

«Квартет здоровья» – лечебно-профилактическая концепция антивозрастной медицины в борьбе со старением кожи

С.Ю.Калинченко^{✉1}, Ю.А.Тишова^{1,2}, Д.А.Гусакова^{2,3}, Л.О.Ворслов¹, И.А.Тюзигов², Т.В.Пучкова⁴

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²ООО Клиника профессора Калинченко. 127015, Москва, ул. Бутырская, д. 4, стр. 2;

³НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина Минздрава России. 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1;

⁴ННО Российская парфюмерно-косметологическая ассоциация. 119021, Россия, Москва, ул. Льва Толстого, д. 5/1, стр. 1, офис Б-506.

В статье изложена концепция «Квартета здоровья» как важной составляющей современной профилактической медицины, направленной на увеличение продолжительности и качества жизни. Концепция «Квартета здоровья» основывается на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и представляет собой комплексную метаболическую терапию. Четверьмя составляющими «Квартета здоровья» являются половые гормоны (поддержание их физиологического уровня), витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и АЛК. В данной статье авторы обосновывают необходимость включения в данную концепцию каждого из перечисленных компонентов, основываясь на современных представлениях о профилактике и лечении возраст-ассоциированных заболеваний. Отдельное внимание уделяется старению кожи и роли каждого из компонентов «Квартета здоровья» в профилактике и лечении повреждений кожи, связанных с возрастом.

Ключевые слова: «Квартет здоровья», менопауза, эстрогены, прогестерон, тестостерон, андрогенный дефицит (гипогонадизм), витамин D, тиоктовая (α -липовая) кислота, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, возраст-ассоциированные болезни, старение кожи.

✉kalinchenko@list.ru

Для цитирования: Калинченко С.Ю., Тишова Ю.А., Гусакова Д.А. и др. «Квартет здоровья» – лечебно-профилактическая концепция антивозрастной медицины в борьбе со старением кожи. Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). 2016; 2:

"The Quartet of health – treatment-and-prophylactic conception of anti-aging medicine against aging skin

S.Iu.Kalinchenko^{✉1}, Iu.A.Tishova^{1,2}, D.A.Gusakova^{2,3}, L.O.Vorslov¹, I.A.Tiuzikov², T.V.Puchkova⁴

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²Clinic of Professor Kalinchenko. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Butyrskaya, d. 4, str. 2;

³N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 105425, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Parkovaya, d. 51, str. 1;

⁴Russian Perfumery and Cosmetics Association. 119021, Russian Federation, Moscow, ul. L'va Tolstogo, d. 5/1, str. 1, ofis B-506

The article presents the concept of "The Quartet of health" as an important part of modern preventive medicine, aimed at increasing life expectancy and quality of life. The concept of "The Quartet of health" is based on the understanding of the pathogenetic mechanisms of cellular aging and is a complex metabolic therapy. Four components of "The Quartet of health" are sex hormones (maintaining their physiological levels), vitamin D, omega-3 polyunsaturated fatty acids and ALA. In this article the authors substantiate the necessity of including in this concept each of the listed components based on modern concepts about the prevention and treatment of age-associated diseases. Special attention is paid to skin aging and the role of each of the components of "The Quartet of health" in the prevention and treatment of skin damage associated with age.

Key words: "The Quartet of health", menopause, estrogen, progesterone, testosterone, androgen deficiency (hypogonadism), vitamin D, thioctic (α -lipoic) acid, omega-3 polyunsaturated fatty acids, age-associated diseases, aging skin.

✉kalinchenko@list.ru

For citation: Kalinchenko S.Iu., Tishova Iu.A., Gusakova D.A. et al. "The Quartet of health – treatment-and-prophylactic conception of anti-aging medicine against aging skin. Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.). 2016; 1:

Определение концепции «Квартет здоровья»

В последнее десятилетие особенно возрос интерес к антивозрастной медицине. И это понятно, так как ожидаемая продолжительность жизни населения Земли неуклонно растет и в целом ряде стран уже превышает 80 лет. Соответственно, растет и желание людей как можно дольше оставаться здоровыми, активными и красивыми. Сегодня человечество пришло к пониманию, что красота и молодость зависят не только от косметических средств, которые мы используем наружно, ученые доказали – красота идет изнутри. Регулярная физическая активность, рациональное питание с высоким содержанием пищевых волокон и витаминов, отказ от вредных привычек – основа хорошего самочувствия и долголетия. Однако, учитывая экологическую ситуацию и уровень стрессовой нагрузки в современном мире, этого оказывается недостаточно.

Основываясь на понимании патогенетических механизмов клеточного старения, мы сформулировали концепцию «Квартета здоровья» – комплексной метаболической терапии. Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное, в первую очередь, на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее физиологических функций, структуры тканей и организма в целом. Термин «метаболическая» подчеркивает характер терапии, направленной на восстановление гормонально-биохимического фона, соответствующего 30–35-летнему возрасту человека.

Компонентами «Квартета здоровья» являются:

1. Половые гормоны (поддержание их физиологического уровня; заместительная гормональная терапия при дефиците половых гормонов).
2. Витамин D (поддержание его физиологического уровня, прием препаратов витамина D при выявлении его дефицита).

3. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (постоянный прием).

4. Тиоктовая или α-липоевая кислота (АЛК) (постоянный прием).

Каждый компонент «Квартета здоровья» обоснован и одинаково важен.

Половые гормоны: источник молодости, красоты и энергии

В современной медицинской литературе часто можно встретить неверное традиционное представление о половых гормонах, согласно которому якобы существуют только «мужские» (андрогены) или только «женские» (эстрогены, прогестерон) половые гормоны, применение которых нецелесообразно, недопустимо и даже опасно у представителей противоположного пола. Мы не согласны с такой постановкой вопроса в принципе! Все половые гормоны являются представителями одного гормонального семейства – стероидных гормонов, которые синтезируются из одного биохимического предшественника (холестерина), имеют общий гормональный «прадородитель-пра-гормон» (прогестерон) и синтезируются по практически одинаковой схеме как у мужчин, так и у женщин, что объединяет все эти гормоны в своеобразную гормональную систему половых стероидных гормонов [1, 2]. В связи с этим деление половых гормонов на «женские» и «мужские» нужно считать ошибочным и некорректным. В организме и мужчин, и женщин происходит природный синтез всех половых стероидных гормонов (прогестерона, андрогенов, эстрогенов), которые крайне необходимы для качественной жизни во все ее периоды.

Андрогены у обоих полов отвечают за качество и количество мышечной ткани, половое влечение. Кроме того, тестостерон – гормон амбиций – сексуальных, социальных, физических. Он определяет нашу силу, смелость и активность [5–7].

Эстрогены у обоих полов являются основными регуляторами эритропоэза, костного метаболизма, обеспечивая прочность костной ткани и защиту от остеопении/остеопороза, у обоих полов отвечают за познание, память, когнитивность и другие функции центральной нервной системы. Эстрогены, как и тестостерон, модулируют либидо и поведение.

Как и у женщин, так и у мужчин именно эстрогены отвечают за процессы гидратации и поддержание тургора кожи, регулируют образование кожного коллагена (эластичность кожи), рост волос [1, 2]. Рецепторы эстрогенов выявлены во многих элементах кожи, включая кератиноциты, меланоциты, фибробласты, волосяные фолликулы и сальные железы, поэтому вполне вероятно, что падение уровня эстрогенов с возрастом будет оказывать заметное влияние на здоровье кожи и ее придатков. Исследования показали, что после наступления менопаузы кожа становится тоньше и теряет свои упруго-эластичные свойства. Показано улучшение текстуры поверхности кожи, способности удерживать воду, содержания коллагена в дерме и упруго-эластичных свойств при применении эстрогенов [3, 4].

Немаловажное значение как в мужском, так и в женском организме имеет прогестерон. Он отвечает за когнитивные функции, является «нейропротекторным» гормоном, осуществляет своеобразную «балансирующую» роль в регуляции действия андрогенов и эстрогенов, а также определяет психологическое состояние, иными словами – удовлетворенность собой и окружающим миром.

Известно, что с возрастом уровень половых гормонов (эстрогенов, андрогенов, прогестерона) снижает-

ся, проявляясь в конечном итоге состоянием менопаузы у женщин (рис. 1) и возрастного дефицита тестостерона (андропаузы) у мужчин (рис. 2).

Снижение уровня половых гормонов является одним из ключевых моментов запуска и развития процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний. Первыми признаками дефицита андрогенов и у мужчин, и у женщин являются снижение полового влечения, ухудшение половой функции, мышечная слабость, нарушения мочеиспускания. Дефицит эстрогенов и прогестерона проявляется в первую очередь кожными симптомами: истончением и сухостью кожи и слизистых, появлением морщин, ухудшением роста и качества волос и ногтей. Позже женщину начинают беспокоить «приливы», набор массы тела, раздражительность, эпизоды депрессивного настроения, общая слабость и апатия, болевой синдром.

Заместительная терапия половыми гормонами сегодня хорошо изучена. Для коррекции андрогенного дефицита у мужчин используются препараты тестостерона. Сегодня во всем мире лицензировано большое количество лекарственных форм тестостерона для внутримышечного, субдермального (подкожного), трансдермального (накожного), перорального и буккального применения, которые являются одинаково безопасными и эффективными (уровень 1b, степень А) [8]. Основное показание для применения тестостерона у женщин – лечение уменьшенного сексуального влечения [7]. Крупные плацебо-контролируемые исследования неизменно показывают преимущества непрерывной терапии тестостероном у женщин со сниженным либидо, со статистически значимым улучшением сексуального удовлетворения, желания, возбуждения, удо-

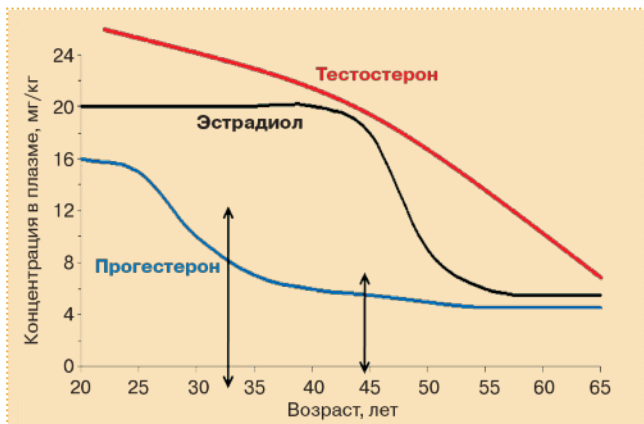


Рис. 1. Последовательность развития дефицита половых гормонов при старении женщины [71, 72].

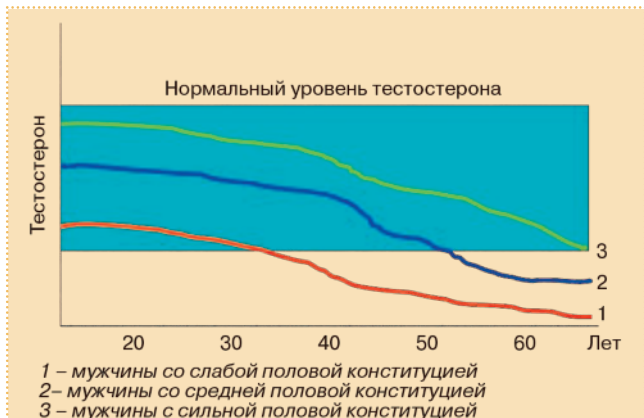


Рис. 2. Снижение уровня тестостерона с возрастом. Уровни общего тестостерона у мужчин в зависимости от возраста и половой конституции.

вольствия и оргазма [9]. Положительные эффекты терапии тестостероном были показаны в исследованиях у женщин с вульвовагинальной атрофией как в виде монотерапии, так и в сочетании с вагинальным применением эстрогенов. Такая терапия достоверно уменьшала диспареунию, улучшала сексуальное желание, увлажнение половых путей и удовлетворение по сравнению с плацебо [10, 11]. Терапия тестостероном оказывает положительное влияние на состояние костной ткани, а также когнитивные функции у женщин в постменопаузе [7]. У женщин могут применяться гели или пластыри с тестостероном, однако, учитывая отсутствие зарегистрированных для женщин препаратов, может потребоваться применение препаратов, предназначенных для мужчин, в более низких дозах [7].

Обычно терапию симптомов менопаузы у женщин начинают с комбинации эстрогенов и прогестерона. Очень важно подобрать правильный препарат и его дозу. Имеет значение не только количество эстрогенов, но и количество и форма препарата прогестерона, который должен быть максимально метаболически нейтральным и не оказывать иных, кроме прогестагенных, эффектов [7]. На сегодняшний день наиболее безопасной формой препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) являются препараты, содержащие 17- β -эстрадиол (биоидентичный натуральному эстрадиолу) и дидрогестерон (наиболее метаболически нейтральный гестаген).

В настоящее время в арсенале препаратов для МГТ у женщин также имеются трансдермальные формы 17- β -эстрадиола. Трансдермальный 17- β -эстрадиол при нанесении на кожу активно в ней всасывается, уровень его биодоступности составляет в среднем 10–25% в зависимости от состояния кожи. После поступления в кожный кровоток он разносится по всему организму, оказывая свои специфические эстроген-зависимые эффекты. Трансдермальный эстрадиол не только обеспечивает весь организм необходимой дозой эстрогенов, но и оказывает локальные косметические эффекты в местах нанесения. Он способствует синтезу коллагена 1-го типа, что улучшает эластичность кожи и ее устойчивость к внешним воздействиям [12]. Поскольку женская кожа очень эстрогенозависима, назначение эстрогенов может рассматриваться как антивозрастная терапия. Местное применение трансдермальных эстрогенов уменьшает выраженность локального кожного воспаления, улучшает кровоснабжение стареющей кожи, ликвидирует кожную гипоксию, улучшает реэпителизацию и репарацию тканей, активирует локальный метаболизм [13, 14].

Учитывая положительные эффекты трансдермального применения эстрогенов, кажется логичным их применение с целью поддержания здоровья и красоты кожи. Однако, несмотря на эти позитивные эффекты, добавление синтетических эстрогенов в косметические средства запрещено законодательно ввиду невозможности строго дозировать их количество и избежать возможных побочных эффектов потенциальной передозировки. Поэтому в современные косметические линии часто вводят фитоэстрогены, полученные из растений вещества, которые по химической структуре напоминают эстрогены человека и способны локально имитировать их действие на кожу. Фитоэстрогены стимулируют пролиферативные процессы в эпидермисе, запускают образование коллагена, фибронектина, снижают концентрацию провоспалительных цитокинов, активность фосфолипазы (фитоэстрогены стероидной структуры) или служат источником флавоноидов (фенольные фитоэстрогены). Фитоэстроге-

ны не являются истинными гормонами, не обладают системным лечебно-профилактическим действием (в отличие от МГТ), но при этом безопасны при наружном применении [15, 16].

Витамин D: фундамент антивозрастной метаболической терапии

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани [17]. В последнее время произошло обогащение существующих представлений, и сегодня известно, что витамин D является по сути стероидным гормоном, обладающим целым рядом важных эффектов на разные органы и ткани, которые крайне необходимы для обеспечения широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека.

В последние десятилетия было подтверждено участие витамина D и ассоциированных с ним механизмов в профилактике развития раковых трансформаций в разных органах, аутоиммунных состояний и инфекционных заболеваний [18, 19]. Накоплен значительный научный и практический опыт, подтверждающий прямую связь между наличием дефицита витамина D и ожирением, инсулинорезистентностью, неблагоприятным влиянием на толерантность к глюкозе и развитием сахарного диабета (СД) [20, 21].

По сути, достаточный уровень витамина D необходим человеку на протяжении всей жизни – от периода внутриутробного развития до самой глубокой старости, поскольку он регулирует активность крайне важных генов (свыше 2 тыс. генов, локализованных в разных хромосомах), нарушение функции которых закономерно сопровождается низкой продолжительностью и качеством жизни и ускоренным старением человека [23].

Витамин D синтезируется в организме человека самостоятельно из 7-дегидрохолестерола (производного холестерина, 7-DHC) под действием ультрафиолетовых В-лучей (УФ-В) солнечного света или поступает в организм с некоторыми продуктами питания, такими как рыбий жир, масло, яйца, молоко. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)₂D] в организме должны пройти два процесса гидроксилирования. Таким образом, под термином «витамин D» мы понимаем целую группу биологически активных веществ, куда входят инертный витамин D, получаемый из пищи и синтезированный в коже, промежуточная (транспортная или депо) форма и активный метаболит витамина D (табл. 1).

По данным разных исследований, от 50 до 75% населения Земли страдают от недостатка витамина D разной степени выраженности [23]. Более того, с возрастом происходит снижение уровня витамина D даже у людей, проживающих в регионах с достаточным уровнем инсоляции. В первую очередь, это связано со снижением содержания предшественника витамина D₃ – 7-DHC в коже пожилых людей. Таким образом, с увеличением возраста современного человека частота и степень выраженности дефицита/недостаточности витамина D неуклонно увеличиваются, что сопровождается развитием разнообразных возраст-ассоциированных заболеваний.

Как показали исследования последних лет, для сохранения здоровья необходимо поддерживать в крови уровень витамина D [в виде транспортной 25(OH)D₃-формы] не менее 40 нг/мл. Только достижение такой

Таблица 1. Формы и метаболиты витамина D в организме человека	
7-DHC	Провитамин D (предшественник витамина D ₃), синтезируется в коже из холестерина, образует депо в коже
D₂ (эргокальциферол)	Поступает в организм с продуктами растительного происхождения
D₃ (холекальциферол)	Образуется в коже под влиянием УФ-В излучения из 7-DHC или поступает в организм с продуктами животного происхождения
25(OH)D₃ (25-гидрокси-холекальциферол), кальцидол	Печеночный метаболит витамина D ₃ , основной показатель обеспеченности организма витамином D
1,25(OH)2D₃ (25-дигидрокси-холекальциферол), кальцитриол	Почечный метаболит витамина D ₃ , обеспечивающий основные биологические эффекты витамина D (собственно D-гормон)

концентрации 25(OH)D₃ позволяет в несколько раз снизить риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеопороз, СД типа 2, разные виды онкологических и аутоиммунных заболеваний и увеличить продолжительность жизни по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D₃ в крови составляет 25 нг/мл и ниже [24, 25].

Для лечения недостаточности и дефицита витамина D используются препараты холекальциферола (витамина D₃). Схема подбора дозы препарата витамина D₃ в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D₃ приведена на рис. 3. Следует отметить, что применение препаратов витамина D₃ является абсолютно безопасным, так как данная форма витамина D является неактивной и подвергается дальнейшему метаболизму в организме до D-гормона в зависимости от индивидуальной потребности.

Включение терапии препаратами витамина D в комплекс терапевтических мероприятий при лечении любых возраст-ассоциированных заболеваний существенно повышает эффективность такой терапии. Поэтому сегодня при всех возраст-ассоциированных заболеваниях необходимо проводить активный лабораторный скрининг дефицита/недостаточности витамина D и максимально рано начинать их фармакологическую коррекцию препаратами холекальциферола. Однако регулярный пероральный прием витамина D₃ даже в эффективной терапевтической дозе не может обеспечить достаточной концентрации витамина D в клетках кожи.

Кератиноциты кожи – единственные клетки организма человека, оснащенные полным набором ферментов, необходимых для трансформации провитамина D [7-DHC] до итоговой формы D-гормона [1,25(OH)2D] для собственных нужд. Этот каскад запускается УФ-В лучами солнечного света и развивается теми же гидроксилазами, что и в клетках печени и почек [26–28]. Витамин D – эссенциальный фактор сохранения здоровья и молодости кожи, обладающий комплексным anti-age действием, заключающимся в поддержании иммунного гомеостаза, формировании антибактериальной защиты и, самое главное, защиты от фотостарения и замедлении процессов естественного старения кожи. УФ-излучение, являющееся наиболее энергоемким и травмирующим, способно приводить к прямым повреждениям ДНК клеток кожи и белковых молекул. Особенно опасны эти повреждения для росткового слоя эпидермиса, где клетки митотически и метаболически наиболее активны, и УФ-излучение может привести к стресс-индуцированному росту скорости клеточного деления [29, 30]. Запускаемая УФ-В лучами конверсия витамина D обеспечивает регуляцию (нормализацию) скорости деления клеток и «запрет» деления клеток с неисправленными повреждениями ДНК. Сохранение скорости деления – это мощная гарантия как последующей полноценной дифференцировки кератиноцитов, так и процесса кератинизации и формирования эпидермального барьера в целом [31, 32]. D-гормон [1,25(OH)2D] в кератиноцитах



Рис. 3. Расчет ежедневной дозы витамина D для обеспечения его достаточного сывороточного уровня для взрослого человека со средней массой тела 68 кг.

реализует действие шоковых протеинов (heat shock proteins – HSP), а также процессы самодетоксикации и оптимизации энергетического обмена [29]. Это обеспечивает высокую стресс-выживаемость клеток и способностью противостоять неблагоприятным факторам. В результате снижается не только количество «ожоговых» клеток (находящихся в режиме апоптоза), но и интенсивность сопутствующей им токсической/воспалительной реакции как в коже (локально), так и в организме (генерализованно). Этот эффект витамина D необходим для обновления эпидермиса, заживления кожных ран, поддержания барьерной функции кожи [33–36].

На настоящий момент существуют как экспериментальные, так и клинические работы, демонстрирующие мощный антипролиферативный эффект витамина D в кератиноцитах эпидермиса, что может обеспечивать защиту кожи от некоторых видов рака, в том числе и наиболее злокачественной формы – меланомы [37–40].

Витамин D в коже ускоряет обменные процессы и увеличивает сопротивляемость эпидермиса, нормализует содержание воды и управляет синтезом белка, являясь «дирижером» механизмов защиты кожи и запуска программы восстановления нарушенных эпидермальных механизмов дифференцировки (кератинизации) [41, 42]. В целом можно отметить, что чем неблагоприятнее внешняя среда, интенсивнее внешнее воздействие на кожу или более выражен воспалительный процесс, тем выше потребность эпидермиса в собственном D-гормоне.

Как уже упоминалось ранее, с возрастом кожа постепенно теряет способность синтезировать D-гормон, что сопровождается одновременным снижением уровня провитамина D (7-DHC) и уменьшением количества рецепторов к нему в структурах кожного покрова. В результате естественная барьерная функция эпидермиса ухудшается, кожа становится сухой, безжизненной и дряблой. При этом снижается устойчивость кожи к внешним воздействиям, в результате чего повышается

частота фотоповреждений, приводящих к повреждению ДНК, ускорению апоптоза, нарушениям репарации, что неизбежно сопровождает процессы возрастного старения кожи и повышает риск развития кожных форм рака [43, 44].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что накожное нанесение 7-DHC запускает в коже механизмы, присущие активной форме витамина D₃ [45]. Крайне важно, что 7-DHC не обладает какой-либо собственной витаминной активностью и не вторгается в процессы жизнедеятельности клетки, но его наличие формирует безопасное собственное провитаминное депо, из которого синтезируется активная форма витамина D (D-гормон) по мере необходимости. Важно, что при этом полностью исключается возможность системной передозировки.

Омега-3 ПНЖК: основа в борьбе с клеточным старением

Как известно, клетка – наименьшая единица живого. Наличие достаточного количества клеток нормального строения предопределяет такие жизненно важные функции организма, как репарация, регенерация, размножение, поддержание постоянства внутренней среды организма (гомеостаза), т.е. обеспечивает его ключевые биологические функции. Особенно важно наличие достаточного и качественного клеточного запаса для функционирования быстро обновляющихся тканей и тканей, постоянно подвергающихся неблагоприятным воздействиям. С этой точки зрения кожный покров является одним из идеальных примеров тканей человека, для которых требуется постоянное обновление и сохранение высокой репаративной способности клеточных структур является фундаментом их морфофизиологического благополучия.

Согласно концепции клеточной биологии, для здоровья клетки крайне важным условием является сохранность ее внешней цитоплазматической мембраны, которая является не только своего рода защитной оболочкой для клеточных органелл, но и представляет собой мощный рецепторный аппарат для клетки, поскольку в ней находятся многие рецепторы к гормонам и биологически активным веществам. В состав мембран всех клеток нашего организма входят жирные кислоты, которые одновременно являются ключевым исходным биохимическим субстратом для внутриклеточного синтеза энергии в митохондриальном цикле Кребса [46]. Жирные кислоты делятся на насыщенные и ненасыщенные. Ненасыщенные жирные кислоты, в свою очередь, подразделяются на моно- и полиненасыщенные (по количеству двойных связей). Все жирные кислоты представляют собой углеводородную неразветвленную цепь, на одном конце которой находится карбоксильная группа (COOH), а на другом – метильная (CH₃). Атом углерода, на котором располагается метильная группа, обозначается как ω-1 (омега-1), следующие – омега-2, -3 и так далее. По расположению первой двойной связи полиеновые (содержащие в своем составе более двух двойных связей) жирные кислоты делят на омега-3, омега-6 и омега-9-семейства. Все производные линолевой кислоты относят к семейству омега-6, а производные α-линоленовой кислоты – к семейству омега-3. Все молекулы ПНЖК известны. Именно это свойство ПНЖК придает биологическим мембранам, в состав которых они входят, функциональную активность, текучесть и эластичность, а также обеспечивает регуляцию проницаемости мембран [47].

Организм человека способен самостоятельно синтезировать насыщенные жирные кислоты, а вот некоторые ненасыщенные жирные кислоты являются незаме-

нимыми для человека, в частности, эйкозопентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) омега-3 ПНЖК, и поэтому должны поступать с пищей в достаточных количествах. Основными источниками незаменимых ПНЖК семейства омега-6 являются преимущественно разные растительные масла, тогда как омега-3 ПНЖК в больших количествах встречаются в рыбе, морепродуктах, яичном желтке [48]. Именно рыба, морепродукты и морские водоросли, содержащие большое количество омега-3 ПНЖК, традиционно составляют основу питания жителей Японии и Гренландии. Этот факт, согласно данным крупных эпидемиологических исследований, является причиной более низкой заболеваемости ишемической болезнью сердца и смертности в этих странах по сравнению с другими странами Европы и США [49, 50]. У женщин Японии и Гренландии отмечается крайне низкий уровень заболеваемости раком молочной железы, что также связано с особенностями питания. Результаты последующих исследований позволили установить, что применение омега-3 ПНЖК предупреждает развитие, ограничивает рост и метастазирование рака молочной железы [51].

В настоящее время показания к применению омега-3 и омега-6 ПНЖК в медицинской практике существенно расширены [52, 53]. Являясь субстратом для производства цитокинов, некоторых гормонов, омега-3 ПНЖК служат сигнальными регуляторными молекулами, участвующими в построении миелиновых оболочек, клеточных мембран, обеспечении их функциональности, регуляции проницаемости, текучести, эластичности, являются активаторами нормального деления стволовых клеток, активаторами синтеза регуляторных белков, отвечают за когнитивные функции и еще десятки разнообразных других.

Показанием для назначения омега-3 ПНЖК являются [54]:

- все сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушения ритма, артериальную гипертонию, нарушения ритма сердца, профилактику внезапной коронарной смерти;
- ожирение, инсулинорезистентность, СД типа 1 и 2;
- невропатия любого генеза, болезнь Альцгеймера, деменция, рассеянный склероз;
- аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, склеродермия, ювенильный артрит);
- бронхиальная астма;
- артрозы, артриты, остеопороз;
- алоpecia, атопические дерматиты, псориаз и др.

На сегодняшний день существует необходимая доказательная база, достаточная для утверждения, что каждый человек, проживающий в регионе с обедненным содержанием омега-3 ПНЖК в рационе (вся территория России), должен дополнительно к пище принимать препараты, содержащие ЭПК и ДГК, для профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, неинфекционных хронических заболеваний, увеличения продолжительности и качества жизни в целом [54].

Актуальной дозой для взрослого россиянина является дополнительный к пище постоянный ежедневный прием от 2000 мг омега-3 ПНЖК в расчете на сумму ЭПК и ДГК. Диапазон оптимальных доз для достижения терапевтических целей – от 3 до 4 г/сут. Максимальная терапевтическая доза – 8 г/сут.

Достаточная концентрация омега-3 и омега-6 ПНЖК в клетках кожи – крайне важный аспект сохранения ее молодости и здоровья. Как уже упоминалось ранее, ПНЖК входят в состав мембран всех клеток нашего организма и от их концентрации и качества будут зави-

сеть такие важные качества мембраны? как текучесть, эластичность и проницаемость. УФ-излучение и возраст-ассоциированный окислительный стресс приводят к повышенной выработке свободных радикалов в клетках кожи. Наибольший ущерб свободные радикалы наносят клеточным мембранам, что связано с высокой плотностью молекулярной структуры мембран и наличием в их составе ненасыщенных жирных кислот, которые чаще других субстанций подвергаются цепной реакции перекисного окисления липидов [55]. Непременным итогом этих патологических реакций в клетках кожи становятся разные изменения их функции (снижение производства РНК, снижение синтеза белка, нарушение работы ферментных систем) и ускоренное старение кожи [56]. Восполнение дефицита омега-3 и омега-6 ПНЖК в том числе и за счет местного (трансдермального) применения – обязательные условия поддержания липидного баланса кожи, ее упругости и эластичности [57–59]. Кроме того, ПНЖК, обладая противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом, эффективно противостоят хроническому воспалению, которое является неотъемлемой частью фотостарения и старения кожи в целом [60, 61].

АЛК: защита от окислительного стресса

Окислительный стресс (состояние, когда в организме накапливается большее количество свободных радикалов, чем может быть нейтрализовано антиоксидантной системой) встречается при избыточном образовании эндогенных свободных радикалов, избыточном поступлении свободных радикалов извне или при дефиците антиоксидантной защиты. Свободные радикалы – нестабильные атомы и соединения, действующие как агрессивные окислители и в результате повреждающие жизненно важные структуры организма. Свободные радикалы образуются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (плохая экология, курение, хроническая интоксикация, УФ-облучение). Кроме того, выработка свободных радикалов (молекулярного кислорода, его активных форм, перекиси водорода) может увеличиваться при СД и инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии, возрастном снижении половых гормонов как у мужчин, так и у женщин, гипотиреозе. Также выработка свободных радикалов является неотъемлемой составляющей частью процесса старения, в том числе и старения кожи [62, 63]. Свободные радикалы повреждают клеточные мембраны, что в конечном итоге приводит к повышенному распаду белка и снижению его синтеза. Нарушенный синтез белка при старении кожи находит свое отражение в снижении количества фибробластов и, как следствие, подавлении

синтеза коллагена 1-го и 3-го типа, а также эластина, что в конечном итоге приводит к потере упругости и эластичности кожи [67].

АЛК является одним из самых эффективных эндогенных антиоксидантов [64]. АЛК была впервые выделена в 1951 г. L.Reed и соавт. из бычьей печени и изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (витамины – незаменимые вещества, поступающие с пищей, N – «невро»). Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме, что не позволяет отнести ее к абсолютно незаменимым жирным кислотам. Тем не менее стоит отметить крайне низкое ее содержание в продуктах питания, в то время как в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход АЛК, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает около 300 мг/сут [65].

К сожалению, ее терапевтическая ценность недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. Между тем, исходя из представлений о биохимических свойствах АЛК (табл. 2), истории ее изучения и доказанной эффективности в лечении, в том числе невротии любой этиологии, показания к ее применению должны быть значительно расширены [66].

Дополнительный прием АЛК необходим практически каждому человеку, начиная с 35–40-летнего возраста, поскольку примерно в этом возрасте естественная антиоксидантная защита организма начинает ослабевать. Средняя суточная поддерживающая доза АЛК, на наш взгляд, должна составлять 300–600 мг. В терапевтической практике традиционно используются таблетированные препараты АЛК, капсулы с АЛК и внутривенные инфузии.

Нами и большинством других исследователей АЛК рассматривается как эффективный антиоксидант, предотвращающий и замедляющий процессы старения, в том числе и старение кожи. При местном накожном применении «антиоксидантный потенциал» АЛК реализуется через стабилизацию энергетического обмена, защиту от неблагоприятного воздействия факторов внешней среды (УФ-облучения, тяжелых металлов, холода, высоких температур), защиту генома фибробластов от фатальных мутаций, регенерацию клеток кожи [68, 69]. В отличие от многих других известных антиоксидантов, АЛК, обладая одновременно свойствами гидрофильности и липофильности, способна нейтрализовать свободные радикалы в межклеточной жидкости, клеточной мембране, цитозоле и митохондриях клеток, «защищая» внеклеточное и внутриклеточное пространство от окислительного стресса, а значит и от преждевременного старения [70]. В дополнение к

Таблица 2. Основные эффекты АЛК

Известные эффекты тиоктовой кислоты	Область терапевтического применения
Улучшение углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулинорезистентность • СД типа 2, независимо от тяжести течения и степени компенсации
Липотропное и антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> • Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение) • Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)
Антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> • Гемолитические анемии • Пожилой возраст • Хронический стресс • Избыточный радиационный фон • Тяжелые инфекции • Полиневротии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.) • Разные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)

антиоксидантным свойствам АЛК способствует поддержанию нормальных уровней всех форм витамина С, витамина Е и коэнзима Q в коже.

Таким образом, необходимость применения «Квартета здоровья» в качестве основы профилактической и антивозрастной терапии не вызывает сомнений, и основная его задача – не только профилактика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний, но и увеличение продолжительности и качества жизни. Качество жизни невозможно без внешней красоты, соответственно, нашей коже тоже нужен «Квартет здоровья». К сожалению, при приеме компонентов «Квартета здо-

ровья» внутрь не всегда удастся в полной мере обеспечить кожу половыми гормонами, витамином D, ПНЖК и необходимой антиоксидантной защитой. Именно поэтому дополнительные преимущества в борьбе со старением «Квартет здоровья» приобретает при его местном накожном применении. При постоянном использовании (внутри и наружно) он способен не только замедлить общее старение организма, но и поддерживать здоровье кожи, восстановить поврежденную стрессом или увядающую кожу и в целом обеспечить соответствующее качество жизни, поддерживая не только «внутреннее» здоровье, но и внешнюю красоту.

Литература/References

1. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2014; 4: 8–12. / Tiuzikov I.A., Kalinchenko S.Iu., Vorslov L.O., Tishova Iu.A. Rol' estrogenov v muzhskom organizme. Chast' 1. Obshchaia i voznrastnaia endokrinologiya, fiziologiya i patofiziologiya estrogenov u muzhchin. Andrologiya i genital'naiia khirurgiia. 2014; 4: 8–12. [in Russian]
2. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у женщин. Андрология и генитальная хирургия. 2015; 1: 23–30. / Tiuzikov I.A., Kalinchenko S.Iu., Vorslov L.O., Tishova Iu.A. Rol' estrogenov v muzhskom organizme. Chast' 2. Chastnaia klinicheskaia endokrinologiya i patofiziologiya estrogenov u muzhchin. Andrologiya i genital'naiia khirurgiia. 2015; 1: 23–30. [in Russian]
3. Masuda Y, Hiraio T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat* 2013; 24: 312–17.
4. Verdier-Se'vrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric* 2007; 10: 289–97.
5. Калинин С.Ю., Апетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? Лечащий врач. 2010; 8: 78–83. / Kalinchenko S.Iu., Apetov S.S. Rol' androgenov u zhenshchin: chto my znam? Lechashchii vrach. 2010; 8: 78–83. [in Russian]
6. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Апетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014; 1: 78–83. / Tiuzikov I.A., Kalinchenko S.Iu., Apetov S.S. Defisit androgenov u zhenshchin v uroginekologicheskoi praktike: patofiziologicheskie mekhanizmy, klinicheskie «maski» i farmakoterapiia transdermal'nymi formami testosterona. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2014; 1: 78–83. [in Russian]
7. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
8. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. / Kalinchenko S.Iu., Tiuzikov I.A. Prakticheskaiia andrologiya. M.: Prakticheskaiia meditsina, 2009. [in Russian]
9. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3489–510.
10. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P et al. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; 7: 1284–90.
11. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11: 1262–70.
12. Pingel J, Langberg H, SkovgMrd D et al. Effects of transdermal estrogen on collagen turnover at rest and in response to exercise in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2012; 113 (7): 1040–7.
13. Archer DF. Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (Suppl. 2): 2–6.
14. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the Aging Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013; 2 (1): 5–10.
15. Демченко В.И., Пучкова Т.В. Косметика интенсивного действия. М.: Школа косметических химиков, современная косметика интенсивного действия. М.: Школа косметических химиков, 2010. / Demchenko V.I., Puchkova T.V. Kosmetsevtika, sovremennaiia kosmetika intensivnogo deistviia. M.: Shkola kosmeticheskikh khimikov, 2010. [in Russian]
16. Martin R, Gerstrung J. The estrogen alternative. Vermont, 2000.
17. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. / Shvarts G.Ia. Vitamin D i D-gormon. M.: Anakharsis, 2005. [in Russian]
18. Gandini S, Boniol M, Haukka J et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011; 128 (6): 1414–24.
19. Bikle D. Non classic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26–34.
20. Forouhi NG, Ye Z. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia* 2012; 55 (8): 2173–82.
21. Ju SY, Jeong HS, Kimdo H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (3): 1053–63.
22. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC et al. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2 (2): 203–16.
23. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. *Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-the-professor. Endocrinesociety* 2014; pp. 37–39.
24. Pludowski P, Holick MF, Pilz S et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (10): 976–89.
25. The Vitamin D Society. URL: <http://www.vitaminDsociety.org/benefits.php>
26. Bikle DD, Nemanic MK, Gee E, Elias P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ production by human keratinocytes. Kinetics and regulation. *J Clin Invest* 1986; 78 (2): 557–66.
27. Bikle DD, Nemanic MK, Whitney JO, Elias PW. Neonatal human foreskin keratinocytes produce 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Biochemistry* 1986; 25 (7): 1545–8.
28. Lehmann B, Sauter W, Knuschke P et al. Demonstration of UVB-induced synthesis of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) in human skin by microdialysis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 (1): 24–8.
29. Kannan S, Lim HW. Photoprotection and vitamin D: a review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30 (2–3): 137–45.
30. Lee J, Youn JI. The photoprotective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on ultraviolet light B-induced damage in keratinocyte and its mechanism of action. *J Dermatol Sci* 1998; 18 (1): 11–8.
31. Skoriya K, Cox M, Sisk JM et al. Ligand-independent actions of the vitamin D receptor maintain hair follicle homeostasis. *Mol Endocrinol* 2005; 19 (4): 855–62.
32. Sakai Y, Demay MB. Evaluation of keratinocyte proliferation and differentiation in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinol* 2000; 141 (6): 2043–9.
33. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985; 76 (4): 1536–8.
34. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78 (4): 1193–231.
35. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC et al. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2 (2): 203–16.
36. Yuan FN, Valiyaparambil J, Woods MC et al. Vitamin D signaling regulates oral keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2014; 44 (5): 1625–33.
37. Field S, Davies J, Bishop DT, Newton-Bishop JA. Vitamin D and melanoma. *Dermatoendocrinol* 2013; 5 (1): 121–9.
38. Tongkao-On W, Gordon-Thomson C, Dixon K.M., Song E.J., Luu T., Carter S.E., Sequeira V.B., Reeve V.E., Mason R.S. Novel vitamin D compounds and skin cancer prevention. *Dermatoendocrinol* 2013; 5 (1): 20–33.
39. Odland GF. Structure of the skin. In: Goldsmith LA, ed. *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1991: p. 3–62.
40. Freinkel RK, Woodley D. *The biology of the skin*. New York: Parthenon Pub Group, 2001.

41. Jeong MS, Kim J-Y, Lee HI, Seo SJ. Calcitriol May Down-Regulate mRNA Over-Expression of Toll-Like Receptor-2 and -4, LL-37 and Proinflammatory Cytokines in Cultured Human Keratinocytes. *Ann Dermatol* 2014; 26: 296–302.
42. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Vitamin D and the skin. *Rev Med Liege* 2013; 68 (9): 458–64.
43. Burns EM, Elmets CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol* 2015; 91 (1): 201–9.
44. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2011; 19 (2): 229–34.
45. Mammine T et al. Normal human epidermal keratinocytes treated with 7-dehydrocholesterol express increased levels of heat shock protein. *J Cosm Sci* 2004; 55: 149–55.
46. Васильковский В.Е. Липиды. Соросовский образовательный журн. 1997; 3: 32–7. / Vasil'kovskii V.E. Lipidy. Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurn. 1997; 3: 32–7. [in Russian]
47. Северин Е.С., Николаев А.Я. Биохимия: краткий курс с упражнениями и задачами. М.: ГЭОТАР–Мед, 2001; с. 391–403. / Severin E.S., Nikolaev A.Ia. Biokhimiia: kratkii kurs s uprazhneniiami i zadachami. M.: GEOTAR–Med, 2001; s. 391–403. [in Russian]
48. Kris-Etherton PM, Taylor DS et al. Polyunsaturated fatty acid in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl.): 179–88.
49. Lee KW, Lip GYH. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Q J Med* 2003; 96: 465–80.
50. Djousse L, Pankow JS, Eckfeldt JH et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 612–9.
51. Kaizer L, Boyd NE, Krinkov V. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. *Nutr Cancer* 1989; 12: 61–8.
52. Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M et al. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer* 2003; 105 (1): 113–6.
53. Thiebaut AC, Chajes V, Gerber M et al. Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2009; 5: 124 (4).
54. Kotwal S, Jun M, Sullivan D et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5 (6): 808–18.
55. Косметология. Под ред. Л.А.Хеджази. М.: ИНТЕГРЭ, 2005. / Kosmetologija. Pod red. L.A.Khedzhazi. M.: INTEGRE, 2005. [in Russian]
56. Squer TC. Oxidative stress and protein degradation during biological aging. *Exp Gerontol* 2001; 36 (9): 1539–50.
57. Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinic acid and alpha-linolenate. *Biochim Biophys Acta* 1985; 834: 357–63.
58. McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunological roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol* 2010; 28: 440–51.
59. Zuo Y, Zhuang DZ, Han R et al. ABCA12 maintains the epidermal lipid permeability barrier by facilitating formation of ceramide linoleic esters. *J Biol Chem* 2008; 283: 36624–35.
60. Storey A, McArdle F, Friedmann PS et al. Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Reduce UVB- and TNF- α -induced IL-8 Secretion in Keratinocytes and UVB-induced IL-8 in Fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 248–55.
61. Storey A, McArdle F, Friedmann PS et al. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduce UVB- and TNF- α -induced IL-8 secretion in keratinocytes and UVB-induced IL-8 in fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 248–55.
62. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res* 2006; 40 (12): 1230–8.
63. Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, Matsuoka TA. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 453892.
64. Maitra I, Serbinova E, Trischler H et al. Lipoic acid prevents buthioninesulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Free Rad Biol Med* 1995; 18 (4): 823–9.
65. Hermann R, Niebch G. Human pharmacokinetics of α -lipoic acid. Lipoic acid in health and disease. Ed. by J Fuchs, L Packer, G Zimmer. N.Y., 1997: p. 337–59.
66. Ворслов, Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть I: метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. 2013; 1: 32–7. / Vorslov, L.O., Kalinchenko S.Iu., Gadzieva I.V. «Kvartet zdorov'ia» protiv «smertelnogo kvarteta». Chast' I: metabolicheskaia nevropatiia – legko diagnostirovat', trudno lechit'. Effektivnaia farmakoterapiia. Urologiia i nefrologiia. 2013; 1: 32–7. [in Russian]
67. Козина Л.С., Борзова И.В., Арутюнов В.А. и др. Роль окислительного стресса в старении кожи. Успехи геронтологии. 2012; 25 (2): 217–22. / Kozina L.S., Borzova I.V., Arutiunov V.A. i dr. Rol' oksislitel'nogo stressa v starenii kozhi. Uspekhi gerontologii. 2012; 25 (2): 217–22. in Russian]
68. Sherif S, Bendas ER, Badawy S. The clinical efficacy of cosmecutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha lipoic acid as anti-wrinkle. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 86 (2): 251–59.
69. Tsuji-Naito K, Ishikura S, Akagawa M et al. α -Lipoic acid induces collagen biosynthesis involving prolyl hydroxylase expression via activation of TGF- β -Smad signaling in human dermal fibroblasts. *Connect Tissue Res* 2010; 51 (5): 378–87.
70. Gorca A, Huk-Kolega H, Piechota A et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep* 2011; 63 (4): 849–58.
71. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl. 4): S3–5.
72. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. *Maturitas* 2013; 74 (3): 230–4.
73. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин, М. Практическая медицина, 2006. / Dedov I.I., Kalinchenko S.Iu. Vozrastnoi androgennyi defitsit u muzhchin, M. Prakticheskaja meditsina, 2006. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинченко Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: kalinchenko@list.ru

Тишова Юлия Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАОУ ВО РУДН, зав. отд-нием эндокринологии Клиники профессора Калининко. E-mail: tishova@proandro.ru

Гусакова Дарья Александровна – науч. сотр. НИИ урологии им. Н.А.Лопаткина, врач-эндокринолог Клиники профессора Калининко. E-mail: dariaguskova@gmail.com

Ворслов Леонид Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФПК МР ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: levors@mail.ru

Тюзиов Игорь Адамович – канд. мед. наук, проф. РАЕ, врач-уролог ООО Клиника профессора Калининко. E-mail: phoenix-67@list.ru

Пучкова Татьяна Валентиновна – канд. биол. наук, председатель правления ННО РПКА E-mail: truchkova2@mail.ru