului hialuronic (nereticulat) are efect de hidratare cu ameliorarea timp de 7-15 zile a structurii și aspectului cutanat. Tratamentele de biorevitalizare estompează ridurile din zona feței, decolteului, gâtului, reface tonusul, elasticitatea și densitatea pielii, hidratează profund pielea, stimulează regenerarea celulară și refacerea țesuturilor [25, 198, 222].

Preparatele pentru mezoterapie conțin acid hialuronic cu greutate moleculară mică (mai puțin de 1 milion Da) și concentrație mult mai mică, sunt aplicate de sine stătător sau în combinație cu vitamine și aminoacizi. Aceste medicamente au o varietate de sarcini specifice – luminează petele de pigment, consolidează pereții vasculari etc. [222].

În concluzie, modificările cosmetice caracteristice procesului de îmbătrânire a pielii nu sunt o amenințare directă a bunăstării fizice a pacientului, dar impactul psihologic negativ, în special, autopercepția, stima de sine și calitatea vieții poate fi semnificativ.

Concomitent cu creșterea numărului populației de vârstă a treia, persoanele nemulțumite de modificările îmbătrânirii pielii atrag tot mai mult atenția medicilor. Există mai multe metode de atenuare a pielii îmbătrânite prin aplicarea terapiei locale, injectabile, orale și/sau chirurgicale [9].

Tehnicile chirurgicale care vizează creșterea tensiunii pielii, indiferent de gradul de invazie, servesc numai pentru corecția reducerii tensiunii cutanate și a țesuturilor inferioare, asociate cu vârsta, și pot face reducerea volumului mai aparentă [51].

Există numeroase tratamente care pot fi folosite pentru a restabili un anumit grad de volum pierdut (silicon, colagen bovin sau uman, țesut adipos autolog, derivatele acidului hialuronic, polimetilmetacrilat, acid lactic, poliacrilamidă, polialchilimide, alcool polivinilic, metil și alte produse non-biodegradabile). Au fost elaborate dispozitive care pot fi introduse chirurgical și care sunt injectate, iar capacitatea acestora de a restabili volumul pierdut variază foarte mult. Implantele pot restabili volumul în orice parte a feței, dar necesită intervenție chirurgicală, inserare și amplasare exactă. Preparatele injectabile – fillerii, utilizați pe scară largă, pot oferi corecție instantanee a liniilor și deficiențelor mici de volum, dar de scurtă durată,. Un număr de dispozitive injectabile pot restabili zone mai mari ale volumului facial [51].

Întinerirea non-chirurgicală facială a evoluat semnificativ în ultimii ani, iar popularitatea este în creștere, datorită sporirii numărului de solicitări, în special, din cauza eficienței, perioadei scurte de recuperare și ratelor mai mici de complicații, comparativ cu alte metode [161].

Biocompatibilitatea, siguranța, potențialul redus de morbiditate, longevitatea în efectul estetic, satisfacția pacientului și medicului, incidența relativ scăzută/previzibilă a efectelor secundare generale, proprietate non-cancerigenă și non-alergenică, lipsa necesității de testare cutanată la alergie, injectare ușoară și indoloră, accesibilitate, preț redus și confortabilitate pentru destinație sunt caracteristicile unui filler dermic ideal. Însă, toți fillerii existenți au și unele dezavantaje și în prezent nu există un singur material care îndeplinește toate aceste criterii și poate fi considerat „perfect” [9, 71, 169].

Fillerii dermici au evoluat în ultimele trei decenii de la utilizarea colagenului bovin la injectarea acidului hialuronic reticulat (cross-linkat) cu masă moleculară mare, aplicarea abordărilor noi, inclusiv, utilizarea polimerilor sintetici în scopul corecției clinice mai îndelungate și ameliorării sigure [66].

Actualmente, fillerii dermici cu acid hialuronic sunt populari și utilizați pe scară largă, deoarece oferă un echilibru excelent de biocompatibilitate, eficacitate, siguranță, aplicabilitate, durată a beneficiilor cosmetice, incidență scăzută a reacțiilor adverse, versatilitate și au avantajul unic de reversibilitate. Cel mai puternic motiv pentru utilizarea fillerilor dermici cu acid hialuronic este faptul că acidul hialuronic este o substanță extrem de biocompatibilă, chimic identică în toate organismele vii, care elimină necesitatea testării preliminare [190].

Rezumând datele din literatura de specialitate, s-a conturat **scopul lucrării**, care constă în evaluarea manifestărilor clinice cutanate iminente procesului de îmbătrânire a pielii, markerilor stresului oxidativ, matricei extracelulare proteice și activității enzimelor lizozomale la femeile cu diferite categorii de vârstă, precum și a efectelor inerente suplinirii tratamentului standard cu acid hialuronic. Scopul lucrării a fost atins prin realizarea următoarelor **obiective**: evaluarea particularităților clinice cutanate ale procesului de îmbătrânire a pielii la femeile cu 3 categorii de vârstă (25-34, 35-50 și 51-60 de ani), utilizând în cadrul estimărilor cantitative diferite scale de apreciere a severității ridurilor și foto-îmbătrânirii; determinarea valorilor serice ale markerilor principali privind estimarea procesului de peroxidare a lipidelor și sistemului antioxidant, matricei extracelulare proteice și activității enzimelor lizozomale la femeile cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă; evaluarea eficienței tratamentului standard și tratamentului standard suplinit cu acid hialuronic asupra inerențelor clinice cutanate la femeile cu îmbătrânirea pielii raportată la vârstă; evaluarea efectului acestor două opțiuni terapeutice ale procesului de îmbătrânire a pielii asupra indicilor biochimici la femeile cu îmbătrânirea pielii raportată la vârstă.

1.6. Concluzii la capitolul 1

Analiza bibliografică a situației în domeniu, precum și sinteza datelor științifice acumulate permit formularea următoarelor concluzii:

1. Foto-îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex care afectează diverse straturi ale pielii și produce leziuni majore în țesutul conjunctiv al dermei. Două procese simultane – intrinsec sau înnăscut și extrinsec sau foto-îmbătrânire – se suprapun și contribuie la schimbări globale în procesul de îmbătrânire a pielii.
2. Rol semnificativ în patogenia procesului de îmbătrânire a pielii este atribuit SRO, proceselor POL, stării sistemului antioxidant, precum și perturbărilor aparatului lizosomal celular. În același timp, în literatura de specialitate nu există studii sistematizate și complete referitor la interconexiunea perturbărilor lipoperoxidativ-antioxidante și lizozomale și a impactului lor asupra procesului de îmbătrânire a pielii. De aceea, studiarea multilaterală și complexă a

proceselor POL, protecției antioxidante și activității enzimelor lizozomale prezintă interes, atât în aspectul completării cunoștințelor fundamentale, cât și în selecția celor mai sensibili și specifici indici care ar putea fi utilizați în diagnosticul de laborator și monitorizarea tratamentului pielii îmbătrânite.

3. Actualmente, rol important în managementul curativ al pielii se acordă fillerilor dermici cu acid hialuronic care oferă un rezultat estetic mai bun și de durată, fără majorarea incidenței sau severității reacțiilor adverse, comparativ cu alți filleri dermici utilizați. Cu toate acestea acidul hialuronic nu poate fi considerat perfect, de aceea, sunt necesare studii suplimentare orientate spre elaborarea unor noi scheme de tratament complex cu includerea preparatelor antioxidante precum și a remediilor membranostabilizante.

MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Pentru realizarea lucrării „Corelații clinico-biochimice în procesul de îmbătrânire a pielii” au fost folosite metode de cercetare utilizate în epidemiologie și biostatistică, cu înregistrarea fenomenelor prezente în studiu, a dinamicii acestor fenomene, evidențierea tendințelor și corelarea lor cu alți factori.

Pentru a analiza eficiența acțiunii acidului hialuronic, administrat intracutanat multiplu, ne-am propus efectuarea unui studiu de cercetare bazat pe trei componente majore:

1. studiul rolului factorilor externi și manifestărilor clinice ale modificărilor cutanate de vârstă;
2. determinarea particularităților POL, statutului SAO și activității enzimelor lizozomale la femei din diferite grupe de vârstă;
3. estimarea comparativă a eficienței tratamentului complex tradițional și a includerii în schemele de tratament a acidului hialuronic.

Studiul a fost realizat în patru etape și a cuprins perioada anilor 2008-2011 (figura 2.1).

Etapa I. Definierea problemei.

1. Documentarea științifică în domeniu prin studierea literaturii științifice și metodicodidactice pe tema ce vizează cercetarea.
2. Determinarea scopului și obiectivelor studiului.
3. Precizarea volumului și perioadei de studiu.
4. Elaborarea planului de cercetare.

Etapa II. Observarea statistică și acumularea materialului.

1. Elaborarea chestionarului și instrumentelor de colectare a materialului de studiu.
2. Înregistrarea caracteristicilor fenomenelor și colectivităților studiate, utilizând procedeele de înregistrare totală sau parțială (extragerea informației din fișele de observație și înregistrarea datelor în cadrul anchetelor prin sondaj).

Etapa III. Evaluarea statistică a rezultatelor obținute.

Etapa IV. Analiza rezultatelor obținute și argumentarea științifică a strategiilor.

1. Evaluarea inițială și în dinamică a indicatorilor clinico-biochimici de bază care caracterizează pielea îmbătrânită.
2. Analiza eficienței acidului hialuronic, inclus în schemele de tratament, comparativ cu tratamentul complex tradițional.

3. Evaluarea opiniei pacienților referitor la eficiența tratamentului administrat (tratament tradițional și tratament cu acid hialuronic, inclus în schemele de tratament).
4. Argumentarea științifică a includerii acidului hialuronic în algoritmul de tratament a pielii îmbătrânite.
5. Argumentarea științifică a includerii indicilor biochimici în evaluarea stării pielii și monitorizării eficienței tratamentului.



Figura 2.1. Etapele de realizare a studiului

Pentru obținerea informației necesare s-a utilizat metoda cantitativă. Grupul-țintă pentru studiu a inclus 90 de femei cu vârsta în limitele 25-60 de ani, cu modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant a feței, gâtului și decolteului – riduri profunde și/sau brazde, riduri glabelare de încruntare, riduri ale frunții, riduri fine sau „laba gâștei” în jurul ochilor, falduri naso-labiale și riduri periorale). Pacientele nu au fost supuse anterior unor proceduri cosmetice sau estetice (tratamentului facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ, non-ablativ sau cu radiofrecvență), erau disponibile și dispuse să participe la toate vizitele. Înainte de includere în studiu, fiecare persoană a semnat un formular de acord informat, special adaptat la caracteristicile studiului (*pentru acceptul de a participa în studiu au înțeles și acceptat obiectivul studiului comparativ, indicațiile, contraindicațiile și efecte secundare potențiale ale preparatelor administrate, obligația de abținere de la alte proceduri cosmetice faciale pe durata studiului*). Lotul general de studiu a fost divizat în 3 grupuri de vârstă (figura 2.2):

1. Grupul I – 30 de femei în vârstă de 25-35 de ani.
2. Grupul II – 30 de femei în vârstă de 36-50 de ani.
3. Grupul III – 30 de femei în vârstă de 51-60 ani.

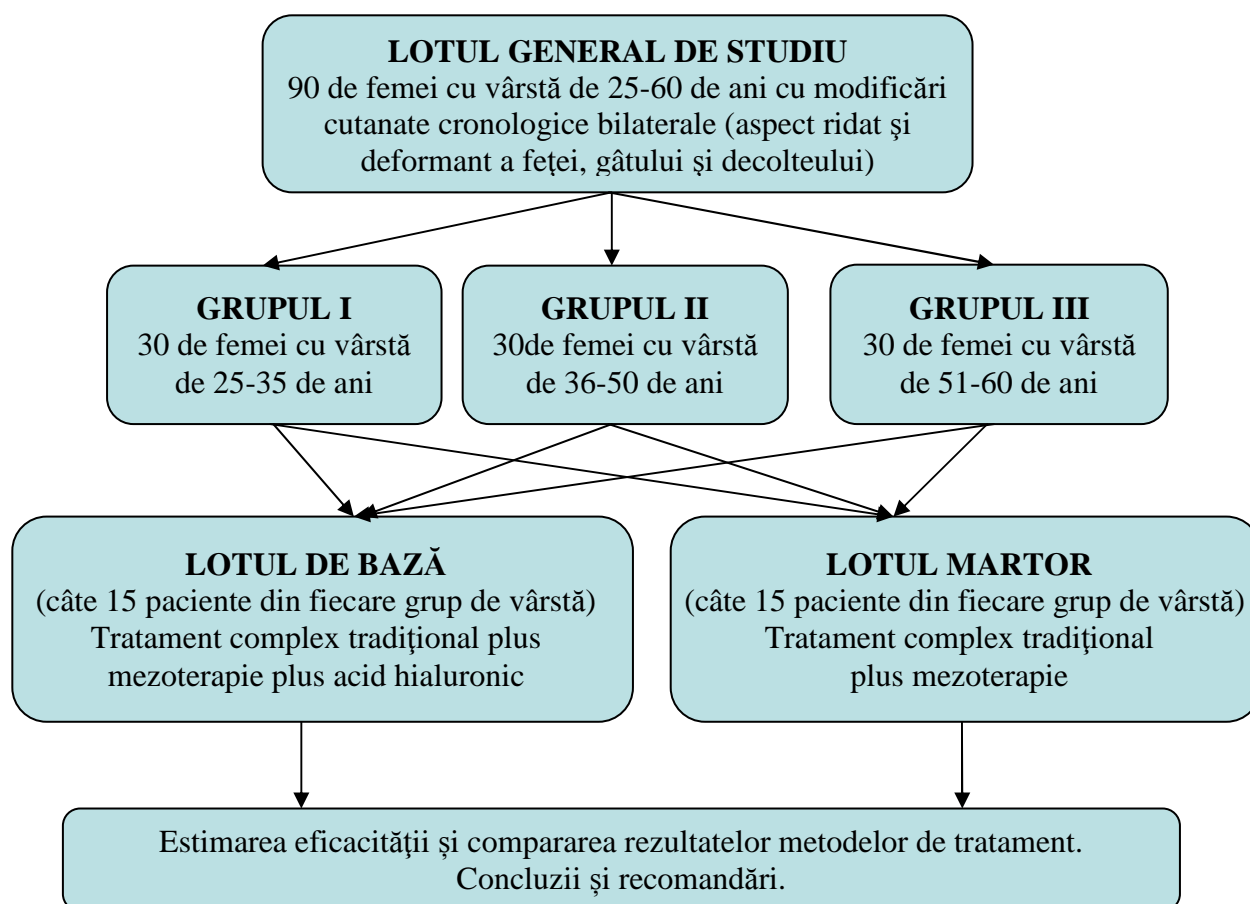


Figura 2.2. Caracteristica loturilor de studiu

În funcție de metoda de tratament, fiecare grup a fost divizat în 2 loturi a câte 15 persoane:

1. Lotul de bază: tratament complex tradițional (vitamina E (DL- α -tocoferol acetat) – capsule de 400 mg 1 dată/zi și acid ascorbic (L-acid ascorbic) – comprimate de 0,5 mg 1 dată/zi) plus mezoterapie (vitamina C în soluție de 20% – 1 mL și silorgamine 1 dată/5 zile) o perioadă de 21 de zile plus acid hialuronic injectabil (preparatul SkinFill Meso (*Promoitalia, Italia*), administrat câte 1 ml intracutanat în 1 și a 14 zi de tratament).
2. Lotul martor – tratament complex tradițional (vitamina E (DL- α -tocoferol acetat) – capsule de 400 mg 1 dată/zi și acid ascorbic (L-acid ascorbic) – comprimate de 0,5 mg 1 dată/zi) plus mezoterapie (vitamina C în soluție de 20% – 1 mL și silorgamine 1 dată/5 zile) pe o perioadă de 21 de zile.

Am realizat un studiu prospectiv și randomizat, care a inclus patru vizite: screening și administrarea tratamentului, combinate într-o singură vizită sau două vizite, tratament repetat cu acid hialuronic pentru a obține rezultate optime cosmetice și evaluarea rezultatelor la 14 zile după finalizarea tratamentului. Randomizarea pacientelor în funcție de medicația aplicată (număr impar – tratament tradițional plus mezoterapie, număr par – tratament tradițional plus mezoterapie plus acid hialuronic injectabil) s-a efectuat la prima vizită de tratament.

Chestionarul utilizat a inclus un număr total de 80 întrebări, grupate pe mai multe direcții de interes: date demografice, istoricul medical, antecedentele medicale, tratamentele și medicamentele administrate, examenul clinic, paraclinic și de laborator în dinamică, reacții adverse la 14 zile după finalizarea tratamentului.

Criteriile de excludere din studiu: prezența contraindicațiilor pentru administrarea acidului hialuronic; afecțiuni cutanate care ar putea interfera cu evaluarea zonelor tratate; antecedente de cicatrici cheloide sau hipertrofice în regiunea feței; carcinom bazocelular sau scuamos în regiunea feței; dereglări ale funcției hepatice sau ale testelor de coagulare; infecții cronice sau recurente, inflamații la momentul screening-ului sau în antecedente; alergii severe, manifestate prin anafilaxie; gravidele sau mamele care alăptează; femeile care administrează în prezent sau au administrat în termen de 1 lună înainte de studiu antiagregante plachetare, anticoagulante, trombolitice, corticosteroizi sistemici sau steroizi anabolizanți; au administrat în ultimele 12 luni tratamente care ar putea influența rezultatele studiului: tratament facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ sau non-ablativ, cu radiofrecvență.

Augmentarea țesutului moale corectează deficiențele de contur și restabilește aspectul pielii. În treimea superioară a feței am preconizat atenuarea liniilor fine și ridurilor de expresie pe frunte, perioculare, glabelare și “laba gâștei”, cicatricilor postacnee, depresiunilor temporale

de vârstă, cearcănelor periorbitale, pungilor sub ochi și camuflarea fisurii nasojugale. În partea medie a feței ne-am propus ameliorarea faldurilor nazolabiale, liniilor de marionete, liniilor și ridurilor fine de pe obraji. În treimea inferioară a feței am intenționat augmentarea buzelor, ameliorarea ridurilor periorale, redefinirea graniței Vermilion a buzelor și formarea conturului neted al marginii inferioare a maxilarului. În regiunea gâtului și decolteului am intenționat eliminarea bărbiei duble, reducerea ridurilor în jurul gâtului și la nivelul decolteului.

Preparatul utilizat și tehnica de injectare. Preparatul **SkinFill Meso**, în volum de 1 mL, este ambalat într-o seringă de unică folosință, cu 2 ace de dimensiunea 30-G. Preparatul include soluție de hialuronat de sodiu nestabilizat și non-animalier de 14 mg/mL dispersat în soluție tampon fosfat cu pH 7,0 până la 1 g/mL.

Indicații: hidratarea, biorevitalizarea și creșterea elasticității țesutului cutanat al feței, gâtului, decolteului și părții dorsale a mâinii. *Contraindicații:* hipersensibilitate la acidul hialuronic, boli autoimune, diabet zaharat, angine recurente, reumatism acut, endocardită infecțioasă, predispoziție la cicatrici cheloide, gravide și mame care alăptează, persoanele sub vârsta de 18 ani. *Efectele secundare:* (edem și/sau eritem local, prurit sau depigmentarea locului injectării) pot dura până la o săptămână. Preparatul se păstrează la temperatura de 2-25°C, la întuneric și nu trebuie de agitat.

Tehnica de injectare. Pacienții au fost examinați și marcați înainte de tratament. Analgezia locală cu crema EMLA de 5% (AstraZeneca, Luton, Marea Britanie) s-a aplicat cu o oră înainte de procedura de tratament la discreția investigatorului pentru satisfacția și reducerea disconfortului pacientului în timpul procedurii. După o oră, crema anestezică a fost îndepărtată, iar suprafața care trebuia tratată a fost dezinfectată bine cu soluție antiseptică – Clorhexidină. Volumul total de 2 mL de preparat a fost injectat cu un ac de calibru 30-G, sub un unghi de 45° în stratul superficial dermic prin tehnica de papulă.

2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

În scopul evaluării și analizei particularităților manifestărilor clinice și a eficienței tratamentului complex tradițional, suplimentat cu mezoterapie și cu acid hialuronic injectabil (LB), comparativ cu tratamentul complex tradițional (LM), am inclus în studiu 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani (vârsta medie 43,29±1,2 ani) cu modificări cutanate cronologice bilaterale.

În funcție de vârstă, femeile au fost repartizate egal în trei grupuri: 25-34 de ani – 30 (33,3%) de femei, 35-50 de ani – 30 (33,3%) de femei și 51-60 de ani – 30 (33,3%) de femei. Fiecare grup, la rândul său, a fost divizat în două subploturi comparabile în dependență de tratament.

Loturile de studiu nu se deosebeau statistic semnificativ în funcție de vârstă. Valoarea medie de vârstă constituia $43,02 \pm 1,7$ ani la femeile din LM și $43,56 \pm 1,8$ ani la femeile din LB ($p > 0,05$). Mai mult, loturile de studiu aveau vârste similare și în fiecare grup evaluat: $29,13 \pm 0,8$ ani la femeile din LM și $27,80 \pm 0,5$ ani la femeile din LB ($p > 0,05$) în primul grup de vârstă (25-34 de ani); $44,20 \pm 1,2$ ani la femeile din LM și $47,60 \pm 1,4$ ani la femeile din LB ($p > 0,05$) în al doilea grup de vârstă (35-50 de ani); $55,73 \pm 0,7$ ani la femeile din LM și $55,27 \pm 0,7$ ani la femeile din LB ($p > 0,05$) în al treilea grup de vârstă (51-60 de ani).

Grupul de vârstă 25-60 de ani. Femeile din loturile de studiu erau similare și din punct de vedere a stării civile, mediului de trai, perioadei de aflare zilnică în aer liber și atitudinii față de bronzare.

În LM 73,3% au constituit femeile căsătorite, 17,8% – celibatate, 6,7% – văduve și 2,2% – divorțate. Printre femeile din LB 80,0% femei căsătorite, 11,1% – celibatate, 2,2% – văduve și 6,7% – divorțate ($p > 0,05$) (tabelul 2.1).

În funcție de mediul de trai, 43 (95,6%) de femei din LM și 40 (88,9%) de femei din LB aveau reședință în mediul urban, iar 2 (4,4%) femei din LM și 5 (11,1%) femei din LB erau din mediul rural ($p < 0,05$). Fumau 16 (35,6%) femei din LM și 14 (31,1%) femei din LB ($p < 0,05$).

În LM 9 (20,0%) femei petrec zilnic în aer liber mai puțin de 2 ore, 11 (24,4%) femei – 2-4 ore, 24 (53,4%) de femei – 4-8 ore și 1 (2,2%) femeie – peste 8 ore. Printre femeile din LB acești indicatori constituiau 8 (17,8%), 14 (31,1%), 19 (42,2%) și 4 (8,9%), respectiv ($p > 0,05$) (figura 2.3). Se bronzează 28 (62,2%) de femei din LM și 27 (60,0%) de femei din LB ($p > 0,05$).

Tabelul 2.1. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de vârstă și starea civilă

Vârsta (ani)	Lotul de studiu	Căsătorite		Celibatate		Văduve		Divorțate		Total	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
25-60	LM	33	73,3	8	17,8	3	6,7	1	2,2	45	100
	LB	36	80,0	5	11,1	1	2,2	3	6,7	45	100
25-34	LM	10	66,7	5	33,3	-	-	-	-	15	100
	LB	11	73,3	4	26,7	-	-	-	-	15	100
35-50	LM	12	80,0	3	20,0	-	-	-	-	15	100
	LB	13	86,7	-	-	-	-	2	13,3	15	100
51-60	LM	11	73,3	-	-	3	20,0	1	6,7	15	100
	LB	12	80,0	1	6,7	1	6,7	1	6,7	15	100

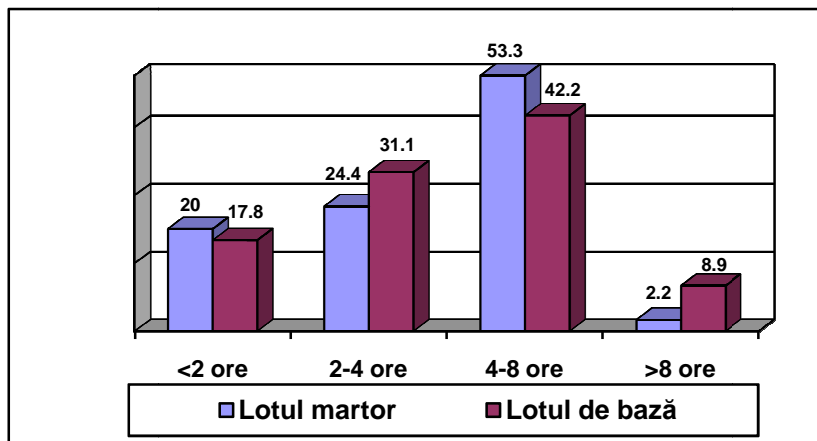


Figura 2.3. Repartizarea femeilor din loturile de studiu (%)
În funcție de perioada de aflare zilnică în aer liber

Grupul de vârstă 25-34 de ani. În LM, 66,7% femei erau căsătorite și 33,3% – celibatate, iar în LB 73,3% femei erau căsătorite și 26,7% – celibatate ($p>0,05$) (tabelul 2.1).

În funcție de mediul de trai, 14 (93,3%) femei din LM și 1 (6,7%) femeie din LB cu reședința în mediul urban, iar toate 15 (100,0%) femei din LM erau din mediul rural ($p>0,05$). Fumau 7 (46,7%) femei din LM și 7 (46,7%) femei din LB ($p>0,05$).

În LM 6 (40,0%) femei petreceau zilnic în aer liber mai puțin de 2 ore, 2 (13,3%) femei - 2-4 ore și 7 (46,7%) femei – 4-8 ore. Printre femeile din LB acest indicator reprezenta 7 (46,7%), 0 (0%) și 8 (53,3%), respectiv ($p>0,05$). S-au bronzat 13 (86,7%) femei din LM și 13 (86,7%) femei din LB ($p>0,05$).

Grupul de vârstă 35-50 de ani. În LM 80,0% femei erau căsătorite și 20,0% – celibatate, iar în LB 86,7% femei erau căsătorite și 13,3% – divorțate ($p>0,05$) (tabelul 2.1).

În funcție de mediul de trai, toate 15 (100,0%) femei din LM aveau reședință în mediul urban, 13 (86,7%) femei din LB aveau reședință în mediul urban și 2 (13,3%) femei din LB erau din mediul rural ($p>0,05$). Fumau 6 (40,0%) femei din LM și 4 (26,7%) femei din LB ($p>0,05$).

În LM, 1 (6,7%) femeie petrece zilnic în aer liber mai puțin de 2 ore, 8 (53,3%) femei – 2-4 ore și 6 (40,0%) femei – 4-8 ore. Printre femeile din LB, 8 (53,4%) femei petrec zilnic în aer liber 2-4 ore, 5 (33,3%) femei – 4-8 ore și 1 (13,3%) femeie – peste 8 ore ($p>0,05$). S-au bronzat 8 (53,3%) femei din LM și 7 (46,7%) femei din LB ($p>0,05$).

Grupul de vârstă 51-60 de ani. În LM 73,3% femei erau căsătorite, 20,0% femei – văduve și 6,7% femei – divorțate, iar în LB 80,0% femei-căsătorite, 6,7% – celibatate, 6,7% – văduve și 6,7% – divorțate ($p>0,05$) (tabelul 2.1).

În funcție de mediul de trai, 14 (93,3%) femei din LM și 1 (6,7%) femei din LB aveau reședință în mediul urban, iar 12 (80,0%) femei din LM și 3 (20,0%) femei din LB erau din mediul rural ($p>0,05$). Fumau câte 3 (20,0%) femei din ambele loturi de studiu ($p>0,05$).

În LM, 2 (13,3%) femei petrec zilnic în aer liber mai puțin de 2 ore, 1 (6,7%) femeie – 2-4 ore, 11 (73,3%) femei – 4-8 ore și 1 (6,7%) femeie – peste 8 ore. Printre femeile din LB 1 (6,7%) femeie petrece zilnic în aer liber mai puțin de 2 ore, 6 (40,0%) femei – 2-4 ore, 6 (40,0%) femei – 4-8 ore și 2 (13,3%) femei – peste 8 ore ($p>0,05$). S-au bronzat câte 7 (46,7%) femei din ambele loturi de studiu ($p>0,05$).

Așadar, femeile din loturile de studiu, indiferent de grupul de vârstă, erau practic similare din punct de vedere a vârstei, stării civile, mediului de trai, atitudinii față de tabagism, perioadei de aflare zilnică în aer liber și atitudinii față de bronzare.

2.3. Metode de cercetare clinice și instrumentale

Pentru realizarea obiectivelor propuse, pacientele au fost supuse unui examen clinico-biochimic complex în prima zi, până la inițierea tratamentului complex, și la 14 zile după finalizarea curei de tratament. Selectarea metodelor și mijloacelor s-a efectuat în scopul diagnosticului complex pentru determinarea tipului, stării, problemelor cutanate faciale și a cauzelor acestora, a contraindicațiilor pentru utilizarea cosmeticelor și a tehnicilor de îngrijire a pielii [221].

Investigațiile și evaluările clinice ale persoanelor din loturile de studiu, estimate inițial și după tratament, s-au efectuat în aceeași perioadă de timp, de un singur medic cu utilizarea metodelor unificate.

Valoarea modificărilor faciale se referă la adâncimea depresiei în mucoasa sau submucoasa tisulară. Terminologia privind gradul de modificare a pielii include falduri, riduri și linii.

În scopul confirmării diagnosticului s-au folosit metode clinice și paraclinice de investigații:

1. Analiza acuzelor (subiective, obiective), istoricului vieții, istoricului medical, condițiilor de muncă și de viață a pacientei.
2. Examenul clinic, inclusiv examenul dermatologic vizual. În baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee a fost diagnosticat tipul de piele: normală, seboreică, sebostatică sau combinată [221]. Am utilizat și clasificarea avansată (piele deshidratată epidermic, piele sensibilă, turgescență cutanată redusă, elasticitate cutanată redusă, cuperozis, hiperpigmentare, riduri cutanate).

3. Examinarea pielii prin utilizarea echipamentelor de diagnostic:

- Lampa-lentilă – dispozitivul cel mai cunoscut și simplu pentru inspecția și diagnosticul vizual al pielii. Lampa-lupă profesională are o mărire de 3,5-7,5 dioptrii și posedă iluminare individuală – lumină fluorescentă „rece”, ce ameliorează semnificativ calitatea examenului cutanat.
- Lampa Wood – sistem de diagnosticare cu raze UV, folosit în cosmetică și dermatologie pentru identificarea stării tenului și a bolilor specifice. Lampa emite RUV invizibile sau „lumină neagră” cu lungimea de unda de 360 nm. Metoda este larg utilizată pentru diagnosticarea infecțiilor fungice ale pielii și părului, depistarea dereglărilor de pigmentare cutanată și determinarea stării pielii (culoarea portocalie indică blocarea canalelor sebacee, culoarea albă – prezența seboreei, culoarea violetă – xeroză excesivă cutanată etc.).
- Videomicroscopia digitală – echipament modern de diagnosticare a pielii și părului. Cercetarea pielii se efectuează cu lentile optice care oferă imagini cutanate mărite de 50-200 de ori. Diagnosticul pielii poate fi efectuat în culoare obișnuită, polarizată sau UV. Metoda permite studierea în detaliu a suprafeței cutanate, a stării rețelei capilare, detectarea inflamației subclinice, examinarea foliculului pilos, obținerea imaginilor de înaltă calitate ale pielii și părului, determinarea automată a nivelului de hidratare, grăsime și pigmentare cutanată.

4. Stabilirea foto-tipul pielii după Fitzpatrick [59, 127, 221]:

- I – piele foarte deschisă la culoare, pistrui, păr blond, ochi de culoare deschisă, cea mai sensibilă la RUV. Întotdeauna cu ușurință fac arsuri de piele, nu se bronzează niciodată.
- II – piele deschisă la culoare, păr blond, brun-roșcat sau castaniu, ochi de culoare deschisă. Frecvent fac arsuri de piele, se bronzează minimal.
- III – păr închis la culoare, piele deschisă la culoare, ochi de orice culoare. Uneori (moderat) fac arsuri de piele, se bronzează treptat.
- IV – piele de culoare închisă, păr închis la culoare (mulatru, metis). Rareori (minimal) fac arsuri de piele, întotdeauna se bronzează bine.
- V – piele de culoare maro închis. Rasă mixtă (galben, de exemplu). Foarte rar fac arsuri de piele, se bronzează abundant.
- VI – piele neagră (rasă negroidă). Niciodată nu fac arsuri de piele, pielea este profund pigmentată.

5. Scalei modificate a severității ridurilor după Fitzpatrick (figura 2.4) [184]

- Clasa 0 – riduri absente: nici un rid vizibil și linii cutanate continui.
- Clasa 0,5 – riduri foarte superficiale, dar vizibile.
- Clasa 1 – riduri fine: riduri vizibile cu adâncituri ușoare.
- Clasa 1,5 – riduri vizibile cu adâncituri clare, adâncimea ridurilor < 1 mm.
- Clasa 2 – riduri moderate: riduri clar vizibile cu adâncimea de 1-2 mm.
- Clasa 2,5 – riduri vizibile proeminente cu adâncimea > 2 mm și ≤ 3 mm.
- Clasa 3 – riduri profunde: riduri adânci și brăzdate cu adâncimea > 3 mm.

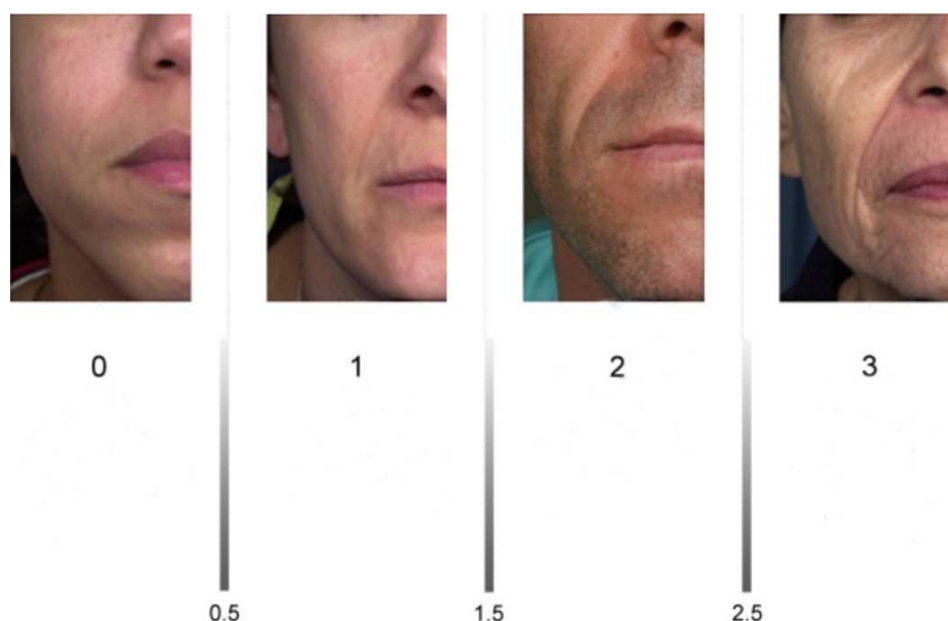


Figura 2.4. Scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick

Scorul severității se bazează pe evaluarea vizuală a lungimii și profunzimii ridurilor, estimate de investigator și nu pe măsurări fizice. Scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick este unică prin faptul că are măsurători de o jumătate de punct (0,5, 1,5, și 2,5), care oferă o precizie adăugătoare sistemului de evaluare.

6. Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) – instrument de evaluare clinică a rezultatelor tratamentului, bazat pe fotografiile standarde, care a demonstrat stabilitatea și eficiența în studiile clinice cu aplicarea fillerilor intradermici. Scorul de severitate este bazat pe evaluarea vizuală a lungimii și adâncimii cutelor nazo-labiale, comparativ cu un set de fotografii de referință a cutelor nazo-labiale, fără relatarea aspectului inițial sau anterior tratamentului [48, 133] (figura 2.4):

- Gradul 1 (absente): cute nazo-labiale absente, linii cutanate continui (figura 2.5A).

- Gradul 2 (ușoare): cute naso-labiale superficiale (mici), dar vizibile, șanțul naso-labial cu o adâncitură ușoară; particularități minore faciale; implantul poate produce o ușoară ameliorare a aspectului (figura 2.5B).
- Gradul 3 (moderate): cute naso-labiale moderat profunde; particularități faciale clar vizibile la aspect normal, implantele injectabile pot produce corecție excelentă (figura 2.5C).
- Gradul 4 (severe): cute naso-labiale foarte lungi și profunde, care nu se suprapun; particularități faciale proeminente; cute vizibile sub 2 mm la întindere; implantele injectabile pot produce corecție semnificativă (figura 2.5D).

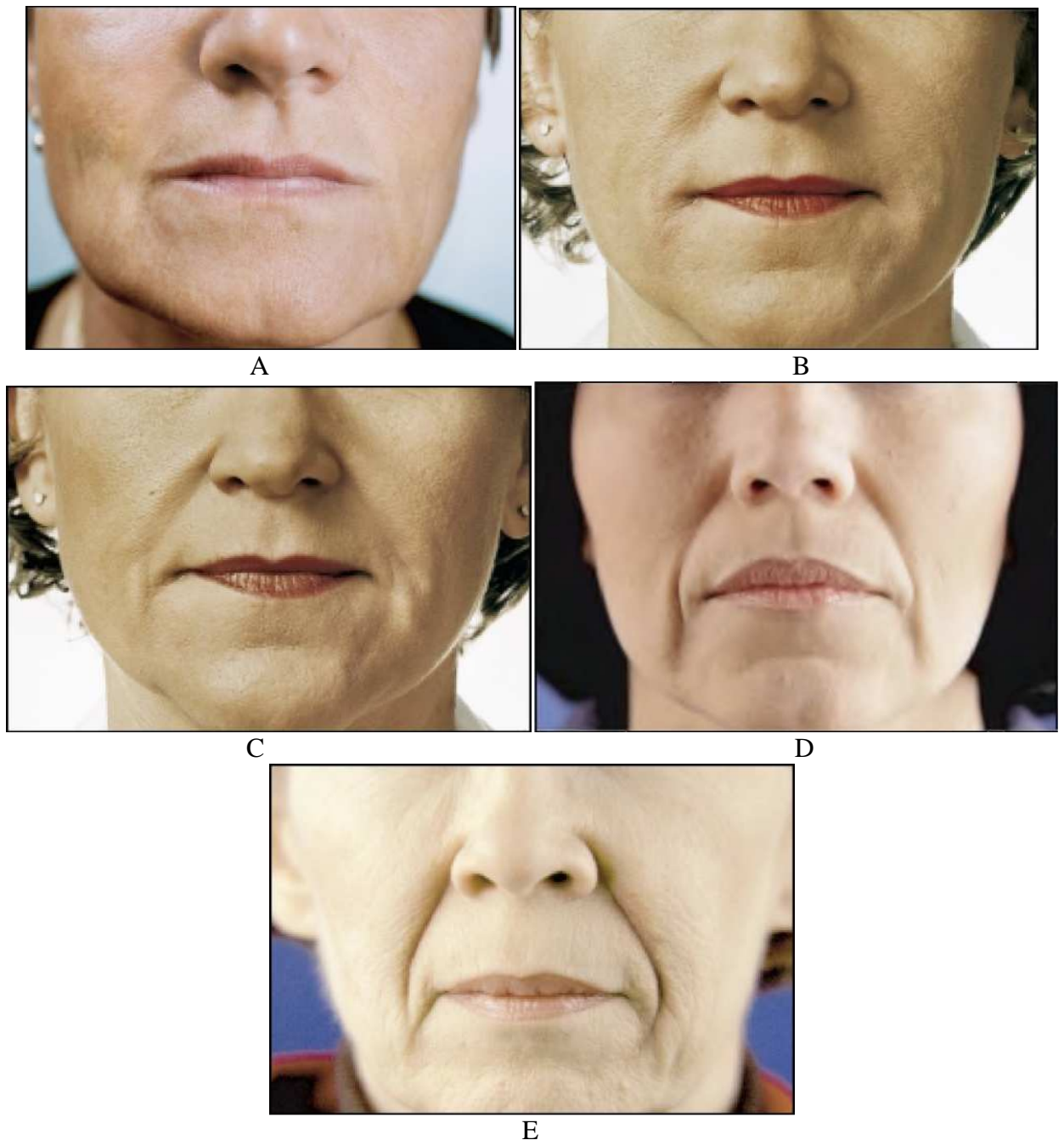


Figura 2.5. Scala de estimare a severității ridurilor (cutelor nazo-labiale):
 A - gradul 1, B - gradul 2, C - gradul 3, D - gradul 4, E - gradul 5

- Gradul 5 (extreme): cute naso-labiale extrem de lungi și profunde în detrimentul aspectului facial; cute vizibile de 2-4 mm, redundante, de forma „V” la întindere; pielea se suprapune; un singur implant injectabil puțin probabil poate produce corecție satisfăcătoare (figura 2.4E).

7. Determinarea severității leziunilor faciale conform scalei fotografice Larnier. Scala este ușor de aplicat și estimează principalele semne de foto-îmbătrânire. Trei fotografii descriu fiecare din cele 6 grade de severitate: 1 - ușor, 2 - ușor-moderat, 3 - moderat, 4 - moderat-sever, 5 - sever, 6 - foarte sever (figura 2.6) [115].

8. Am utilizat următoarele clasificări ale caracteristicilor pielii: hidratarea (0 - normală, 1 - uscată, 2 - foarte uscată), rugozitatea, netezimea, laxitatea, ridurile fine și ridurile grosiere (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă), hiperpigmentarea (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă), suplețea (elasticitatea) (0 - marcată, 1 - moderată, 2 - ușoară, 3 - absentă), luciul (1 - înalt, 2 - normal, 3 - mat, 4 - vag) [221].

Ulterior, a fost calculat Scorul Clinic Global al Foto-îmbătrânirii pielii (suma următoarelor șase poziții: hidratare, rugozitate, laxitate, suplețe, riduri fine și riduri grosiere). Scorul maxim, care corespunde celor mai pronunțate modificări, a fost de 17 [221].

9. Evaluarea semnelor de iritație cutanată: eritem (0 - absent, 1 - ușor: eritem vizibil, non-confluent, cu granițe incerte, 2 - moderat: eritem confluent, cu 4 granițe certe, fără edem, 3 - sever: eritem intens cu edem), descumare, prurit, senzații de înțepături sau arsuri (0 - absentă, 1 - ușoară, 2 - moderată, 3 - severă) [221]. Eritemul, edemul, creșterea locală a temperaturii și sensibilitatea au fost considerate simptome clasice de inflamație cutanată.

10. Evaluarea Scalei Globale de Ameliorare Estetică. Instrumentul este o scală de eficiență clinică mai mult relativă, decât absolută. Investigatorul clasifică ameliorarea generală a fiecărei cute naso-labiale prin compararea aspectului exterior al pacientului la finele studiului cu o fotografie mărită, efectuată până la tratament și atribuirea unuia din 5 calificative [133];

5. Ameliorare foarte semnificativă – rezultat optim cosmetic pentru implant la acest pacient.

4. Ameliorare semnificativă – ameliorare marcată a aspectului exterior, comparativ cu starea inițială, dar nu complet pentru acest pacient. O corecție ar îmbunătăți ușor rezultatul.

3. Ameliorare – ameliorare evidentă a aspectului exterior, comparativ cu starea inițială, dar sunt indicate o corecție sau repetarea tratamentului.

2. Ameliorare absentă – aspect exterior fără modificare, similar cu cel inițial.

1. Agravare – aspect exterior mai rău decât cel inițial.

11. La finele studiului, fiecare pacient a evaluat nivelul său de satisfacție privind eficiența tratamentului, comparativ cu vizita de screening-tratament inițial: 1 - rezultat nesatisfăcător, indiferent de timp și efort, 2 - rezultat nesemnificativ, de dorit mai bun, 3 - rezultat bun, satisfăcut de procedură, 4 - rezultat excelent, foarte satisfăcut [72].



Figura 2.6. Scala fotografică Larnier a severității foto-leziunilor faciale

Am efectuat și evaluarea ameliorării în baza unei scale procentuale: 0-25% (nesatisfăcător), 26-50% (neseemnificativ), 51-75% (bun) și 76-100% (excelent) [72].

12. Constatarea subiectivă de către paciente a perioadei medii de aflare zilnică în aer liber conform următoarei clasificări: sub 2 ore (activitate în încăpere cu recreare medie în aer liber), 2-4 ore (activitate în încăpere cu activitate semnificativă în aer liber), 4-8 ore (activitate parțială în aer liber cu recreare în aer liber) și peste 8 ore (activitate în aer liber).

13. Au fost analizate efectele cutanate adverse legate de tratament: eritem, descumare, xeroză, senzații de înțepături sau arsuri, iritație, infecții (bacteriene, fungice, virale).

14. Evaluarea clinică a eficacității și siguranței (efecte adverse și complicații) a fost efectuată independent de investigator și de pacient la 14 zile după finalizarea tratamentului. Eficacitatea clinică a fost evaluată cu ajutorul Scalei modificate a severității ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor, Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale Larnier și Scalei Globale de Ameliorare Estetică [339]. Au fost analizate corelațiile scorurilor parametrilor care caracterizează foto-îmbătrânirea cu Scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick și Scala de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier).

2.4 . Pregătirea materialului biologic și metode de cercetare biochimică

Pregătirea materialului biologic pentru dozarea indicilor biochimici s-a efectuat în modul următor. Probele de sânge au fost colectate din vena cubitală după o perioadă de post de 12 ore, au fost plasate în eprubete sterile și păstrate timp de 30 de minute la temperatura de +4°C pentru coagulare și retracția cheagului. Ulterior sângele a fost centrifugat la 3500 rpm timp de 10 minute la temperatura de 4°C, iar serul a fost transferat în eprubete curate și păstrat până la examinare în congelator la t=-40°C. Examenul biochimic complex în serul sangvin prin micrometode spectrofotometrice perfecționate de colaboratorii Laboratorului Biochimie al IP USMF "Nicolae Testemițanu" [1] a inclus determinarea indicilor POL, SAO și activității enzimelor lizozomale.

Determinarea cantității HPL

Tehnică de lucru. Într-o eprubetă de centrifugare se introduc consecutiv 0,125 ml ser sangvin și 1,5 ml amestec hexan+izopropanol în raportul 1:1(vol/vol). Probele se agită viguros la un vortex 60-120 s. Ulterior probele se centrifughează 7 min la 3000 tur/min. Supernatantul se toarnă în alte eprubete, se adaugă 1,5 ml amestec hexan+izopropanol în raportul 1:2 (vol/vol), apoi 1,0 mL soluție 0,05 M HCl pH 2,0. Se agită din nou viguros 60-120 s la vortex și se lasă 5-10 min la temperatura camerei pentru separarea fazelor. Faza hexanică se transferă în alte eprubete, iar la faza hidro-alcoolică se adaugă 1 g KCl pulbere și iarăși se agită 60-120 s la vortex. Se măsoară absorbanta ambelor faze (hexanică și izopropanolică) la spectrofotometru la

220, 232, 278 și 400 nm. Rezultatele se exprimă în unități convenționale relative: conținutul relativ de HPL timpurii (primari) = A_{232}/A_{220} . Conținutul relativ de HPL intermediari (secundari) = A_{278}/A_{220} . Conținutul relativ de HPL tardivi (finali) = A_{400}/A_{220} .

Determinarea cantității DAM

Tehnica de lucru. Mai întâi se pregătește reagentul de lucru: într-un pahar gradat se toarnă și se amestecă în raportul 1:1:1 (vol/vol/vol) sol. acid tiobarbituric 0,375%, sol. acid tricloracetic 15% și sol. acid clorhidric 0,25 M. Apoi, într-o eprubetă de centrifugare se toarnă 50 μ L ser sanguin și 1,5 mL reagent de lucru, Se amestecă bine și se fierbe 30 min la baie cu apa, se răcește imediat într-o baie cu gheață. Se centrifughează timp de 5 min la 5000 turații/min. Se măsoară absorbanta la 532 nm.

Calculul se efectuează după următoarea formulă:

$$\text{DAM } (\mu\text{mol/l}) = \frac{A_{pr} \cdot 10^6 \cdot 31,55\text{ml}}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,05\text{ml}} = A_{pr} \cdot 198,7 \quad (2.1)$$

unde: A_{pr} – absorbția probei.
 1,55 mL – volumul total.
 0,05 mL – volumul probei de cercetat.
 $1,56 \cdot 10^5 \text{ mol} \cdot \text{cm}^{-1}$ – coeficientul molar de absorbție al DAM.

Determinarea activității superoxidismutazei (SOD) constă în inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD. În urma reducerii NBT se formează nitroformazan, care are o colorație albastră, intensitatea căreia este proporțională cantității de NBT redus. Gradul de inhibiție a acestui proces depinde de activitatea enzimei.

Activitatea enzimei se exprimă în unități convenționale. În calitate de unitate a activității SOD se consideră cantitatea de enzimă necesară pentru inhibiția cu 50% a reacției de reducere a NBT.

Calcularea activității enzimei se efectuează după formula:

$$A = \left(100 - \frac{\Delta A_{\text{exp}} \times 100}{\Delta A_{\text{martor}}} \right) / 50, \quad (2.2)$$

unde: ΔA_{exp} – variația A a probei de cercetat timp de 5 min.

ΔA_{martor} – variația absorbanței probei martor timp de 5 min. Activitatea enzimei se raportează la 1L de ser sanguin.

Determinarea activității glutationreductazei se bazează pe capacitatea enzimei de a cataliza reacția de reducere aglutationului oxidat în prezența NADPH₂. Scăderea cantității de NADPH₂ se determină spectrofotometric la 340 nm.

Activitatea enzimei se calculează, reeșind din coeficientul molar de absorbție a NADPH₂ (la t = 37°C și λ=340 nm ε = 6,22 mmol·cm⁻¹ sau ε = 5,66 μmol⁻¹cm²). Activitatea enzimei se exprimă în nmol de NADPH₂, ce este oxidat timp de 1 s la 1 L ser sanguin (nmol/s·L).

Determinarea activității glutatión-S-transferazei. Glutatioń-S-transferaza catalizează reacția de formare a 1-S-glutatiońil-2,4-dinitroclorbenzenului în prezența glutatiońului redus și 1-Cl-2,4-dinitroclorbenzenului (DNCB). Sporirea cantității produsului reacției se determină spectrofotometric la 340 nm. Activitatea enzimei se calculează, reeșind din coeficientul molar de absorbție al 1-S-glutatiońil-2,4-dinitroclorbenzenului (la t = 37°C și λ=340 nm ε = 9,6 mol·cm⁻¹) și se exprimă în nmol de produs al reacției, ce este format timp de 1 s la 1L de ser sanguin (nmol/s·L).

Determinarea ceruloplasminei se bazează pe faptul, că acest component al plasmei sangvine, posedând proprietăți oxidative, catalizează reacția de oxidare a unor poliamine, inclusiv a p-fenilendiaminei. În rezultatul reacției se formează compuși de culoare albastră-violetă, intensitatea cărora corelează cu activitatea enzimei și se estimează spectrofotometric.

Calculul cantității de ceruloplasmină se efectuează utilizând curba de calibrare și se exprimă în miligrame la 1 L de ser (mg/L).

Dozarea separată a activității antioxidanților hidrofobi (nepolari) și hidrofili (polari) se bazează pe descreșterea absorbantei soluției de 2,2'-difetil-1-picrilhidrazil (DPPH) datorită neutralizării acestuia sub acțiunea antioxidanților din proba de cercetat.

Calculul se efectuează după curba de calibrare construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de DPPH.

Determinarea activității fosfatazei acide se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza legătura esterică a substratului sintetic – p-nitrofenilfosfatul cu eliberarea p-nitrofenolului, care în mediul alcalin dă o colorație galbenă, intensitatea căreia este direct proporțională cu activitatea enzimei.

Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 L ser (nmol/s·L).

Determinarea activității β-glucuronidazei se bazează pe hidroliza enzimatică a p-nitrofenil-β-D-glucuronidului. Produsul reacției – p-nitrofenolul – are o colorație galbenă, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei și se determină spectrofotometric.

Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 L ser (nmol/s·L).

Determinarea activității β -galactozidazei se bazează pe estimarea spectrofotometrică a cantității de p-nitrofenol, eliberat în rezultatul reacției de hidroliză enzimatică a p-nitrofenil- β -D-galacto-piranozidei.

Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 L ser (nmol/s·L).

Determinarea activității arilsulfatazei A și B se bazează pe estimarea spectrofotometrică a cantității de p-nitrocatehină – produsului reacției de hidroliză enzimatică a p-nitrocateholsulfatului de potasiu. Para-nitrocatehina în mediul alcalin are o colorație vișinie, intensitatea căreia corelează cu activitatea enzimei.

Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitrocatehină și se exprimă în nmol pe s la 1 L ser (nmol/s·L).

Dozarea catepsinei D se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza hemoglobina cu formarea derivaților acidosolubili, care pot fi estimați prin spectrofotometriere.

Activitatea enzimei se calculează, reieșind din curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de albumină și se exprimă în μ g pe s la la 1 l ser (μ g/s·L).

Determinarea activității catepsinei G se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza substratul sintetic L-glutaril-L-fenilalanina-p-nitroanilida (Glu-phe-4-NA) cu formarea p-nitroanilinei, cantitatea căreia corelează cu activitatea enzimei și poate fi estimată prin spectrofotometriere.

Tehnică de lucru. În godeurile microplăcii cu 96 godeuri cu fundul plat se măsoară 0,025 mL material cercetat – ser sanguin. Se adaugă 0,12 mL soluție 1,25 mmol glu-phe-4-NA, se agită și se incubează 120 min la 37°C. După terminarea incubației reacția se stopează prin adăugarea a 0,12 mL soluție tampon glicină-NaOH, pH 10,4 și se agită. Se determină absorbanta probelor de cercetat la 410 nm și filtrul de referință 630 nm față de probele blanc care se prelucrează în același mod, dar nu conține materialul biologic. Calcularea activității enzimei se efectuează folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de p-nitroanilină și se exprimă în nmol pe s la 1 L ser (nmol/s·L).

Dozarea hidroxiprolinei libere se bazează pe oxidarea hidroxiprolinei (HP) în pirol, care reacționând în mediul acid cu p-dimetilaminobenzaldehida (DMBA) formează un produs colorat, intensitatea căruia se măsoară prin metoda colorimetrică. De menționat că înainte cu 5-6 zile de preluarea sângelui femeile nu consumau alimente cu conținut de gelatină.

Calculul conținutului de hidroxiprolină în proba de cercetat se efectuează după graficul de calibrare care se construiește în baza diluțiilor de lucru ale sol. standard stock. Cantitatea de hidroxiprolină se exprimă în nmol/L ser sanguin.

Dozarea activității colagenolitice se bazează pe incubarea materialului biologic într-un mediu ce conține collagen cu determinarea ulterioară a produselor de scindare a acestei proteine pe baza hidroxiprolinei.

Conținutul de hidroxiprolină liberă și peptid-legată se calculează după curba de calibrare. Activitatea colagenolitică se exprimă în nmol hidroxiprolină pe secundă la 1 L (nmol/s.L).

Determinarea activității elastazei se bazează pe capacitatea enzimei de a hidroliza legătura esterică în Carbobenzoxy-Gly-orto-nitrophenyl ester (z-Gly-ONp). Orto-nitrofenolul eliberat în urma reacției de hidroliză dă în mediu alcalin o colorație gălbuie, intensitatea căreia este direct proporțională cu activitatea enzimei și se determină spectrofotometric.

Activitatea enzimei se estimează, folosind curba de calibrare, construită în baza unor diluții succesive ale soluției standard de orto-nitrofenol și se exprimă în nmol pe s la 1 L ser (nmol/s.L)

2.5. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate fișe speciale, care conțineau în formă codificată datele anamnezei, rezultatele examenului clinic, a explorărilor paraclinice și a investigațiilor în dinamică. Prelucrarea datelor primare a fost efectuată cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” versiunea 21.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2012) la calculatorul personal.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatorii seriei dinamice, indicatorii de proporție, valori medii etc.) [222].

Pentru prelucrarea statistică am utilizat un set de operații, efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele continue;

- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartiției – indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- diferența valorilor medii dintre grupuri utilizând testului „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau a testelor statisticii neparametrice (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- analiza de varianță cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferenței dintre valorile medii în loturile de studiu;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- statistic semnificative am considerat diferențele, când valoarea bilaterală $p < 0,05$.

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. În studiu au fost incluse 90 de femei cu vârsta în limitele 25-60 de ani, cu modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant al feței, gâtului și decolteului – riduri profunde și/sau brazde, falduri naso-labiale și riduri periorale). Femeile au fost divizate în 3 grupuri de vârstă: 30 de femei în vârstă de 25-35 de ani, 30 de femei în vârstă de 36-50 de ani și 30 de femei în vârstă de 51-60 ani.
2. În funcție de metoda de tratament, fiecare grup a fost divizat în 2 loturi a câte 15 persoane: LB cu tratament complex tradițional, plus mezoterapie, plus acid hialuronic injectabil și LB cu tratament complex tradițional.
3. Femeile din loturile de studiu, indiferent de grupul de vârstă, erau similare din punct de vedere a vârstei, stării civile, mediului de trai, atitudinii față de tabagism, perioadei de aflare zilnică în aer liber și atitudinii față de bronzare.
4. Metodele utilizate vor permite de a efectua:
 - Cercetarea detaliată a proceselor lipoperoxidativ-antioxidante și lizozomale, a stării metabolismului țesutului conjunctiv la femei la diferite vârste biologice;
 - Corelarea indicilor de laborator cu cei de evaluare clinică și instrumentală a stării dermei la diferite etape de vârstă;
 - Selectarea celor mai sensibili indici pentru diagnosticul și monitorizarea modificărilor dermei în funcție de vârstă;
 - Aprecierea eficienței tratamentului aplicat.

3. CARACTERISTICA CLINICO-BIOCHIMICĂ A PACIENTELOR CU MODIFICĂRI DE VÂRSTĂ ALE PIELII

3.1. Manifestările clinice ale modificărilor cutanate inerente îmbătrânirii pielii

La pacientele din grupul de vârstă 25-34 de ani riduri au fost determinate la 10 (66,7%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB, inclusiv riduri fine la 10 (66,7%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB, riduri grosiere la 2 (13,3%) femei din LM și la 3 (20,0%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.1).

În funcție de gravitate, ridurile fine erau ușoare în 10 (66,7%) cazuri și absentau în 5 (33,3%) cazuri în LM. Acestea erau ușoare în 7 (46,7%) cazuri în lotul de bază și absentau în 8 (53,3%) cazuri (figura 3.2). Ridurile grosiere se prezentau ușoare în 2 (13,3%) cazuri și absentau în 13 (86,7%) cazuri în LM, erau ușoare în 3 (20,0%) cazuri și absentau în 12 (80,0%) cazuri în LB (figura 3.3). Însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică ($p>0,05$).

Loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ statistic nici în funcție de un șir de caracteristici clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată a fost doar de gravitate ușoară în 3 (20,0%) cazuri în LM și în 3 (20,0%) cazuri în LB.

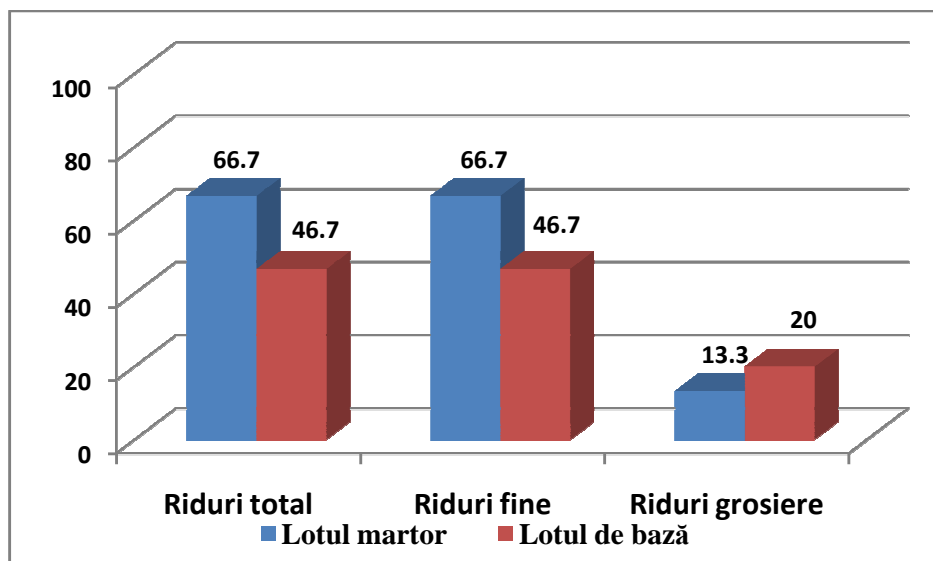


Figura 3.1. Repartizarea pacientelor din grupul de vârstă 25-34 de ani în funcție de tipul ridurilor până la tratament (%)

Laxitate cutanată ușoară prezentau 2 (13,3%) femei din LM și 3 (20,0%) femei din LB. În celelalte cazuri laxitatea cutanată absentă.

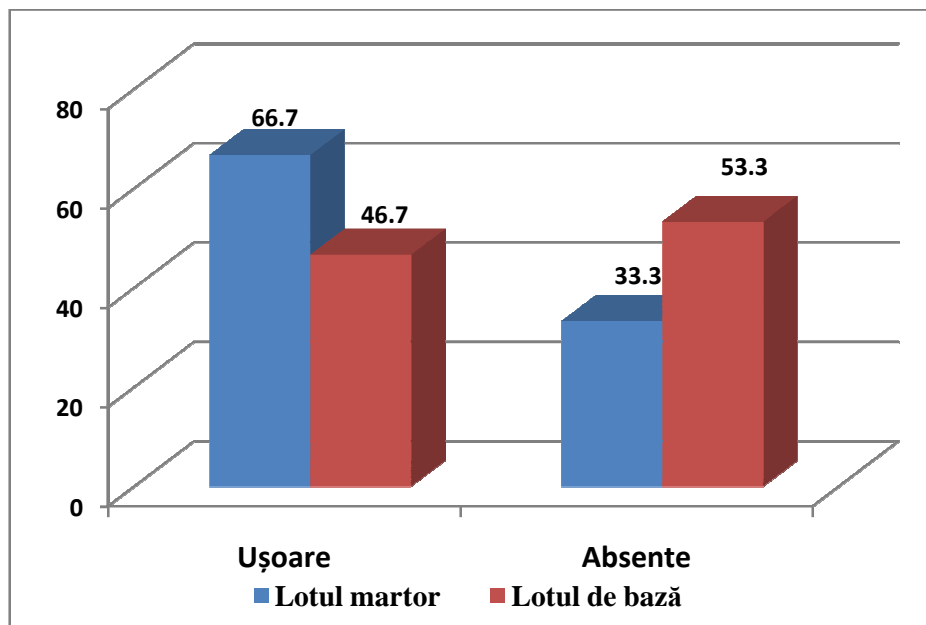


Figura 3.2. Incidența ridurilor fine la pacientele din grupul de vârstă 25-34 de ani până la tratament (%)

Turgescența cutanată redusă a fost constatată în 3 (20,0%) cazuri în LM și absentă în LB, hidratarea cutanată redusă – în câte 8 (53,3%) cazuri în ambele loturi de studiu, luciul cutanat – în câte 3 (20,0%) cazuri în ambele loturi de studiu, teleangiectaziile – în câte 7 (46,7%) cazuri în ambele loturi de studiu, cheratoză actinică – în 3 (20,0%) cazuri în LM și absentă în LB, pielea sensibilă – în câte 4 (26,7%) cazuri în ambele loturi de studiu, dermografismul – în câte 7 (46,7%) cazuri în ambele loturi de studiu.

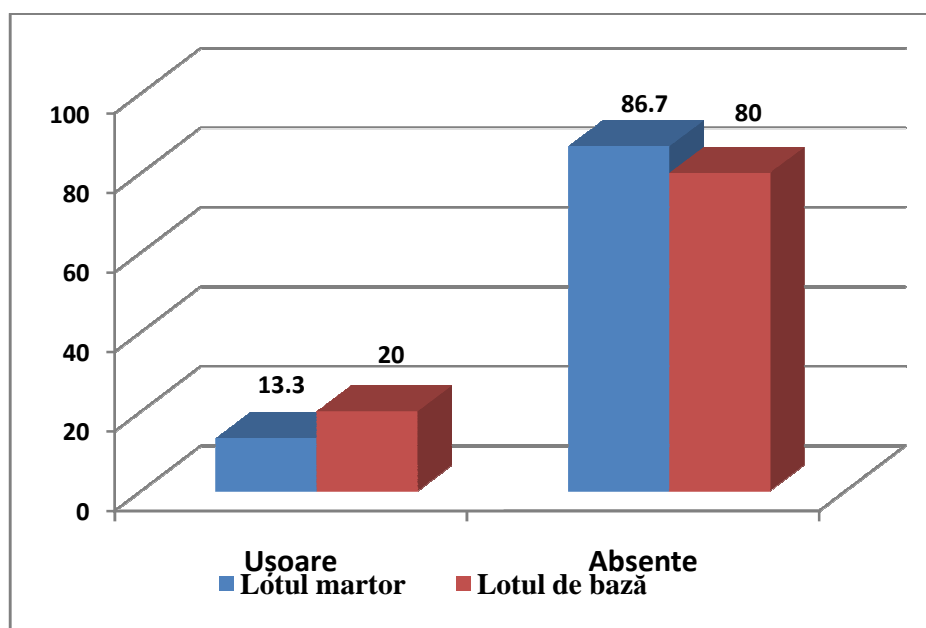


Figura 3.3. Frecvența ridurilor grosiere la pacientele din grupul de vârstă 25-34 de ani până la tratament (%)

Lentigo actinice ușoare prezentau 8 (53,3%) femei din LM și 8 (53,3%) femei din LB, eritem cutanat ușor – 7 (46,7%) femei din LM și 7 (46,7%) femei din LB, hiperpigmentare pestriță ușoară – 4 (26,7%) femei din LM și 4 (26,7%) femei din LB, descuamare cutanată ușoară – 8 (53,3%) femei din LM și 8 (53,3%) femei din LB. În celelalte cazuri aceste caracteristici cutanate absentau.

Elasticitatea cutanată redusă și pruritul absentau, iar tonusul muscular se prezenta normal la femeile din ambele loturi de studiu.

Hipoderma la obraji avea contur neted la 8 (53,3%) femei și era puțin plină la 7 (46,7%) femei din LM, avea contur neted la 8 (53,3%) femei și era puțin plină la 7 (46,7%) femei din LB.

În baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee a fost diagnosticat tipul de piele. La pacientele din LM, tipul pielii era normal în 4 (26,7%) cazuri, seboreic în 3 (20,0%) cazuri și sebostatic în 8 (53,3%) cazuri, iar la pacientele din LB – normal în 4 (26,7%) cazuri, seboreic în 3 (20,0%) cazuri și sebostatic în 8 (53,3%) cazuri.

Tipul I al pielii după Fitzpatrick s-a constatat la 4 (26,7%) femei din LM și la 4 (26,7%) femei din LB, tipul II - la 3 (20,0%) femei din LM și la 3 (20,0%) femei din LB, iar tipul III – la 8 (53,3%) femei din LM și la 8 (53,3%) femei din LB ($p>0,05$).

După scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor au fost relevate doar două clase: clasa 0 la 8 (53,3%) femei din LM și la 8 (53,3%) femei din LB, clasa 0,5 la 7 (46,7%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB.

Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) a evidențiat absența ridurilor (gradul I) la 8 (53,3%) femei din LM și la 10 (66,7%) femei din LB, riduri ușoare (gradul II) la 7 (46,7%) femei din LM și la 5 (33,3%) femei din LB.

Evaluarea pielii conform Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier) a determinat riduri ușoare (gradul I) la 12 (80,0%) femei din LM și la 13 (86,7%) femei din LB, riduri ușor-moderate (gradul II) la 3 (20,0%) femei din LM și la 2 (13,3%) femei din LB.

Așadar, femeile din loturile de studiu în vârstă de 25-34 de ani au prezentat modificări cutanate ușoare, mult mai rar ușor-moderate, cu elasticitate cutanată și tonus muscular normal și absența pruritului. Femeile din ambele loturi de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de prezența și gravitatea ridurilor fine și ridurilor grosiere, de caracteristicile clinice cutanate, de tipul pielii după Fitzpatrick, scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor, Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scala de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier).

La pacientele din grupul de vârstă 35-50 de ani riduri au fost determinate la toate 15 (100,0%) femei din LM și la toate 15 (100,0%) femei din LB, inclusiv riduri fine la 15 (100,0%) femei din LM și la 14 (93,3%) femei din LB, riduri grosiere la 13 (86,7%) femei din LM și la 12 (80,0%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.4).

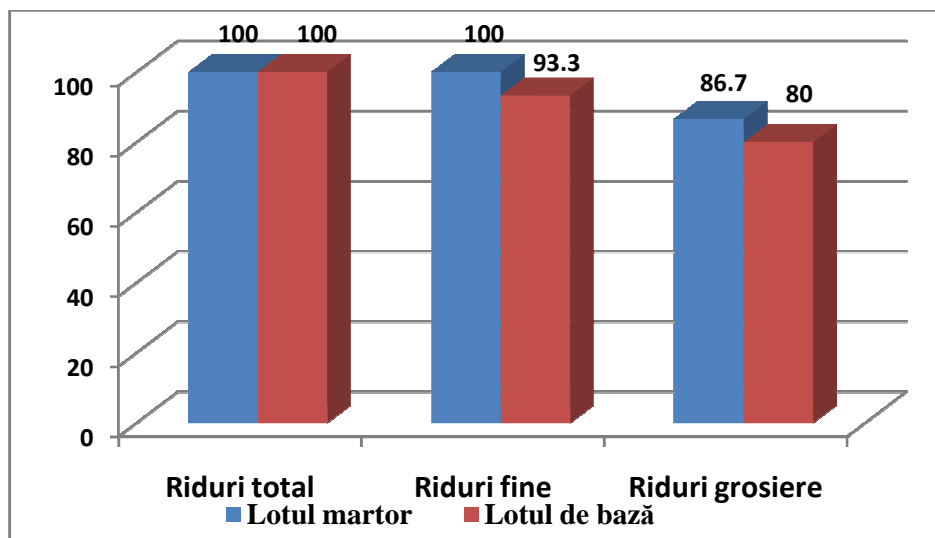


Figura 3.4. Repartizarea pacientelor din grupul de vârstă 35-50 de ani în funcție de tipul ridurilor (%)

În funcție de gravitate, ridurile fine erau ușoare în 8 (53,3%) cazuri și moderate în 7 (46,7%) cazuri în LM, ușoare în 4 (26,7%) cazuri, moderate în 10 (66,6%) cazuri și absente în 1 (6,7%) caz în LB (figura 3.5). Ridurile grosiere se prezentau ușoare în 8 (53,3%) cazuri, moderate în 5 (33,3%) cazuri și absente în 2 (13,4%) cazuri în LM, ușoare în 6 (40,0%) cazuri, moderate în 6 (40,0%) cazuri și absente în 3 (20,0%) cazuri în LB (figura 3.6).

Însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică ($p>0,05$).

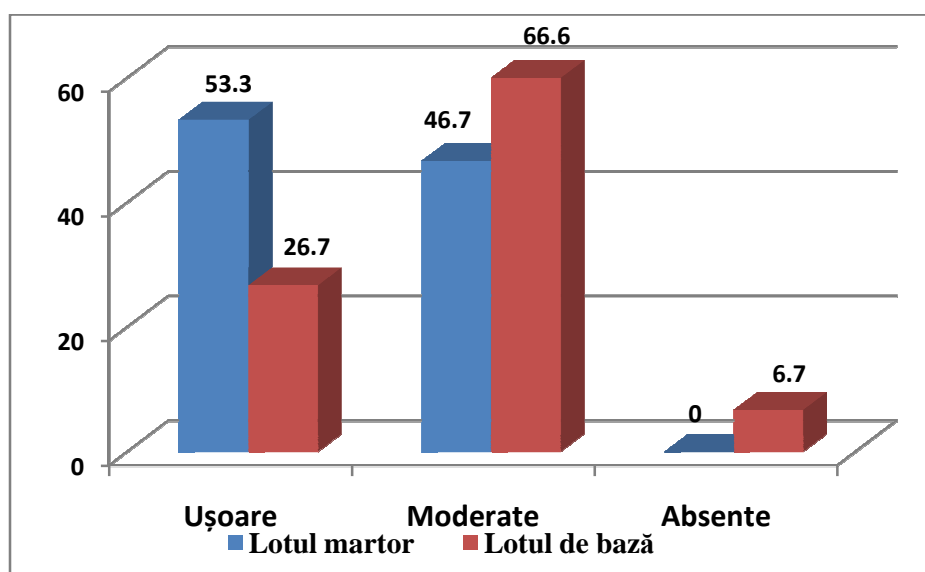


Figura 3.5. Frecvența ridurilor fine la pacientele din grupul de vârstă 35-50 de ani în funcție de gravitate (%)

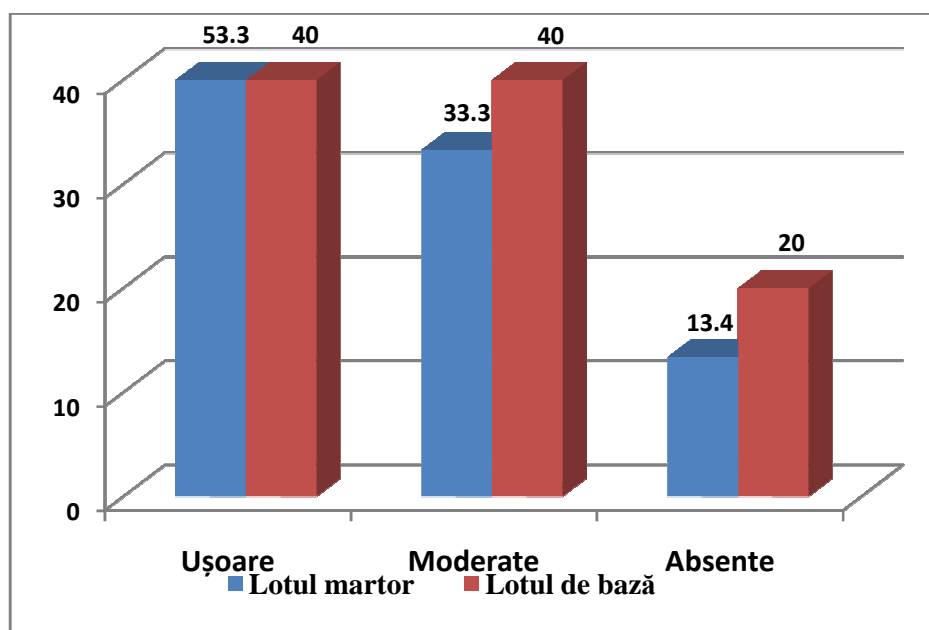


Figura 3.6. Frecvența ridurilor grosiere la pacientele din grupul de vârstă 35-50 de ani în funcție de gravitate (%)

În loturile de studiu nu s-au apreciat modificări semnificative nici în funcție de un șir de caracteristici clinice ale pielii. Laxitate cutanată prezentau 10 (66,7%) femei din LM (ușoară 7 (46,7%) paciente, moderată 3 (20,0%) paciente, absentă 5 (33,3%) paciente) și 14 (93,3%) femei din LB (ușoară 14 (93,3%) paciente și absentă 1 (96,7%) pacientă).

Turgescența cutanată redusă a fost constatată în 13 (86,7%) cazuri în LM și în 14 (93,3%) cazuri în LB, hidratarea cutanată redusă – în 14 (93,3%) cazuri în LM și în 11 (73,3%) cazuri în LB, luciul cutanat – în 3 (20,0%) cazuri în LM și în 1 (6,7%) caz în LB, teleangiectazii – în 6 (40,0%) cazuri în LM și în 7 (46,7%) cazuri în LB, cheratoza actinică – în 4 (26,7%) cazuri în LM și în 4 (26,7%) cazuri în LB, pielea sensibilă – în 6 (40,0%) cazuri în LM și în 6 (46,7%) cazuri în LB.

Lentigo actinice forma ușoară prezentau 5 (33,3%) femei din LM și 7 (46,7%) femei din LB și absentă la 10 (66,7%) paciente din LM și la 8 (53,3%) paciente din LB.

Elasticitatea cutanată redusă s-a constatat în 13 (86,7%) cazuri în LM (ușoară la 6 (40,0%) paciente, moderată la 7 (46,7%) paciente, absentă la 2 (13,3%) paciente) și în 12 (80,0%) cazuri în LB (ușoară la 2 (13,3%) paciente, moderată la 8 (53,3%) paciente, marcată la 2 (13,3%) paciente, absentă la 3 (20,1%) paciente).

Descuamarea cutanată a fost diagnosticată în 9 (60,0%) cazuri în LM (ușoară la 7 (46,7%) paciente, moderată la 2 (13,3%) paciente, absentă la 6 (40,0%) paciente) și în 10 (66,7%) cazuri în LB (ușoară la 10 (66,7%) paciente și absentă la 5 (33,3%) paciente).

Eritemul cutanat ușor a fost constatat la 6 (40,0%) femei din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB, restul pacientelor eritem nu prezentau.

Pruritul în zona facială nu s-a constatat la pacientele din LM dară fost depistat la 2 (13,3%) femei din LB.

Hiperpigmentarea pestriță a fost relevată la 5 (33,4%) femei din LM (forma ușoară la 4 (26,7%) paciente, moderată la 1 (6,7%) pacientă) și la 9 (60,0%) femei din LB (forma ușoară la 7 (46,7%) paciente, moderată la 2 (13,3%) paciente).

Hipoderma la obraji avea conturul neted la 11 (73,3%) femei, puțin plină la 3 (20,0%) femei și semnificativ plină la 1 (6,7%) femeie în LM, atrofică la 1 (6,7%) femeie, cu contur neted la 10 (66,7%) femei, puțin plină la 2 (13,3%) femei și semnificativ plină la 2 (13,3%) femei în LB. Tonusul muscular se prezenta redus în 9 (60,0%) cazuri în LM și în 10 (66,7%) cazuri în LB.

Rugozitatea cutanată ușoară a fost depistată la 7 (46,7%) femei în LM și la 12 (80,0%) paciente din LB, iar forma moderată la 1 (6,7%) din LB, dermografismul alb la 11 (73,3%) femei în LM și la 4 (26,7%) femei în LB ($p < 0,05$), dermografismul roz – la 4 (26,7%) femei în LM și la 11 (73,3%) femei în LB ($p < 0,05$).

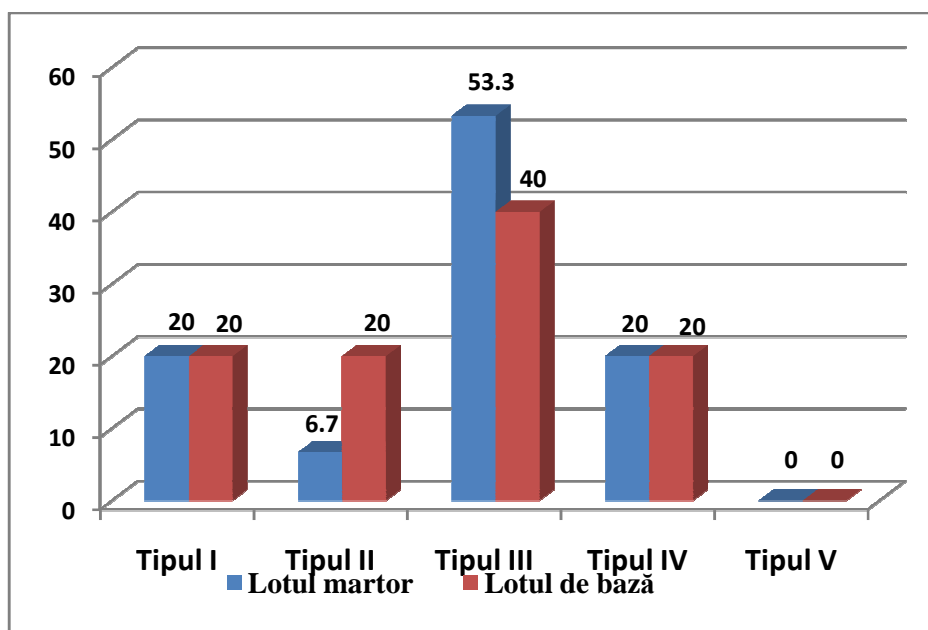


Figura 3.7. Repartizarea pacientelor din grupul de vârstă 35-50 de ani în funcție de tipul pielii după Fitzpatrick (%)

În baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee a fost diagnosticat tipul de piele. La pacientele din LM, tipul pielii normal a fost apreciat în 3 (20,0%) cazuri, sebostatic în 10 (66,7%) cazuri și combinat în 2 (13,3%) cazuri, iar la pacientele din LB- normal în 3 (20,0%) cazuri, seboreic în 1 (6,7%) caz și sebostatic în 11 (73,3%) cazuri. Repartizarea pacientelor

examineate cu vârsta în limitele 35-50 de ani în funcție de tipul pielii după Fitzpatrick a fost următoarea: tipul I prezentau 3 (20,0%) femei din LM și 3 (20,0%) femei din LB, tipul II – 1 (6,7%) femeie din LM și 3 (20,0%) femei din LB, tipul III – 8 (53,3%) femei din LM și 6 (40,0%) femei din LB, tipul IV – 3 (20,0%) femei din LM și 3 (20,0%) femei din LB ($p>0,05$). Tipul V al pielii după Fitzpatrick în acest grup de vârstă a fost absent în ambele loturi de studiu (figura 3.7).

Rezultate similare au fost obținute și în rezultatul evaluării pacientelor conform scalei modificate Fitzpatrick a severității ridurilor. Clasa 0, clasa 0,5 și clasa 2,5 absentau în ambele loturi de studiu. Clasa 1 a fost constatată la 7 (46,7%) femei din LM și la 7 (46,6%) femei din LB, clasa 1,5 – la 5 (33,3%) femei din LM și la 4 (26,7%) femei din LB, clasa 2 – la 3 (20,0%) femei din LM și la 4 (26,7%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.8).

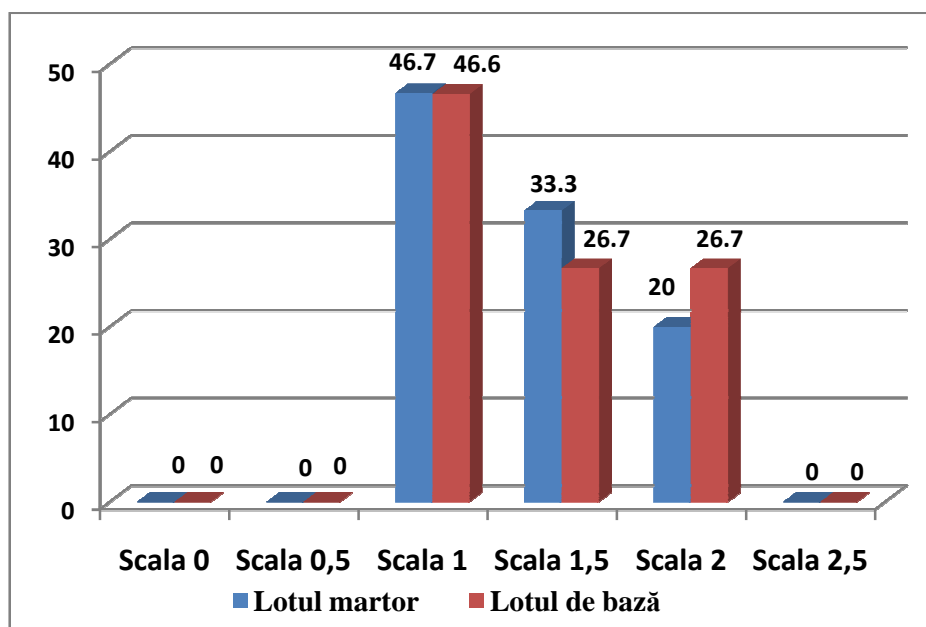


Figura 3.8. Repartizarea pacientelor din grupul de vârstă 35-50 de ani în funcție de tipul pielii după scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor (%)

Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) a relevat riduri ușoare (gradul II) la 9 (60,0%) femei din LM și la 9 (60,0%) femei din LB, riduri moderate (gradul III) la 6 (40,0%) femei din LM și la 6 (40,0%) femei din LB ($p>0,05$). Lipsa ridurilor (gradul I) și riduri severe (gradul IV) absentau în ambele loturi de studiu (figura 3.9).

Evaluarea pielii conform Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) a determinat riduri ușor-moderate (gradul II) la 10 (66,7%) femei din LM și la 10 (66,7%) femei din LB, riduri moderate (gradul III) la 5 (33,3%) femei din LM și la 5

(33,3%) femei din LB ($p>0,05$). Riduri ușoare (gradul I), riduri moderat-severe (gradul IV) și riduri severe (gradul V) nu s-au constatat în ambele loturi de studiu (figura 3.10).

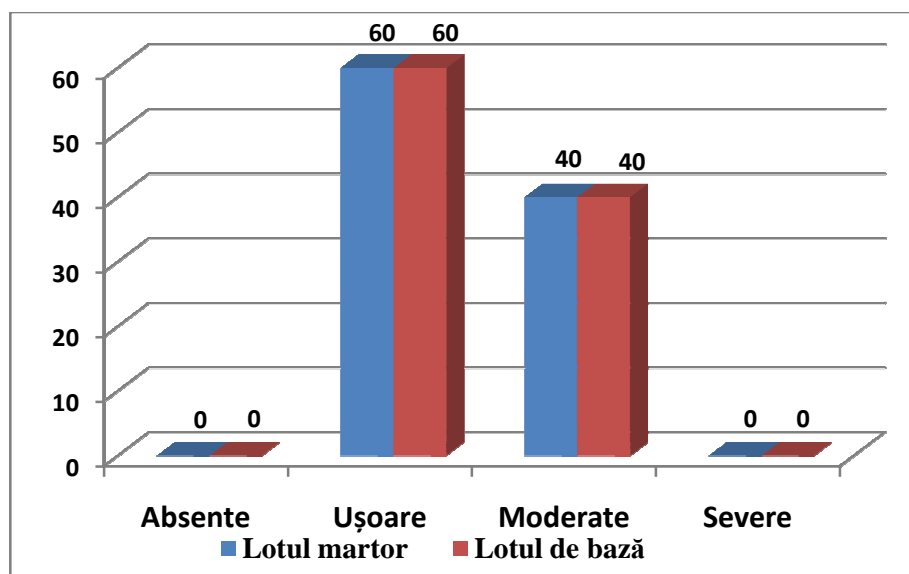


Figura 3.9. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 35-50 de ani conform Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) (%)

Așadar, femeile din loturile de studiu în vârstă de 35-50 de ani prezintă modificări cutanate ușor-moderate. Femeile din loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ statistic în funcție de prezența și gravitatea ridurilor fine și ridurilor grosiere, de caracteristicile clinice cutanate (laxitatea, turgescența, hidratarea, luciul, teleangiectazii, cheratoza actinică, pielea sensibilă, lentigo actinice, descuamarea cutanată, elasticitatea, eritemul, pruritul, hiperpigmentarea pestriță, grosimea hipodermei la obraji, tonusul muscular), de tipul pielii după Fitzpatrick, scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor, Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scala de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier). În LB au fost depistate statistic semnificativ mai frecvent rugozitate cutanată tactilă și dermografism roz, iar în LM - dermografism alb.

La paciențele din grupul de vârstă 51-60 de ani riduri fine au fost determinate la toate 15 (100,0%) femei din LM și la toate 15 (100,0%) femei din LB, iar riduri grosiere prezentau 14 (93,3%) femei din LM și 15 (100,0%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.11). În funcție de gravitate, ridurile fine erau ușoare în 1 (6,7%) caz, moderate în 13 (86,6%) cazuri și severe în 1 (6,7%) caz în LM. În LB acești indicatori au constituit 0 (0%), 12 (80,0%) și 3 (20,0%) cazuri, respectiv (figura 3.12). Ridurile grosiere se prezentau ușoare în 3 (20,0%) cazuri, moderate în 10 (66,6%) cazuri, severe în 1 (6,7%) caz și absentau în 1 (6,7%) caz în LM, ușoare

în 4 (26,7%) cazuri, moderate în 9 (60,0%) cazuri și severe în 2 (13,3%) cazuri în LB (figura 3.13). Însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică ($p>0,05$).

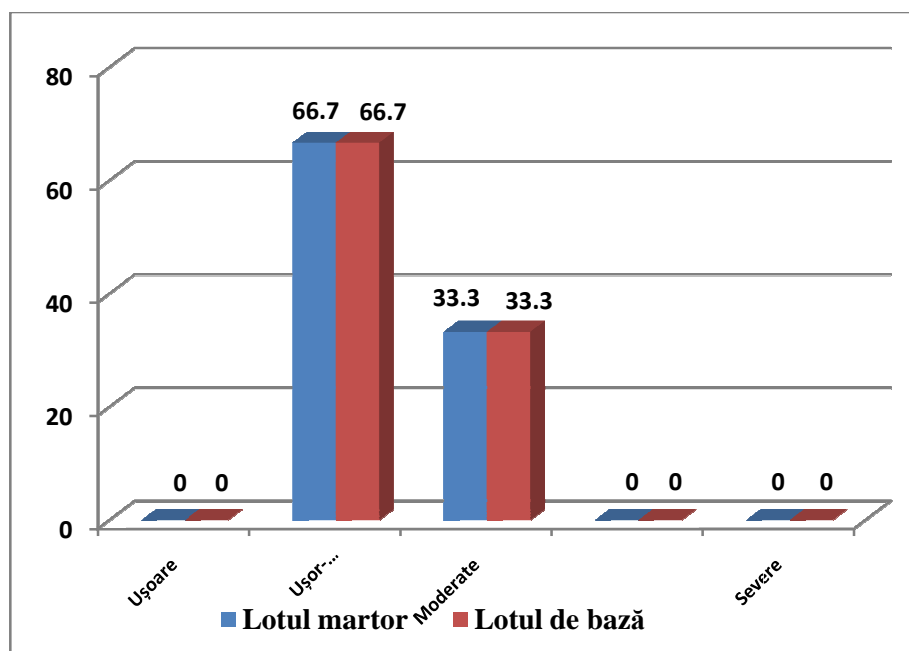


Figura 3.10. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 35-50 de ani conform Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) (%)

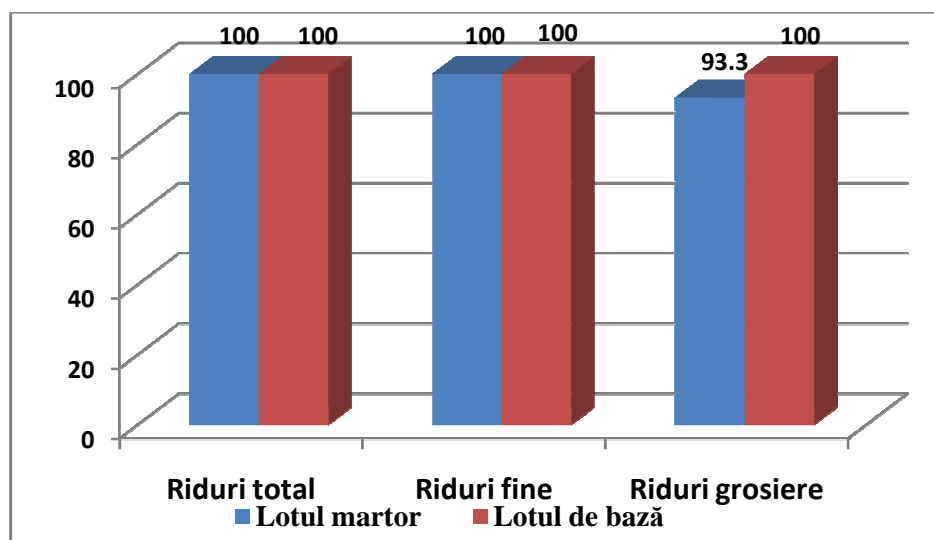


Figura 3.11. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 51-60 de ani în funcție de tipul ridurilor (%)

Loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ statistic nici în funcție de un șir de caracteristici clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată tactilă a fost depistată la toate 15 (100,0%) femei din LM (ușoară la 9 (60,0%) paciente și moderată la 6 (40,0%) paciente) și la toate 15 (100,0%) femei din LB (ușoară la 8 (53,3%) paciente și moderată la 7 (46,7%) paciente).

Laxitate cutanată prezentau toate 15 (100,0%) femei din LM (ușoară 6 (40,0%) paciente, moderată 8 (53,3%) paciente și severă 1 (6,7%) pacientă) și toate 15 (100,0%) femei din LB (ușoară 3 (20,0%) paciente și moderată 12 (80,0%) paciente).

Teleangiectazii au fost apreciate în 15 (100,0%) cazuri în LM și în 14 (93,3%) cazuri în LB, cheratoză actinică - în 10 (66,7%) cazuri în LM și în 14 (93,3%) cazuri în LB, piele sensibilă - în 12 (80,0%) cazuri în LM și în 14 (93,3%) cazuri în LB.

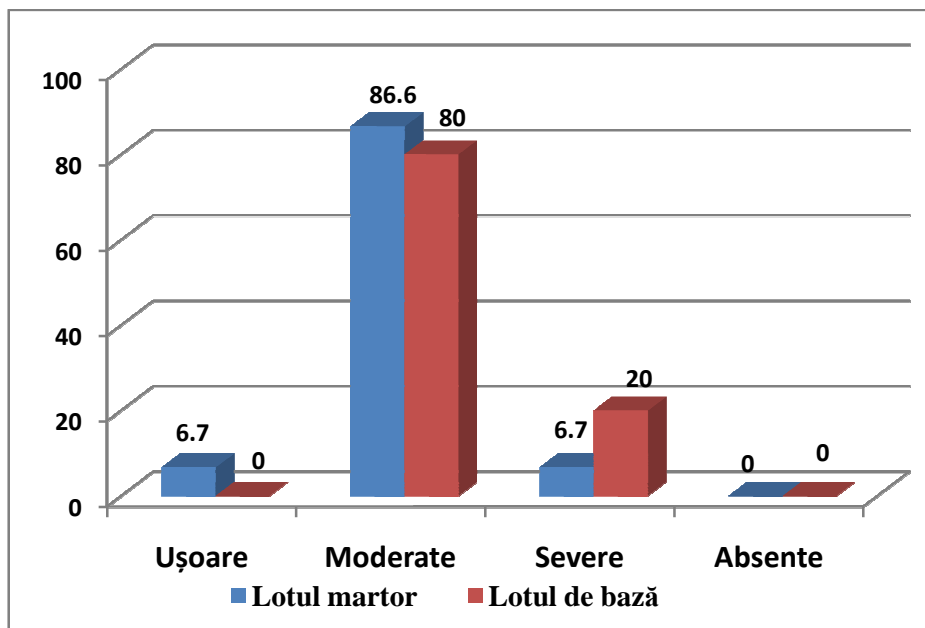


Figura 3.12. Frecvența ridurilor fine la pacientele din grupul de vârstă 51-60 de ani în funcție de gravitate (%)

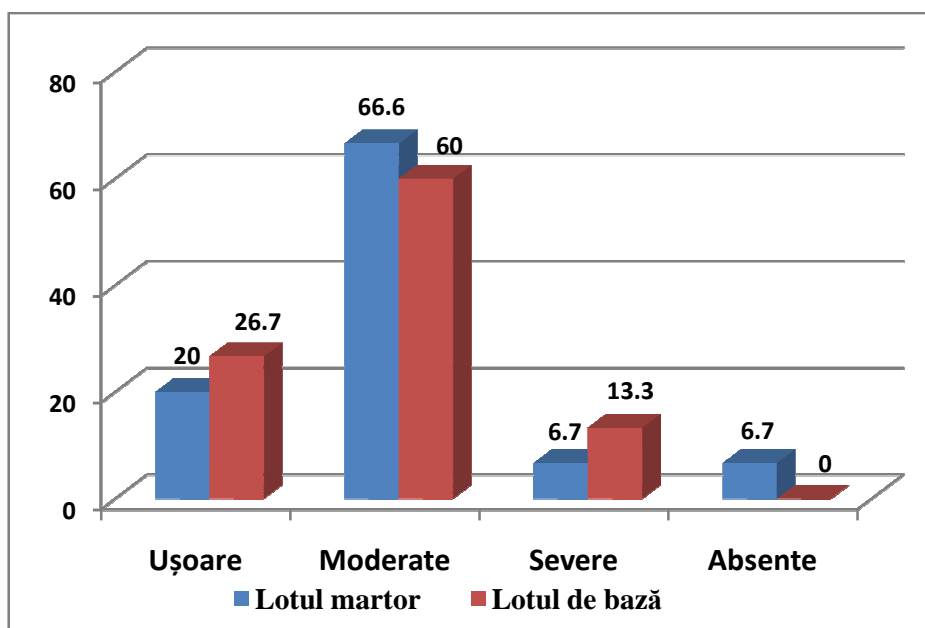


Figura 3.13. Frecvența ridurilor grosiere la pacientele din grupul de vârstă 51-60 de ani în funcție de gravitate (%)

Lentigo actinice prezentau 11 (73,3%) femei din LM (ușoare la 10 (66,6%) paciente, marcate la 1 (6,7%) pacientă, absente la 4 (26,7%) paciente) și 15 (100,0%) femei din LB (ușoară la 13 (86,7%) paciente, marcate la 2 (13,3%) paciente).

Elasticitatea cutanată redusă s-a remarcat în 15 (100,0%) cazuri în LM (ușoară la 12 (80,0%) paciente, moderată la 3 (20,0%) paciente) și în 15 (100,0%) cazuri în LB (ușoară la 13 (86,7%) paciente, moderată la 2 (13,3%) paciente).

Descuamarea cutanată s-a constatat în 11 (73,3%) cazuri în LM (ușoară la 8 (53,3%) femei, moderată la 3 (20,0%) femei, absentă la 4 (26,7%) femei) și în 12 (80,0%) cazuri în LB (ușoară la 12 (80,0%) femei și absentă la 3 (20,0%) femei).

Eritemul cutanat s-a evidențiat la 4 (26,7%) femei din LM (ușor la 4 (26,7%) paciente, absent la 11 (73,3%) paciente) și la 4 (26,7%) femei din LB (ușor la 4 (26,7%) paciente, absent la 11 (73,3%) paciente).

Prurit s-a constatat în 1 (6,7%) caz în LM (ușor la 1 (6,7%) femeie, absent la 14 (93,3%) paciente) și în 2 (13,3%) cazuri în LB (ușor la 2 (13,3%) femei, absent la 13 (86,7%) paciente).

Hiperpigmentare pestriță prezentau 2 (13,3%) femei din LM (ușoară 2 (13,3%) paciente, absentă la 13 (86,7%) paciente) și 1 (6,7%) femeie din LB (ușoară la 1 (6,7%) pacientă, absentă la 14 (93,3%) paciente).

Hipoderma la obraji s-a apreciat atrofică în 20,0% cazuri, cu contur neted la 3 (20,0%) femei, puțin plină la 7 (46,7%) femei și semnificativ plină la 2 (13,3%) femei din LM, atrofică la 1 (6,7%) femeie, cu contur neted la 6 (40,0%) femei și puțin plină la 8 (53,3%) femei din LB.

Tonusul muscular modificat s-a prezentat în 15 (100,0%) cazuri în LM (reduc la 13 (86,7%) paciente, atonic la 2 (13,3%) paciente) și în 15 (100,0%) cazuri în LB (reduc la 13 (86,7%) paciente, atonic la 2 (13,3%) paciente).

Turgescența cutanată redusă, hidratarea cutanată redusă, luciul cutanat și dermografismul au fost constatate la toate femeile din ambele loturi de studiu.

Diferențe statistice semnificative între femeile din loturile de studiu în vârstă de 51-60 de ani s-au obținut în funcție de tipul de piele, determinat în baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee: sebostatic la 8 (53,3%) femei din LM și la 15 (100,0%) femei din LB ($p < 0,01$), combinat la 7 (46,7%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p < 0,01$).

Repartizarea pacientelor examinate în funcție de tipul pielii după Fitzpatrick a fost următoarea: tipul I absent în ambele loturi de studiu, tipul II s-a constatat la 2 (13,3%) femei din LM și la 3 (20,0%) femei din LB, tipul III - la 6 (40,0%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB, tipul IV - la 6 (40,0%) femei din LM și la 5 (33,3%) femei din LB, tipul V - la 1 (6,7%) femeie din LM și nu s-a constatat la femeile din LB ($p > 0,05$) (figura 3.14).

Rezultate similare au fost obținute și în rezultatul evaluării pielii conform scalei modificate Fitzpatrick a severității ridurilor: clasa 0, clasa 0,5 și clasa 1 absentau în ambele loturi de studiu, clasa 1,5 s-a depistat la 0 (0%) femei din LM și la 1 (6,7%) femeie din LB, clasa 2 - la 10 (66,7%) femei din LM și la 12 (80,0%) femei din LB, clasa 2,5 - la 5 (33,3%) femei din LM și la 2 (13,3%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.15).

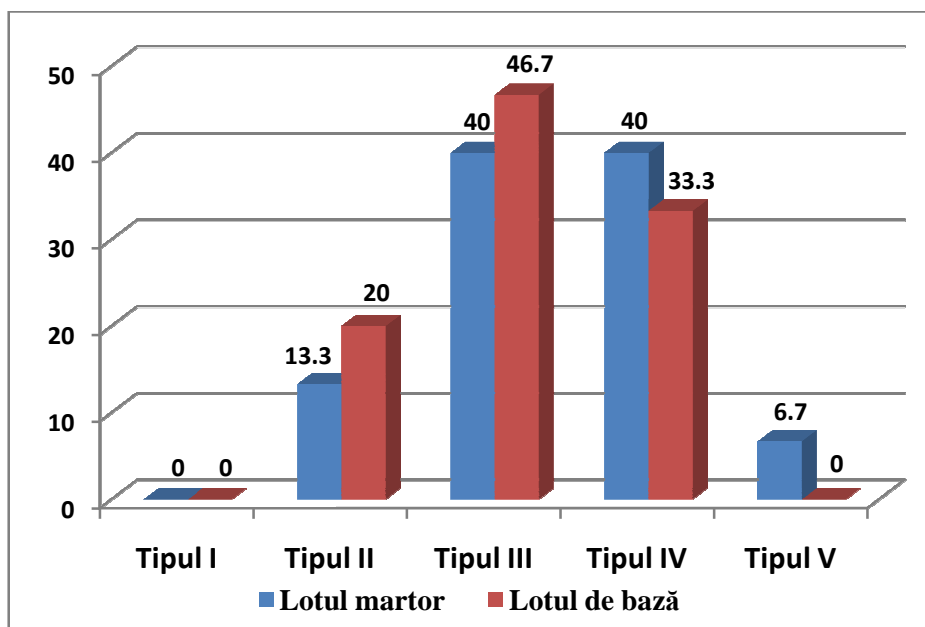


Figura 3.14. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 51-60 de ani în funcție de tipul pielii după Fitzpatrick (%)

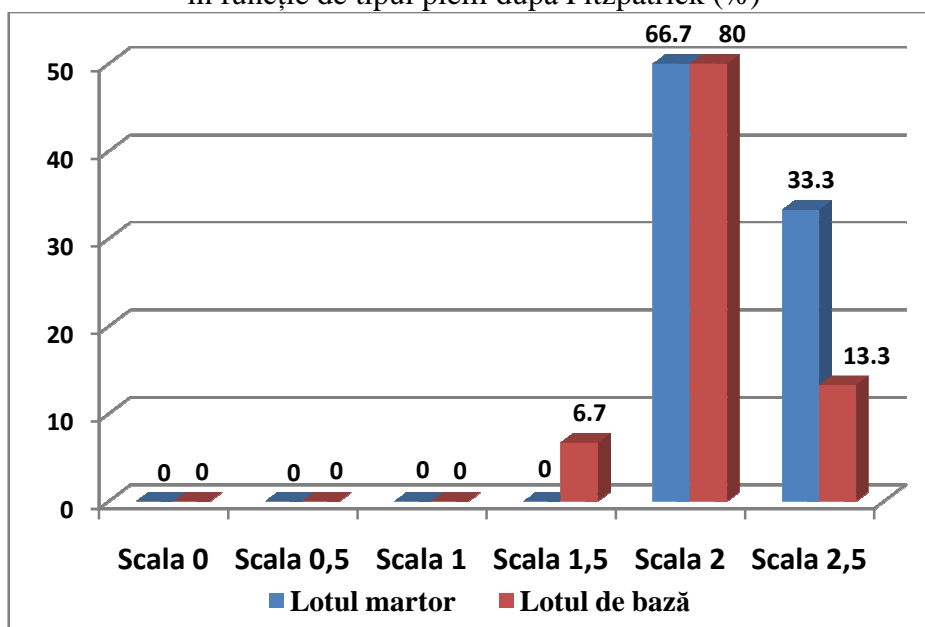


Figura 3.15. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 51-60 de ani în funcție de tipul pielii după scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor (%)

Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) a constatat doar riduri moderate (gradul III) la 3 (20,0%) femei din LM și la 8 (53,3%) femei din LB și riduri severe (gradul IV) la 12 (80,0%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.16).

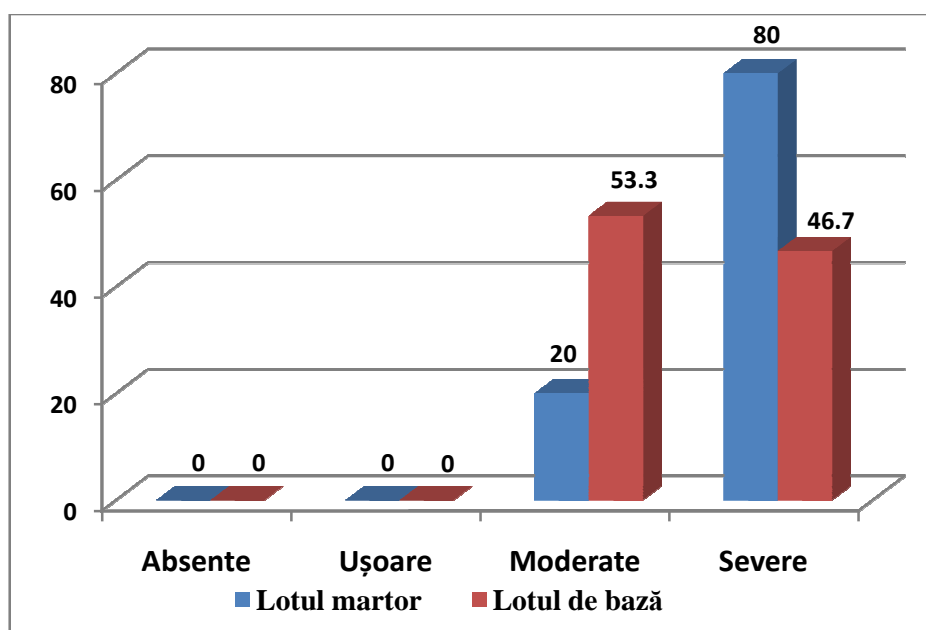


Figura 3.16. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 51-60 de ani conform Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) (%)

Evaluarea pielii conform Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier) nu a determinat riduri ușoare (gradul I) și riduri ușor-moderate (gradul II), riduri moderate (gradul III) prezentau 0 (0%) femei din LM și 3 (20,0%) femei din LB, riduri moderat-severe (gradul IV) - 6 (40,0%) femei din LM și 5 (33,3%) femei din LB, riduri severe (gradul V) - 9 (60,0%) femei din LM și 7 (46,7%) femei din LB ($p>0,05$) (figura 3.17).

Așadar, femeile cu vârsta în limitele 51-60 ani prezentau modificări cutanate cronologice mai grave traduse prin superioritatea ratei modificărilor moderate și severe.

Important de menționat, că loturile de studiu nu se deosebeau semnificativ în funcție de:

- frecvența și gravitatea ridurilor fine și ridurilor grosiere;
- frecvența unor caracteristici clinice cutanate (rugozitatea tactilă, laxitatea, turgescența, lentigo actinice, elasticitatea, descuamarea, luciul, eritemul, pruritul, hiperpigmentarea pestriță, teleangiectaziile, cheratoza actinică, pielea sensibilă, grosimea hipodermei la obraji, tonusul muscular);
- tipul pielii după Fitzpatrick, scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor, Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scala de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier).

În LM a fost depistat statistic semnificativ mai frecvent tipul combinat de piele, iar în LB - tipul sebostatic de piele, determinate în baza cantității și activității funcționale a glandelor sebacee.

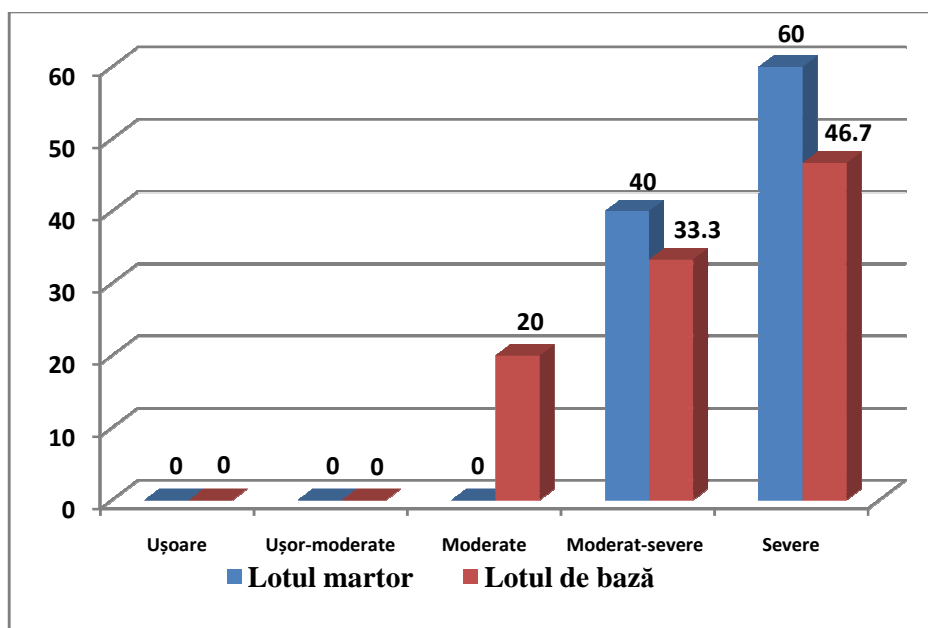


Figura 3.17. Repartizarea pacienților din grupul de vârstă 51-60 de ani conform Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier) (%)

Îmbătrânirea cutanată este un proces biologic complex și multifactorial care afectează diverse straturi ale pielii, însă modificări semnificative sunt depistate în dermă. Studiile științifice au elucidat multiple mecanisme patogenetice implicate în procesul de foto-îmbătrânire a pielii. Modificări majore apar în derma pielii cronic expuse la soare și includ acumularea masivă de fibre elastice anormale, pierdere de colagen, creșterea nivelului de glicozaminoglicani și numărului de vase teleangiectatice. Identificarea histopatologică a pielii foto-afectate este ușor de realizat, deoarece este caracterizată prin elastoza.

Atrofia epidermică și modificările distincte a colagenului și fibrelor elastice sunt, de asemenea, asociate cu pielea foto-îmbătrânită. În particular, pielea, care este marcată de foto-îmbătrânire severă, se prezintă fragmentată și îngroșată. Fibrele elastice se pot fragmenta și pot prezenta legături transversale progresive și fenomene de calcificare. În cele din urmă, rețeaua fibroasă degenerază în mase amorfe, elastotice cu distrugerea matriței celulare. O astfel de deteriorare marcată a colagenului și fibrelor elastice progresează concomitent cu expunerea continuă la RUV. Acumularea materialului elastotic în pielea foto-îmbătrânită rezultă de la acțiunea directă a RUV asupra fibrelor elastice și fibroblastelor [12, 26].

Foto-îmbătrânirea este suprapunerea leziunilor cronice UV-induse cu modificările cutanate îmbătrânite intrinsec. Pielea foto-îmbătrânită apare cu grosime epidermică variabilă, elastoza cutanată, reducere și fragmentarea colagenului, creșterea nivelului metaloproteinazelor, infiltrate inflamatorii și ectazie vasculară. [15, 29].

Pielea îmbătrânită intrinsec este subțire, cu elasticitate redusă, dar netedă. Histologic, prezintă atrofie a epidermei, atrofie generală a matricei extracelulare, aplatizare a JDE, cu reducerea nivelului elastinei și dezintegrarea fibrelor elastice. Derma, de asemenea, devine mai subțire, cu un conținut scăzut de fibroblaste și nivel redus de colagen.

Pielea foto-îmbătrânită poate fi asociată fie cu creșterea grosimii epidermice sau cu atrofie pronunțată epidermică și se caracterizată prin reducerea colagenului dermic matur, un aspect distinct bazofilic de colagen („degenerare bazofilică”). Colagenul tip VII, conținut în fibrele de ancorare care contribuie la aderența epidermei la dermă și stabilizarea JDE, este semnificativ redus în pielea foto-îmbătrânită. Se apreciază o creștere a depunerii de glicozaminoglicani și de material elastotic distrofic în derma profundă, care are o colorare imunopozitivă pentru tropoelastina dezorganizată sever și asociată cu componenta microfibrilară fibrilina. Componenta microfibrilară fibrilina este semnificativ fragmentată și epuizată în derma superioară JDE a pielii foto-îmbătrânite [30,35, 42].

3.2. Evaluarea markerilor biochimici la femei cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă

Rezultatele evaluării parametrilor peroxidării lipidelor în raport cu grupurile de vârstă sunt expuse în tabelul 3.1.

Rezultatele obținute atestă că raportul dintre concentrațiile diferitor clase de HPL hidrofobi și hidrofilii (nepolari și polari) se deosebesc. Se remarcă valori mai mari ale HPL timpurii și intermediari hidrofobi (nepolari), aceștia depășind de 1,7-1,8 ori valorile celor din faza izopropanolică (hidroalcoolică).

În ceea ce privește concentrația HPL tardivi, cele mai mici valori ale acestora se înregistrează în faza hexanică, raportul HPL hidrofobi (nepolari) către cei hidrofilii (polari) constituind 0,5-0,6.

Estimarea modificărilor POL în funcție de vârstă a demonstrat o creștere statistic semnificativă a HPL timpurii hidrofobi odată cu înaintarea în vârstă: de la $20,12 \pm 0,5$ un/mL la vârsta de 35-50 de ani până la $21,71 \pm 0,3$ un/mL la vârsta de 51-60 de ani în LM ($p < 0,05$), a HPL intermediari hidrofobi de la $4,69 \pm 0,1$ un/mL la vârsta de 25-34 de ani până la $5,30 \pm 0,2$ un/mL la vârsta de 51-60 de ani în LM ($p < 0,05$) și de la $4,41 \pm 0,1$ un/mL la vârsta de 25-34 de ani până la $5,31 \pm 0,2$ un/mL la vârsta de 51-60 de ani în LB ($p < 0,05$).

Tabelul 3.1. Modificarea parametrilor POL în serul sanguin la femeile din loturile de studiu în funcție de vârstă

Parametrul	Grupul de studiu	Grupul de vârstă			p
		25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani	
		1	2	3	
HPL faza hexanică					
HPL timpurii, un/mL	LM	20,63±0,3	20,12±0,5	21,71±0,3	2-3*
	LB	21,06±0,3	20,95±0,5	21,68±0,4	
HPL intermediari un/mL	LM	4,69±0,1	4,94±0,2	5,30±0,2	1-3*
	LB	4,41±0,1	4,95±0,2	5,31±0,2	1-3**
HPL tardivi un/mL	LM	0,56±0,05	0,60±0,04	0,71±0,05	
	LB	0,57±0,05	0,61±0,05	0,75±0,14	
HPL faza izopropanolică					
HPL timpurii un/mL	LM	12,50±0,3	11,80±0,3	11,90±0,2	
	LB	12,51±0,3	12,04±0,2	12,35±0,3	
HPL intermediari un/mL	LM	2,78±0,2	2,73±0,2	2,95±0,2	
	LB	3,03±0,2	3,15±0,3	3,00±0,2	
HPL tardivi un/mL	LM	1,03±0,2	1,08±0,3	1,20±0,2	
	LB	1,03±0,2	1,29±0,3	1,00±0,2	
Prođușii finali ai POL					
DAM (nmol/L)	LM	7,05±1,2	12,47±1,4	15,95±1,1	1-3***, 2-3*
	LB	5,77±0,3	13,48±1,6	15,90±1,2	1-3***, 2-3***

Notă: Diferența statistic semnificativă între grupurile de vârstă: *- p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

Astfel, datele obținute sugerează că procesele POL derulează mai intens în mediul hidrofob (în faza hexanică), fiind afectate preponderent lipidele neutre și esterii colesterolului ce conțin acizi grași nesaturați, comparativ cu compușii hidrofilii din faza izopropanolică, și aceste procese se intensifică odată cu înaintarea în vârstă.

Datele expuse în tabelul 3.1 atestă că concentrația produsului final al peroxidării lipide – DAM, crește veridic odată cu înaintarea în vârstă. Valorile acestui indice la femeile din grupul de vârstă 51-60 ani, au atins cote de 2,3-2,8 mai mari față de cele înregistrate la femeile cu vârsta de 25-34 ani. Astfel, nivelul DAM a crescut veridic: de la 7,05±1,2 nmol/L la vârsta de 25-34 de ani până la 15,95±1,1 nmol/L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,001) și de la 12,47±1,4 nmol/L la vârsta de 35-50 de ani până la 15,95±1,1 nmol/L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,05) în LM; de la la 5,77±0,3 nmol/L la vârsta de 25-34 de ani până la 15,90±1,2 nmol/L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,001) și de la 13,48±1,6 nmol/L la vârsta de 35-50 de ani până la 15,90±1,2 nmol/L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,001) în LB.

Studiile efectuate relevă creșterea valorilor unor enzime ale sistemului antioxidant în dependență de vârstă la femeile din loturile de studiu. În conformitate cu datele expuse în tabelul 3.2, se atestă o tendință neveridică de descreșterea activității SOD de la 1290,04±60,75 un/L la vârsta de 25-34 ani până la 1199,30±23,6 un/L la vârsta de 51-60 ani în lotul martor, fapt ce relevă scăderea capacității de protecție față de radicalii liberi ai O₂. Activitatea glutacion-S-

transferaza crește de la $82,16 \pm 4,9$ nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la $119,78 \pm 7,6$ nmol/s.L la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,01$) și de la $82,16 \pm 4,9$ nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la $140,61 \pm 7,5$ nmol/s.L la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,001$) în LM. De asemenea, se majorează activitatea enzimei și în lotul de bază (LB) de la $82,17 \pm 4,9$ nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la $116,12 \pm 7,5$ nmol/s.L la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,01$), de la $82,17 \pm 4,9$ nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la $144,28 \pm 6,8$ nmol/s.L la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,001$) și de la $116,12 \pm 7,5$ nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la $144,28 \pm 6,8$ nmol/s.L la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,05$).

La femeile din grupul de vârstă de 51-60 ani, atât din lotul martor, cât și cel de bază, se constată o creștere a activității GR, care depășea cu 32-37% valorile înregistrate la femeile cu limita de vârstă 25-34 ani și cu 60-76% la femeile cu vârstă cuprinsă între 35-50 ani, dar aceste modificări nu aveau relevanță statistică.

Tabelul 3.2. Modificările indicilor sistemului antioxidant în serul sanguin la femeile din loturile de studii în funcție de vârstă

Parametrul	Grupul de studiu	Grupul de vârstă			p
		25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani	
		1	2	3	
Enzimele protecției antioxidante					
AAT(hexan) (mM/L)	LM	$2,80 \pm 0,1$	$2,70 \pm 0,1$	$2,59 \pm 0,1$	
	LB	$2,81 \pm 0,1$	$2,68 \pm 0,1$	$2,60 \pm 0,1$	
AAT (izoprop), (mM/L)	LM	$5,92 \pm 0,6$	$6,33 \pm 0,7$	$7,45 \pm 0,4$	
	LB	$5,92 \pm 0,6$	$6,47 \pm 0,6$	$7,30 \pm 0,5$	
SOD (un/L)	LM	$1290,04 \pm 60,75$	$1251,38 \pm 34,9$	$1199,30 \pm 23,6$	
	LB	$1246,71 \pm 68,1$	$1232,43 \pm 41,3$	$1190,25 \pm 21,3$	
Ceruloplasmina (mg/L)	LM	$415,54 \pm 12,6$	$467,48 \pm 11,5$	$443,60 \pm 14,3$	1-2*
	LB	$415,58 \pm 12,6$	$462,34 \pm 11,2$	$448,79 \pm 15,1$	1-2*
GR (nmol/s.L)	LM	$92,39 \pm 12,4$	$71,87 \pm 6,8$	$126,35 \pm 37,0$	
	LB	$92,44 \pm 12,4$	$76,37 \pm 6,1$	$121,92 \pm 37,5$	
GST (nmol/ s.L)	LM	$82,16 \pm 4,9$	$119,78 \pm 7,6$	$140,61 \pm 7,5$	1-2**, 1-3***
	LB	$82,17 \pm 4,9$	$116,12 \pm 7,5$	$144,28 \pm 6,8$	1-2**, 1-3***, 2-3*

Notă: Diferența statistic semnificativă dintre grupurile de vârstă: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Activitatea ceruloplasminei se majorează de la $415,54 \pm 12,6$ mg/L la vârsta de 25-34 de ani până la $467,48 \pm 11,5$ mg/L la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,05$) în LM și de la $415,58 \pm 12,6$ mg/L la vârsta de 25-34 de ani până la $462,34 \pm 11,2$ mg/L la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,05$) în LB.

Tabelul 3.3. Modificările activității hidrolazelor lizozomale și a markerilor matricei extracelulare proteice la femeile din loturile de studii în funcție de vârstă

Parametrul	Grupul de studiu	Grupul de vârstă			p
		25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani	
		1	2	3	
Enzimele lizozomale					
Fosfataza acidă (nmol/s.L)	LM	45,29±5,9	46,02±4,0	43,43±2,0	
	LB	45,30±5,9	42,36±3,7	47,10±2,4	
β-glucuronidaza (nmol/s.L)	LM	5,54±0,4	4,43±0,4	4,46±0,3	
	LB	5,54±0,4	4,60±0,4	4,30±0,3	
β-galactozidaza (nmol/s.L)	LM	5,41±0,6	5,81±0,7	7,80±0,6	1-3*
	LB	5,29±0,5	5,94±0,7	7,80±0,6	1-3*
Arilsulfatazele AB (nmol/s.L)	LM	1,95±0,3	1,49±0,1	1,87±0,3	
	LB	1,94±0,3	1,45±0,1	1,91±0,3	
Catepsina G (nmol/s.L)	LM	35,06±3,0	37,74±3,0	31,34±1,7	
	LB	33,66±3,1	34,95±3,3	32,33±1,7	
Catepsina D (nmol/s.L)	LM	6,60±0,4	5,93±0,5	6,20±1,2	
	LB	6,60±0,4	6,24±0,6	5,89±1,1	
Markerii matricei extracelulare proteice					
ACL (nmol/s.L)	LM	14,79±0,4	13,71±0,4	13,81±0,5	
	LB	14,80±0,4	13,66±0,4	13,88±0,5	
Hidroxirolina (nmol/L)	LM	64,17±1,3	72,57±2,9	79,95±3,5	1-3**
	LB	63,89±1,3	74,90±3,5	76,88±3,0	1-2*, 1-3**
Elastaza (nmol/s.L)	LM	66,07±4,0	72,32±6,0	67,57±4,0	
	LB	66,07±4,0	71,33±6,1	68,58±3,9	

Notă: Diferența statistic semnificativă dintre grupurile de vârstă: *- p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001.

Rezultatele de evaluare a activității enzimelor lizozomale și a markerilor matricei extracelulare proteice sunt expuse în statistica tabelului 3.3. De menționat tendința de reducere nesemnificativă a activității β-glucuronidazei și majorarea statistic semnificativă a activității β-galactozidazei: de la 5,41±0,6 nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la 7,80±0,6 nmol/s.L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,05) în LM și de la 5,29±0,5 nmol/s.L la vârsta de 25-34 de ani până la 7,80±0,6 nmol/s.L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,05) în LB. Activitatea fosfatazei acide, arilsulfatazelor AB, catepsinei G și D nu au prezentat variații semnificative în funcție de vârstă: în unele cazuri doar tendință de creștere a activității, în alte cazuri – tendință de reducere a activității apreciate în serul sanguin. De asemenea, nu au fost înregistrate modificări cu relevanță statistică ale indicilor metabolismului țesutului conjunctiv – activității colagenolitice și elastazei în dependență de vârstă. Excepție constituie doar nivelul hidroxiprolinei libere care crește statistic concludent odată cu înaintarea în vârstă – de la 64,17±1,3 nmol/L la vârsta de 25-34 de ani până la 79,95±3,5 nmol/L la vârsta de 51-60 de ani (p<0,01) în LM, de la 63,89±1,3 nmol/L la vârsta de 25-34 de ani până la 74,90±3,5 nmol/L la vârsta de 35-50 de ani (p<0,05) și de la

63,89±1,3 nmol/L la vârsta de 25-34 de ani până la 76,88±3,0 nmol/L la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,01$) în LB.

Toate tipurile celulare în pielea sănătoasă, produc specii reactive ale oxigenului, de exemplu, atât melanocitele, cât și keratinocitele produc apa oxigenată și radical superoxid în reacția feomelaninei cu radiația UV. Celulele, de asemenea produc cantități mici de anion superoxid prin producerea transferului de electroni din lanțul respirator mitocondrial. Prin reacționarea directă cu moleculele lipidice, sau afectând enzimele lipido-metabolice redoxsensibile (fosfolipaza, lipooxigenaza și ciclooxigenaza), SRO induce producerea de specii reactive lipidice (radicali lipidici, peroxizi, hidroxiperoxizi, aldehide). Dezechilibrul dintre producția SRO și neutralizarea acestora de către SAO cu epuizarea protecției antioxidante și/sau creșterea producției SRO pot înclina balanța SRO/SAO și provoca stresul oxidativ, cu amplificarea POL, leziunilor celulare și tisulare [24, 50, 52].

POL este cea mai studiată și biologic relevantă reacție în lanț a radicalilor liberi, iar leziunile oxidative moleculare reprezintă o cauză majoră a leziunilor tisulare și celulare, cu impact semnificativ în patogenia procesului de îmbătrânire [5, 22, 24, 139, 147, 192].

Produsele primare ale POL (oxisterolii, hidroperoxizii și endoperoxizii) sunt substanțe instabile și, prin fragmentare, produc o gamă largă de compuși intermediari, carbonili - mai stabili și extrem de reactivi: β -aldehide nesaturate (HNE și acroleina), dialdehide (dialdehida malonică și glioxal), ceto-aldehide (4-oxo-trans-2-nonenal și isocetale) [17, 52, 139, 165, 192]. Aceste substanțe sunt responsabile pentru modificarea macromoleculilor, proces frecvent numit stres oxidativ [12, 24, 50, 90].

Așadar, estimarea parametrilor biochimici a constatat o creștere a intensității stresului oxidativ în compartimentul hidrofob cu creșterea nivelului HPL timpurii și intermediari, precum și a conținutului produsului final al POL- DAM. Tendința de contracarare de către SAO este mai puțin eficientă atestându-se doar creșterea activității glutatation-S-transferazei, ce posibil, are repercusiuni asupra integrității țesutului conjunctiv cu creșterea proceselor de degradare manifestate prin creșterea nivelului de hidroxiprolină. Teoria radicalilor liberi în procesul de îmbătrânire postulează că îmbătrânirea este cauzată de acumularea leziunilor cauzate de specii reactive de oxigen, leziunile oxidative reprezentând doar una din multiplele cauze ale procesului de îmbătrânire [47].

3.3. Concluzii la capitolul 3

1. Procesul de îmbătrânire a pielii la femeile incluse în studiu se impune prin creșterea odată cu vârsta a ratei ridurilor fine și grosiere: de la 56,7 și, respectiv, 16,7% (25-34 ani) până la 96,7 și, respectiv, 83,3% (35-50 ani) și 100 și, respectiv, 96,7% (51-60 ani).

2. La femeile incluse în studiu odată cu vârsta s-a constatat și avansarea clasei severității ridurilor după scala modificată Fitzpatrick: clasa 0 (53,3%) și 0,5 (46,7%) pentru vârsta 25-34 ani; clasa 1 (76,7%) și 2 (23,3%) pentru vârsta 35-50 ani; clasa 2 (73,3%) și 2,5 (23,3%) pentru vârsta 51-60 ani.

3. Estimarea severității foto-daunelor faciale conform scalei fotografice Larnier a decelat accentuarea gravității odată cu vârsta femeilor, astfel, că: ridurile ușoare (gradul I) și ușor-moderate (gradul II) au predominat la femeile cu vârsta 25-34 ani (83,3 și, respectiv, 16,7%); ridurile ușor-moderate și moderate (gradul III) – la femeile cu vârsta 35-50 ani (66,7 și, respectiv, 33,3%), iar ridurile moderat-severe (gradul IV) și severe (gradul V) – la femeile cu vârsta 35-50 ani (36,7 și, respectiv, 53,3%).

4. Procesul de îmbătrânire a pielii odată cu vârsta a fost asociat la femeile din studiu cu modificarea unor markeri iminenți activității stresului oxidativ, hidrolazelor lizozomale, precum și matricei extracelulare proteice.

5. Cu referire la stresul oxidativ este de menționat elevarea practic dublă a dialdehidei malonice în sânge la femeile cu vârsta cuprinsă între 35-50 ani comparativ cu vârsta 25-34 ani, care a continuat veritabil la femeile cu vârsta 51-60% la o cotă medie de 30%. Totodată, componentele sistemului antioxidant evaluate nu s-au impus prin modificări semnificative în raport cu vârsta, cu excepția GST, care a avut o dinamică ascendentă veritabilă de la grupul de vârstă 1 la grupul de vârstă 2 (43,9%) și de la grupul de vârstă 2 la grupul de vârstă 3 (20,3%).

6. Din enzimele lizozomale studiate se anunță oportună creșterea semnificativă cu circa 35% a activității beta-galactozidazei (enzima senescenței reproductive a celulei) la femeile cu vârsta 51-60 ani comparativ cu femeile din grupul de vârstă 1 (25-34 ani) și 2 (35-50 ani).

7. Estimarea *turnover*-ului matricei extracelulare în cadrul procesului de îmbătrânire a pielii aduce la apel majorarea în sânge a hidroxiprolinei odată cu vârsta, sporurile semnificative medii atestate între grupurile de vârstă 1-2 și 1-3, fiind de 14,9 și, respectiv, 22,8%.

4. EVALUAREA CLINICĂ ȘI BIOCHIMICĂ A TRATAMENTULUI COMPLEX TRADIȚIONAL ȘI SUPLINIT PRIN ACIDUL HIALURONIC AL ÎMBĂTRÂNIRII PIELII

4.1. Evaluarea eficienței tratamentelor asupra modificărilor clinice cutanate

Evaluarea rezultatelor cosmetice. Tratamentul tradițional în LM a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine de la 40 (88,9%) de cazuri la 39 (86,6%) de cazuri ($p>0,05$). Tratamentul tradițional în LB, suplimentat cu acid hialuronic, a redus semnificativ ridurile fine de la 36 (80,0%) de cazuri la 24 (53,3%) de cazuri ($p<0,01$).

Diferență statistic semnificativă s-a constatat și între loturile de studiu după tratament: 39 (86,6%) de cazuri în LM și 24 (53,3%) de cazuri în LB ($p<0,001$).

Rezultate similare s-au obținut și pentru ridurile grosiere. În LM frecvența acestora nu s-a modificat în funcție de tratament – 29 (64,4%) de cazuri, iar în LB s-au redus ne semnificativ de la 30 (66,7%) de cazuri până la tratament la 25 (55,6%) de cazuri după tratament ($p>0,05$).

Diferența între loturile de studiu după tratament, de asemenea, era ne semnificativă: 29 (64,4%) de cazuri în LM și 25 (55,6%) de cazuri în LB ($p>0,05$ (figura 4.1).

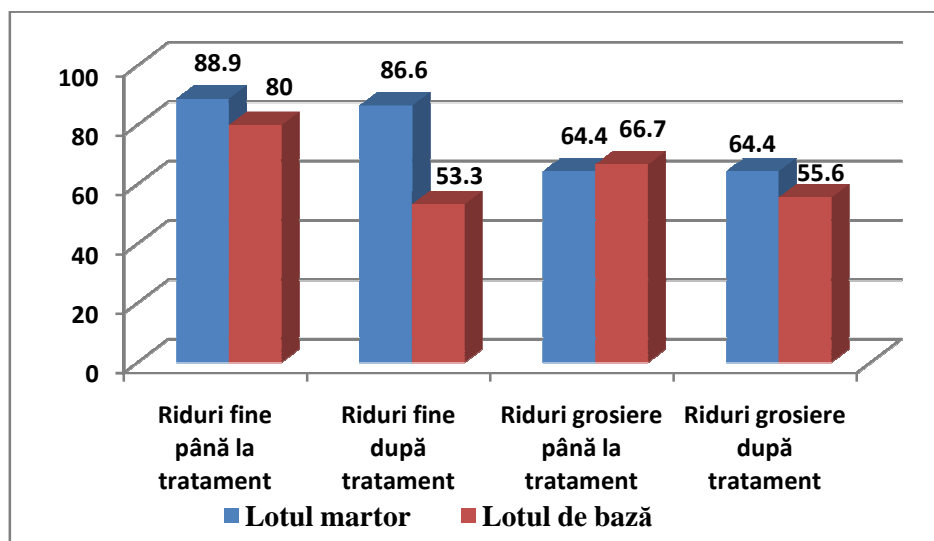


Figura 4.1. Dinamica evoluției ridurilor în funcție de tratament la femeile din loturile de studiu (%)

La femeile din LM nu s-au constatat modificări ale gravității ridurilor grosiere după tratament, iar în cazul ridurilor fine, doar la 1 (5,3%) femeie din 19, ridurile fine ușoare au dispărut.

După tratament, la femeile din LB ridurile fine ușoare au dispărut la toate 11 femei (100,0%) care prezentau astfel de riduri până la tratament. Din 22 (100,0%) de femei cu riduri fine moderate în 1 (4,5%) caz ridurile au dispărut și în 11 (50,0%) cazuri au devenit moderate, iar cele 3 cazuri de riduri fine severe au devenit moderate (figura 4.2).

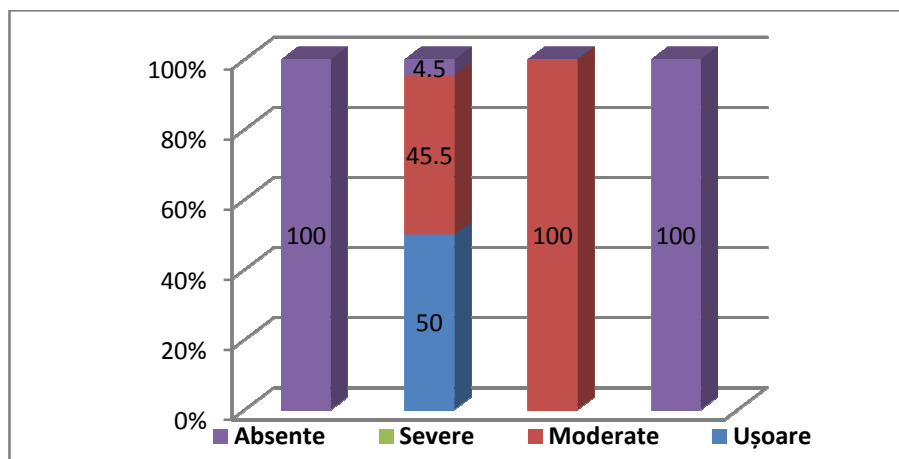


Figura 4.2. Eficiența tratamentului pacienților din LB în funcție de gravitatea ridurilor fine (%)

Ridurile grosiere ușoare la femeile din LB au dispărut la 5 (38,5%) femei și nu s-au modificat la 8 (61,5%) femei după tratamentul cu acid hialuronic. Din 15 (100,0%) femei cu riduri grosiere moderate în 4 (26,7%) cazuri ridurile au devenit ușoare și în 11 (73,3%) cazuri nu s-au modificat (figura 4.3).

Tratamentul pacienților cu modificări de vârstă ale dermei a contribuit la ameliorarea caracteristicilor clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată tactilă nu s-a modificat în LM (25 (55,6%)) și s-a redus statistic semnificativ de la 31 (68,9%) de cazuri până la tratament la 18 (40,0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,01$).

Laxitatea cutanată nu s-a modificat în LM (27 (60,0%)) și s-a redus de la 32 (71,1%) de cazuri până la tratament la 24 (53,3%) de cazuri după tratament în LB, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p > 0,05$).

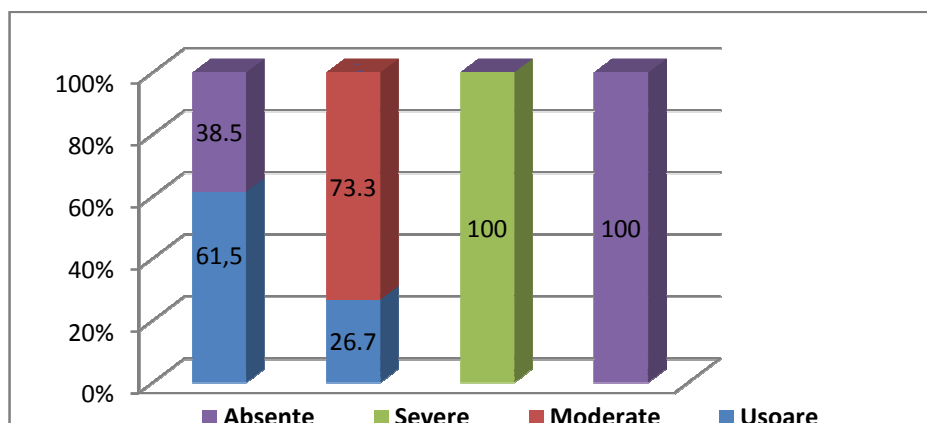


Figura 4.3. Eficiența tratamentului pacienților din LB în funcție de gravitatea ridurilor grosiere (%)

Tratamentul aplicat a redresat fenomenul de hidratare cutanată redusă la pacientele din loturile de studii: s-a micșorat numărul în LM de la 37 (82,2%) de cazuri până la tratament la 36 (80,0%) de cazuri după tratament ($p>0,05$) și în LB de la 34 (75,6%) de cazuri până la tratament la 10 (22,2%) cazuri după tratament ($p<0,001$).

Lentigo actinice nu s-au modificat în LM (24 (53,3%) de femei) și s-a redus statistic semnificativ de la 30 (66,7%) de cazuri până la tratament la 19 (42,2%) cazuri după tratament în LB ($p<0,05$).

Elasticitatea cutanată redusă nu s-au modificat în LM (28 (62,2%) de cazuri) și s-a redus de la 27 (60,0%) de cazuri până la tratament la 21 (46,7%) de cazuri după tratament în LB, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p>0,05$).

Luciul cutanat s-a redus de la 6 (13,3%) cazuri până la tratament la 4 (8,9%) cazuri după tratament în LM ($p>0,05$) și a crescut de la 4 (8,9%) cazuri până la tratament la 44 (97,8%) de cazuri după tratament în LB ($p<0,001$).

Descuamarea cutanată s-a redus de la 28 (62,2%) de cazuri până la tratament la 2 (4,4%) cazuri după tratament în LM ($p<0,001$) și de la 30 (66,7%) de cazuri până la tratament la 15 (33,3%) cazuri după tratament în lotul în LB ($p<0,01$).

Eritemul cutanat s-a micșorat de la 17 (37,8%) cazuri până la tratament la 2 (4,4%) cazuri după tratament în LM ($p<0,001$) și de la 12 (26,7%) cazuri până la tratament la 4 (8,9%) cazuri după tratament în lotul în LB ($p<0,01$).

Incidența hiperpigmentării pestrițe s-a micșorat de la 11 (24,4%) cazuri până la tratament la 5 (11,1%) cazuri după tratament în LM ($p<0,001$) și de la 14 (31,1%) cazuri până la tratament la 4 (8,9%) cazuri după tratament în lotul în LB ($p<0,01$).

După tratament s-au ameliorat teleangiectaziile la 3 (6,7%) femei din LM și la 30 (66,7%) de femei din LB ($p<0,001$), cheratoza actinică – la 2 (4,4%) femei din LM și la 24 (53,3%) de femei din LB ($p<0,001$) și pielea sensibilă – la 2 (4,4%) femei din LM și la 23 (51,1%) de femei din LB ($p<0,001$).

Tonusul muscular nu s-a modificat în LM (24 (53,3%) de cazuri) și s-a redus de la 25 (55,6%) de cazuri până la tratament la 20 (44,4%) de cazuri după tratament în LB, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p>0,05$).

După tratament, pruritul a dispărut, iar grosimea hipodermei la obraji nu s-a modificat în ambele grupe de studiu.

Eficiența tratamentelor aplicate în loturile de studiu în funcție de scalele de evaluare a severității ridurilor a constatat reduceri ne semnificative în LM. Valoarea medie a indicelui Scalei

Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a redus cu 1,15% (de la 3,51 puncte la 3,47 puncte; $p > 0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) – cu 1,19% (de la 2,56 puncte la 2,53 puncte; $p > 0,05$), iar valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) nu s-a modificat – 2,71 puncte ($p > 0,05$).

În LB s-au obținut reduceri semnificative a acestor indicatori: valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a micșorat cu 8,18% (de la 3,44 puncte la 3,18 puncte; $p < 0,01$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) – cu 7,14% (de la 2,40 puncte la 2,24 puncte; $p < 0,01$) și valoarea medie a Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) – cu 7,14% (de la 2,58 puncte la 2,40 puncte; $p < 0,05$).

Valoarea medie a Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii a diminuat de la 6,18 puncte până la tratament la 6,13 puncte după tratament în LM ($p > 0,05$) și de la 6,51 puncte până la tratament la 4,58 puncte după tratament în LB ($p < 0,001$).

Așadar, tratamentul tradițional a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine și a unor caracteristici clinice cutanate (hidratarea redusă, descumarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță), iar tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat semnificativ ridurile fine, unele caracteristici clinice cutanate (rugozitatea tactilă, lentigo actinice, luciul, descumarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță) și a micșorat ne semnificativ ridurile grosiere.

În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) și Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii la debutul studiului, după tratamentul aplicat, acești parametri se reduc ne semnificativ în LM și statistic autentic în LB.

Ameliorarea estetică, tolerabilitatea și satisfacția generală. Estimarea ameliorării estetice s-a realizat în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a eficienței tratamentului. Conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, în LM nu au fost cazuri de agravare și/sau ameliorare foarte semnificativă, ameliorarea absentă în 20 (44,4%) de cazuri, evidentă în 23 (51,1%) de cazuri și semnificativă în 2 (4,5%) cazuri. În LB nu au fost cazuri de agravare și/sau de absență a ameliorării, ameliorarea a fost evidentă în 16 (35,6%) cazuri, semnificativă în 23 (51,1%) de cazuri și foarte semnificativă în 6 (13,3%) cazuri ($p < 0,001$) (figura 4.4).

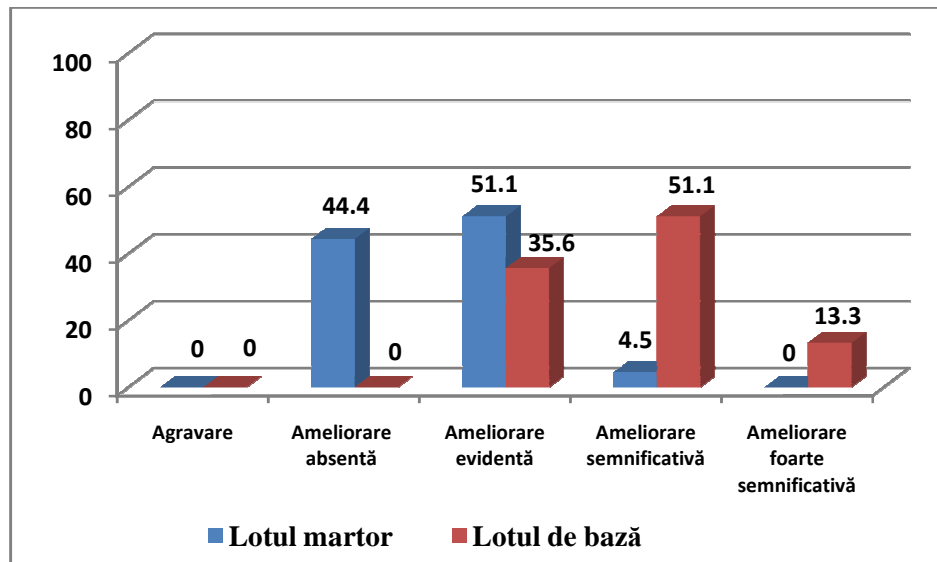


Figura 4.4. Ameliorarea estetică la femeile din loturile de studiu conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică (%)

Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice a constatat rezultate similare. În LM rezultat nesatisfăcător (0-25%) s-a constatat în 8 (17,8%) cazuri, rezultat ne semnificativ (26-50%) în 35 (77,8%) de cazuri, rezultat bun (51-75%) în 2 (4,4%) cazuri și rezultatul excelent (76-100%) absentă. În LB rezultat nesatisfăcător nu s-a raportat, rezultat ne semnificativ au raportat 6 (13,3%) femei, rezultat bun – 32 (71,1%) de femei și rezultatul excelent – 7 (15,6%) femei ($p < 0,001$) (figura 4.5).

Analiza reacțiilor sau fenomenelor adverse locale a constatat echimoze la 23 (51,1%) de paciente din LM și la 19 (42,2%) paciente din LB ($p > 0,05$), edeme la 11 (24,4%) paciente din LM și la 6 (13,3%) paciente din LB ($p > 0,05$), eritem la 23 (51,1%) de paciente din LM și la 21 (46,7%) de paciente din LB ($p > 0,05$), creșterea temperaturii locale la 2 (4,4%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), durere la 31 (68,9%) de paciente din LM și la 24 (53,3%) de paciente din LB ($p > 0,05$), decolorarea pielii la 1 (2,2%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), descumare cutanată la 3 (6,7%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), senzații de înțepături sau arsuri la 4 (8,9%) paciente din LM și la 1 (2,2%) pacientă din LB ($p > 0,05$), infecții la 1 (2,2%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$).

În LM comparativ cu LB s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală (14 (31,1%) și 3 (6,7%) respectiv; $p < 0,01$), prurit local (11 (24,4%) și 2 (4,4%), respectiv; $p < 0,05$), xeroză (9 (20,0%) și 1 (2,2%) respectiv; $p < 0,05$) și iritare cutanată (9 (20,0%) și 1 (2,2%) respectiv; $p < 0,05$).

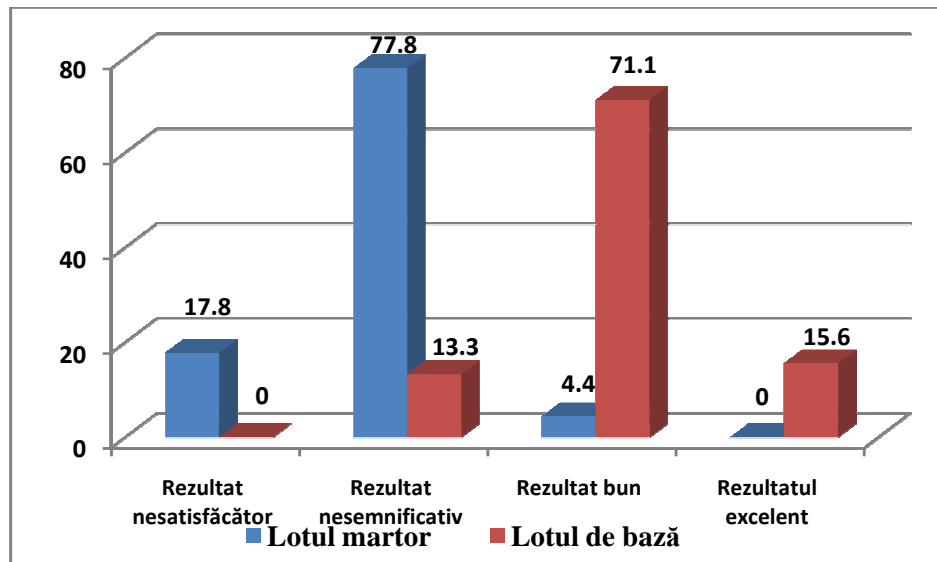


Figura 4.5. Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice a pielii la femeile din loturile de studiu (%)

În LB comparativ cu LM s-a depistat statistic semnificativ mai frecvent noduli (44- (97,8%) și 2 (4,4%) respectiv; $p < 0,001$).

Conform evaluării satisfacției generale, 13 (28,9%) femei din LM și 43 (95,6%) de femei din LB ($p < 0,001$) și-au expus dorința de a repeta tratamentul administrat, iar 7 (15,6%) femei din LM și 43 (95,6%) de femei din LB ($p < 0,001$) vor recomanda altor persoane tratamentul administrat.

Așadar, ameliorarea estetică a pielii la pacientele în vârstă de 25-60 de ani cu modificări de vârstă ale dermei, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este statistic semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic. În acest grup de femei mai frecvent sunt constatate ameliorare evidentă, semnificativă și foarte semnificativă conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică (respectiv 100% și 55,6%; $p < 0,001$), rezultat nesemnificativ, bun și excelent conform opiniei subiective a pacientelor (respectiv 100% și 82,2%; $p < 0,01$). În mare parte, frecvența reacțiilor sau fenomenelor adverse locale este similară în ambele loturi de studiu. Totuși, în LM s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală, prurit local, xeroză și iritare cutanată. Frecvența statistic semnificativă mai mare a nodulilor în LB este determinată, probabil, de injectarea preparatului de acid hialuronic în stratul dermic exterior și în JDE prin tehnica de papulă.

Grupul de vârstă 25-34 de ani. Tratamentul tradițional la pacientele din LM nu a modificat frecvența ridurilor fine (10 (66,7%) cazuri de riduri fine ușoare). Tratamentul tradițional în LB suplimentat cu acid hialuronic a redus semnificativ frecvența ridurilor fine

ușoare de la 7 (46,7%) cazuri la 0 (0%) cazuri ($p < 0,01$). Diferență statistic semnificativă s-a constatat și între loturile de studiu după tratament: 10 (66,7%) cazuri în LM și 0 (0%) cazuri în LB ($p < 0,001$).

Rezultate similare s-au obținut și pentru ridurile grosiere. În LM frecvența acestora nu s-a modificat – 2 (13,3%) cazuri (riduri ușoare), iar în LB s-a redus neesențiativ de la 3 (20,0%) cazuri la 2 (13,3%) cazuri (riduri ușoare) ($p > 0,05$). Diferența între loturile de studiu după tratament, de asemenea, a fost neesențiativă ($p > 0,05$) (figura 4.6).

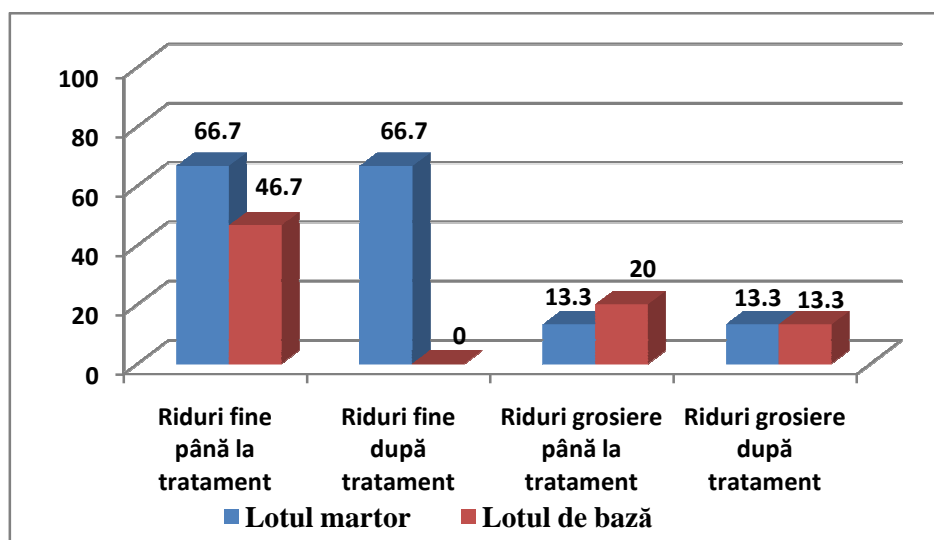


Figura 4.6. Dinamica ridurilor la pacientele din grupul de vârstă 25-34 de ani în funcție de tratament (%)

Tratamentul pacientelor cu modificări de vârstă ale dermei a contribuit la ameliorarea caracteristicilor clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată tactilă nu s-a modificat în LM (3 (20,0%) și s-a redus statistic semnificativ de la 3 (20,0%) cazuri până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,01$).

Laxitatea cutanată nu s-a modificat în LM (2-13,3%) și s-a redus de la 3 (20,0%) cazuri până la tratament la 2 (13,3%) cazuri după tratament în LB, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p > 0,05$).

Hidratarea cutanată redusă și lentigo actinice nu s-au micșorat în LM 8 (53,3%) și s-au redus statistic semnificativ de la 8 (53,3%) cazuri până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,01$).

Luciul cutanat s-a redus de la 3 (20,0%) cazuri până la tratament la 2 (13,3%) cazuri după tratament în LM ($p > 0,05$) și a crescut de la 3 (20,0%) cazuri până la tratament la 15 (100,0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,001$).

Descuamarea cutanată s-a redus de la 8 (53,3%) cazuri până la tratament la 1 (6,7%) caz după tratament în LM ($p < 0,01$) și de la 8 (53,3%) cazuri până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,001$).

Eritemul cutanat (forma ușoară) s-a redus de la 7 (46,7%) cazuri până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament în LM ($p < 0,01$) și de la 7 (46,7%) cazuri până la tratament la 3 (20,0%) cazuri după tratament în LB ($p > 0,05$).

Hiperpigmentarea pestriță (ușoară) s-a redus de la 4 (26,7%) cazuri până la tratament la 3 (20,0%) cazuri după tratament în LM ($p > 0,05$) și de la 4 (26,7%) cazuri până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,05$).

După tratament s-au ameliorat teleangiectaziile la 1 (6,7%) femeie din LM și la 9 (60,0%) femei din LB ($p < 0,01$), cheratoza actinică nu s-a modificat în LM (3-20,0%) și absentă în LB, incidența pacientelor cu pielea sensibilă nu s-a modificat în LM (4-26,7%) și s-a ameliorat la 4 (26,7%) femei din LB ($p < 0,05$).

Elasticitatea cutanată redusă și pruritul absentau, tonusul muscular se prezenta normal, iar grosimea hipodermei la obraji nu s-a modificat la femeile din ambele loturi de studiu.

Eficiența tratamentelor aplicate în loturile de studiu în funcție de scalele de evaluare a severității ridurilor a constatat reduceri nesemnificative în ambele loturi de studiu. În LM, valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a redus cu 5,0% (de la 1,47 puncte la 1,40 puncte; $p > 0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) - cu 5,0% (de la 1,47 puncte la 1,40 puncte; $p > 0,05$), iar valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier) nu s-a modificat -1,20 puncte ($p > 0,05$).

În LB, valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a micșorat cu 10,5% (de la 1,47 puncte la 1,33 puncte; $p > 0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) - cu 17,7% (de la 1,33 puncte la 1,13 puncte; $p > 0,05$) și valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier) - cu 13,0% (de la 1,13 puncte la 1,00 punct; $p > 0,05$).

Valoarea medie a Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii nu s-a modificat (1,67 puncte) în LM și s-a redus semnificativ de la 1,60 puncte până la tratament la 0,33 puncte după tratament în LB ($p < 0,001$).

Așadar, tratamentul tradițional la pacientele cu modificări cutanate cronologice cu vârstă de 25-34 de ani nu au influențat frecvența ridurilor fine și a ridurilor grosiere, a ameliorat semnificativ procesul de descuamare cutanată și eritemul cutanat, iar tratamentul tradițional,

suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat semnificativ ridurilor fine, a ameliorat semnificativ unele caracteristici clinice cutanate (hidratarea, luciul, descumarea, hiperpigmentarea pestriță, teleangiectaziile, pielea sensibilă) și a micșorat ne semnificativ ridurile grosiere.

În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier), după tratamentul aplicat acești parametri se reduc ne semnificativ în ambele loturi de studiu. Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii nu s-a modificat în LM și s-a redus semnificativ în LB.

Estimarea ameliorării estetice conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică nu a constatat în LM cazuri de agravare și/sau ameliorare semnificativă sau ameliorare foarte semnificativă, absența ameliorării a fost relevată în 11 (73,3%) cazuri și ameliorarea evidentă - în 4 (26,7%) cazuri. În LB nu au fost cazuri de agravare și/sau de absență a ameliorării, ameliorarea a fost evidentă în 3 (20,0%) cazuri, semnificativă în 9 (60,0%) cazuri și foarte semnificativă în 3 (20,0%) cazuri ($p < 0,001$) (figura 4.7).

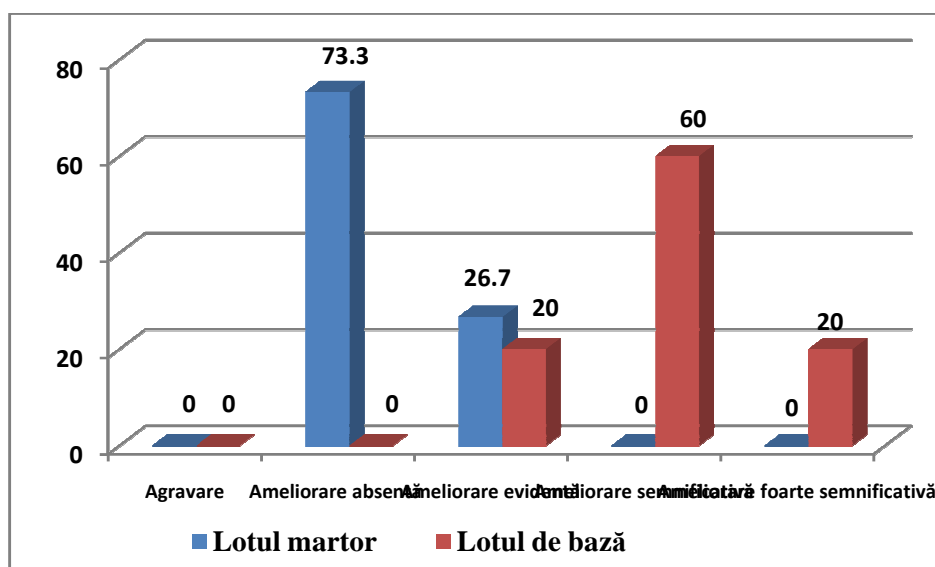


Figura 4.7. Ameliorarea estetică la pacientele din grupul de vârstă 25-34 de ani conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică (%)

Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice a constatat rezultate similare. În LM rezultat nesatisfăcător s-a constatat în 6 (40,0%) cazuri și rezultat ne semnificativ în 9 (60,0%) cazuri, rezultat bun și rezultat excelent nu s-au determinat. În LB rezultat nesatisfăcător și rezultat ne semnificativ nu s-au raportat, rezultat bun a fost relevat la 11 (73,3%) femei și rezultat excelent - la 4 (26,7%) femei ($p < 0,001$) (figura 4.8).

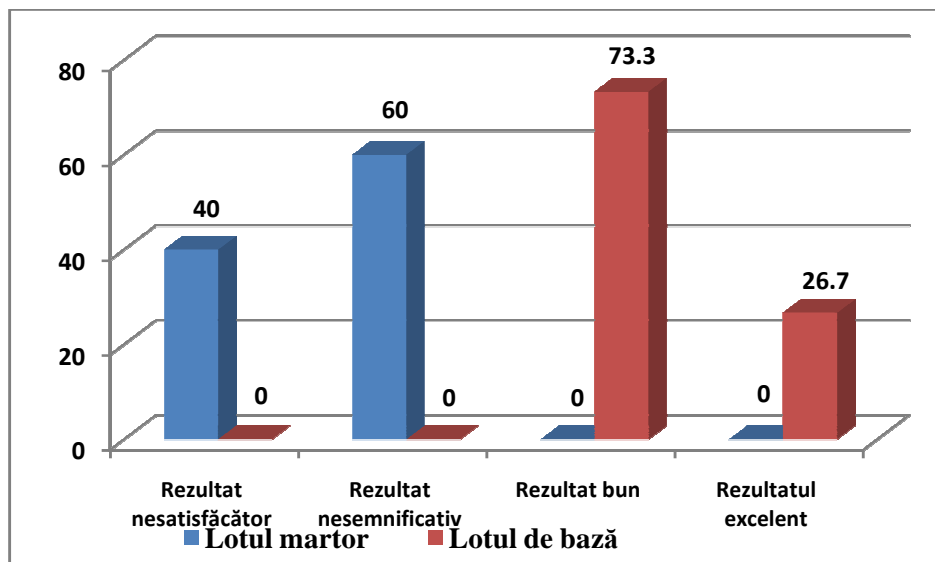


Figura 4.8. Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice la paciențele din grupul de vârstă 25-34 de ani în funcție de tratament (%)

Analiza reacțiilor sau fenomenelor adverse locale a constatat echimoze la 6 (40,0%) paciențe din LM și la 9 (60,0%) paciențe din LB ($p > 0,05$), edeme la 2 (13,3%) paciențe din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB ($p > 0,05$), eritem la 6 (40,0%) paciențe din LM și la 11 (73,3%) paciențe din LB ($p > 0,05$), sensibilitate locală la 3 (20,0%) paciențe din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB ($p > 0,05$), prurit la 3 (20,0%) paciențe din LM și la 0 (0%) paciențe din LB ($p > 0,05$), durere la 7 (46,7%) paciențe din LM și la 5 (33,3%) paciențe din LB ($p > 0,05$), xeroză la 3 (20,0%) paciențe din LM și la 0 (0%) paciențe din LB ($p > 0,05$), iritare cutanată la 3 (20,0%) paciențe din LM și la 0 (0%) paciențe din LB ($p > 0,05$).

În LB, comparativ cu LM, s-a constatat statistic semnificativ mai frecvent noduli (15 (100,0%) și 0 (0%), respectiv; $p < 0,001$).

Hipertermia locală, decolarea pielii, descuamarea cutanată, senzații de înțepături sau arsuri și infecții nu s-au constatat în loturile de studiu.

Evaluarea satisfacției generale a constatat doleanța de repetare a tratamentului administrat la 5 (33,3%) femeile din LM și la 15 (100,0%) femeile din LB ($p < 0,001$), dorința de a recomanda altor persoane tratamentul administrat la 3 (20,0%) femeile din LM și la 15 (100,0%) femeile din LB ($p < 0,001$).

Așadar, ameliorarea estetică a pielii la paciențele în vârstă de 25-34 de ani cu modificări de vârstă ale dermei, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic. În acest grup de femei mai frecvent sunt constatate ameliorare evidentă, semnificativă și foarte semnificativă conform Scalei Globale de Ameliorare

Estetică, rezultat bun și rezultat excelent conform opiniei subiective a pacientelor. Frecvența reacțiilor sau evenimentele adverse locale este similară în ambele loturi de studiu cu excepția nodulilor, constatați statistic semnificativ mai frecvent în LB și determinată, probabil, de injectarea preparatului de acid hialuronic în stratul dermic exterior și în JDE prin tehnica de papulă.

Grupul de vârstă 35-50 de ani. Tratamentul tradițional în LM a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine de la 15 (100,0%) cazuri la 14 (93,3%) cazuri ($p > 0,05$). Tratamentul tradițional în LB, suplimentat cu acid hialuronic, a redus semnificativ ridurile fine de la 14 (93,3%) cazuri la 9 (60,0%) cazuri ($p < 0,05$). În LM frecvența ridurilor grosiere nu s-a modificat - 13 (86,7%) cazuri, iar în LB s-au redus ne semnificativ de la 12 (80,0%) cazuri la 8 (53,3%) cazuri ($p > 0,05$). Diferența între loturile de studiu după tratament era semnificativă: 13 (86,7%) cazuri în LM și 8 (53,3%) cazuri în LB ($p < 0,05$) (figura 4.9).

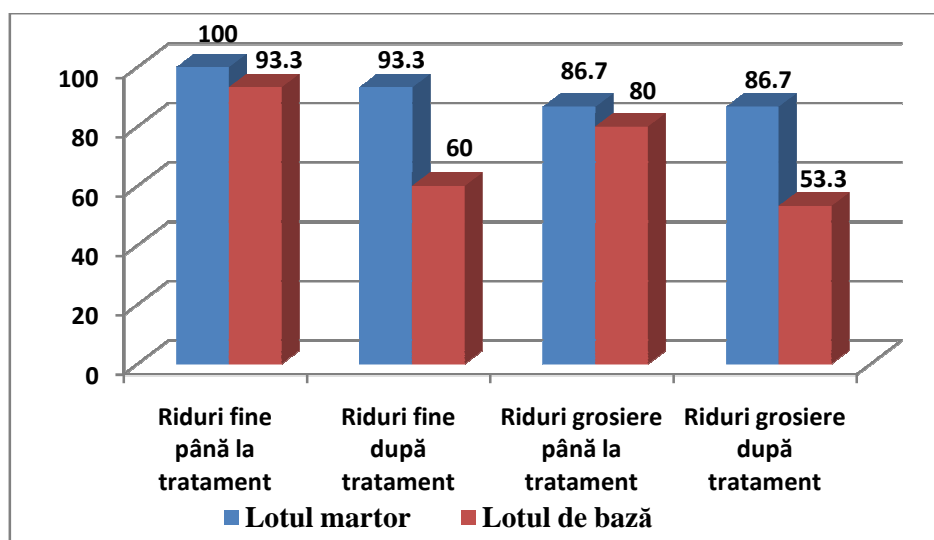


Figura 4.9. Dinamica frecvenței ridurilor la pacientele din grupul de Vârstă 35-50 de ani în funcție de tratament (%)

La femeile din LM nu s-au constatat modificări a gravității ridurilor grosiere după tratament, iar în cazul ridurilor fine doar la 1 (6,7%) din 8 (53,3%) femei ridurile ușoare au dispărut.

După tratament, la femeile din LB ridurile fine moderate au dispărut, riduri fine ușoare s-au constatat în 9 (60,0%) cazuri și lipsa ridurilor fine în 6 (40,0%) cazuri. Riduri grosiere ușoare prezentau 4 (26,7%) femei, riduri grosiere moderate – 4 (26,7%) femei și lipsa ridurilor grosiere – 7 (46,7%) femei.

Tratamentul pacientelor în vârstă de 35-50 de ani cu modificări de vârstă ale dermei a contribuit la ameliorarea caracteristicilor clinice ale pielii. Rugozitatea cutanată tactilă nu s-a

modificat în LM și s-a redus statistic semnificativ de la 13 (86,7%) cazuri până la tratament la 3 (20,0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,001$).

Laxitatea cutanată nu s-a modificat în LM și s-a redus cu certitudine statistică de la 14 (93,3%) cazuri până la tratament la 7 (46,7%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,01$).

Incidența hidratării cutanate reduse s-a micșorat în LM de la 14 (93,3%) cazuri până la tratament la 13 (86,7%) cazuri după tratament ($p > 0,05$) și în LB de la 11 (73,3%) cazuri până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament ($p < 0,001$).

Lentigo actinice nu s-au modificat în LM (5-33,3% de femei) și s-au redus statistic ne semnificativ de la 7 (46,7%) cazuri până la tratament la 5 (33,3%) cazuri după tratament în LB ($p > 0,05$).

Elasticitatea cutanată redusă nu s-au modificat în LM (13-86,7%) și s-a redus de la 12 (80,0%) cazuri până la tratament la 8 (53,3%) cazuri după tratament în LB, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p > 0,05$).

Luciul cutanat s-a redus de la 3 (20,0%) cazuri până la tratament la 2 (13,3%) cazuri după tratament în LM ($p > 0,05$) și a crescut de la 1 (6,7%) caz până la tratament la 15 (100,0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,001$).

Descumamarea cutanată s-a redus de la 9 (60,0%) cazuri până la tratament la 1 (6,7%) caz după tratament în LM ($p < 0,01$) și de la 10 (66,7%) cazuri până la tratament la 3 (20,0%) cazuri după tratament în LB ($p < 0,01$).

Eritemul cutanat s-a redus de la 6 (40,0%) cazuri până la tratament la 2 (13,3%) cazuri după tratament în LM și de la 1 (6,7%) caz până la tratament la 0 (0%) cazuri după tratament în LB, însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică ($p > 0,05$).

Hiperpigmentarea pestriță s-a redus de la 3 (33,3%) cazuri până la tratament la 2 (13,3%) cazuri după tratament în LM ($p > 0,05$) și de la 9 (60,0%) cazuri până la tratament la 4 (26,7%) cazuri după tratament în LB ($p > 0,05$).

După tratament s-au ameliorat teleangiectaziile la 2 (13,3%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB ($p > 0,05$), cheratoza actinică – la 2 (13,3%) femei din LM și la 6 (40,0%) femei din LB ($p > 0,05$) și pielea sensibilă – la 2 (13,3%) femei din LM și la 7 (46,7%) femei din LB ($p > 0,05$).

Tonusul muscular redus nu s-a modificat în LM (9-60,0% cazuri) și a diminuat de la 10 (66,7%) cazuri până la tratament la 5 (33,3%) cazuri după tratament în LB, însă această micșorare nu a atins certitudine statistică ($p > 0,05$).

După tratament, pruritul a dispărut, grosimea hipodermei la obraji nu s-a modificat la toate femeile din ambele grupe de studiu.

Eficiența tratamentelor aplicate în loturile de studiu în funcție de scalele de evaluare a severității ridurilor a constatat reduceri ne semnificative în LM. Valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a redus cu 1,63% (de la 3,73 puncte la 3,67 puncte; $p > 0,05$) și nu s-au modificat valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (2,40 puncte) și valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (2,33 puncte).

În LB s-au obținut reduceri semnificative a acestor indicatori: valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a micșorat cu 14,1% (de la 3,80 puncte la 3,33 puncte; $p < 0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) – cu 12,7% (de la 2,40 puncte la 2,13 puncte; $p < 0,05$) și valoarea medie a Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) – cu 12,7% (de la 2,33 puncte la 2,07 puncte; $p > 0,05$).

Valoarea medie a Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii a diminuat de la 6,87 puncte până la tratament la 6,67 puncte după tratament în LM ($p > 0,05$) și de la 7,20 puncte până la tratament la 3,93 puncte după tratament în LB ($p < 0,001$).

Așadar, tratamentul tradițional la pacientele în vârstă de 35-50 de ani a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine și a descuamării cutanate, iar tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat semnificativ ridurile fine, unele caracteristici clinice cutanate (rugoșitatea tactilă, laxitatea, hidratarea, luciul, descuamarea) și a micșorat ne semnificativ ridurile grosiere.

În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) și Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii la debutul studiului, după tratamentul aplicat, acești parametri se reduc ne semnificativ în LM și statistic autentic în LB.

Estimarea ameliorării estetice în LM, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică, nu a constatat cazuri de agravare și/sau ameliorare foarte semnificativă, ameliorarea absentă în 5 (33,3%) cazuri, era evidentă în 8 (53,3%) cazuri și semnificativă în 2 (13,3%) cazuri. În LB nu au fost cazuri de agravare și/sau de absență a ameliorării, ameliorarea era evidentă în 2 (13,3%) cazuri, semnificativă în 10 (66,7%) cazuri și foarte semnificativă în 3 (20,0%) cazuri ($p < 0,01$) (figura 4.10).

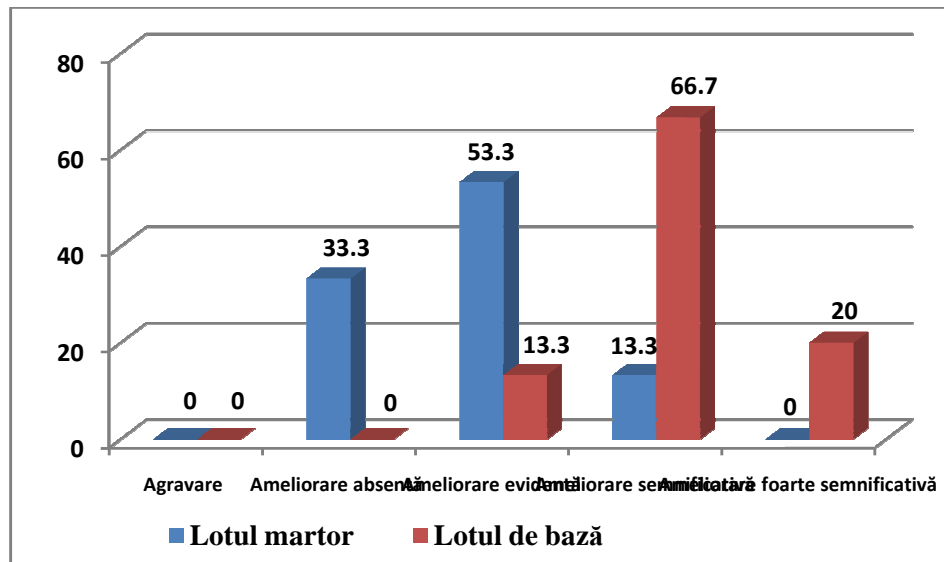


Figura 4.10. Ameliorarea estetică la femeile din grupul de vârstă 35-50 de ani conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică (%)

Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice a constatat rezultate similare. În LM rezultat nesatisfăcător (0-25%) s-a constatat în 1 (6,7%) caz, rezultat ne semnificativ (26-50%) – în 12 (80,0%) cazuri, rezultat bun (51-75%) – în 2 (13,3%) cazuri, iar rezultatul excelent (76-100%) absentă. În LB rezultat nesatisfăcător și rezultat ne semnificativ nu s-au raportat, rezultat bun au raportat 12 (80,0%) femei și rezultat excelent – 3 (20,0%) femei ($p < 0,001$) (figura 4.11).

Analiza reacțiilor sau evenimentelor adverse locale a constatat echimoze la 8 (53,3%) paciente din LM și la 7 (46,7%) paciente din LB ($p > 0,05$), edeme la 4 (26,7%) paciente din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB ($p > 0,05$), eritem la 9 (60,0%) paciente din LM și la 4 (26,7%) paciente din LB ($p > 0,05$), sensibilitate locală la 4 (16,7%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), prurit local la 1 (6,7%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), durere la 11 (73,3%) paciente din LM și la 7 (46,7%) paciente din LB ($p > 0,05$), xeroză la 2 (13,3%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), senzații de înțepături sau arsuri la 1 (6,7%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), iritare cutanată la 2 (13,3%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), infecții la 1 (2,2%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$).

În LB, comparativ cu LM, s-a depistat statistic semnificativ mai frecvent noduli (14-93,3% și 0-0%, respectiv; $p < 0,001$).

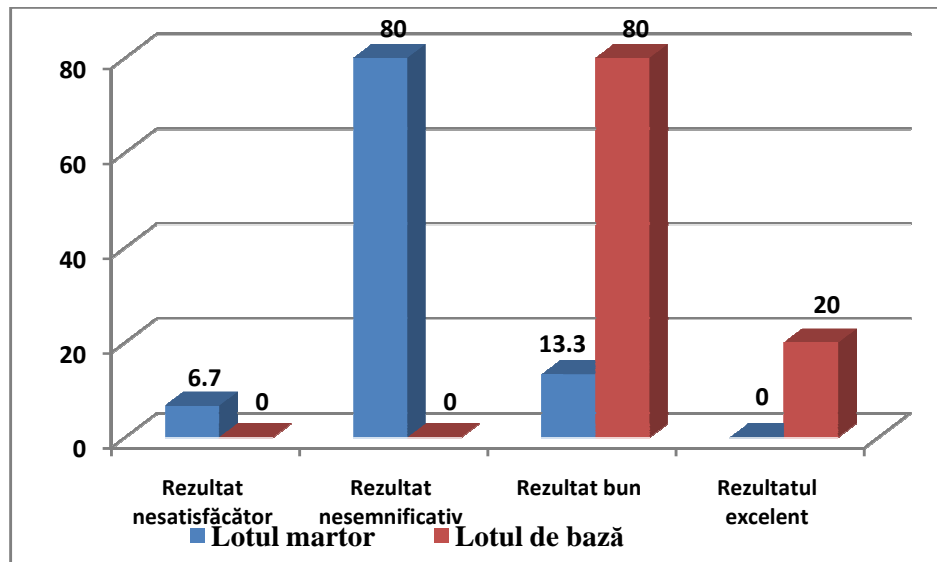


Figura 4.11. Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice la femeile din grupul de vârstă 35-50 de ani (%)

Creșterea temperaturii locale, decolorarea pielii, descumamarea cutanată și infecțiile absentau la toate femeile din ambele loturi de studiu.

Conform evaluării satisfacției generale, 5 (33,3%) femei din LM și 15 (100,0%) de femei din LB ($p < 0,001$) și-au expus dorința de a repeta tratamentul administrat, iar 3 (20,0%) femei din LM și 15 (100,0%) femei din LB ($p < 0,001$) vor recomanda altor persoane tratamentul administrat.

Așadar, ameliorarea estetică a pielii la pacientele în vârstă de 35-50 de ani cu modificări de vârstă ale dermei, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic. În acest grup de femei mai frecvent sunt constatate ameliorare evidentă, semnificativă și foarte semnificativă conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, rezultat bun și rezultat excelent conform opiniei subiective a pacientelor. Frecvența reacțiilor sau evenimentele adverse locale este similară în ambele loturi de studiu cu excepția nodulilor, constatați statistic semnificativ mai frecvent în LB.

Grupul de vârstă 51-60 de ani. Frecvența ridurilor în acest grup de vârstă nu s-a modificat după tratament: toate pacientele din ambele loturi prezentau riduri fine și riduri grosiere până și după tratament.

Tratamentul tradițional în LM nu a contribuit nici la modificarea gravității ridurilor fine (ușoare 1 (6,7%), moderate 13 (86,6%) și severe 1 (6,7%)) și ridurilor grosiere (ușoare 3 (20,0%), moderate 10 (66,6%), severe 1 (6,7%) și absente 1 (6,7%)). La femeile din LB, din 12

cazuri de riduri fine moderate 2 (16,7%) cazuri s-au redus la ușoare și 10 (83,3%) cazuri au rămas moderate. Toate 3 cazuri de riduri fine severe s-au ameliorat în moderate (figura 4.12).

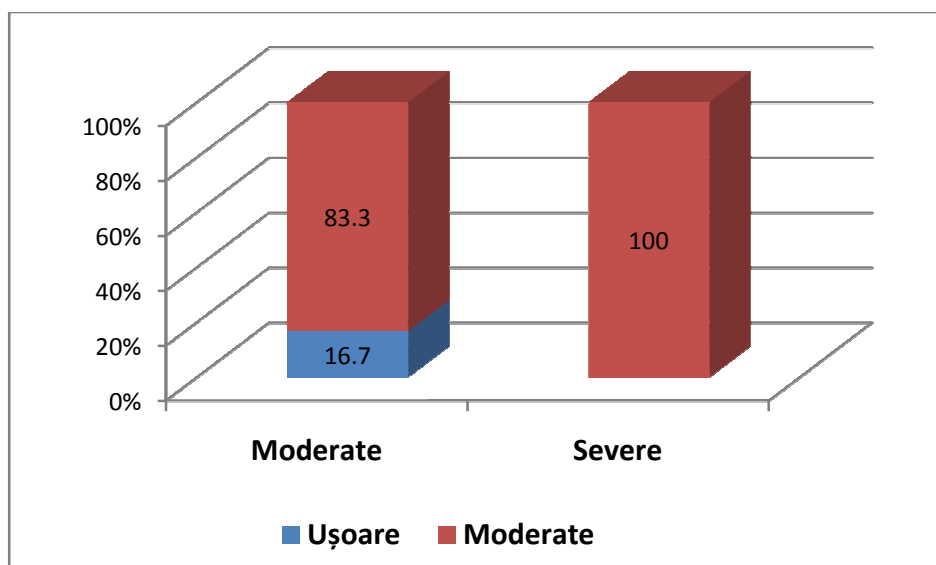


Figura 4.12. Eficiența tratamentului la femeile din LB cu vârstă de 51-60 de ani în funcție de gravitatea ridurilor fine (%)

Ridurile grosiere ușoare și severe nu s-au modificat după tratament, iar din 9 cazuri de riduri grosiere moderate 2 (22,2%) cazuri au devenit ușoare și 7 (77,8%) cazuri au rămas moderate (figura 4.13).

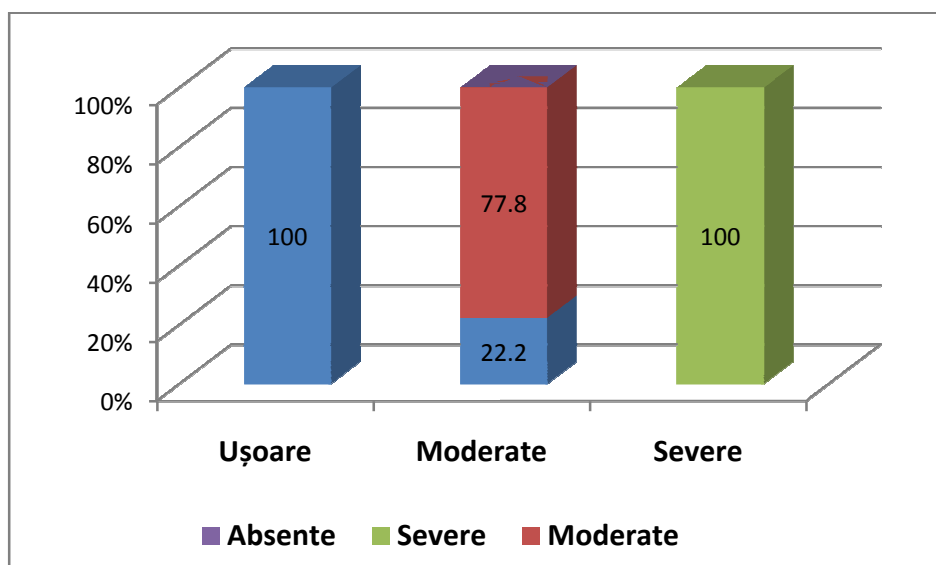


Figura 4.13. Eficiența tratamentului la femeile din LB în vârstă de 51-60 de ani în funcție de gravitatea ridurilor grosiere (%)

Tratamentul pacientelor din grupul de vârstă 51-60 de ani cu modificări de vârstă ale dermei a contribuit la ameliorarea nesemnificativă a caracteristicilor clinice ale pielii. Frecvența

rugozității cutanate tactile nu s-a modificat în LM și în LB. Gravitatea rugozității cutanate tactile, de asemenea, nu s-a modificat în LM, însă rugozitatea cutanată tactilă ușoară s-a majorat de la 8-53,3% cazuri la 10-66,7% cazuri din contul rugozității cutanate tactile moderate. Laxitatea cutanată, hidratarea cutanată redusă, luciul cutanat, descuamarea cutanată, eritemul cutanat, tonusul muscular și grosimea hipodermei la obraji nu s-au modificat nici în LM și nici în LB, atât în funcție de frecvență, cât și în funcție de gravitate.

Lentigo actinice nu s-au modificat în LM, iar în LB din 13-86,7% cazuri de lentigo actinice ușoare în 1-6,7% caz au dispărut ($p > 0,05$).

În LM, din 3-20,0% cazuri cu elasticitate cutanată redusă moderată 1 (6,7%) caz a devenit ușor, iar în LB, din 13-86,7% cazuri cu elasticitate cutanată redusă ușoară 3 (20,0%) cazuri au dispărut ($p > 0,05$).

După tratament teleangiectaziile și cheratoza actinică nu s-au modificat nici la o femeie din LM și s-au ameliorat la 14 (93,3%) femei din LB ($p < 0,001$), pielea sensibilă, de asemenea, nu s-a modificat nici la o femeie din LM și s-a ameliorat la 12 (80,0%) femei din LB ($p < 0,001$).

Studiul eficienței tratamentelor aplicate în loturile de studiu nu a constatat modificări în LM în funcție de scalele de evaluare a severității ridurilor: valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick (5,33 puncte), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) - (3,80 puncte) și valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier) - (4,60 puncte) erau similare până și după tratament.

În LB s-au obținut unele reduceri ne semnificative: valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a micșorat cu 4,11% (de la 5,07 puncte la 4,87 puncte; $p > 0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) nu s-a modificat (3,47 puncte) și valoarea medie a Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) s-a redus cu 3,39% (de la 4,27 puncte la 4,13 puncte; $p > 0,05$).

Valoarea medie a Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii s-a majorat ne semnificativ în LM ($p > 0,05$) și s-a redus statistic autentic de la 10,73 puncte până la tratament la 9,47 puncte după tratament în LB ($p < 0,01$).

Așadar, tratamentul femeilor din grupul de vârstă 51-60 de ani din ambele grupuri de studiu a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine, a elasticității cutanate și nu a modificat frecvența ridurilor grosiere. Tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat ne semnificativ în LB frecvența rugozității cutanate tactile moderate, lentigo actinice, teleangiectaziile, cheratoza actinică și pielea sensibilă.

Laxitatea cutanată, hidratarea cutanată redusă, luciul cutanat, descuamarea cutanată, eritemul cutanat, tonusul muscular și grosimea hipodermei la obraji nu s-au modificat nici în LM și nici în LB, atât în funcție de frecvență, cât și în funcție de gravitate.

În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) la debutul studiului, după tratamentul aplicat acești parametri nu se modifică în LM și se reduc ne semnificativ statistic în LB, cu excepția valorii medii a Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), care nu s-a modificat. Scorul Clinic Global al Foto-îmbătrânirii s-a majorat ne semnificativ în LM și s-a redus statistic autentic în LB.

Estimarea ameliorării estetice, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică, nu a constatat în LM cazuri de agravare și/sau ameliorare semnificativă sau foarte semnificativă, ameliorarea absentă în 4 (26,7%) cazuri și era evidentă în 11 (73,3%) cazuri. În LB nu au fost cazuri de agravare și/sau de absență a ameliorării și/sau de ameliorare foarte semnificativă, ameliorarea era evidentă în 11 (73,3%) cazuri și semnificativă în 4 (26,7%) cazuri ($p < 0,05$) (figura 4.14).

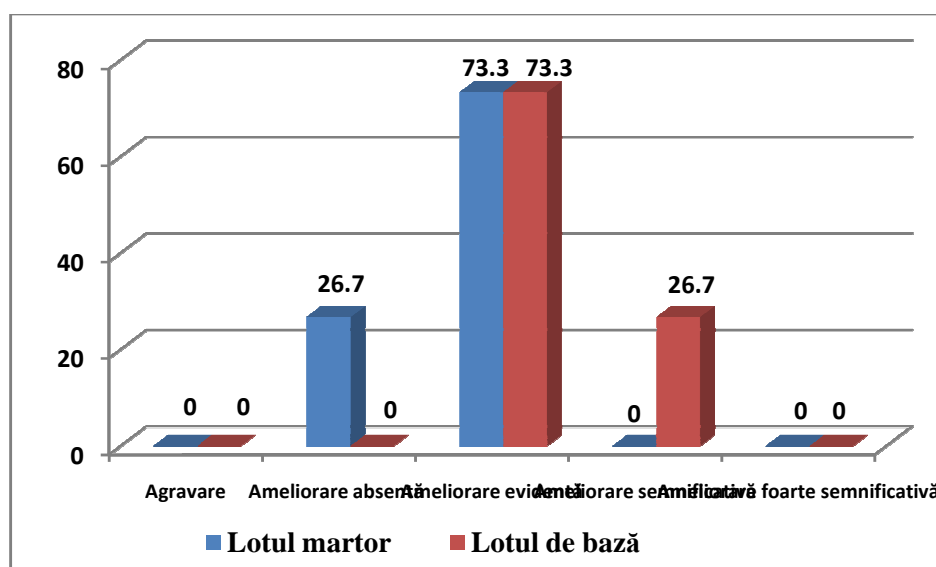


Figura 4.14. Ameliorarea estetică la femeile din grupul de vârstă 51-60 de ani conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică (%)

Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice a constatat rezultate similare. În LM rezultat nesatisfăcător s-a constatat în 1 (6,7%) caz și rezultat ne semnificativ în 14 (93,3%) cazuri, rezultat bun și rezultat excelent nu au fost raportate. În LB rezultat nesatisfăcător și rezultat

excelent nu s-au determinat, rezultat nesemnificativ au prezentat 6 (40,0%) femei și rezultat bun – 9 (60,0%) femei ($p < 0,001$) (figura 4.15).

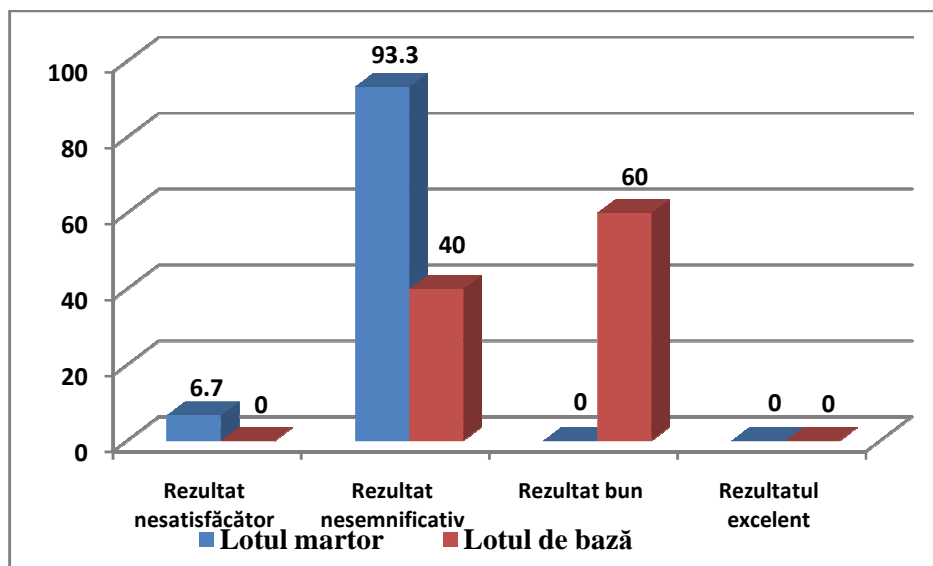


Figura 4.15. Evaluarea subiectivă a ameliorării estetice la femeile din grupul de vârstă 51-60 de ani(%)

Analiza reacțiilor sau fenomenelor adverse locale a constatat echimoze la 9 (60,0%) paciente din LM și la 3 (20,0%) paciente din LB ($p > 0,05$), edeme la 5 (33,3%) paciente din LM și la 4 (26,7%) paciente din LB ($p > 0,05$), eritem la 8 (53,3%) paciente din LM și la 6 (46,7%) paciente din LB ($p > 0,05$), creșterea temperaturii locale la 2 (13,3%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), sensibilitate locală la 7 (46,7%) paciente din LM și la 2 (13,3%) paciente din LB ($p > 0,05$), prurit local la 7 (46,7%) paciente din LM și la 2 (13,3%) paciente din LB ($p > 0,05$), durere la 13 (86,7%) paciente din LM și la 12 (80,0%) paciente din LB ($p > 0,05$), decolorarea pielii la 1 (6,7%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), descumare cutanată la 3 (20,0%) paciente din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$), xeroză la 4 (26,7%) paciente din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB ($p > 0,05$), senzații de înțepături sau arsuri la 3 (20,0%) paciente din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB ($p > 0,05$), iritare cutanată la 4 (26,7%) paciente din LM și la 1 (6,7%) pacientă din LB ($p > 0,05$), infecții la 1 (6,7%) pacientă din LM și la 0 (0%) paciente din LB ($p > 0,05$).

În LB, comparativ cu LM, s-a depistat statistic semnificativ mai frecvent noduli (15(100,0%) și 2 (13,3%) respectiv; $p < 0,001$).

Conform evaluării satisfacției generale, 3 (20,0%) femei din LM și 13 (86,7%) femei din LB ($p < 0,01$) și-au expus dorința de a repeta tratamentul administrat, iar 1 (6,7%) femeie din LM și 13 (86,7%) femei din LB ($p < 0,001$) vor recomanda altor persoane tratamentul administrat.

Așadar, ameliorarea estetică a pielii la pacientele în vârstă de 51-60 de ani cu modificări de vârstă ale dermei, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic. La femeile din acest lot mai frecvent s-a constatat ameliorare evidentă și semnificativă conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, rezultat ne semnificativ și bun conform opiniei subiective a pacientelor. Frecvența reacțiilor sau fenomenelor locale adverse este similară în ambele loturi de studiu cu excepția nodulilor, constatați statistic semnificativ mai frecvent în LB.

4.2. Acțiunea tratamentului asupra markerilor biochimici la femeile cu îmbătrânirea pielii în funcție de vârstă

Dinamica valorilor medii a parametrilor POL, enzimelor protecției antioxidante, enzimelor lizozomale și markerilor matricei extracelulare proteice în LM și LB până și după tratamentul administrat este prezentată în tabelele 4.1-4.3.

Studiul efectuat demonstrează că femeile din LB supuse tratamentului complex cu includerea acidului hialuronic nu au prezentat modificări statistic relevante ale nivelului de HPL timpurii, intermediari și tardivi hidrofobi *versus* lotul martor.

Totuși, se constată o tendință de creștere ne semnificativă a nivelului tuturor HPL hidrofobi și hidrofili după administrarea tratamentului atât în LM cât și în LB. Excepție constituie HPL intermediari hidrofili nivelul cărora a crescut veridic după administrarea tratamentului complex în LB ($p < 0,05$).

Evaluările biochimice din serul sanguin a pacientelor din LM după administrarea tratamentului tradițional nu a constatat devieri semnificative a parametrilor POL cu excepția creșterii nivelului DAM cu 14% ($p < 0,05$) în lotul de vârstă 51-60 ani și o tendință de reducere a nivelului DAM în loturile de vârstă 35-50 ani și 25-34 ani respectiv. Nivelul DAM – produsul final al POL apreciat în LB după administrarea tratamentului a prezentat evoluție similară cu nivelul DAM în lotul martor – creșterea nivelului DAM cu 17% ($p < 0,05$) în lotul de vârstă 51-60 ani și o tendință de reducere a nivelului DAM în loturile pacientelor cu vârsta de 35-50 ani și 25-34 ani. Tendința de reducere neconcludentă a nivelului DAM după administrarea tratamentului în ambele loturi de studiu poate fi interpretată ca o manifestare pozitivă orientată spre diminuarea efectelor toxice ale dialdehidei malonice asupra țesuturilor. Efectele biologice ale produșilor POL sunt determinate de echilibrul dintre producerea acestora și viteza lor de neutralizare de către sistemul antioxidant [192].

Tabelul 4.1. Valoarea markerilor POL până și după tratament

Parametrul	Tratament	Grupul de vârstă			
		25-60 de ani	25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani
Parametrii POL - LM					
HPL timpurii, (f.hexan.), un/mL	Până	20,85±0,2	20,63±0,3	20,12±0,5	21,71±0,3
	După	21,27±0,1	21,17±0,2	21,14±0,3	21,49±0,2
HPL intermediari (f. hexan.), un/mL	Până	4,98±0,1	4,69±0,1	4,94±0,2	5,30±0,2
	După	5,14±0,1	4,93±0,08	5,03±0,1	5,46±0,4
HPL tardivi (f. hexan.), un/mL	Până	0,62±0,03	0,56±0,05	0,60±0,04	0,71±0,05
	După	0,62±0,02	0,62±0,03	0,57±0,04	0,68±0,04
HPL timpurii (f. izoprop.), un/mL	Până	11,95±0,2	12,50±0,3	11,80±0,3	11,90±0,2
	După	12,15±0,2	12,65±0,3	11,69±0,3	12,11±0,2
HPL intermediari (f. izoprop.),un/mL	Până	2,82±0,1	2,78±0,2	2,73±0,2	2,95±0,2
	După	3,01±0,1	2,70±0,2	3,15±0,2	3,19±0,2
HPL tardivi (f. izoprop.), un/mL	Până	1,11±0,1	1,03±0,2	1,08±0,3	1,20±0,2
	După	1,10±0,1	0,77±0,1	1,31±0,2	1,22±0,2
DAM (nmol/L)	Până	11,82±0,9	7,05±1,2	12,47±1,4	15,95±1,1
	După	11,88±1,0	6,10±1,2	11,43±1,7	18,12±0,7*
Parametrii POL - LB					
HPL timpurii, (f.hexan), un/mL	Până	21,23±0,2	21,06±0,3	20,95±0,5	21,68±0,4
	După	21,43±0,1	21,36±0,2	21,36±0,3	21,57±0,3
HPL intermediari (f.hexan), un/mL	Până	4,89±0,1	4,41±0,2	4,95±0,2	5,31±0,2
	După	5,15±0,1*	4,94±0,1*	5,06±0,1	5,44±0,4
HPL tardivi (f. hexan), un/mL	Până	0,64±0,05	0,57±0,05	0,61±0,05	0,75±0,14
	După	0,69±0,1	0,50±0,04	0,59±0,04	1,00±0,4
HPL timpurii (f.izoprop) un /mL	Până	12,30±0,1	12,51±0,3	12,04±0,2	12,35±0,3
	După	12,15±0,2	12,66±0,3	11,52±0,3	12,28±0,2
HPL intermediari (f.izoprop)un/mL	Până	3,06±0,1	3,03±0,2	3,15±0,3	3,00±0,2
	După	3,01±0,1	2,70±0,1	3,09±0,3	3,23±0,2
HPL tardivi (f. izoprop) un /mL	Până	1,10±0,1	1,03±0,2	1,29±0,3	1,00±0,2
	După	1,10±0,1	0,77±0,1	1,33±0,2	1,19±0,2
DAM (nmol/L)	Până	11,72±0,9	5,77±0,3	13,48±1,6	15,90±1,2
	După	12,31±1,0	5,26±0,3	13,00±1,7	18,68±0,6*

Notă: -*p<0,05, diferențe statistic semnificative în grupuri de vârstă până și după tratament

Rezultatele de evaluare a indicilor protecției antioxidante în loturile de femei luate în studiu până și după tratament sunt prezente în statistica tabelului 4.2. Datele prezentate atestă că activitatea principalelor enzime antioxidante – SOD, GR, G-S-T și a nivelului de ceruloplasmina nu suferă modificări statistic veridice pe parcursul tratamentului în ambele loturi – LM și LB indiferent de metoda de tratament aplicată.

Se constată, totuși, o tendință de diminuare ne semnificativă a activității enzimelor menționate după administrarea tratamentului în ambele loturi – LM și LB, față de valorile de până la tratament. Modificările activității antioxidante totale în ambele faze – hexanică și hidroalcoolică, după administrarea tratamentului în loturile de studiu, de asemenea, au fost statistic neconcludente, adică nu au fost înregistrate modificări veridice ale AAT polari și nepolari în urma tratamentului aplicat.

Tabelul 4.2. Valoarea indicilor sistemului antioxidant până și după tratament

Parametrul	Tratament	Grupul de vârstă			
		25-60 de ani	25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani
Parametrii protecției antioxidante - lotul martor (LM)					
SOD (un/L)	Până	1246,90±24,7	1290,04±60,75	1251,38±34,9	1199,30±23,6
	După	1212,61±15,2	1231,06±31,0	1207,48±19,1	1210,29±28,3
Ceruloplasmina (mg/L)	Până	442,20±7,9	415,54±12,6	467,48±11,5	443,60±14,3
	După	453,07±8,8	420,37±12,7	444,37±19,6	430,47±12,8
GR (nmol/s.L)	Până	96,87±13,3	92,39±12,4	71,87±6,8	126,35±37,0
	După	79,31±5,9	79,44±7,8	80,38±6,2	119,12±15,2
GST (nmol/s.L)	Până	114,18±5,3	82,16±4,9	119,78±7,6	140,61±7,5
	După	109,54±4,5	78,66±4,9	117,45±5,7	132,50±4,9
AAT (hexan),(mM/L)	Până	2,69±0,06	2,80±0,1	2,70±0,1	2,59±0,1
	După	2,67±0,05	2,74±0,07	2,71±0,1	2,57±0,1
AAT (izoprop),(mM/L)	Până	6,56±0,3	5,92±0,6	6,33±0,7	7,45±0,4
	După	6,91±0,3	5,64±0,5	6,80±0,7	8,30±0,4
Parametrii protecției antioxidante – lotul de bază (LB)					
SOD (un/L)	Până	1223,13±27,1	1246,71±68,1	1232,43±41,3	1190,25±21,3
	După	1205,52±15,7	1209,75±34,0	1218,59±23,5	1188,21±24,2
Ceruloplasmina (mg/L)	Până	442,24±7,9	415,58±12,6	462,34±11,2	448,79±15,1
	După	430,08±8,8	415,38±12,7	450,60±19,0	424,26±13,0
GR (nmol/s.L)	Până	96,91±13,3	92,44±12,4	76,37±6,1	121,92±37,5
	După	79,34±5,9	79,49±7,8	79,05±6,5	116,49±15,0
GST (nmol/s.L)	Până	114,19±5,3	82,17±4,9	116,12±7,5	144,28±6,8
	După	109,56±4,5	78,70±4,9	113,80±5,3	136,18±4,2
AAT (hexan),(mM/L)	Până	2,70±0,06	2,81±0,1	2,68±0,1	2,60±0,1
	După	2,69±0,05	2,74±0,07	2,68±0,1	2,60±0,1
AAT (izoprop),(mM/L)	Până	6,57±0,3	5,62±0,6	6,47±0,6	7,30±0,5
	După	6,98±0,3	5,75±0,5	6,40±0,5	8,70±0,5

Modificările activității enzimelor lizozomale și indicilor metabolismului țesutului conjunctiv în loturile luate în studiu până și după tratamentul aplicat sunt expuse în tabelul 4.3.

Activitatea hidrilozelor lizozomale – fosfatazei acide, β-glucoronidazei, β-galactozidazei și arisulfatazelor A și B, în principiu, nu suferă modificări statistice concludente sub influența tratamentului aplicat în ambele loturi de studiu.

Totodată, medicația aplicată exercită o acțiune mai concludentă asupra funcționalității catepsinei D și G, care manifestă o tendință de majorare în comparație cu valorile inițiale de până la instituirea tratamentului.

Astfel, în lotul de bază (vârsta 25-60 de ani) s-a constatat o creștere semnificativă statistic a enzimei lizozomale catepsina G (de la 33,65±1,6 nmol/s.L până la tratament și 38,36±1,5 nmol/s.L după tratament; p<0,01). Aceeași creștere are loc și în toate celelalte grupuri

de vârstă, însă doar în grupul cu vârsta de 51-60 de ani majorarea funcției catalitice ale catapsinei G s-a dovedit a fi cu relevanță statistică (+17%, $p<0,05$).

Tabelul 4.3. Dinamica activității enzimelor lizozomale și a markerilor matricei extracelulare proteice până și după tratament

Parametrul	Tratament	Grupul de vârstă			
		25-60 de ani	25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani
Enzimele lizozomale - LM					
Fosfataza acidă(nmol/s.L)	Până	44,91±2,4	45,29±5,9	46,02±4,0	43,43±2,0
	După	46,13±2,5	44,65±5,4	42,20±3,5	51,53±3,8
β-glucuronidaza (nmol/s.L)	Până	4,80±0,2	5,54±0,4	4,43±0,4	4,46±0,3
	După	4,70±0,3	5,72±0,7	4,32±0,3	4,06±0,3
β-galactozidaza (nmol/s.L)	Până	6,33±0,4	5,41±0,6	5,81±0,7	7,80±0,6
	După	6,06±0,4	5,54±0,7	5,11±0,4	7,54±0,7
Arilsulfatazele AB (nmol/s.L)	Până	1,77±0,1	1,95±0,3	1,49±0,1	1,87±0,3
	După	1,81±0,1	2,08±0,4	1,75±0,1	1,61±0,09
Catepsina G (nmol/s.L)	Până	34,71±1,5	35,06±3,0	37,74±3,0	31,34±1,7
	După	31,14±1,5	39,57±3,3	36,92±2,0	34,90±2,5
Catepsina D (nmol/s.L)	Până	6,24±0,4	6,60±0,4	5,93±0,5	6,20±1,2
	După	6,55±0,4	7,40±0,4	5,71±0,6	6,54±1,1
Markerii matricei extracelulare proteice - LM					
ACL (nmol/s.L)	Până	14,10±0,3	14,79±0,4	13,71±0,4	13,81±0,5
	După	13,72±0,3	14,12±0,4	13,44±0,3	13,59±0,6
Hidroxirolina (nmol/L)	Până	72,23±1,8	64,17±1,3	72,57±2,9	79,95±3,5
	După	74,04±1,6	69,75±2,4	74,45±2,8	77,93±2,6
Elastaza (nmol/s.L)	Până	68,65±2,7	66,07±4,0	72,32±6,0	67,57±4,0
	După	70,65±3,8	70,57±4,8	66,32±6,1	75,08±8,3
Enzimele lizozomale - LB					
Fosfataza acidă (nmol/s.L)	Până	44,92±2,4	45,30±5,9	42,36±3,7	47,10±2,4
	După	46,62±2,5	44,66±5,4	41,62±3,6	53,59±3,6
β-glucuronidaza (nmol/s.L)	Până	4,81±0,2	5,54±0,4	4,60±0,4	4,30±0,3
	După	4,70±0,3	5,72±0,7	4,31±0,3	4,08±0,3
β-galactozidaza (nmol/s.L)	Până	6,34±0,4	7,80±0,6	5,94±0,7	5,29±0,5
	După	6,07±0,4	7,54±0,7	4,82±0,4	5,84±0,7
Arilsulfatazele AB (nmol/s.L)	Până	1,76±0,1	1,95±0,3	1,45±0,1	1,91±0,3
	După	1,82±0,1	2,09±0,4	1,76±0,1	1,62±0,09
Catepsina G (nmol/s.L)	Până	33,65±1,6	33,66±3,1	34,95±3,3	32,33±1,7
	După	38,36±1,5**	39,98±3,2	37,34±1,8	37,78±2,7*
Catepsina D (nmol/s.L)	Până	6,24±0,4	6,60±0,4	6,24±0,6	5,89±1,1
	După	6,56±0,4	7,41±0,4	6,05±0,5	6,21±1,1
Markerii matricei extracelulare proteice - LB					
ACL (nmol/s.L)	Până	14,11±0,3	14,80±0,4	13,66±0,4	13,88±0,5
	După	13,72±0,3	14,13±0,4	13,56±0,3	13,49±0,5
Hidroxirolina (nmol/L)	Până	71,89±1,8	63,89±1,3	74,90±3,5	76,88±3,0
	După	75,11±1,6*	70,76±2,3*	77,90±3,6	76,68±1,8
Elastaza (nmol/s.L)	Până	68,66±2,7	66,07±4,0	71,33±6,1	68,58±3,9
	După	70,66±3,8	70,58±4,8	67,58±5,7	73,83±7,0

Notă: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$ – diferențe statistic semnificative până și după tratament în fiecare grup de vârstă.

Studiile efectuate au demonstrat, că sub influența tratamentului aplicat în ambele loturi de studiu LM și LB activitatea colagenolitică și funcționalitatea elastazei nu au suferit modificări cu relevanță statistică, iar nivelul hidroxiprolinei libere crește semnificativ în lotul general de studiu (vârsta 20-60 de ani), de la $71,89 \pm 1,8$ nmol/L până la tratament și $75,11 \pm 1,6$ nmol/L după tratament; $p < 0,05$). Nivelul acestui aminoacid se majorează notabil și după tratamentul aplicat la femeile din grupul de vârstă 25-34 ani, lotul de bază (LB). Valorile hidroxiprolinei se mențin la cote majorate și la femeile din lotul de bază în grupul de vârstă 35-50 ani, dar fără relevanță statistică.

Creșterea nivelului de hidroxiprolină poate fi interpretată drept o manifestare a activării *turnover*-ului colagenului matricei extracelulare.

Așadar, rezultatele studiului denotă că femeile din loturile de studiu, indiferent de grupul de vârstă nu se deosebeau semnificativ în funcție de prezența și gravitatea ridurilor fine și ridurilor grosiere, de caracteristicile clinice cutanate (laxitate, turgescență, lentigo actinice, elasticitate, luciu, eritem, prurit, hiperpigmentare pestriță, teleangiectazii, cheratoză actinică, piele sensibilă, grosimea hipodermei la obraji, tonusul muscular), de tipul pielii după Fitzpatrick, scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor, Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scala de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier).

Femeile din loturile de studiu în vârstă de 25-34 de ani au prezentat modificări cutanate ușoare, mult mai rar ușor-moderate, cu elasticitate cutanată și tonus muscular normal și absența pruritului. Femeile din loturile de studiu în vârstă de 35-50 de ani prezintă modificări cutanate ușor-moderate, iar femeile din loturile de studiu cu vârsta în limitele 51-60 de ani – modificări cutanate cronologice mai grave – moderate și severe.

La femeile cu vârsta în limitele 25-60 de ani din LM se remarcă statistic semnificativ mai frecvent descuamare cutanată moderată și tipul combinat de piele. La femeile cu vârsta în limitele 35-50 de ani din LB au fost depistate statistic semnificativ mai frecvent rugozitate cutanată tactilă și dermografism roz, iar din LM – dermografism alb. La femeile cu vârsta în limitele 51-60 de ani a fost depistat statistic semnificativ mai frecvent tipul combinat de piele în LM și tipul sebostatic de piele în LB.

În funcție de grupele de vârstă, tratamentul tradițional a contribuit la reducerea nesemnificativă a ridurilor fine și a unor caracteristici clinice cutanate (hidratare redusă, elasticitate, descuamare, eritem, hiperpigmentare pestriță), iar tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat semnificativ ridurile fine, unele caracteristici clinice cutanate (rugozitate tactilă, laxitate, hidratare, lentigo actinice, luciu, descuamare, eritem,

hiperpigmentare pestriță, teleangiectazii, piele sensibilă) și a micșorat ne semnificativ ridurile grosiere.

Tratamentul femeilor în vârstă de 51-60 de ani nu a modificat laxitatea cutanată, hidratarea cutanată redusă, luciul cutanat, descumarea cutanată, eritemul cutanat, tonusul muscular și grosimea hipodermei la obraji nici în LM și nici în LB, nici în funcție de frecvență și nici în funcție de gravitate.

În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) și Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii la debutul studiului, după tratamentul aplicat, acești parametri nu se modifică în grupul de vârstă 51-60 de ani sau se reduc ne semnificativ în grupele de vârstă 25-34 de ani, 35-50 de ani și 25-60 de ani în LM, se reduc ne semnificativ în grupul de vârstă 51-60 de ani sau statistic autentic în grupele de vârstă 25-34 de ani, 35-50 de ani și 25-60 de ani în LB.

Indiferent de grupul de vârstă, ameliorarea estetică a pielii cu modificări cronologice ale dermei, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic. În acest grup de femei mai frecvent sunt constatate ameliorare evidentă, semnificativă și foarte semnificativă conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, rezultat ne semnificativ, bun și excelent conform opiniei subiective a pacientelor. În mare parte, frecvența reacțiilor sau evenimentele adverse locale este similară în ambele loturi de studiu. În LM s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală, prurit local, xeroză și iritare cutanată, iar în LB - statistic semnificativ mai frecvent noduli.

Așadar, analiza și sistematizarea rezultatelor studiului în funcție de grupul de vârstă a constatat că concomitent cu vârsta crește frecvența și gravitatea modificărilor cutanate și se reduce eficiența tratamentului administrat, îndeosebi în cazul tratamentului tradițional.

Evaluarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor protecției antioxidante și enzimelor lizozomale în LM până și după tratamentul administrat nu a constatat diferențe statistic semnificative în toate grupurile de vârstă. Însă, în linii generale, s-a constatat o tendință ne semnificativă de creștere a indicatorilor POL, o tendință ne semnificativă de reducere a enzimelor SAO și o variabilitate ne semnificativă a enzimelor lizozomale. Estimarea acestor indicatori în LB a determinat o creștere semnificativă statistic a catepsinei G și hidroxiprolinei în lotul general de studiu (vârsta 25-60 de ani), a HPL intermediari (hexan), DAM și hidroxiprolinei în lotul de vârsta 25-34 de ani, a catepsinei G în lotul de vârsta 51-60 de ani. În celelalte cazuri s-a constatat o tendință similară cu cea din LM.

4.3. Concluzii la capitolul 4

1. Tratamentul tradițional aplicat la femeile cu vârsta cuprinsă între 25-60 ani nu s-a impus prin reducerea semnificativă a ratei ridurilor fine și grosiere și ameliorarea caracteristicilor clinice cutanate (*e.g.* hidratarea redusă, descuamarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță), precum și a rezultatelor scalelor de evaluare a severității ridurilor (scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick, scala fotografică Larnier, scorul clinic global al foto-îmbătrânirii). Suplinirea tratamentului cu acid hialuronic a condus la diminuarea semnificativă cu 33,4% a ridurilor fine, revirimentul caracteristicilor clinice cutanate și al valorilor scalelor de evaluare a severității ridurilor.
2. Modificările biochimice sanguine comune celor două formule de tratament se reduc la majorarea semnificativă cu 13% (LM) și 17% (LB) a dialdehidei malonice față de nivelul pre-tratament. Aceasta poate fi o reacție a dermei manifestată prin accentuarea formării speciilor reactive de oxigen la administrarea materialului exogen.
3. Aplicarea tratamentului tradițional suplinit cu acid hialuronic a excelat prin creșterea semnificativă cu 16,9% a catepsinei G la femeile cu vârsta de 51-60 ani, cât și a hidroxiprolinei cu 10,8% la femeile cu vârsta de 25-34 ani.

SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Una din problemele de importanță majoră a medicinei contemporane este îmbătrânirea, proces determinat de deteriorarea funcțiilor fiziologice și a capacității de rezervă a organelor și țesuturilor cu creșterea vulnerabilității la boli. Pe măsură ce crește speranța de viață în țările dezvoltate, impactul îmbătrânirii asupra funcției și aspectului pielii obține un interes care este în permanentă creștere [13, 58, 59, 157, 220]. Un număr semnificativ de pacienți vizitează dermatologii și solicită tratament pentru manifestările cele mai importante ale îmbătrânirii pielii – ridurile și pigmentarea [26].

Există două forme primare independente de îmbătrânire a pielii care se dezvoltă simultan. Primul proces este îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) – degenerare lentă, ireversibilă a țesutului, al doilea proces fiind îmbătrânirea extrinsecă sau foto-îmbătrânirea – rezultatul expunerii la mai mulți factori și, în primul rând, expunerea la RUV [80, 157]. Rezultatele ambelor procese sunt sinergice, fapt care duce la aspectul de vârstă a pielii [157, 178]

Actualmente, în literatura de specialitate se denotă insuficiență de informație referitor la interconexiunea perturbărilor prooxidative și a proceselor lizozomale în îmbătrânirea pielii la diferite vârste biologice, propice elaborării unui management curativ diferențiat și eficient.

O direcție relativ nouă și de perspectivă în managementul curativ al pielii ține de utilizarea fillerilor dermici, în special, celor cu acid hialuronic de proveniență non-animalieră.

Reieșind din cele menționate, s-a considerat oportun efectuarea unor studii referitor la explorarea complexă a proceselor de peroxidare a lipidelor și protecției antioxidante, activității enzimelor lizozomale și a indicilor metabolismului colagenului în cadrul îmbătrânirii pielii și aprecierea posibilităților corecției terapeutice a perturbărilor depistate.

În studiu au fost incluse 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25-60 de ani (vârsta medie $43,29 \pm 1,2$ ani), care preponderent trăiesc în mediul urban (92,2%), sunt căsătorite (76%) și petrec zilnic în aer liber 4-8 ore (47,8%). Pacientele prezentau modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant a feței, gâtului și decolteului - riduri profunde și/sau brazde: riduri glabelare de încruntare, riduri ale frunții, riduri fine sau „picioare de cioară” în jurul ochilor, falduri naso-labiale și riduri periorale) și nu au fost supuse anterior unor proceduri cosmetice sau estetice (tratamentului facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ, non-ablativ sau cu radiofrecvență). În funcție de vârstă, femeile au fost divizate în 3 grupuri:

1. Grupul I – 30 de femei în vârstă de 25-35 de ani.
2. Grupul II – 30 de femei în vârstă de 36-50 de ani.
3. Grupul III – 30 de femei în vârstă de 51-60 ani.

În funcție de metoda de tratament, fiecare grup a fost divizat în 2 loturi a câte 15 persoane:

1. Lotul martor – tratament complex tradițional (vitamina E (DL- α -tocoferol acetat) – capsule de 400 mg 1 dată/zi și acid ascorbic (L-acid ascorbic) – comprimate de 0,5 mg 1 dată/zi) plus mezoterapie (vitamina C în soluție de 20%, 1 mL și silorgamine 1 dată/5 zile) timp de 21 de zile.
2. Lotul de bază: tratament complex tradițional (vitamina E (DL- α -tocoferol acetat) – capsule de 400 mg 1 dată/zi și acid ascorbic (L-acid ascorbic) – comprimate de 0,5 mg 1 dată/zi) plus mezoterapie (vitamina C în soluție de 20% – 1 mL și silorgamine 1 dată/5 zile) pe o perioadă de 21 de zile plus acid hialuronic injectabil (preparatul SkinFill Meso, administrat câte 1 mL intracutanat în 1-a și a 14-a zi de tratament).

Studiul prospectiv și randomizat a inclus patru vizite: screening și administrarea tratamentului, combinate într-o singură vizită sau două vizite, tratament repetat cu acid hialuronic pentru a obține rezultate optime cosmetice și evaluarea rezultatelor după 14 zile de la finalizarea tratamentului. Randomizarea pacientelor în funcție de medicația aplicată (număr impar – tratament tradițional plus mezoterapie, număr par – tratament tradițional plus mezoterapie plus acid hialuronic injectabil) s-a efectuat la prima vizită de tratament.

Rezultatele cercetărilor au relevat următoarele caracteristici clinice ale pielii foto-îmbătrânite la femeile incluse în studiu: riduri au fost determinate la 40 (88,9%) femei din LM și la 37 (82,2%) femei din LB, inclusiv riduri fine la 40 (88,9%) femei din LM și la 36 (80,0%) femei din LB, riduri grosiere la 29 (64,4%) femei din LM și la 30 (66,7%) femei din LB ($p > 0,05$).

În literatura de specialitate, concomitent cu evaluarea clinică subiectivă a foto-afectării, pentru cuantificarea obiectivă a gradului de severitate a pielii îmbătrânite, evaluarea eficienței tratamentului administrat și strategiilor de management sunt utilizate mai multe scale: fotografice [38, 80, 115], foto-numerice [78, 80, 103], vizuale (subiective, bazate pe experiența practicienilor) [59, 221], cantitative (bazate pe analiza imaginii și digitalizare ulterioară [79, 132], cu utilizarea tehnicilor non-invazive și invazive de evaluare [59, 121, 181, 221]). Cea mai bună metodă până în prezent a fost scala vizuală [59, 221]. Totodată, nu există o tehnică perfectă și cele mai multe studii necesită utilizarea a două sau mai multe metode pentru a maximiza exactitatea estimării și interpretabilității modificărilor țesutului cutanat [59, 221].

În studiul realizat, repartizarea pacientelor examinate în funcție de tipul pielii după Fitzpatrick a fost următoarea: tipul I la 7 (15,6%) femei din LM și la 7 (15,6%) femei din LB, tipul II la 6 (13,3%) femei din LM și la 9 (20,0%) femei din LB, tipul III la 22 (48,9%) de femei din LM și la 21 (46,6%) de femei din LB, tipul IV la 9 (20,0%) femei din LM și la 8 (17,8%)

femei din LB, tipul V la 1 (2,2%) femeie din LM și nu s-a constatat la femeile din LB ($p>0,05$). Rezultate similare au fost obținute și de alți exploratori [40].

Pentru evaluarea rezultatelor tratamentului administrat în cercetările noastre a fost utilizată Scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor [184]. Conform acestei scale, clasa 0 a fost constatată la 8 (17,7%) femei din LM și la 8 (17,7%) femei din LB, clasa 0,5 la 7 (15,6%) femei din LM și la 7 (15,6%) femei din LB, clasa 1 la 7 (15,6%) femei din LM și la 7 (15,6%) femei din LB, clasa 1,5 la 5 (11,1%) femei din LM și la 5 (11,1%) femei din LB, clasa 2 la 13 (28,9%) femei din LM și la 16 (35,6%) femei din LB, clasa 2,5 la 5 (11,1%) femei din LM și la 2 (4,4%) femei din LB ($p>0,05$).

Conform Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) s-a constatat absența ridurilor (gradul I) la 8 (17,7%) femei din LM și la 10 (22,2%) femei din LB, riduri ușoare (gradul II) la 16 (35,6%) femei din LM și la 14 (31,1%) femei din LB, riduri moderate (gradul III) la 9 (20,0%) femei din LM și la 14 (31,1%) femei din LB și riduri severe (gradul IV) la 12 (26,7%) femei din LM și la 7 (15,6%) femei din LB ($p>0,05$).

Evaluarea pielii conform Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) a relevat prezența ridurilor ușoare (gradul I) la 12 (26,7%) femei din LM și 13 (28,8%) femei din LB, riduri ușor-moderate (gradul II) la 13 (28,9%) femei din LM și 12 (26,7%) femei din LB, riduri moderate (gradul III) la 5 (11,1%) femei din LM și 8 (17,8%) femei din LB, riduri moderat-severe (gradul IV) la 6 (13,3%) femei din LM și 5 (11,1%) femei din LB și riduri severe (gradul V) la 9 (20%) femei din LM și 7 (15,6%) femei din LB ($p>0,05$).

Astfel, la etapa inițială femeile din loturile de studiu în vârstă de 25-60 de ani nu se deosebeau semnificativ în funcție de prezența și gravitatea ridurilor fine și ridurilor grosiere, de caracteristicile clinice cutanate (rugozitatea tactilă, laxitatea, turgescența, lentigo actinice, elasticitatea, luciu, eritem, prurit, hiperpigmentare pestriță, teleangiectazii, cheratoză actinică, piele sensibilă, dermografism, grosimea hipodermei la obraji, tonusul muscular), de tipul pielii după Fitzpatrick, scala modificată Fitzpatrick a severității ridurilor, Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scala de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier).

Concomitent cu vârsta crește frecvența modificărilor cutanate ale pielii foto-îmbătrânite. Femeile cu vârstă de 25-34 de ani prezentau manifestări cutanate ușoare, mai rar ușor-moderate, cu elasticitate cutanată și tonus muscular normal și absența pruritului. Femeile cu vârstă de 35-50 de ani prezentau modificări cutanate ușor-moderate, iar femeile cu vârsta în limitele 51-60 de ani prezentau modificări cutanate cronologice mai grave – moderate și severe.

Tratamentul pielii îmbătrânite include măsuri de prevenire a influențelor nocive ale RUV, medicamente și proceduri specifice direcționate spre restabilirea proprietăților de bază ale pielii [42, 84]. Strategiile de tratament/profilaxie sunt divizate în trei grupuri generale: 1) prevenirea primară (foto-protecția)- reducerea factorii de risc până la apariția bolii; 2) prevenirea secundară (administrarea acidului retinoic, antioxidanților, estrogenilor, factorilor de creștere, citokinelor etc.) previne sau atenuază condițiile endogene nefavorabile; 3) prevenirea terțiară (descuamare chimică, microdermabraziune, resurfactare cu laser, toxina botulinică, augmentarea țesuturilor moi etc.) tratează boala existentă simptomatică de la foto-afectare moderată până la severă, ameliorând efectele sau încetinirea evoluției bolii [80, 110, 131, 170, 186].

Deși există mai multe scheme de tratament disponibile pentru pielea îmbătrânită, *foto-protecția* (prevenirea îmbătrânirii extrinseci) rămâne cea mai bună abordare și trebuie încurajată la toți pacienții. Foto-protecția se referă la măsurile pentru protejarea pielii de RUV și este realizată prin produsele de protecție solara, îmbrăcăminte de protecție și razelor solare directe. Produsele de protecție solara sunt definite ca agenți care protejează pielea de acțiunea nocivă a RUV, arsuri solare, riduri și modificări pigmentare [80, 73, 158, 196].

Sistemele endogene cutanate de protecție împotriva efectelor nocive ale RUV solare includ sinteza de pigment al pielii (melanina), îngroșarea pielii și rețeaua complexă enzimatică și non-enzimatică antioxidantă. În plus, celulele pielii au capacitatea de reparare sau eliminare a biomoleculilor modificate [110, 116, 155, 196].

Unul dintre primele evenimente ca răspuns la acțiunea RUV este modificarea melaninei prin două mecanisme distincte influențate de factori genetici: oxidarea melaninei pre-existente și sinteza melaninei *de novo*.

Expunerea solară repetată a pielii contribuie la îngroșarea epidermică. Creșterea proliferării și diferențierii celulare mărește grosimea epidermei, mai exact a stratului cornos, care rezultă în formarea unei bariere compacte de proteine - un scut protector capabil să reflecte și să absoarbă fotonii luminii solare. În consecință, este scăzută transmiterea RUV la celulele vulnerabile ale straturilor bazal și suprabazal [196].

Teoria radicalilor liberi în procesul de îmbătrânire postulează că îmbătrânirea este cauzată de acumularea leziunilor cauzate de specii reactive de oxigen, leziunile oxidative reprezentând doar una din multiplele cauze ale procesului de îmbătrânire [47].

Dezechilibrul dintre producția SRO și neutralizarea acestora de către SAO cu epuizarea protecției antioxidante și/sau creșterea producției SRO pot înclina balanța SRO/SAO și provoca stresul oxidativ, cu amplificarea POL, leziunilor celulare și tisulare [24, 50, 52].

POL este cea mai studiată și biologic relevantă reacție în lanț a radicalilor liberi, iar leziunile oxidative moleculare reprezintă o cauză majoră a leziunilor tisulare și celulare, cu impact semnificativ în patogenia procesului de îmbătrânire [5, 22, 24, 139, 147, 192].

Produsele primare ale POL (oxisterolii, hidroperoxizii și endoperoxizii) sunt substanțe instabile și, prin fragmentare, produc o gamă largă de compuși intermediari, carbonili – mai stabili și extrem de reactivi: β -aldehide nesaturate (HNE și acroleina), dialdehide (dialdehida malonică și glioxal), ceto-aldehide (4-oxo-trans-2-nonenal și isocetale) [17, 52, 139, 165, 192]. Aceste substanțe sunt responsabile pentru modificarea macromoleculilor, proces frecvent numit stres oxidativ [12, 24, 50, 90].

Epiderma pielii conține un sistem enzimatic complex, care limitează dezvoltarea leziunilor celulare induse de SRO [47]. Acest sistem include enzimele antioxidante care participă direct la neutralizarea SRO, cum ar fi superoxid-dismutaza, catalaza și glutat-ionul cu enzimele de suport: glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, GPO și GR [5, 47, 110, 155, 196].

Deficitul SOD afectează activitatea mitocondrială, induce deteriorarea ADN-ului, promovează senescența celulară și reduce grosimea epidermei [212]. Studiile experimentale au constatat că stresul foto-oxidativ reduce activitatea catalazei în pielea șoarecilor peste 24 de ore de la iradierea cu UVB în doze de 180-200 mJ/cm² [147]. Unele studii au constatat declinul odată cu vârsta a SOD și GR în plasmă și eritrocite [193, 196].

În studiul nostru activitatea serică a SOD s-a redus nesemnificativ de la vârsta de 25-34 de ani până la 51-60 de ani, iar GR, dimpotrivă, crește nesemnificativ.

Rezultatele similare au fost relatate și de alți autori [126]. Astfel, la 80 de persoane practic sănătoase cu vârstă de 18-85 de ani s-a constatat o creștere semnificativă ($p < 0,001$) a activității GST în plasma sanguină concomitent cu vârsta o corelație pozitivă ($r = 0,8979$) semnificativă între activitatea GST și AAT plasmatică și o corelație pozitivă ($r = 0,7014$) semnificativă între activitatea GST și reducerea anionului eritrocitar [126].

Datele din literatura de specialitate axate asupra studiului modificărilor plasmatice ale sistemelor oxidant și antioxidant printre femeile și bărbații practic sănătoși cu vârstă de 9-84 de ani au constatat augmentarea capacității prooxidative și diminuarea defensivei antioxidante în timpul îmbătrânirii [68, 126].

Glutatio-nul este un important antioxidant, care elimină SRO direct sau enzimatic cu ajutorul GPO și GST. Glutatio-n peroxidaza, situată în citosol și matricea mitocondrială, catalizează reducerea peroxidului de hidrogen în alcoolii. Activitatea GPO în funcție de vârstă este, de asemenea tratată contradictoriu – fără efect, activitate crescută sau redusă [125].

Antioxidanții cu greutate moleculară mică (α -tocoferolul sau vitamina E, ubiquinolul-10 sau Coenzima Q₁₀, acidul ascorbic sau vitamina C, glutationul, acidul uric, acidul lipoic, melatonina, bilirubina etc.) previn efectele oxidative prin interacțiune directă (donarea unui electron radicalilor de oxigen) și indirectă (chelatarea metalelor de tranziție și reținerea participării acestora în reacții mediate de metal) [110, 196, 155, 165, 166].

Investigațiile dedicate studierii enzimelor implicate în mecanismele de foto-îmbătrânire a pielii sunt limitate [219]. Cercetările privind rolul proteinazelor în foto-îmbătrânire s-au axat preponderent pe familia MMP [219].

Ceruloplasmina este o feroxidază care conține peste 95% din cuprul circulant plasmatic. În studiul nostru n-au fost apreciate modificări semnificative ale acesteia, dar se impune tendință de creștere a indicelui la femeile cu vârsta de 35-60 ani. Scăderea cu vârsta a activității ceruloplasminei are un efect negativ asupra procesului de îmbătrânire [106, 184].

Activitatea unor enzime lizozomale, în special angrenate în degradarea ganglioizidelor și glicozaminoglicanilor (arilsulfatazele, β -glucuronidaza și β -galactozidaza) se modifică cu vârsta.

Creșterea activității *beta-galactozidazei* asociază senescența celulară, fiind un biomarker al proceselor degenerative iminente îmbătrânirii. Studiul realizat indică majorarea semnificativă a activității β -galactozidazei cu 44,2% de la vârsta de 25-34 de ani până la vârsta de 51-60 de ani în LM și cu 47,4% în LB.

Beta-glucuronidazele sunt enzime care catalizează descompunerea glucidelor complexe, cum ar fi hidroliza mucopolizaharidelor [98].

Catepsinele, proteinaze lizozomale, sunt expresate diferit în pielea foto-îmbătrânită și fibroblaști (expresia catepsinelor B, D și K scade, iar a catepsinei G crește) [3, 219].

Catepsina D este o protează importantă intracelulară, care se acumulează în citoplasmă în procesul de îmbătrânire, promovând formarea SRO și apoptoza [168].

Catepsina G activează diferite familii de metaloproteinaze, MMP-1, MMP-2 și MMP-3. Catepsina G poate conduce la apariția tulburărilor matricei extracelulare a dermei prin intermediul activării MMP și digestia componentelor matricei cu formarea ridurilor [219].

Elastaza fibroblaștilor cutanați are un rol important în degenerarea fibrelor elastice, cu care fibroblaștii sunt ancorați de matricea dermică și duce la pierderea elasticității cutanate. S-a constatat o creștere semnificativă a activității elastazei în pielea expusă radiației UVB [94].

Hidroxirolina este un aminoacid neesențial, rezultat din hidroxilarea prolinei sub acțiunea prolil-hidroxilazei (în prezența vitaminei C) și care se află în stare liberă în sânge. Este componentă majoră a colagenului, reprezentând 13% din totalul aminoacizilor cu rol important

în menținerea structurii de triplu helix a acestuia. Se consideră că hidroxiprolina din sânge provine din degradarea colagenului matricei extracelulare [111].

Rezultatele studiului nostru nu au decelat modificări semnificative ale elastazei. Hidroxiprolina, însă, crește statistic concludent odată cu vârstă: cu 24,6% de la vârsta de 25-34 de ani la vârsta de 51-60 de ani în LM, iar în lotul de bază cu 20,3% pe aceeași perioadă. Această dinamică este în consonanță și cu datele prezentate în alte studii din domeniu [111].

Conform datelor din literatură hidroperoxizii lipidici care sunt specii reactive de oxigen și indici prooxidanți, cresc concomitent cu vârsta: HNE crește semnificativ de la $68,9 \pm 15,0$ nmol/L la vârsta de 18-29 de ani până la $107,4 \pm 27,3$ nmol/L la vârsta de 70-84 de ani [126]. Rezultatele studiului nostru prezintă date analoage cu datele din literatură, și anume estimarea modificărilor POL în funcție de vârstă a demonstrat o creștere statistic semnificativă a HPL timpurii hidrofilii (nepolari) din faza hexanică odată cu înaintarea în vârstă: de la $20,12 \pm 0,5$ un/ml la vârsta de 35-50 de ani până la $21,71 \pm 0,3$ un/ml la vârsta de 51-60 de ani în LM ($p < 0,05$), a HPL intermediari hidrofilii: de la $4,69 \pm 0,1$ un/ml la vârsta de 25-34 de ani până la $5,30 \pm 0,2$ un/mL la vârsta de 51-60 de ani în LM ($p < 0,05$) și de la $4,41 \pm 0,1$ un/mL la vârsta de 25-34 de ani până la $5,31 \pm 0,2$ un/mL la vârsta de 51-60 de ani în LB ($p < 0,05$).

S-au remarcat de asemenea valori mai mari ale HPL timpurii, intermediari și tardivi în faza izopropanolică (hidroalcoolică) odată cu înaintarea în vârstă la femeile din loturile de studiu, însă aceste modificări erau fără relevanță statistică.

Astfel, datele obținute sugerează că procesele POL derulează mai intens în mediul hidrofob (în faza hexanică), fiind afectate preponderent lipidele nepolare și esterii colesterolului ce conțin acizi grași nesaturați, comparativ cu compușii hidrofilii din faza izopropanolică, și aceste procese se intensifică odată cu vârstă.

Prin scindarea HPL se formează o mare diversitate de compuși: aldehide (DAM, hexanal, 4-hidroxinonenal), alcani (etan, pentan), acizi grași epoxi și hidroxi [68].

Din datele expuse reiese că concentrația produsului final al peroxidării lipidelor, DAM crește veridic odată cu vârstă. Valorile acestui indice la femeile cu vârstă de 51-60 ani, au atins cote de 2,3-2,8 mai mari față de cel înregistrat la femeile cu vârstă de 25-34 ani. Astfel, nivelul DAM a crescut cu 26,2% de la vârsta de 25-34 de ani până la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,001$).

Într-un studiu ce a înrolat 230 de bărbați și 148 de femei cu vârstă de 18-65 de ani concentrația plasmatică a DAM crește statistic semnificativ în funcție de vârstă [108]. În alt studiu s-a relatat elevarea DAM de la $0,58 \pm 0,17$ nmol/L la vârsta de 18-25 de ani până la $0,67 \pm 0,20$ nmol/L la vârsta de 46-65 de ani la bărbați ($p < 0,05$) și de la $0,47 \pm 0,17$ nmol/L la

vârsta de 18-25 de ani până la $0,57 \pm 0,20$ nmol/L la vârsta de 36-65 de ani la femei ($p < 0,001$) [671].

Așadar, evaluarea parametrilor POL, activității enzimelor sistemului antioxidant, enzimelor lizozomale și a indicilor metabolismului țesutului conjunctiv au demonstrat o creștere statistică semnificativă a HPL timpurii (hexan), HPL intermediari (hexan), DAM ceruloplasminei, GST, β -galactozidazei și hidroxiprolinei în ambele loturi de studiu.

Efectul multor produse cosmetice se bazează în parte pe ingredientele cu efect antioxidant (*e.g.* resveratrolul, baiclaina, vit.E). Cosmeceuticele cuprind o categorie eterogenă de produse topice inclusiv antioxidanți, vitamine, acizi hidroxi și extracte de plante care nu necesită prescripție medicală [31, 80, 157].

Aplicarea locală a *antioxidanților* poate compensa carența în capacitatea de apărare antioxidantă la suprafața pielii, contribuind la protecția ei optimă împotriva acumulării stresului oxidativ. Doar o substanță – acidul retinoic, a fost studiat extensiv și documentat ca eficace în tratamentul foto-îmbătrânirii [80, 158, 196]. Ameliorarea aspectului pielii foto-îmbătrânite după tratamentul cu acid retinoic este asociată de inhibarea MMP din piele și activarea sintezei collagenului de tip I și III [107].

Procedurile cu laser pentru fața îmbătrânită sunt numeroase și se dezvoltă rapid. Resurfactarea *ablative* cu laser este considerată „standardul de aur” pentru ameliorarea caracteristicilor clinice ale îmbătrânirii feței și, în general, se referă la tratamentul cu laser CO₂, atât în monoterapie, cât și în combinație cu alte tipuri de tratamente sau alte tipuri de lasere în aceeași sesiune de tratament [31, 43, 80, 160, 178].

Procedurile cu laser mai puțin invazive, *non-ablative*, care utilizează diferite tipuri de lasere (neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser - Nd:YAG, diode laser, Erbium: glass laser – Er:glass, impulsuri laser cu coloranți) cu diferite lungimi de undă, atât separat, cât și combinat, au fost recent dezvoltate. Aceste sisteme laser permit remodelarea cutanată selectivă, fără perturbarea suprafeței epidermei, eliminând astfel cea mai mare parte din riscurile asociate cu tratamentul cu laser ablativ. Ameliorare clinică sigură, dar moderată, în riduri faciale foto-induse ușoare sau moderate cu morbiditate minimă este tipică pentru aceste lasere non-ablative și le conferă un avantaj semnificativ față de sistemele tradiționale cu laser ablativ [55, 80, 177].

Tratamentele tradiționale: descumare chimică, dermabraziune, microdermabraziune, resurfactare cu laser ablativ CO₂ sau laser Er:YAG – se bazează pe îndepărtarea epidermei, lezarea dermei, producția ulterioară de collagen și remodelarea matricei extracelulare dermice. Deși sunt eficiente și rămân „standardul de aur” pentru întinerirea pielii foto-afectate, aceste metode de tratament sunt asociate cu efecte secundare semnificative, distrug epiderma și induc

leziuni ale dermei, sunt asociate cu o perioadă de recuperare îndelungată, cu efecte secundare nedorite și cu risc sporit de complicații grave (cicatrici, infecții și dispigmentare) [10].

Toxina botulinică A purificată (Botox®) este o neurotoxină folosită pentru a paraliza diverse grupuri musculare ale feței pentru ameliorarea cosmetică a ridurilor. Injectarea de Botox® este ușoară și una dintre cele mai populare proceduri estetice. Botox® este cel mai frecvent și sigur preparat utilizat pentru tratamentul ridurilor glabulare, frontale și perioculare cu complicații locale rare și reversibile [80, 84, 158, 162].

Fillerii dermici injectabili, îndeosebi fillerii acidului hialuronic, devin din ce în ce mai populari, sunt minim invazivi și ușor accesibili, pentru ameliorarea defectelor de îmbătrânire ale pielii (riduri și linii), cicatricelor, acneele subdenivelate și altor defecte traumatice sau congenitale [11, 39, 50, 80, 190].

Mezoterapia reprezintă diverse tehnici minim invazive pentru tratament local medical și cosmetic, în care medicamentele (acidul hialuronic, vitaminele, mineralele, aminoacizii, hormonii, enzimele, substanțele nutritive, farmaceuticele, detergenții) diluate sunt injectate direct în regiunea pielii care trebuie tratată – în epidermă sau intradermic. Evaluarea consecințelor histologice ale procedurilor de mezoterapie demonstrează o creștere semnificativă a fibrelor de colagen și elastice cu o ameliorare marcată a texturii dermice [54, 85, 100, 123, 179].

Biorevitalizarea este o „metodă de injecții intradermice cu acid hialuronic nativ (nemodificat) pentru restabilirea mediului fiziologic și normalizarea proceselor metabolice dermice”. Noțiunea de biorevitalizare se referă la orice metodă care normalizează starea pielii prin restabilirea homeostaziei acesteia pe cale fiziologică [222]. Revitalizarea este o parte a mezoterapiei, deoarece substanța activă este administrată în cantități mici, intracutanat, direct în zona afectată, pentru tratament local medical și cosmetic [6, 85, 179, 222].

Conform Societății Americane pentru Chirurgia Plastică și Estetică, în prezent peste 85% din procedurile cu fillerii dermici sunt efectuate cu derivați ai acidului hialuronic [121].

Acidul hialuronic, unul dintre glicozaminoglicanii primari, este o polizaharidă cu masa moleculară mare, situat în matricea extracelulară și sintetizat în membrana plasmatică a fibroblaștilor (HAS₁₋₃) [76]. Datorită proprietăților polianionice și hidrofiele acesta oferă matricei extracelulare viscozitate, participă în homeostazia apei, are funcții specifice în integritatea biomecanică a pielii și morfogeneza țesuturilor, reglează multiple funcții fiziologice (proliferarea, aderența, migrația și diferențierea celulelor). Procesul de regenerare celulară, inflamația, malignizarea și invazia tumorală, precum și alte procese complexe de remodelare, de asemenea, sunt asociate cu alterarea ratei de renovare a acidului hialuronic [195, 206].

Acidul hialuronic, componentă majoră a matricei extracelulare cutanate, este liber în spațiile extracelulare, dar este și asociat cu proteine, proteoglicani și alte macromolecule extracelulare, asamblând matricea extracelulară și pericelulară. În pielea tânără, acidul hialuronic se află la periferia și intersecția fibrelor de collagen și elastină. În pielea îmbătrânită, conexiunile cu acidul hialuronic dispar. Reducerea acidului hialuronic, contribuie la reducerea fixării apei, și poate fi implicată în dezvoltarea modificărilor caracteristice pielii îmbătrânite – riduri, elasticitate alterată, turgescență redusă și capacitate diminuată de susținere a vaselor mici cutanate [202].

Acidul hialuronic ameliorează procesul de hidratare a pielii, reduce ridurile, inhibă producția de melanină și este eficient în tratamentul tulburărilor de hiperpigmentare, are efecte anti-inflamatorii și condroprotective, ameliorează semnificativ efectele nocive caracteristice deficitului de estrogeni și parametri implicați în procesul de îmbătrânire a pielii (hidratare, elasticitate, vascularizație și grosime a pielii), preveni și ameliorează ridurile [50, 110, 158].

De obicei, biorevitalizarea se efectuează în 3-5 cure de tratament cu un interval de 2-4 săptămâni. Aplicarea acidului hialuronic (nereticulat) are efect de hidratare cu ameliorarea timp de 7-15 zile a structurii și aspectului cutanat. Tratamentele de biorevitalizare estompează ridurile din zona feței, decolteului, gâtului, reface tonusul, elasticitatea și densitatea pielii, hidratează profund pielea, stimulează regenerarea celulară și refacerea țesuturilor [222].

Tratamentul cu acid hialuronic are rezultate bune și imediate după injectare și durabile în timp. În plus, repetarea tratamentului cu acid hialuronic are un beneficiu îndelungat cu o reducere semnificativă a volumului de material necesar pentru realizarea optimă a corecției (circa 60%, comparativ cu tratamentul inițial) și un impact financiar mai mic [135, 136, 191].

Rezultatele tratamentului ale studiului nostru au fost estimate în baza evaluării rezultatelor cosmetice, ameliorării estetice, tolerabilității, siguranței și satisfacției generale a pacienților. Toți parametrii clinici au arătat o îmbunătățire semnificativă în cazul suplینirii tratamentului cu acid hialuronic, în special privind ridurile fine ale feței.

Tratamentul tradițional a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine de la 40 (88,9%) de cazuri la 39 (86,6%) de cazuri. Tratamentul tradițional suplimentat cu acid hialuronic, a redus semnificativ ridurile fine de la 36 (80,0%) de cazuri la 24 (53,3%) de cazuri ($p < 0,01$). Diferență statistic semnificativă s-a constatat și între loturile de studiu după tratament: 39 (86,6%) de cazuri în LM și 24 (53,3%) de cazuri în LB ($p < 0,001$).

Rezultate similare s-au obținut și pentru ridurile grosiere. În LM frecvența acestora nu s-a modificat în funcție de tratament – 29 (64,4%) de cazuri, iar în LB s-au redus ne semnificativ de la 30 (66,7%) de cazuri până la tratament la 25 (55,6%) de cazuri după tratament ($p > 0,05$).

Diferența între loturile de studiu după tratament, de asemenea, era ne semnificativă: 29 (64,4%) de cazuri în LM și 25 (55,6%) de cazuri în LB ($p>0,05$).

Studiile clinice au constatat eficiența tratamentului pielii îmbătrânite prin injectarea intradermică a acidului hialuronic în corectarea ridurilor și faldurilor faciale [133, 222].

Totodată, în unele studii [54], deși a fost obținută o ameliorare subiectivă clinică ușoară a texturii pielii la unii participanții, evaluarea obiectivă și cantitativă a sugerat că tratamentul prin mezoterapie nu are un efect benefic semnificativ în regresarea semnelor de îmbătrânire cutanată din punct de vedere clinic sau histologic. Cu toate acestea, pentru a obține beneficii clinice sunt necesare studii longitudinale pe termen lung pe o cohortă mare de pacienți [54].

Eficiența tratamentelor aplicate în loturile de studiu în funcție de scalele de evaluare a severității ridurilor a constatat reduceri ne semnificative în LM. Valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a redus cu 1,15% (de la 3,51 puncte la 3,47 puncte; $p>0,05$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) – cu 1,19% (de la 2,56 puncte la 2,53 puncte; $p>0,05$), iar valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) nu s-a modificat – 2,71 puncte ($p>0,05$).

În LB s-au obținut reduceri semnificative a acestor indicatori: valoarea medie a indicelui Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick s-a micșorat cu 8,18% (de la 3,44 puncte la 3,18 puncte; $p<0,01$), valoarea medie a indicelui Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) – cu 7,14% (de la 2,40 puncte la 2,24 puncte; $p<0,01$) și valoarea medie a Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) – cu 7,14% (de la 2,58 puncte la 2,40 puncte; $p<0,05$).

Concomitent cu obținerea unui rezultat cosmetic optimal, reducerea modestă a valorilor medii a indicilor Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale) și Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) în LB, posibil, este determinată de perioada mică de evaluare după tratament (14 zile după finisarea tratamentului general și 21 de zile după ultima injecție de acid hialuronic), dar și de numărul mare de modificări cutanate tratate. În alte studii similare, administrarea fillerilor acidului hialuronic pentru tratamentul cutelor nazo-labiale a redus semnificativ valoarea medie a Scalei de Estimare a Severității Ridurilor cu 1-2 puncte peste 3-18 de luni după tratament [9].

Valoarea medie a Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii în studiul nostru a diminuat de la 6,18 puncte până la tratament la 6,13 puncte după tratament în LM ($p>0,05$) și de la 6,51 puncte până la tratament la 4,58 puncte după tratament în LB ($p<0,001$).

Așadar, tratamentul tradițional a contribuit la reducerea ne semnificativă a ridurilor fine și a unor caracteristici clinice cutanate (hidratarea redusă, descumarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță), iar tratamentul tradițional, suplimentat cu acid hialuronic, a diminuat semnificativ ridurile fine, unele caracteristici clinice cutanate (rugozitatea tactilă, lentigo actinice, luciul, descumarea, eritemul, hiperpigmentarea pestriță) și a micșorat ne semnificativ ridurile grosiere.

Aplicarea acidului hialuronic restituie durabil suplețea pielii, reface rețeaua și interconexiunile fibrelor de colagen și rețeaua de elastină cu restabilirea comportamentului mecanic cutanat.

În pofida valorilor medii similare ale Scalei Modificate a Severității Ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale (scala fotografică Larnier) și Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii la debutul studiului, după tratamentul aplicat, acești parametri se reduc ne semnificativ în LM și statistic autentic în LB.

Conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, în LM nu au fost cazuri de agravare și/sau ameliorare foarte semnificativă, ameliorarea absentă în 20 (44,4%) de cazuri, era evidentă în 23 (51,1%) de cazuri și semnificativă în 2 (4,5%) cazuri. În LB nu au fost cazuri de agravare și/sau de absență a ameliorării, ameliorarea era evidentă în 16 (35,6%) cazuri, semnificativă în 23 (51,1%) de cazuri și foarte semnificativă în 6 (13,3%) cazuri ($p < 0,001$).

Autoevaluarea subiectivă a ameliorării estetice a pacientelor din studiul nostru a constatat rezultate similare. În LM rezultat nesatisfăcător (0-25%) s-a constatat în 8 (17,8%) cazuri, rezultat ne semnificativ (26-50%) în 35 (77,8%) de cazuri, rezultat bun (51-75%) în 2 (4,4%) cazuri și rezultatul excelent (76-100%) absentă. În LB rezultat nesatisfăcător nu s-a raportat, rezultat ne semnificativ au raportat 6 (13,3%) femei, rezultat bun – 32 (71,1%) de femei și rezultatul excelent – 7 (15,6%) femei ($p < 0,001$).

Așadar, ameliorarea estetică a pielii la pacientele în vârstă de 25-60 de ani cu modificări de vârstă ale dermei, realizată în baza Scalei Globale de Ameliorare Estetică și prin evaluarea subiectivă a pacienților, este semnificativ mai eficientă după administrarea tratamentului tradițional, suplimentat cu acid hialuronic. În acest grup de femei mai frecvent sunt constatate ameliorare evidentă, semnificativă și foarte semnificativă conform Scalei Globale de Ameliorare Estetică, rezultat ne semnificativ, bun și excelent conform opiniei subiective a pacientelor.

Aplicarea injectabilă a acidului hialuronic poate condiționa edem și disconfort local, deși frecvența și potențialul complicațiilor și reacțiilor adverse ale fillerilor acidului hialuronic sunt minimale. Aceste evenimente includ reacții locale inflamatorii non-alergice tranzitorii

(edem, eritem, sensibilitatea sau durerea), care predomină și se rezolvă, de obicei, spontan, în câteva zile [76, 169]. Mult mai rar apar reacții alergice, infecții (virale, fungice, bacteriene), reacții adverse mai complexe (necroză focală, edem tardiv sever) [104].

Experiența clinică demonstrează că problemele de tolerabilitate asociate cu administrarea acidului hialuronic apar cel mai frecvent în primele 2-3 săptămâni de tratament, în momentul în care pielea se acomodează la preparat. În general, tratamentul administrat tradițional și suplimentat cu acid hialuronic a fost bine tolerat de către subiecții din studiul nostru. Totuși, au fost constatate evenimente adverse locale și semne sau simptome de iritații cutanate locale.

Analiza reacțiilor sau evenimentelor adverse locale a constatat echimoze la 23 (51,1%) de pacienți din LM și la 19 (42,2%) pacienți din LB ($p>0,05$), edeme la 11 (24,4%) pacienți din LM și la 6 (13,3%) pacienți din LB ($p>0,05$), eritem la 23 (51,1%) de pacienți din LM și la 21 (46,7%) de pacienți din LB ($p>0,05$), creșterea temperaturii locale la 2 (4,4%) pacienți din LM și la 0 (0%) pacienți din LB ($p>0,05$), durere la 31 (68,9%) de pacienți din LM și la 24 (53,3%) de pacienți din LB ($p>0,05$), decolorarea pielii la 1 (2,2%) pacientă din LM și la 0 (0%) pacienți din LB ($p>0,05$), descumare cutanată la 3 (6,7%) pacienți din LM și la 0 (0%) pacienți din LB ($p>0,05$), senzații de înțepături sau arsuri la 4 (8,9%) pacienți din LM și la 1 (2,2%) pacientă din LB ($p>0,05$), infecții la 1 (2,2%) pacientă din LM și la 0 (0%) pacienți din LB ($p>0,05$).

În LM, comparativ cu LB, s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală (14-31,1% și 3-6,7%, respectiv; $p<0,01$), prurit local (11-24,4% și 2-4,4%, respectiv; $p<0,05$), xeroză (9-20,0% și 1-2,2%, respectiv; $p<0,05$) și iritare cutanată (9-20,0% și 1-2,2%, respectiv; $p<0,05$).

În LB, comparativ cu LM, s-a depistat statistic semnificativ mai frecvent noduli (44-97,8% și 2-4,4%, respectiv; $p<0,001$).

Conform datelor din literatura de specialitate, în funcție de filerul acidului hialuronic de ultimă generație injectat, eritemul este constatat de la 17,6% până la 93% dintre pacienții, durere/sensibilitate – de la 17,6% până la 90% dintre pacienții, edem – de la 41,1% până la 88,2% dintre pacienții, noduli – de la 17,6% până la 79% dintre pacienții, echimoze – de la 0% până la 59% dintre pacienții, prurit – de la 0% până la 94,1% dintre pacienții, decolorarea pielii – de la 0% până la 82,3% dintre pacienții [9, 185].

Cu toate acestea, în studiul nostru reacțiile și/sau evenimentele adverse locale, legate de tratament, erau semnificativ mai puțin frecvente ca număr, dar similar cu alte studii [9, 133], au fost predominant ușoare, mult mai rar, moderate ca intensitate și tranzitorii, și se soluționau în termen de câteva zile fără nici un tratament. Reacții și/sau evenimente adverse locale severe

(hipersensibilitate, infecții bacteriene, reacții granulomatoase localizate sau necroza locului de injectare) nu au fost constatate în ambele loturi de studiu.

Conform evaluării satisfacției generale privind toate aspectele legate de starea pielii după tratament (senzația de piele mai elastică, mai rezistentă, mai durabilă, mai netedă, mai hidratată, mai fină, mai lucioasă și mai suplă), 13 (28,9%) femei din LM și 43 (95,6%) de femei din LB ($p<0,001$) și-au exprimat dorința de a repeta tratamentul administrat, iar 7 (15,6%) femei din LM și 43 (95,6%) de femei din LB ($p<0,001$) vor recomanda altor persoane tratamentul administrat.

Similar și în alte studii, 95% dintre subiecți au fost satisfăcuți de tratament, iar 85% au declarat că ar urma un tratament repetat și ar recomanda acest tratament unui prieten [198].

Așadar, în mare parte, reacțiile sau evenimentele adverse locale au fost de intensitate ușoară sau moderată, iar frecvența acestora a fost similară în ambele loturi de studiu. Cele mai frecvente reacții sau evenimente adverse locale raportate au fost echimozele, edemele, eritemul și durerea. Toleranța locală la preparat a fost bună sau excelentă în 95-100% din cazuri.

Totuși, în LM s-a raportat statistic semnificativ mai frecvent sensibilitate locală, prurit local, xeroză și iritare cutanată. Frecvența statistic semnificativă mai mare a nodulilor în LB este determinată, probabil, de injectarea preparatului de acid hialuronic în stratul dermic exterior și în JDE prin tehnica de papulă.

Estimarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL, activității enzimelor protecției antioxidante și enzimelor lizozomale în LB până și după tratamentul administrat a constatat unele diferențe statistic semnificative. În lotul general de studiu (vârsta 25-60 de ani) s-a constatat o creștere semnificativă statistic a activității catepsinei G (de la $33,65\pm 1,6$ nmol/s.L până la tratament până la $38,36\pm 1,5$ nmol/s.L după tratament; $p<0,01$) și nivelul hidroxiprolinei (de la $71,89\pm 1,8$ nmol/L până la tratament până la $75,11\pm 1,6$ nmol/L după tratament; $p<0,05$).

În lotul de vârstă 25-34 de ani s-a determinat o creștere semnificativă statistic a HPL intermediari (hexan) (de la $4,41\pm 0,2$ un/mL până la tratament până la $4,94\pm 0,1$ un/mL după tratament; $p<0,05$), și hidroxiprolinei (de la $63,89\pm 1,3$ nmol/L până la tratament până la $70,76\pm 2,3$ nmol/L după tratament; $p<0,05$). În lotul de vârstă 35-50 de ani nu s-au relevat modificări semnificative statistic, iar în lotul de vârstă 51-60 de ani s-a determinat o creștere semnificativă statistic a activității catepsinei G (de la $32,33\pm 1,7$ nmol/L până la tratament până la $37,78\pm 2,7$ nmol/L după tratament; $p<0,05$) și DAM (de la $15,90\pm 1,2$ nmol/L până la tratament până la $18,68\pm 0,6$ nmol/L după tratament; $p<0,05$).

Evaluarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL, activității enzimelor protecției antioxidante și activității enzimelor lizozomale în LM până și după tratamentul

administrat nu a constatat diferențe statistic semnificative cu excepția creșterii semnificative a nivelului DAM – de la $15,95 \pm 1,1$ nmol/L până la tratament până la $18,12 \pm 0,7$ nmol/L după tratament ($p < 0,05$) în grupul femeilor cu vârsta de 51- 60 ani.

Așadar, analiza și sistematizarea rezultatelor studiului în funcție de grupul de vârstă a constatat că concomitent cu vârsta crește frecvența și gravitatea modificărilor cutanate și se reduce eficiența tratamentului administrat, îndeosebi în cazul tratamentului tradițional. Evaluarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor protecției antioxidante și enzimelor lizozomale în LM până și după tratamentul administrat nu a constatat diferențe statistic semnificative în toate grupurile de vârstă. Însă, în linii generale, s-a constatat o tendință ne semnificativă de creștere a indicatorilor POL, o tendință ne semnificativă de reducere a enzimelor SAO și o variabilitate ne semnificativă a enzimelor lizozomale. Estimarea acestor indicatori în LB a determinat o creștere semnificativă statistic a activității catepsinei G și hidroxiprolinei în lotul general de studiu (vârsta 25-60 de ani), a HPL intermediari (hexan), și hidroxiprolinei în lotul de vârstă 25-34 de ani, a activității catepsinei G și DAM în lotul de vârstă 51-60 de ani. În celelalte cazuri s-a constatat o tendință similară cu cea din LM.

În concluzie, abordarea procesului multifactorial de îmbătrânire cutanată necesită o combinație de terapii pentru a obține rezultate complete, și de durată.

Studiul efectuat a demonstrat eficacitatea preparatului SkinFill Meso (gel izotonic steril, apirogen, cu elasticitate mare, cristalin, incolor și transparent, care constă din acid hialuronic și bicarbonat de sodiu non-animalier) în revitalizarea pielii prin reducerea durabilă a semnelor de îmbătrânire: ameliorarea parametrilor de hidratare, elasticitate, complianță, anizotropie și rugozitate cutanată.

În particular, am demonstrat că injectarea preparatului în stratul superficial dermic prin tehnica de papulă este utilă și sigură pentru ameliorarea pielii îmbătrânite, în măsura în care tratamentul este efectuat de medic calificat, cu aplicarea măsurilor aseptice adecvate. Preparatul este sigur, oferă un beneficiu clinic semnificativ cu îmbunătățirea foto-afectării cutanate (ameliorarea ridurilor, hidratării, elasticității și restabilirea comportamentului mecanic al pielii), apariția efectelor secundare ușoare, absența complicațiilor majore și cu o rată excelentă de satisfacție a pacienților.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII

1. Procesul de îmbătrânire a pielii la femeile incluse în studiu se impune prin creșterea odată cu vârsta a ratei ridurilor fine de la 56,7 până la 96,7 și 100%, iar a ridurilor grosiere de la 16,7 până la 83,3 și 96,7% în grupurile de vârstă de 25-34, și, 35-50 respectiv. Totodată, cu creșterea vârstei s-a constatat și avansarea clasei severității ridurilor după scala modificată Fitzpatrick: clasa 0 (53,3%) și 0,5 (46,7%) pentru vârsta 25-34 ani; clasa 1 (76,7%) și 2 (23,3%) pentru vârsta 35- 50 ani; clasa 2 (73,3%) și 2,5 (23,3%) pentru vârsta 51- 60 ani [8] .
2. Conform datelor obținute, estimarea severității foto – daunelor faciale conform scalei fotografice Larnier a decelat accentuarea gravității odată cu vârsta femeilor, astfel, că: ridurile ușoare (gradul I) și ușor-moderate (gradul II) au predominat la femeile cu vârsta 25-34 ani (83,3 și, respectiv, 16,7%); ridurile ușor – moderate și moderate (gradul III) – la femeile cu vârsta 35-50 ani (66,7 și, respectiv, 33,3%), iar ridurile moderat – severe (gradul IV) și severe (gradul V) – la femeile cu vârsta 35- 50 ani (36,7 și, respectiv, 53,3%) [7, 8].
3. Procesul de îmbătrânire a pielii odată cu vârsta a fost asociat cu modificarea unor markeri iminenți activității stresului oxidativ, hidrolazelor lizozomale, precum și matricei extracelulare proteice. Astfel, dialdehida malonică elevează dublu în sânge la femeile cu vârsta de 35-50 ani, comparativ cu vârsta 25-34 ani, iar la vârsta de 51-60 de ani incrementul atinge o cotă medie de 30%. Totodată, componentele sistemului antioxidant evaluate nu s-au impus prin modificări semnificative în raport cu vârsta, cu excepția GST, care a avut o dinamică ascendentă veritabilă de la lotul 1 la lotul 2 (43,9%) și de la lotul 2 la lotul 3 (20,3%) [5].
4. Din enzimele lizozomale studiate în cercetarea dată, se anunță oportună creșterea semnificativă cu circa 35% a activității beta-galactozidazei (enzima senescentei reproductive a celulei) la femeile cu vârsta 51-60 ani comparativ cu femeile din loturile 1 (25-34 ani) și 2 (35-50 ani). Estimarea *turnover*-ului matricei extracelulare în cadrul procesului de îmbătrânire a pielii aduce la apel majorarea în sânge a hidroxiprolinei odată cu vârsta, sporurile semnificative medii atestate între loturile 1-2 și 1-3, fiind de 14,9 și, respectiv, 22,8% [5].
5. Tratamentul tradițional aplicat în studiu la femeile cu vârsta cuprinsă între 25 – 60 de ani nu s-a impus prin reducerea semnificativă a ratei ridurilor fine și grosiere și ameliorarea caracteristicilor clinice cutanate (e.g. hidratarea redusă, descuamarea, eritemul,

hiperpigmentarea pestriță), precum și a rezultatelor scalelor de evaluare a severității ridurilor (scala modificată a severității ridurilor după Fitzpatrick, scala fotografică Larnier, scorul clinic global al foto-îmbătrânirii). Suplinirea tratamentului cu acid hialuronic a condus la diminuarea semnificativă cu 33,4% a ridurilor fine, revirimentul caracteristicilor clinice cutanate și valorilor scalelor de evaluare a severității ridurilor [6].

6. S-a demonstrat că modificările biochimice sanguine comune inerente tratamentului tradițional și tradițional + acid hialuronic au constat în majorarea semnificativă cu 13% și, respectiv, 17% a nivelului circulant al dialdehidei malonice față de nivelul pre-tratament fără modificarea componentelor sistemului antioxidant, fiind plauzibilă o reacție a dermei manifestată prin accentuarea formării speciilor reactive de oxigen la administrarea materialului exogen. Tratamentul tradițional suplinit cu acid hialuronic a excelat, totodată, prin creșterea semnificativă cu 16,9% a catepsinei G la femeile cu vârsta de 51-60 de ani, cât și a hidroxiprolinei cu 10,8% la femeile cu vârsta de 25-34 de ani [6].
7. Problema științifică soluționată constă în fundamentarea științifică a rolului sistemului pro- și antioxidant, a enzimelor lizozomale și a markerilor metabolismului țesutului conjunctiv în evoluția modificărilor de vârstă ale dermei, precum și a rolului acidului hialuronic în procesul de redresare a leziunilor cronologice ale pielii, fapt care a contribuit la fortificarea cunoștințelor referitor la mecanismele patogenetice, în vederea optimizării managementului terapeutic la pacienții cu modificări de vârstă ale pielii.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru determinarea severității leziunilor cutanate iminente îmbătrânirii pielii și eficacității tratamentului este fiabilă utilizarea Scalei modificate a severității ridurilor după Fitzpatrick, Scalei de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale), Scalei de Estimare a Severității Foto-daunelor Faciale Larnier, Scorului Clinic Global al Foto-îmbătrânirii pielii și Scalei Globale de Ameliorare Estetică.
2. Conținutul seric al dialdehidei malonice (markerul stresului oxidativ), hidroxiprolinei (markerul degradării colagenului matricei extracelulare) și activitatea beta-galactozidazei (markerul senescenței reproductive a celulei) pot fi predictorii ai procesului de îmbătrânire a pielii, dat fiind faptul că elevarea lor semnificativă se atestă odată cu avansarea leziunilor cutanate determinate de vârstă și pot fi utilizați ca markeri de laborator în scopul aprecierii gradului leziunilor cutanate determinate de vârstă.
3. În scopul hidratării țesutului cutanat, reglării elasticității pielii feței, gâtului și decolteului de utilizat remedii în baza acidului hialuronic, care se injectează în stratul dermic exterior și în JDE. Suplinirea acidului hialuronic la tratamentul standard al procesului de îmbătrânire a pielii sporește notabil eficacitatea clinică și nu se manifestă prin accentuarea efectelor adverse aferente.
4. Cercetările ulterioare trebuie direcționate spre identificarea indicilor biochimici cu specificitate și sensibilitate înaltă caracteristici procesului de îmbătrânire a pielii.

BIBLIOGRAFIE

1. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații biochimice: Elaborare metodică. Chișinău: Tipografia „Elena-VI”. Volumul II. Micrometode. 2010, 97 p.
2. Gudumac V., Rîvneac V., Tagadiuc O., et al. Influența unor compuși biologici activi autohtoni asupra activității enzimelor lizozomale în ficat în ciroza hepatică experimentală. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012, nr.1(33), p. 22-25.
3. Rîvneac V., Gudumac V., Rîvneac E. Participarea catepsinei B la biodegradarea colagenului în procesul de regresie a cirozei hepatice experimentale. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2012. Nr.1 (33), p. 25-31.
4. Tagadiuc Olga, Știrba Olga, Gudumac Valentin, Pantea Valeriana. Modificările activității enzimelor lizozomale în țesutul osos în osteopatia experimentală și influența unor compuși biologic activi autohtoni. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2015, Nr. 1(46), p. 114-120.
5. Tcaci Irina. Îmbătrânirea pielii. Stresul oxidativ, peroxidarea lipidelor și sistemul antioxidant. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2013, nr. 1, p. 178-183.
6. Tcaci Irina. Eficiența tratamentului complex tradițional și a includerii în schemele de tratament a pielii îmbătrânite a acidului hialuronic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2013, nr. 2, p. 206-211.
7. Vișnevschi A., Tcaci Irina, Chișlaru L. Manifestările biochimice ale modificărilor cronologice cutanate în funcție de vîrstă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2013, nr. 4, p. 293-297.
8. Vișnevschi A., Tcaci Irina, Chișlaru L. Manifestările clinice la pacienții cu modificări cutanate cronologice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău 2013, nr. 2 (38), p. 211-215.
9. Ahn J.Y., Lee S.H., Park K.Y. et al. Clinical comparison of two hyaluronic acid-derived fillers in the treatment of nasolabial folds: Mesoglow® and IAL System®. In: Int. J. Dermatol. 2012, vol. 51, nr. 5, p. 601-608.
10. Al Nomair N., Nazarian R., Marmur E. Complications in lasers, lights, and radiofrequency devices. In: Facial Plast. Surg. 2012, vol. 28, nr. 3, p. 340-346.
11. Alam M., Gladstone H., Kramer E. et al. ASDS guidelines of care: injectable fillers. In: Dermatol. Surg. 2008, vol. 34, suppl. 1, p. S115-S148.
12. Allerhanda M., Ooi T., Starra R. et al. Skin ageing and oxidative stress in a narrow-age cohort of older adults. In: Eur. Geriatr. Med. 2011, vol. 2, nr. 3, p. 140-144.

13. Al-Nuaimi Y., Sherratt M., Griffiths C. Skin health in older age. In: *Maturitas*. Nov., 2014, vol. 79(3), p. 256-64.
14. Alsaad S.M., Fabi S.G., Goldman M.P. Granulomatous reaction to hyaluronic acid: a case series and review of the literature. In: *Dermatol. Surg.* 2012, vol. 38, nr. 2, p. 271-276.
15. Amaro-Ortiz A., Yan B., D'Orazio J. Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation. In: *Molecules*. 2014, vol. 19, nr. 5, p. 6202-6219.
16. Andersen H., Nielsen J., Nielsen F. et al. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. In: *Clin. Chem.* 1997, vol. 43, nr. 4, p. 562-568.
17. Anderson E.J., Katunga L.A., Willis M.S. Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart. In: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012, vol. 39, nr. 2, p. 179-193.
18. Antonicelli F., Hornebeck W. Matrix Metalloproteinases and Skin Inflammaging. In: *Inflammation, Advancing Age and Nutrition. Research and Clinical Interventions*. First edition. Edited by: Irfan Rahman and Debasis Bagchi. Elsevier, 2014, p. 255-265.
19. Ascher B., Bayerl C., Brun P. et al. Efficacy and safety of a new hyaluronic acid dermal filler in the treatment of severe nasolabial lines - 6-month interim results of a randomized, evaluator-blinded, intra-individual comparison study. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2011, vol. 10, nr. 2, p. 94-98.
20. Atwood C.S., Bowen R.L. The reproductive-cell cycle theory of aging: an update. In: *Exp. Gerontol.* 2011, vol. 46, nr. 2-3, p. 100-107.
21. Avery S.V. Molecular targets of oxidative stress. In: *Biochem. J.* 2011, vol. 434, nr. 2, p. 201-210.
22. Baraibar M., Liu L., Ahmed E. et al. Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases. *Oxid. In: Med. Cell. Longev.* 2012, vol. 2012, nr. 919832.
23. Baron E.D., Suggs A.K. Introduction to photobiology. In: *Dermatol. Clin.* 2014, vol. 32, nr. 3, p. 255-266.
24. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. In: *ISRN Oncol.* 2012, vol. 2012, nr. 137289.
25. Baspeyras M., Rouvrais C., Liégard L. et al. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study. In: *Arch. Dermatol. Res.* 2013, vol. 305, nr. 8, p. 673-682.
26. Baumann L. Skin ageing and its treatment. In: *J. Pathol.* 2007, vol. 211, nr. 2, p. 241-251.

27. Beasley K.L., Weiss M.A., Weiss R.A. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. In: *Facial Plast. Surg.* 2009, vol. 25, nr. 2, p. 86-94.
28. Berdasco M., Esteller M. Hot topics in epigenetic mechanisms of aging: 2011. In: *Aging Cell.* 2012, vol. 11, nr. 2, p. 181-186.
29. Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. Photoaging of human skin. In: *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2000, vol. 16, nr. 6, p. 239-244.
30. Beylot C. Skin aging: clinicopathological features and mechanisms. In: *Ann Dermatol Venereol.* 2009 Oct;136 Suppl 6:S263-9.
31. Bilaç C., Şahin T., Öztürkcan S. Chronic Actinic Damage of Facial Skin. In: *Clin. Dermatol.* Nov-Dec;2014, vol.32(6), p752-62.
32. Bosset S., Bonnet-Duquennoy M., Barre P. et al. Photoageing shows histological features of chronic skin inflammation without clinical and molecular abnormalities. In: *Br. J. Dermatol.* 2003, vol. 149, nr. 4, p. 826-835.
33. Brandt F., Cazzaniga A., Strangman N. et al. Long-term effectiveness and safety of small gel particle hyaluronic acid for hand rejuvenation. In: *Dermatol. Surg.* 2012, vol. 38, nr. 7, pt. 2, p. 1128-1135.
34. Bray D., Hopkins C., Roberts D. A review of dermal fillers in facial plastic surgery. In: *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010, vol. 18, nr. 4, p. 295-302.
35. Brennan M., Bhatti H., Nerusu K. et al. Matrix metalloproteinase-1 is the major collagenolytic enzyme responsible for collagen damage in UV-irradiated human skin. In: *Photochem. Photobiol.* 2003, vol. 78, nr. 1, p. 43-48.
36. Brunk U., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. In: *Eur. J. Biochem.* 2002, vol. 269, nr. 8, p. 1996-2002.
37. Calleja-Agius J., Brincat M., Borg M. Skin connective tissue and ageing. In: *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2013, vol. 27, nr. 5, p. 727-740.
38. Carruthers A., Carruthers J. "Scale Summit". In: *Dermatol. Surg.* 2008, vol. 34, suppl. 2, p. S149.
39. Carruthers J., Carruthers A., Tezel A. et al. Volumizing with a 20-mg/mL smooth, highly cohesive, viscous hyaluronic acid filler and its role in facialrejuvenation therapy. In: *Dermatol. Surg.* 2010, vol. 36, suppl. 3, p. 1886-1892.
40. Choi J.W., Kwon S.H., Huh C.H. et al. The influences of skin visco-elasticity, hydration level and aging on the formation of wrinkles: a comprehensive and objective approach. In: *Skin. Res. Technol.* 2013, vol. 19, nr. 1, p. e349-355.

41. Choi Y., Kim D., Hwang E. et al. Skin texture aging trend analysis using dermoscopy images. In: *Skin. Res. Technol.* 2014, vol. 20, nr. 4, p.486-497.
42. Chung J., Kang S., Varani J. et al. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. In: *J. Invest. Dermatol.* 2000, vol. 115, nr. 2, p. 177-182.
43. Ciocon D., Hussain M., Goldberg D. High-fluence and high-density treatment of perioral rhytides using a new, fractionated 2,790-nm ablative erbium-doped Yttrium Scandium Gallium Garnet Laser. In: *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, nr. 6, p. 776-781.
44. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. In: *Free Radic. Biol. Med.* 2010, vol. 48, nr. 6, p. 749-762.
45. Cordero A., Leon-Dorantes G., Pons-Guiraud A. et al. Retinaldehyde/hyaluronic acid fragments: a synergistic association for the management of skin aging. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2011, vol. 10, nr. 2, p. 110-117.
46. Dallara J.M. A prospective, noninterventional study of the treatment of the aging hand with Juvéderm Ultra® 3 and Juvéderm ® Hydrate. *Aesthetic. In: Plast. Surg.* 2012, vol. 36, nr. 4, p. 949-954.
47. Darr D., Fridovich I. Free radicals in cutaneous biology. In: *J. Invest. Dermatol.* 1994, vol. 102, nr. 5, p. 671-675.
48. Day D.J., Littler C.M., Swift R.W. et al. The wrinkle severity rating scale: a validation study. In: *Am. J. Clin. Dermatol.* 2004, vol. 5, nr. 1, p. 49-52.
49. de Magalhaes J.P. The biology of ageing: a primer. In: I. Stuart-Hamilton (ed.), *An Introduction to Gerontology*. Cambridge University Press: The Edinburgh Building, Cambridge, 2011, p. 21-47.
http://books.google.md/books/about/An_Introduction_to_Gerontology.html?id=YTmpE6IYSMgC&redir_esc=y (citat 25.06.2012).
50. Del Rio. D., Stewart A.J., Pellegrini N.. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. In: *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2005, vol.15 (4), 316-328.
51. Donofrio L., Weinkle S. The third dimension in facial rejuvenation: a review. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2006, vol. 5, nr. 4, p. 277-283.
52. Durackova Z. Some current insights into oxidative stress. In: *Physiol. Res.* 2010, vol. 59, nr. 4, p. 459-469.
53. Ekiz O., Yüce G., Ulaşlı S. et al. Factors influencing skin ageing in a Mediterranean population from Turkey. In: *Clin. Exp. Dermatol.* 2012, vol. 37, nr. 5, p. 492-496.

54. El-Domyati M., El-Ammawi T., Moawad O. et al. Efficacy of mesotherapy in facial rejuvenation: a histological and immunohistochemical evaluation. In: *Int. J. Dermatol.* 2012, vol. 51, nr. 8, p. 913-919.
55. el-Domyati M., el-Ammawi T., Medhat W. et al. Radiofrequency facial rejuvenation: evidence-based effect. In: *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011, vol. 64, nr. 3, p. 524-535.
56. Fagien S. Variable Reconstitution of Injectable Hyaluronic Acid with Local Anesthetic for Expanded Applications in Facial Aesthetic Enhancement. In: *Dermatol. Surg.* 2010, vol. 36, suppl. 1, p. 815-821.
57. Farage M., Miller K., Elsner P. et al. Characteristics of the Aging Skin. In: *Adv. Wound. Care.* (New Rochelle). 2013, vol. 2, nr. 1, p. 5-10.
58. Farage M., Miller K., Elsner P. et al. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. In: *Int. J. Cosmet. Sci.* 2008, vol. 30, nr. 2, p. 87-95.
59. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. *Textbook of Aging Skin.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010, 1220 p.
60. Farwick M., Gauglitz G., Pavicic T. et al. Fifty-kDa hyaluronic acid upregulates some epidermal genes without changing TNF- α expression in reconstituted epidermis. In: *Skin Pharmacol. Physiol.* 2011, vol. 24, nr. 4, p. 210-217.
61. Farwick M., Grether-Beck S., Marini A. et al. Bioactive tetrapeptide GEKG boosts extracellular matrix formation: in vitro and in vivo molecular and clinical proof. In: *Exp. Dermatol.* 2011, vol. 20, nr. 7, p. 602-604.
62. Feng X.X., Yu X.T., Li W.J. et al. Effects of topical application of patchouli alcohol on the UV-induced skin photoaging in mice. In: *Eur. J. Pharm. Sci.* 2014, vol. 63C, p. 113-123.
63. Fisher G., Datta S., Wang Z. et al. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. In: *J. Clin. Invest.* 2000, vol. 106, nr. 5, p. 663-670.
64. Flynn T., Sarazin D., Bezzola A. et al. Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. In: *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, nr. 5, p. 637-643.
65. Freitas A.A., de Magalhaes J.P. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. In: *Mutat. Res.* 2011, vol. 728, nr. 1-2, p. 12-22.
66. Friedman P.M., Mafong E.A., Kauvar A.N. et al. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. In: *Dermatol. Surg.* 2002, vol. 28, nr. 6, p. 491-494.
67. Garibyan L., Chiou A., Elmariah S. Advanced aging skin and itch: addressing an unmet need. In: *Dermatol. Ther.* 2013, vol. 26, nr. 2, p. 92-103.

68. Gil L., Siems W., Mazurek B. et al. Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. In: *Free Radic. Res.* 2006, vol. 40, nr. 5, p. 495-505.
69. Gladyshev VN. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! In: *Antioxid Redox Signal.* 2014 Feb 1;20(4):727-31.
70. Glogau R.G. Fillers: from the past to the future. In: *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2012, vol. 31, nr. 2, p. 78-87.
71. Gold M.H. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. In: *Clin. Interv. Aging.* 2007, vol. 2, nr. 3, p. 369-376.
72. Goldberg D., Silapunt S. Q-switched Nd:YAG laser: rhytid improvement by non-ablative dermal remodeling. In: *J. Cutan. Laser Ther.* 2000, vol. 2, nr. 3, p. 157-160.
73. Goldberg L., Crysler C. A single center, pilot, double-blinded, randomized, comparative, prospective clinical study to evaluate improvements in the structure and function of facial skin with tazarotene 0.1% cream alone and in combination with GliSODin(®) Skin Nutrients Advanced Anti-Aging Formula. In: *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2014, vol. 7, p. 139-144.
74. Gragnani A., Cornick S., Chominski V. et al. Review of Major Theories of Skin Aging. In: *Adv. Aging. Res.* 2014, vol. 3, p. 265-284.
75. Grandinetti Vdos S, Miranda EF, Johnson DS, de Paiva PR, Tomazoni SS, Vanin AA, et.al. The thermal impact of phototherapy with concurrent super-pulsed lasers and red and infrared LEDs on human skin. In: *Lasers Med Sci.* 2015 Jul;30(5), p. 1575-81.
76. Greco T.M., Antunes M.B., Yellin S.A. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. In: *Facial Plast. Surg.* 2012, vol. 28, nr. 1, p. 8-20.
77. Green A.C. Premature ageing of the skin in a Queensland population. In: *Med. J. Aust.* 1991, vol. 155, nr. 7, p. 473-474, 477-478.
78. Griffiths C.E., Wang T.S., Hamilton T.A. et al. A photonumeric scale for the assessment of cutaneous photodamage. In: *Arch. Dermatol.* 1992, vol. 128, nr. 3, p. 347-351.
79. Grove G.L., Grove M.J., Leyden J.J. Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles. In: *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989, vol. 21, nr. 3, pt. 2, p. 631-637.
80. Han A., Chien A., Kang S. Photoaging. In: *Dermatol. Clin.* 2014, vol. 32, nr. 3, p. 291-299.
81. Han T.Y., Lee J.W., Lee J.H. et al. Subdermal minimal surgery with hyaluronic acid as an effective treatment for neck wrinkles. In: *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, nr. 9, p. 1291-1296.
82. Hasova M., Crhak T., Safrankova B. et al. Hyaluronan minimizes effects of UV irradiation on human keratinocytes. In: *Arch. Dermatol. Res.* 2011, vol. 303, nr. 4, p. 277-284.

83. Haytöglu N., Gürel M., Erdemir A. et al. Assessment of skin photoaging with reflectance confocal microscopy. In: *Skin. Res. Technol.* 2014, vol. 20, nr. 3, p. 363-372.
84. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. Overview of skin aging and photoaging. In: *Dermatol. Nurs.* 2008, vol. 20, nr. 3, p. 177-183.
85. Herreros F.O., Moraes A.M., Velho P.E. Mesotherapy: a bibliographical review. In: *An. Bras. Dermatol.* 2011, vol. 86, nr. 1, p. 96-101.
86. Hexsel D., Soirefmann M., Porto M. et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial to compare safety and efficacy of a metallic cannula with that of a standard needle for soft tissue augmentation of the nasolabial folds. In: *Dermatol. Surg.* 2012, vol. 38, nr. 2, p. 207-214.
87. Hui M., Tenenbaum H. New face of an old enzyme: alkaline phosphatase may contribute to human tissue aging by inducing tissue hardening and calcification. In: *Anat. Rec.* 1998, vol. 253, nr. 3, p. 91-94.
88. Humbert P., Viennet C., Legagneux K. et al. In the shadow of the wrinkle: theories. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2012, vol. 11, nr. 1, p. 72-78.
89. Hwang Y.P., Kim H.G., Han E.H. et al. N-Acetylglucosamine suppress collagenases activation in ultraviolet B-irradiated human dermal fibroblasts: Involvement of calcium ions and mitogen-activated protein kinases. In: *J. Dermatol. Sci.* 2011, vol. 63, nr. 2, p. 93-103.
90. Hybertson B., Gao B., Bose S. et al. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. In: *Mol. Aspects Med.* 2011, vol. 32, nr. 4-6, p. 234-246.
91. Iannacone M.R., Hughes M.C., Green A.C. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. In: *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2014, vol. 30, nr. 2-3, p. 55-61.
92. Iannitti T., Morales-Medina J., Coacci A. et al. Experimental and Clinical Efficacy of Two Hyaluronic Acid-based Compounds of Different Cross-Linkage and Composition in the Rejuvenation of the Skin. In: *Pharm. Res.* 2014 [Epub ahead of print]
93. Ichibori R., Fujiwara T., Tanigawa T. et al. Objective assessment of facial skin aging and the associated environmental factors in Japanese monozygotic twins. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2014, vol. 13, nr. 2, p. 158-163.
94. Imokawa G. Mechanism of UVB-induced wrinkling of the skin: paracrine cytokine linkage between keratinocytes and fibroblasts leading to the stimulation of elastase. In: *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2009, vol. 14, nr. 1, p. 36-43.
95. Imokawa G. Recent advances in characterizing biological mechanisms underlying UV-induced wrinkles: a pivotal role of fibroblast-derived elastase. In: *Arch. Dermatol. Res.* 2008, vol. 300, suppl. 1, p. S7-S20.

96. Iorizzo M., De Padova M., Tosti A. Biorejuvenation: theory and practice. In: *Clin. Dermatol.* 2008, vol. 26, nr. 2, p. 177-181.
97. Isik B., Gurel M., Erdemir A. et al. Development of skin aging scale by using dermoscopy. In: *Skin. Res. Technol.* 2013, vol. 19, nr. 2, p. 69-74.
98. Islam M.R., Grubb J.H., Sly W.S. C-terminal processing of human beta-glucuronidase. The propeptide is required for full expression of catalytic activity, intracellular retention, and proper phosphorylation. In: *J. Biol. Chem.* 1993, vol. 268, nr. 30, p. 22627-22633.
99. Ito A. The Effects of a Hyaluronan Lotion with a Molecular Weight of around 50-110 kDa on the Aged Atrophic Skin. In: *J. Cosmet. Dermatol. Sci. App.* 2014, vol. 4, p. 150-155.
100. Jager C., Brenner C., Habicht J. et al. Bioactive reagents used in mesotherapy for skin rejuvenation in vivo induce diverse physiological processes in human skin fibroblasts in vitro- a pilot study. In: *Exp. Dermatol.* 2012, vol. 21, nr. 1, p. 72-75.
101. Jung J.Y., Oh J.H., Kim Y.K. et al. Acute UV irradiation increases heparan sulfate proteoglycan levels in human skin. In: *J. Korean Med. Sci.* 2012, vol. 27, nr. 3, p. 300-306.
102. Kablik J., Monheit G., Yu L. et al. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. In: *Dermatol. Surg.* 2009, vol. 35, suppl. 1, p. 302-312.
103. 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. In: *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013, vol. 11, nr. 2, p. 137-148.
104. Kassir R., Kolluru A., Kassir M. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2011, vol. 10, nr. 3, p. 224-231.
105. Khavkin J., Ellis D. Aging skin: histology, physiology, and pathology. In: *Facial. Plast. Surg. Clin. North. Am.* 2011, vol. 19, nr. 2, p. 229-234.
106. Kim L.B. Age-related changes in ceruloplasmin content in W/SSM rats. In: *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008, vol. 146, nr. 6, p. 680-681.
107. Kim M., Lee S., Rho H. et al. The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. In: *Clin. Chim. Acta.* 2005, vol. 362, nr. 1-2, p. 161-169.
108. Knight J.A., Smith S.E., Kinder V.E. et al. Reference intervals for plasma lipoperoxides: age-, sex-, and specimen-related variations. In: *Clin. Chem.* 1987, vol. 33, nr. 12, p. 2289-2291.
109. Knott A., Reuschlein K., Lucius R. et al. Deregulation of versican and elastin binding protein in solar elastosis. In: *Biogerontology.* 2009, vol. 10, nr. 2, p. 181-190.
110. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M. et al. Skin ageing. In: *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011, vol. 25, nr. 8, p. 873-884.

111. Koyama K., Sato T., Omichi N. et al. Relationship between aging and hydroxyproline content of serum in human being. In: *Ann. Physiol. Anthropol.* 1993, vol. 12, nr. 4, p. 243-249.
112. Kurdykowski S., Mine S., Bardey V. et al. Ultraviolet-B irradiation induces differential regulations of hyaluronidase expression and activity in normal human keratinocytes. In: *Photochem. Photobiol.* 2011, vol. 87, nr. 5, p. 1105-1112.
113. Kuwazuru O., Miyamoto K., Yoshikawa N. et al. Skin wrinkling morphology changes suddenly in the early 30s. In: *Skin. Res. Technol.* 2012, vol. 18, nr. 4, p. 495-503.
114. Lagarde J., Rouvrais C., Black D. et al. Skin topography measurement by interference fringe projection: a technical validation. In: *Skin Res. Technol.* 2001, vol. 7, nr. 2, p. 112-121.
115. Larnier C., Ortonne J., Venot A. et al. Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. In: *Br. J. Dermatol.* 1994, vol. 130, nr. 2, p. 167-173.
116. Lauri A., Pompilio G., Capogrossi M. The mitochondrial genome in aging and senescence. In: *Ageing. Res. Rev.* 2014, vol. 18C, p. 1-15.
117. Lemperle G., Holmes R., Cohen S. et al. A classification of facial wrinkles. In: *Plast. Reconstr. Surg.* 2001, vol. 108, nr. 6, p. 1735-1750.
118. Lim A.C., Lowe P.M. Fractional filling with the microdepot technique as an alternative to bolus hyaluronic acid injections in facial volume restoration. In: *Australas J. Dermatol.* 2011, vol. 52, nr. 2, p. 154-156.
119. Lima X., Alora-Palli M., Beck S. et al. A double-blinded, randomized, controlled trial to quantitate photoprotective effects of an antioxidant combination product. In: *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012, vol. 5, nr. 4, p. 29-32.
120. Longo C., Casari A., Beretti F. et al. Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. In: *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013, vol. 68, nr. 3, p. e73-82.
121. Luebberding S., Krueger N., Kerscher M. Quantification of age-related facial wrinkles in men and women using a three-dimensional fringe projection method and validated assessment scales. In: *Dermatol. Surg.* 2014, vol. 40, nr. 1, p. 22-32.
122. Maddin S., Lauharanta J., Agache P. et al. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. In: *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000, vol. 42, nr. 1, pt. 1, p. 56-63.
123. Mammucari M., Gatti A., Maggiori S. et al. Mesotherapy, definition, rationale and clinical role: a consensus report from the Italian Society of Mesotherapy. In: *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011, vol. 15, nr. 6, p. 682-694.

124. Mancini M., Lena A., Saintigny G. et al. MicroRNAs in human skin ageing. In: *Ageing. Res. Rev.* 2014, vol. 17C, p. 9-15.
125. Mariani E., Cornacchiola V., Polidori M. et al. Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: influence of age, gender and zinc status: results from the Zincage Project. In: *Biogerontology.* 2006, vol. 7, nr. 5-6, p. 391-398.
126. Maurya P.K., Rizvi S.I. Age-dependent changes in glutathione-s-transferase: correlation with total plasma antioxidant potential and red cell intracellular glutathione. In: *Indian. J. Clin. Biochem.* 2010, vol. 25, nr. 4, p. 398-400.
127. McCall-Perez F., Stephens T., Herndon J. Efficacy and tolerability of a facial serum for fine lines, wrinkles, and photodamaged skin. In: *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011, vol. 4, nr. 7, p. 51-54.
128. Mendoza-Nunez V., Ruiz-Ramos M., Sanchez-Rodriguez M. et al. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2007, vol. 213, nr. 3, p. 261-268.
129. Minami R., Sato S., Kudoh T. et al. Age-dependent variations of lysosomal enzymes in human liver. In: *Tohoku. J. Exp. Med.* 1979, vol. 129, nr. 1, p. 65-70.
130. Mole B., Gozlan L. Benefits of adding lidocaine to a hyaluronic gel - Stylage® M. In: *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2011, vol. 13, nr. 5, p. 249-254.
131. Mulholland R., Ahn D., Kreindel M. et al. Fractional Ablative Radio-Frequency Resurfacing in Asian and Caucasian Skin: A Novel Method for Deep Radiofrequency Fractional Skin Rejuvenation. In: *J. Cosmet. Dermatol. Sci. App.* 2012, vol. 2, p. 144-150.
132. Murphy R., Cotton D., Wright A. et al. Computer-assisted image analysis of skin surface replicas. In: *Br. J. Dermatol.* 1991, vol. 124, nr. 6, p. 571-575.
133. Narins R., Brandt F., Leyden J. et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. In: *Dermatol. Surg.* 2003, vol. 29, nr. 6, p. 588-595.
134. Narins R.S., Dayan S.H., Brandt F.S. et al. Persistence and improvement of nasolabial fold correction with nonanimal-stabilized hyaluronic acid 100,000 gel particles/mL filler on two retreatment schedules: results up to 18 months on two retreatmentschedules. In: *Dermatol. Surg.* 2008, vol. 34, suppl. 1, p. S2-S8.
135. Narins R.S., Brandt F.S., Dayan S.H. et al. Persistence of nasolabial fold correction with a hyaluronic acid dermal filler with retreatment: results of an 18-month extension study. In: *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, nr. 5, p. 644-650.

136. Nast A., Reytan N., Hartmann V. et al. Efficacy and durability of two hyaluronic acid-based fillers in the correction of nasolabial folds: results of a prospective, randomized, double-blind, actively controlled clinical pilot study. In: *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, nr. 6, p. 768-775.
137. Naval J., Alonso V., Herranz M. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments. In: *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2014, vol. 7, p. 207-214.
138. Naylor E.C., Watson R.E., Sherratt M.J. Molecular aspects of skin ageing. In: *Maturitas.* 2011, vol. 69, nr. 3, p. 249-256.
139. Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V. et al. Pathological aspects of lipid peroxidation. In: *Free Radic. Res.* 2010, vol. 44, nr. 10, p. 1125-1171.
140. Oddos T., Roure R., Leyden J. et al. A Placebo-Controlled Study Demonstrates the Long-Lasting Anti-Aging Benefits of a Cream Containing Retinol, DihydroxyMethylChromone (DMC) and Hyaluronic Acid. In: *J. Cosmet. Dermatol. Sci. App.* 2012, vol. 2, p. 51-59.
141. Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y. et al. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo. In: *Exp. Dermatol.* 2011, vol. 20, nr. 5, p. 454-456.
142. Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y. et al. Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. In: *J. Dermatol. Sci.* 2011, vol. 62, nr. 3, 192-201.
143. Oresajo C., Pillai S., Manco M. et al. Antioxidants and the skin: understanding formulation and efficacy. In: *Dermatol. Ther.* 2012, vol. 25, nr. 3, p. 252-259.
144. Ortiz A., Grando S. Smoking and the skin. In: *Int. J. Dermatol.* 2012, vol. 51, nr. 3, p. 250-262.
145. Ozbay B., Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku. In: J. Exp. Med.* 2002, vol. 197, nr. 2, p. 119-124.
146. Park K., Park M., Li K. et al. Combined treatment with a nonablative infrared device and hyaluronic acid filler does not have enhanced efficacy in treating nasolabial fold wrinkles. In: *Dermatol. Surg.* 2011, vol. 37, nr. 12, p. 1770-1775.
147. Peres P.S., Terra V.A., Guarnier F.A. et al. Photoaging and chronological aging profile: Understanding oxidation of the skin. In: *J. Photochem. Photobiol. B. Biology.* 2011, vol. 103, nr. 2, p. 93-97.
148. Pignatti M., Pedone A., Baccarani A. et al. High-density hyaluronic acid for the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. In: *Aesthetic. Plast. Surg.* 2012, vol. 36, nr. 1, p. 180-185.

149. Pimple B.P., Badole S.L. Polyphenols: A Remedy for Skin Wrinkles. In: Polyphenols in Human Health and Disease. Volume 1. Edited by Ronald Ross Watson, Victor R. Preedy, Sherma Zibadi. Elsevier, 2014, p. 861-869.
150. Pinheiro M., Bagatin E., Hassun K. et al. Adverse effect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid. In: J. Cosmet. Dermatol. 2005, vol. 4, nr. 3, p. 184-186.
151. Polefka T.G., Meyer T.A., Agin P.P. et al. Cutaneous oxidative stress. In: J. Cosmet. Dermatol. 2012, vol. 11, nr. 1, p. 55-64.
152. Polefka T.G., Meyer T.A., Agin P.P. et al. Effects of solar radiation on the skin. In: J. Cosmet. Dermatol. 2012, vol. 11, nr. 2, p. 134-143.
153. PotekaeV N., Zhukova O. Evaluation of Safety and Efficacy of the Maximus™ System for Facial Wrinkles. In: J. Cosmet. Dermatol. Sci. App. 2013, vol. 3, p. 151-156.
154. Proksch E. Aged skin and skin care. In: Z. Gerontol. Geriatr. 2015, Jun, vol.48, nr.4, p.325-330.
155. Puizina-Ivic N. Skin aging. In: Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. 2008, vol. 17, nr. 2, p. 47-54.
156. Quan T., Qin Z., Xia W. et al. Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. In: J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2009, vol. 14, nr. 1, p. 20-24.
157. Ramos-e-Silva M., Celem L., Ramos-e-Silva S. et al. Anti-aging cosmetics: facts and controversies. In: Clin. Dermatol. 2013, vol. 31, nr. 6, p. 750-758.
158. Ramos-e-Silva M., da Silva Carneiro S. Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. In: J. Cosmet. Dermatol. 2007, vol. 6, nr. 1, p. 40-50.
159. Ramos-E-Silva M., Fonteles L., Lagalhard C. et al. STYLAGE®: a range of hyaluronic acid dermal fillers containing mannitol. Physical properties and review of the literature. In: Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2013, vol. 6, p. 257-261.
160. Ransom E.R., Antunes M.B., Bloom J.D. et al. Concurrent structural fat grafting and carbon dioxide laser resurfacing for perioral and lower face rejuvenation. In: J. Cosmet. Laser Ther. 2011, vol. 13, nr. 1, p. 6-12.
161. Raspaldo H. Temporal rejuvenation with fillers: global faceculpture approach. In: Dermatol. Surg. 2012, vol. 38, nr. 2, p. 261-265.
162. Raspaldo H., Baspeyras M., Bellity P. et al. Upper- and mid-face anti-aging treatment and prevention using onabotulinumtoxin A: the 2010 multidisciplinary French consensus - part 1. In: J. Cosmet. Dermatol. 2011, vol. 10, nr. 1, p. 36-50.

163. Raspaldo H., Aziza R., Belhaouari L. et al. How to achieve synergy between volume replacement and filling products for global facial rejuvenation. In: *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2011, vol. 13, nr. 2, p. 77-86.
164. Redbord K., Busso M., Hanke C. Soft-tissue augmentation with hyaluronic acid and calcium hydroxyl apatite fillers. In: *Dermatol. Ther.* 2011, vol. 24, nr. 1, p. 71-81.
165. Reiter R.J. Oxidative processes and antioxidative defense mechanisms in the aging brain. In: *FASEBJ.* 1995, vol. 9, nr. 7, p. 526-533.
166. Reiter R.J., Tan D.X., Qi W.B. Suppression of oxygen toxicity by melatonin. In: *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1998, vol. 19, nr. 6, p. 575-581.
167. Rendon M.I. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2012, vol. 11, nr. 2, p. 93-100.
168. Repnik U., Stoka V., Turk V. et al. Lysosomes and lysosomal cathepsins in cell death. In: *Biochim. Biophys. Acta.* 2012, vol. 1824, nr. 1, p. 22-33.
169. Requena L., Requena C., Christensen L. et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. In: *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011, vol. 64, nr. 1, p. 1-34.
170. Rhein L.D. Aging Skin - General Considerations. http://www.alluredbooks.com/sample_pages/AgingSkinGC.pdf (citat 01.10.2012).
171. Rijken F., Bruijnzeel-Koomen C. Photoaged skin: the role of neutrophils, preventive measures, and potential pharmacological targets. In: *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011, vol. 89, nr. 1, p. 120-124.
172. Rinaldi S., Maioli M., Santaniello S. et al. Regenerative treatment using a radioelectric asymmetric conveyor as a novel tool in antiaging medicine: an in vitro beta-galactosidase study. In: *Clin. Interv. Aging.* 2012, vol. 7, p. 191-194.
173. Robert L., Labat-Robert J., Robert A. Physiology of skin aging. In: *Clin. Plast. Surg.* 2012, vol. 39, nr. 1, p. 1-8.
174. Rock K., Fischer J. Role of the extracellular matrix in extrinsic skin aging. In: *Hautarzt.* 2011, vol. 62, nr. 8, p. 591-597.
175. Rock K., Grandoch M., Majora M. et al. Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling. In: *J. Biol. Chem.* 2011, vol. 286, nr. 20, p. 18268-18276.
176. Rossner M., Rossner F., Bachmann F. et al. Risk of severe adverse reactions to an injectable filler based on a fixed combination of hydroxyethylmethacrylate and ethylmethacrylate with hyaluronic acid. In: *Dermatol. Surg.* 2009, vol. 35, suppl. 1, p. 367-374.

177. Sachdev M., Hameed S., Mysore V. Nonablative lasers and nonlaser systems in dermatology: current status. In: *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011, vol. 77, nr. 3, p. 380-388.
178. Samuel M., Brooke R., Hollis S. et al. Interventions for photodamaged skin (Review). In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, nr. 3, 53 p.
179. Sarkar R., Garg V., Mysore V. Position paper on mesotherapy. In: *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2011, vol. 77, nr. 2, p. 232-237.
180. Sator P., Schmidt J., Rabe T. et al. Skin aging and sex hormones in women - clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. In: *Exp. Dermatol.* 2004, vol. 13, suppl. 4, p. 36-40.
181. Savoia A., Vannini F., Baldi A. Radiofrequency waves with filling and peeling substances: An innovative minimally invasive technique for facial rejuvenation. In: *Dermatol. Ther. (Heidelb)*.2011, vol. 1, nr. 1, p. 2-10.
182. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J. et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. In: *Exp. Gerontol.* 2000, vol. 35, nr. 3, p. 307-316.
183. Schierle C.F., Casas L.A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. In: *Aesthet. Surg. J.* 2011, vol. 31, nr. 1, p. 95-109.
184. Semsei I., Jeney F., Fulop T. Effect of age on the activity of ceruloplasmin of human blood. In: *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1993, vol. 17, nr. 2, p. 123-130.
185. Sharma P., Sharma S. Comparative study of a new dermal filler Uma Jeunesse® and Juvéderm®. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2011, vol. 10, nr. 2, p. 118-125.
186. Shin M.K., Lee J.H., Lee S.J. et al. Platelet-Rich Plasma Combined with Fractional Laser Therapy for Skin Rejuvenation. In: *Dermatol. Surg.* 2012, vol. 38, nr. 4, p. 623-630.
187. Shipley J.M., Grubb J.H., Sly W.S. The role of glycosylation and phosphorylation in the expression of active human beta-glucuronidase. In: *J. Biol. Chem.* 1993, vol. 268, nr. 16, p. 12193-12198.
188. Shlush L., Itzkovitz S., Cohen A. et al. Quantitative digital in situ senescence-associated β -galactosidase assay. In: *BMC Cell. Biol.* 2011, vol. 12, article 16.
189. Shoshani D., Markovitz E., Monstrey S. et al. The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. In: *Dermatol. Surg.* 2008, vol. 34, suppl. 1, p. S85-S91.
190. Smith K.C. Reversible vs. nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations. In: *Dermatol. Online J.* 2008, vol. 14, nr. 8, nr. 3.

191. Smith S., Jones D., Thomas J. et al. Duration of wrinkle correction following repeat treatment with Juvéderm hyaluronic acid fillers. In: *Arch. Dermatol. Res.* 2010, vol. 302, nr. 10, p. 757-762.
192. Spickett C., Wiswedel I., Siems W. et al. Advances in methods for the determination of biologically relevant lipid peroxidation products. In: *Free Radic. Res.* 2010, vol. 44, nr. 10, p. 1172-1202.
193. Starr J.M., Starr R.J. Skin Aging and Oxidative Stress. In: *Aging. Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Edited by: Victor Preedy. Elsevier, 2014, p. 15-22.
194. Sturm L.P., Cooter R.D., Mutimer K.L. et al. A systematic review of dermal fillers for age-related lines and wrinkles. In: *ANZ J. Surg.* 2011, vol. 81, nr. 1-2, p. 9-17.
195. Suggs A., Oyetakin-White P., Baron E. Effect of botanicals on inflammation and skin aging: analyzing the evidence. In: *Inflamm. Allergy. Drug. Targets.* 2014, vol. 13, nr. 3, p. 168-176.
196. Suzuki M., Willcox D., Rosenbaum M. et al. Oxidative stress and longevity in okinawa: an investigation of blood lipid peroxidation and tocopherol in okinawan centenarians. In: *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2010, vol. 2010, nr. 380460.
197. Svobodova A., Vostalova J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. In: *Int. J. Radiat. Biol.* 2010, vol. 86, nr. 12, p. 999-1030.
198. Taieb M., Gay C., Sebban S. et al. Hyaluronic acid plus mannitol treatment for improved skin hydration and elasticity. In: *J. Cosmet. Dermatol.* 2012, vol. 11, nr. 2, p. 87-92.
199. Takeuchi H., Gomi T., Shishido M. et al. Neutrophil elastase contributes to extracellular matrix damage induced by chronic low-dose UV irradiation in a hairless mouse photoaging model. In: *J. Dermatol. Sci.* 2010, vol. 60, nr. 3, p. 151-158.
200. Terman A., Kurz T., Navratil M. et al. Mitochondrial turnover and aging of long-lived postmitotic cells: the mitochondrial-lysosomal axis theory of aging. In: *Antioxid. Redox. Signal.* 2010, vol. 12, nr. 4, p. 503-535.
201. Thomas J.R., Dixon T.K., Bhattacharyya T.K. Effects of topicals on the aging skin process. In: *Facial. Plast. Surg. Clin. North. Am.* 2013, vol. 21, nr. 1, p. 55-60.
202. Toole B.P. Hyaluronan in morphogenesis. In: *Semin. Cell Dev. Biol.* 2001, vol. 12, nr. 2, p. 79-87.
203. Tsurumi A., Li W. Global heterochromatin loss: A unifying theory of aging? In: *Epigenetics.* 2012, vol. 7, nr. 7, p. 680-688.
204. Tulah A.S., Birch-Machin M.A. Stressed out mitochondria: the role of mitochondria in ageing and cancer focussing on strategies and opportunities in human skin. In: *Mitochondrion.* 2013, vol. 13, nr. 5, p. 444-453.

205. Tümpel S., Rudolph K. The role of telomere shortening in somatic stem cells and tissue aging: lessons from telomerase model systems. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012, vol. 1266, p. 28-39.
206. Turley E.A., Noble P.W., Bourguignon L.Y. Signaling properties of hyaluronan receptors. In: *J. Biol. Chem.* 2002, vol. 277, nr. 7, p. 4589-4592.
207. Tzellos T., Sinopidis X., Kyrgidis A. et al. Differential hyaluronan homeostasis and expression of proteoglycans in juvenile and adult human skin. In: *J. Dermatol. Sci.* 2011, vol. 61, nr. 1, p. 69-72.
208. Tzellos T., Klagas I., Vahtsevanos K. et al. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. In: *Exp. Dermatol.* 2009, vol. 18, nr. 12, p. 1028-1035.
209. Van Hoof V.O., De Broe M.E. Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns. In: *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1994, vol. 31, nr. 3, p. 197-293.
210. Varani J., Perone P., Fligel S. et al. Inhibition of type I procollagen production in photodamage: correlation between presence of high molecular weight collagen fragments and reduced procollagen synthesis. In: *J. Invest. Dermatol.* 2002, vol. 119, nr. 1, p. 122-129.
211. Varani J., Warner R., Gharaee-Kermani M. et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. In: *J. Invest. Dermatol.* 2000, vol. 114, nr. 3, p. 480-486.
212. Velarde M.C., Flynn J.M., Day N.U. et al. Mitochondrial oxidative stress caused by SOD2 deficiency promotes cellular senescence and aging phenotypes in the skin. In: *Aging (Albany NY)*. 2012, vol. 4, nr. 1, p. 3-12.
213. Viana G.A., Osaki M.H., Cariello A.J. et al. Treatment of tear trough deformity with hyaluronic acid gel filler. In: *Arq. Bras. Oftalmol.* 2011, vol. 74, nr. 1, p. 44-47.
214. Visscher M.O., Pan B.S., Kitzmiller W.J. Photodamage: treatments and topicals for facial skin. In: *Facial. Plast. Surg. Clin. North. Am.* 2013, vol. 21, nr. 1, p. 61-75.
215. Walker R.F. Developmental theory of aging revisited: focus on causal and mechanistic links between development and senescence. In: *Rejuvenation Res.* 2011, vol. 14, nr. 4, p. 429-436.
216. Waller J.M., Maibach H.I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. In: *Skin Res. Technol.* 2006, vol. 12, nr. 3, p. 145-154.
217. Woo D.K., Shadel G.S. Mitochondrial stress signals revise an old aging theory. In: *Cell.* 2011, vol. 144, nr. 1, p. 11-12.

218. Yaar M., Gilchrest B. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. In: Br. J. Dermatol. 2007, vol. 157, nr. 5, p. 874-887.
219. Zheng Y., Lai W., Wan M. et al. Expression of cathepsins in human skin photoaging. In: Skin. Pharmacol. Physiol. 2011, vol. 24, nr. 1, p. 10-21.
220. Zouboulis C., Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. In: Clin. Dermatol. 2011, vol. 29, nr. 1, p. 3-14.
221. Галиева Н., Сикорская А., Сикорская С. Основы дерматологии. Учебное пособие для косметологов. Москва: Академия Косметологии и Макияжа ДРК, 2010. 135 с.
222. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999, 461 с.
223. Эрнандес Е. Новая косметология. Том II. М.: ООО „Фирма Кламель”, 2007, 418 с.

**Anexa 1. CHESTIONAR DE ESTIMARE A EFICIENȚEI TRATAMENTULUI
PIELII FOTO-ÎMBĂTRÂNITE**

Nume, prenume _____

PÎNĂ LA TRATAMENT

I. Informații generale

1. Grupul de pacienți (tratament)
 1. Tradițional
 2. Tradițional+AH
2. Vîrsta ___ ani
3. Grupul de pacienți (vîrsta)
 1. 25-34 ani
 2. 35-50 ani
 3. 51-60 ani
4. Starea civilă
 1. Căsătorită
 2. Celibătară
 3. Divorțată
5. Mediul de trai
 1. Urban
 2. Rural
6. Fumat
 1. Da
 2. Nu
7. Aflare zilnică la aer liber
 1. <2 ore
 2. 2-4 ore
 3. 4-8 ore
 4. >8 ore

II. Caracteristicile clinice de foto-îmbătrînire a pielii

9. Prezența ridurilor
 1. Da
 2. Nu
10. Riduri fine
 1. Da
 2. Nu
11. Riduri fine clasificare
 0. Absente
 1. Ușoare
 2. Moderate
 3. Severe
12. Riduri grosiere
 1. Da
 2. Nu
13. Riduri grosifiere clasificare
 0. Absente
 1. Ușoare
 2. Moderate

14. Rugozitate (neregularitate) cutantă tactilă
 1. Da
 2. Nu
15. Rugozitate cutantă tactilă clasificare
 0. Absente
 1. Ușoare
 2. Moderate
 3. Severe
16. Laxitate cutantă (mobilitate exagerată)
 1. Da
 2. Nu
17. Laxitate cutantă clasificare
 0. Absente
 1. Ușoare
 2. Moderate
 3. Severe
18. Turgescență cutantă redusă (piele uscată)
 1. Da
 2. Nu
19. Hidratarea pielii clasificare
 0. Normală
 1. Uscată
 3. Foarte uscată
20. Lentigo actinice (pete maro)
 1. Da
 2. Nu
21. Lentigo actinice clasificare
 0. Absente
 1. Ușoare
 2. Marcate
22. Elasticitate (suplețe) cutantă redusă
 1. Da
 2. Nu
23. Elasticitate (suplețe) cutantă clasificare
 0. Marcată
 1. Moderată
 2. Ușoară
 3. Absentă
24. Luciul cutant
 1. Da
 2. Nu

25. Descuamare cutantă clasificare
 0. Absentă
 1. Ușoară
 2. Moderată
 3. Severă
26. Eritem curant clasificare
 0. Absent
 1. Ușor
 2. Moderat
 3. Sever
27. Prurit
 0. Absent
 1. Ușor
 2. Moderat
 3. Sever
28. Hiperpigmentare peștrită (pistrui)
 1. Da
 2. Nu
29. Hiperpigmentare peștrită (pistrui) clasificare
 0. Absentă
 1. Ușoară
 2. Moderată
 3. Severă
30. Teleangiectazii
 1. Da
 2. Nu
31. Cheratoză actinică
 1. Da
 2. Nu
32. Piele sensibilă
 1. Da
 2. Nu
33. Dermografism
 1. Alb
 2. Roz
34. Grosimea hipodermei (obraji)
 1. Atrofici
 2. Contur neted
 3. Puțin plini
 4. Semnificativ plini
 5. Semnificativ plini cu trecere la gît
35. Starea tonusului muscular
 1. Normal
 2. Redus
 3. Atenic
36. Scor clinic global a foto-îmbătrînirii pielii (suma: hidratare, rugozitate, laxitate,

- sulpețe, riduri fine și riduri grosiere) _____ puncte
 37. Tipul pielii
 1. Normal
 2. Seboreic
 3. Sebostatic
 4. Combinat
 38. Tipul pielii după Fitzpatrick
 1. Tipul I
 2. Tipul II
 3. Tipul III
 4. Tipul IV
 5. Tipul V
 6. Tipul VI
 39. Scala modificată a severității Ridurilor după Fitzpatrick
 1. Clasa 0
 2. Clasa 0,5
 3. Clasa 1
 4. Clasa 1,5
 5. Clasa 2
 6. Clasa 2,5
 7. Clasa 3
 40. Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale)
 1. Gradul I (absente)
 2. Gradul II (ușoare)
 3. Gradul III (moderate)
 4. Gradul IV (severe)
 5. Gradul V (extreme)
 41. Scala de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografică Larnier)
 1. Gradul I (ușoare)
 2. Gradul II (ușor-moderate)
 3. Gradul III (moderate)
 4. Gradul IV (moderat-severe)
 5. Gradul V (severe)
 6. Gradul VI (foarte severe)
- DUPĂ TRATAMENT**
- III. Eficiența tratamentului**
42. Riduri fine clasificare
 0. Absente
 1. Ușoare
 2. Moderate
 3. Severe
 43. Riduri grosifiere clasificare

0. Absente
1. Ușoare
2. Moderate
3. Severe
44. Rugozitate cutantă clasificare
0. Absente
1. Ușoare
2. Moderate
3. Severe
45. Laxitate cutantă clasificare
0. Absente
1. Ușoare
2. Moderate
3. Severe
46. Hidratarea pielii clasificare
0. Normală
1. Uscată
3. Foarte uscată
47. Lentigo actinice clasificare
0. Absente
1. Ușoare
2. Marcate
48. . Elasticitate cutantă clasificare
0. Marcată
1. Moderată
2. Ușoară
3. Absentă
49. Luciul cutant clasificare
1. Da
2. Nu
50. Descuamare cutantă clasificare
0. Absentă
1. Ușoară
2. Moderată
3. Severă
51. Eritem cutant clasificare
0. Absent
1. Ușor
2. Moderat
3. Sever
52. Prurit
0. Absent
1. Ușor
2. Moderat
3. Sever
53. Hiperpigmentare peștrită (pistrui) clasificare
0. Absentă
1. Ușoară
2. Moderată
3. Severă
54. Ameliorare telangiectazii
1. Da
2. Nu
55. Ameliorare cheratoză actinică
1. Da
2. Nu
56. Ameliorare piele sensibilă
1. Da
2. Nu
57. Grosimea hipodermei (obraji)
1. Atrofici
2. Contur neted
3. Puțin plini
4. Semnificativ plini
5. Semnificativ plini cu trecere la gît
58. Starea tonusului muscular
1. Normal
2. Redus
3. Atenic
59. Scor clinic global a foto-îmbătrînirii pielii (suma: hidratare, rugozitate, laxitate, suplețe, riduri fine și riduri grosiere) ____ puncte
60. Scala modificată serverității Ridurilor după Fitzpatrick
1. Clasa 0
2. Clasa 0,5
3. Clasa 1
4. Clasa 1,5
5. Clasa 2
6. Clasa 2,5
7. Clasa 3
61. Scala de Estimare a Severității Ridurilor (cutelor nazo-labiale)
1. Gradul I
2. Gradul II
3. Gradul III
4. Gradul IV
5. Gradul V
62. Scala de Estimare a Severității foto-daunelor faciale (scala fotografica Larnier)
1. Gradul I (usor)
2. Gradul II (usor-moderat)
3. Gradul III (moderat)
4. Gradul IV (moderat-sever)
5. Gradul V (sever)
6. Gradul VI (foarte sever)
- IV. Evaluarea clinică a eficienței tratamentului**
63. Scala Globala de Ameliorare Estetica
1. Agravare
2. Ameliorare absentă
3. Ameliorare evidentă
4. Ameliorare semnificativă
5. Ameliorare foarte semnificativă
- V. Evaluarea subiectivă a eficienței tratamentului (satisfacția de procedură)**
64. Evaluarea subiectivă a rezultatului
1. Rezultat nesatisfacător (0-25%)
2. Rezultat nesemnificativ (26-50%)
3. Rezultat bun (51-75%)
4. Rezultat excelent (76-100%)
65. Dorința de a repeat tratamentul
1. Da
2. Nu
66. Dorința de a recomanda tratamentul prietenilor
1. Da
2. Nu
- VI. Efecte adverse ale tratamentului**
67. Echimoze
1. Da
2. Nu
68. Edem
1. Da
2. Nu
69. Eritem
1. Da
2. Nu
70. Creștere locală a temperaturii
1. Da
2. Nu
71. Sensibilitate locală
1. Da
2. Nu
72. Prurit local
1. Da
2. Nu
73. Noduli
1. Da
2. Nu
74. Durere
1. Da
2. Nu
75. Decolorarea pielii
1. Da
2. Nu
76. Descuamare cutantă
1. Da
2. Nu
77. Xeroza (uscaciune) cutantă
1. Da
2. Nu
78. Senzații de întepături sau arsuri cutante
1. Da
2. Nu
79. Iritatie cutantă
1. Da
80. Infecții (bacteriene, fungice, virale)
1. Da
2. Nu

Directorul Centrului de Medicină Estetică „Estetic-Sana”,
Medic categorie superioară,



APROB

Munteanu Veronica

MMS
22 decembrie 2013

ACT

despre implementarea în procesul de lucru a realizărilor științifico-practice din cadrul tezei de doctorat a dnei Tcaci Irina

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Conceptul “Procedura de biorevitalizare cu scopul îmbunătățirii sistemului antioxidant al pielii”.
2. **Autorul propunerii de implementare:** Tcaci Irina, doctorant
3. **Locul implementării:** Centrului de Medicină Estetică „Estetic-Sana”
4. **Rezultatele implementării:** Centrului de Medicină Estetică „Estetic-Sana” reprezentat de directorul Munteanu Veronica, medic categorie superioară, confirmă că datele originale în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale a dnei Tcaci Irina, sistematizate în conceptul “Procedura de biorevitalizare cu scopul îmbunătățirii sistemului antioxidant al pielii” sunt incluse în procesul de lucru a centrului de medicină estetică „Estetic-Sana”
5. **Obiecții și propuneri:** nu sunt

Responsabil pentru implementare
Directorul Centrului de Medicină Estetică „Estetic-Sana”,
Medic categorie superioară,

Munteanu Veronica

MMS

APROB
Directorul Clinic al Centrului de Sănătate Ozonis,
Medic ozonoterapeut, cosmetolog- dermatolog
Bulat Valeria
15 noiembrie 2013



ACT

despre implementarea în procesul de lucru a realizărilor științifico-practice din cadrul tezei de doctorat a dnei Tcaci Irina

1. **Denumirea propunerii de implementare:** "Introducerea în piele a acidului hialuronic cu scopul combaterii procesului de foto-îmbătrânirii a pileii"
2. **Autorul propunerii de implementare:** Tcaci Irina, doctorant
3. **Locul implementării:** Centrul de Sănătate OZONIS
4. **Rezultatele implementării:** Centrul medical OZONIS reprezentat de directorul Bulat Valeria medic ozonoterapeut, cosmetolog dermatolog, confirmă că datele originale în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale a dnei Tcaci Irina, sistematizate în conceptul "Introducerea în piele a acidului hialuronic cu scopul combaterii procesului de foto-îmbătrânirii a pileii" sunt incluse în procesul de lucru a centrului medical OZONIS
5. **Obiecții și propuneri:** nu sunt

Responsabil pentru implementare
Medic-șef al Centrului de Sănătate Ozonis,
Medic ozonoterapeut


Bulat Alexandru

APROB
Directorul al Centrului Medical Belle Femme,
Medic-cosmetolog
Y. Tcaci Tcaci Irina
25 ianuarie Tcaci Irina 2014



ACT

despre implimentarea în procesul de lucru a realizărilor științifico-practice din cadrul tezei de doctorat a dnei Tcaci Irina

1. **Denumirea propunerii de implimentare:** "Introducerea în piele a acidului hialuronic cu scopul profilactic de apariție a ridurilor superficiale"
2. **Autorul propunerii de implimentare:** Tcaci Irina, doctorant
3. **Locul implimentării:** Institutul de Sănătate și Frumusețe Belle Femme
4. **Rezultatele implimentării:** Centrul medical Belle Femme reprezentat de directorul Tcaci Irina medic cosmetolog, confirmă că datele originale în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale ale sale, sistematizate în conceptul "Introducerea în piele a acidului hialuronic cu scopul profilactic de apariție a ridurilor superficiale" sunt incluse în procesul de lucru a centrului medical Belle Femme
5. **Obiecții și propuneri:** nu sunt

Responsabil pentru implimentare
Director al Centrului Medical Belle Femme,
Medic cosmetolog

Y. Tcaci Tcaci Irina

APROB



Rector IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al AȘ

Ion Ababii
2015

ACT DE IMPLEMENTARE

în procesul didactic a realizărilor științifico-practice din cadrul tezei de doctor în științe medicale a dnei Tcaci Irina, doctorand catedra de Medicină de laborator
IP USMF "Nicolae Testemițanu"

1. *Denumirea propunerii de implementare.* "Rolul stresului oxidativ în procesul de îmbătrânire a pielii".
2. *Autorul propunerii de implementare.* Tcaci Irina, doctorand.
3. *Locul implementării.* Catedra de Medicină de laborator IP USMF "Nicolae Testemițanu".
4. *Rezultatele implementării.* Comisia în componența dlui Vișnevschi Anatolie, doctor habilitat în științe medicale, șef de catedră, și dlui Gudumac Valentin, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, confirmă că datele originale obținute în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale a doctorandei Tcaci Irina sistematizate în conceptul "Rolul stresului oxidativ în procesul de îmbătrânire a pielii" sunt incluse în materialele cursului și lucrărilor de laborator la tema "Stresul oxidativ. Rolul sistemului antioxidant" pentru medicii rezidenți specialitatea Medicina de laborator și în modulul Medicina de laborator "Specializare pentru competență".
5. *Obiecții și propuneri:* nu sunt.

Șef catedra
Medicina de laborator,
dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Vișnevschi Anatolie



Aesthetic & Anti-Aging Medicine World Congress

Monte-Carlo - Principality of Monaco

March 26-27-28, 2015



Certificate
of attendance to the scientific program
awarded to

DR Irina Teaci



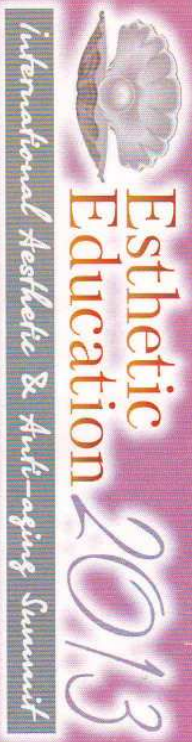
Thierry BESINS, MD
AMWC Scientific Coordinator (France)
Aesthetic Surgeon

Claude DALLE, MD
AMWC Scientific Coordinator (France)
Anti-Aging Medicine



15 CREDITS

The 13th AMWC (Anti-Aging Medicine World Congress) is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), www.uems.net. The 13th AMWC (Anti-Aging Medicine World Congress) is designated for a maximum of (or "for up to") 15 hours of European external CME credits. Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity. Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at www.ama-assn.org/go/international. Live educational activities, occurring outside of Canada, recognized by the UEMS-EACCME for EACCME credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1), as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.



ОРГАНИЗАТОР
IFSDAM
International Fund
Support and Development
Aesthetic Medicine

СЕРТИФИКАТЕ

Этим удостоверяется, что

Тараз Урмана

принял (а) участие в Международном саммите
по Эстетической и Anti-aging медицине
**«Esthetic Education 2013- Cosmoderm XXI -
Joint Meeting of ESCAD & IFSDAM!»**

(6-8 июня 2013, г. Алушта, Украина)

This is to certify that

Taraz Urmana

Participant of the International Summit
on Aesthetic and Anti-aging medicine
**«Esthetic Education 2013 - Cosmoderm XXI -
Joint Meeting of ESCAD & IFSDAM!»**

(June 6-8 2013, Alushta, Ukraine)

*Учредитель директор «Esthetic Education 2013»
Вице-президент IFSDAM
А.Ю. Шурфович*

*Scientific director of the «Esthetic Education 2013»,
Vice-President IFSDAM
A.Yu. Shurfovich, MD, PhD*



Данный сертификат подтверждает членство в European Society of Cosmetic and Aesthetic Dermatology

This certificate confirm the membership of the European Society of Cosmetic and Aesthetic Dermatology

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, Tcaci Irina, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

TCACI Irina

CV-ul AUTORULUI

Nume: Tcaci

Prenume: Irina

Data nașterii: 29.03.1975

Locul nașterii: s. Baroncea, r-nul Drochia, Republica Moldova

Cetățenia: Republica Moldova

Studii:

- 1981-1990 - Școala primară, or. Drochia, Republica Moldova
- 1990-1992 - Școala nr. 20, or. Drochia, Republica Moldova
- 1992-2001 - Colegiul de Medicină, Soră medicală, or. Bălți, Republica Moldova
- 1995-2001 – studii universitare la facultatea de Medicină generală, USMF „Nicolae Testemițanu”
- 2001-2003 – studii postuniversitare prin rezidențiat, specialitatea Medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
- 2008-2012 – studii postuniversitare prin doctorat, specialitatea 324.03. Diagnostic de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”

Stagii:

- Perfecționare „Diagnosticul și managementul pacienților cu afecțiuni dermato-venerologice”, USMF “Nicolae Testemițanu”, Catedra Dermatologie și Cosmetologie, Chișinău, 2006.
- Курс по мезотерапии в эстетической медицине, NIKEMED, Москва, Россия, сентябрь 2005.
- Training course on injection contour plastic of the face with botulin toxin preparation (BOTOX, DISPORT), NIKEMED, Moscow, 2005.
- Information-methodical training on Injection contour plastic of the face with hyaluronic acid and constant implant, New Line Cosmetology, Moscow, January 2006.
- Методики работы с интрадермальным имплантом на основе гиалуроновой кислоты Juvederm Ultra, Hydrate, Voluma, октябрь 2011.
- Practical training on Happy Lift, Double Needle (Promoitalia), Moldova, Chisinau, october 2013.
- Курс обучения по инновационным методикам препарата Ботокс (ботулинический токсин типа А), Кишинев, Молдова, ноябрь 2013.
- Интенсивный курс по косметологическим методам Aptos Excellence, ноябрь 2014.
- Training course about Peelings and Injections, practical & theoretical, Level: EXPERT, International Plastic Aesthetic Residence (IPAR), Empuriabrava, Spain, February 2015.

Activitatea profesională:

- 2003-prezent - medic-cosmetolog , ÎI “Tcaci Irina”, 7 Aeroport str. 18 nr. Chișinău Republica Moldova
- 2013-prezent - cursuri de baza mezoterapie și plastie de contur; Aplicarea toxinei botulinice tip A în cosmetologia estetică, Institutul de Sănătate și Frumusețe Belle Femme, Chișinău, Republica Moldova
- 2007- 2013 - Cursuri de baza mezoterapie și plastie de contur, Compania „Belar Studio”, Chișinău, Republica Moldova

Domenii de activitate științifică:

- Medicină de laborator, Dermatologie și cosmetologie

Participări la conferințe științifice naționale:

- Forumul Național de Cosmetologie și Medicină Estetică, Tema: Aplicarea acidului hialuronic în combinare cu mezoterapia. Biorevitalizarea, Ediția I, Chișinău, 2 martie 2010.



- Forumul Național de Cosmetologie și Medicină Estetică, Tema: Metodele de corecție a modificărilor evoluționar-depresive a pielii. Principiile de bază ale diagnosticului și selecție a metodelor optime de corectare, Ediția II, Chișinău, 3 martie 2011.
- Forumul Național de Cosmetologie și Medicină Estetică, Tema: Abordare creativă în intinerirea estetică facială. Conceptul de modelare volumetrică și valabilitatea acesteia în termeni de anatomie facială și anumite proprietăți ale procesului de îmbătrânire, Ediția III, Chișinău, 1-2 martie 2012.
- Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău, 16-18 octombrie 2013.
- Conferința Științifică Anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău, 15-17 octombrie 2014.
- Managementul calitatății investigațiilor de laborator-viziuni moderne asupra problemei și căile de perfecționare, Chișinău, 9 septembrie 2015
- Asigurarea calității investigațiilor de laborator la etapele pre- și post-examinare: tendințe, probleme, și soluții, Chișinău, 22 mai 2015.

Participări la conferințe științifice internaționale:

- Anti-Aging Medicine World Congress & Medispa, Monte Carlo, Monaco, 2011, March 24-26;
- International Summit on Aesthetic and Anti-Aging medicine „Esthetic Education 2013 – Cosmoderm XXI – Joint Meeting of ESCAD & IFSDAM!”, Alushta, Ukraine, June 2013.
- Aesthetic & Anti-Aging Medicine World Congress & Medispa, Monte Carlo, Monaco, 2015, March 26-28;

Lucrări științifice publicate: au fost publicate 8 articole științifice, dintre care 6 fără coautori naționale și 1 articol științific internațional.

Apartenența la societăți naționale: membru al Asociației Medicilor și specialiștilor în domeniul medicinei de laborator din Republica Moldova; membru al Asociației specialiștilor cosmetologi în medicină estetică (ASCME) din Republica Moldova.

Apartenența la societăți internaționale: member of the European Society of Cosmetic and Aesthetic Dermatology.

Limbi străine: rusa-nivelul C2, engleză –nivelul A1, franceză –nivelul B2.

Date de contact: +373 69995060; e-mail – 89bellefemme@gmail.com