

дерматологам о косметологии

# КОСМЕТИКА & МЕДИЦИНА

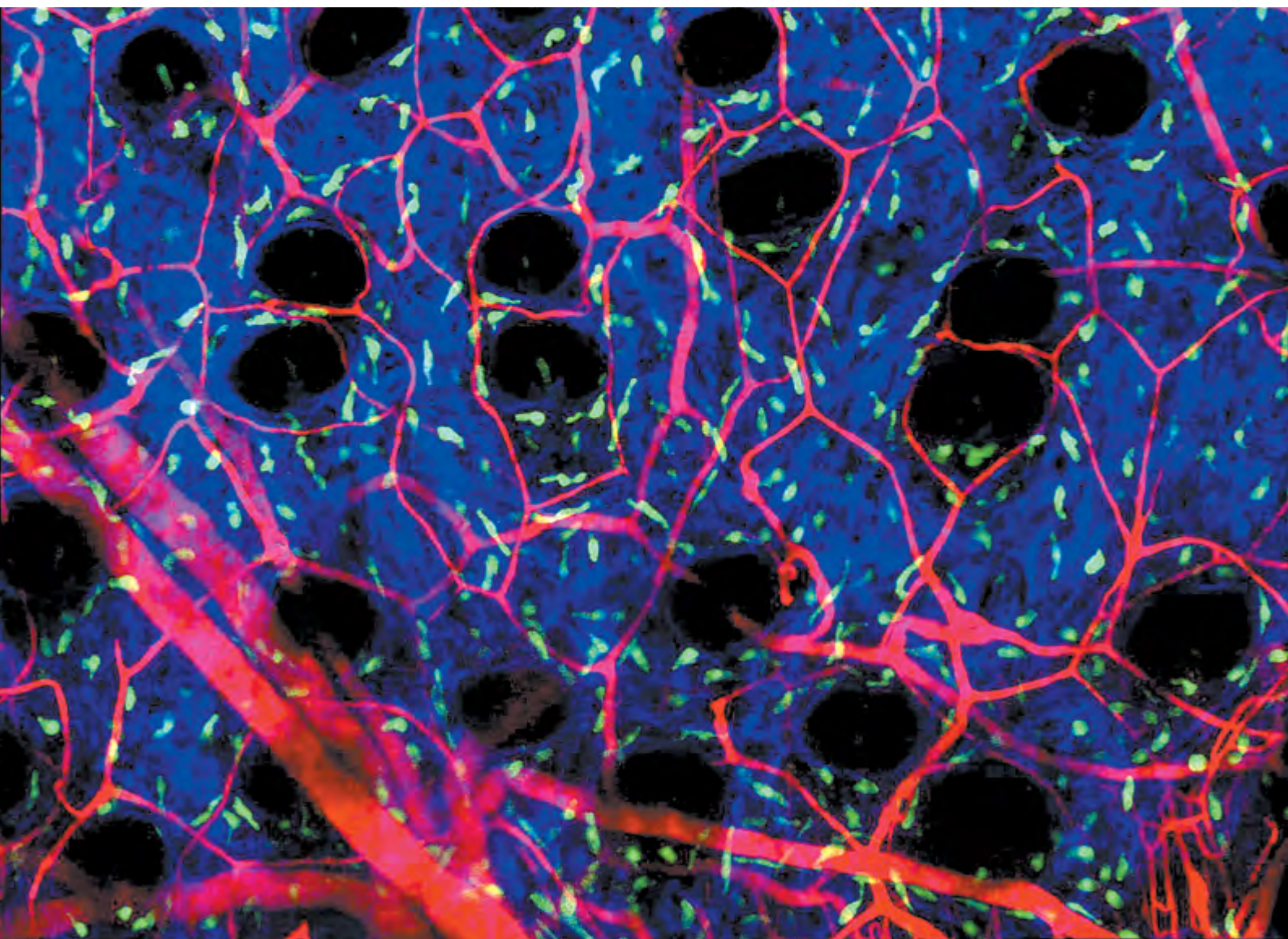
№ 3 2016

Келоидные  
и гипертрофические рубцы:  
патогенез, гистоархитектоника  
и коррекция

Хрупкая кожа —  
фон для развития  
хронических  
дерматозов

Биомиметические пептиды  
в коррекции  
возрастных изменений  
кожи и волос

Перманентный макияж  
по медицинским  
показаниям



© Skin Immune Atlas

Исследователи из Centenary Institute (Сидней, Австралия) разработали 3D-модель распределения иммунных клеток в коже человека. Была использована технология прижизненной мультифотонной микроскопии, позволяющая мониторить в коже различные клетки на разной глубине. Так, дендритные клетки, распознающие инфекцию, оказались равномерно распределенными по всей коже. Клетки, участвующие в воспалительном ответе, например мастоциты (тучные клетки), расположены глубже и поближе к кровеносным сосудам. На данной фотографии видны тучные клетки (зеленые), кровеносные сосуды (красные) и коллагеновый матрикс (синий).



Ворслов Л.О., Гусакова Д.А., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А.,  
Калинченко С.Ю., Пучкова Т.В.

# Возможности альфа-липоевой кислоты в рамках концепции «Квартета здоровья»

В статье рассматривается одна из граней концепции «Квартета здоровья» — на этот раз авторы сконцентрировались на возможностях местного применения альфа-липоевой кислоты (АЛК).

В современной научной литературе антиоксидантная терапия препаратами АЛК либо не рассматривается вовсе, либо обсуждается только в связи с назначением при алкогольной или диабетической невропатии. Однако у АЛК большое будущее в косметической индустрии: например, она может использоваться для стабилизации других антиоксидантов.

Кроме того, АЛК сама обладает значительной антиоксидантной активностью, разглаживает морщины и тонкие линии, предотвращает фотоповреждение кожи и обладает другими полезными действиями.

**Ключевые слова:** «Квартет здоровья», противовозрастная терапия, альфа-липоевая кислота, тиоктовая кислота, фотоповреждение, свободные радикалы, антиоксиданты

Ворслов Леонид Олегович, к.м.н., доцент кафедры  
эндокринологии ФПК МР РУДН (Москва)

Гусакова Дарья Александровна, научный сотрудник НИИ  
урологии им. Н.А. Лопаткина — филиала НМИРЦ Минздрава  
РФ, врач-эндокринолог Клиники профессора Калинченко  
(Москва)

Тишова Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры  
эндокринологии ФПК МР РУДН, заведующая отделением  
эндокринологии Клиники профессора Калинченко (Москва)

Тюзиков Игорь Адамович, к.м.н., профессор РАЕ, врач-уролог  
Клиники профессора Калинченко (Москва)

Калинченко Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая  
кафедрой эндокринологии ФПК МР РУДН (Москва)

Пучкова Татьяна Валентиновна, к.б.н., председатель правления  
Российской парфюмерно-косметологической ассоциации

## ВВЕДЕНИЕ

В данной статье мы продолжаем тему «Квартета здоровья» — комплексной метаболической терапии организма. В это понятие мы включаем лечение, направленное в первую очередь на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее физиологических функций, структуры тканей и организма в целом.

Основными компонентами «Квартета здоровья» являются:

- 1) половые гормоны;
- 2) витамин D;
- 3) омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты;
- 4) тиоктовая (альфа-липоевая) кислота.

Сегодня мы поговорим о последнем компоненте — тиоктовой, или альфа-липоевой кислоте (АЛК). Интересно, что в современной литературе антиоксидантная терапия препаратами АЛК либо не рассматривается вообще, либо обсуждается только в связи с назначением при алкогольной или диабетической невропатии. Именно поэтому эту статью мы решили посвятить АЛК как одной из составляющих метаболической терапии.

## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СТАРЕНИИ ОРГАНИЗМА

Многие тысячелетия человечество задается одними и теми же вопросами. Например, почему человек стареет? Можно ли замедлить этот процесс? Почему одни люди уже в 40 лет больны и некрасивы, а другие здоровы и привлекательны даже в 70? На сегодняшний день предложено множество теорий старения, выявлены пагубные процессы, со временем развивающиеся в организме, и разработаны методы их торможения. Одной из основных гипотез старения является теория окислительного стресса [7, 21].

Окислительный стресс — это несостоятельность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней молекулярного кислорода или его активных форм (АФК), т.е. свободных радикалов.

**Свободные радикалы** — это нестабильные атомы и соединения, действующие как агрессивные окислители и повреждающие жизненно важные структуры организма. Свободные радикалы образуются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды. Кроме того, выработка свободных радикалов может увеличиваться при сахарном диабете и инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии и возрастном снижении половых гормонов, причем как у мужчин, так и у женщин.

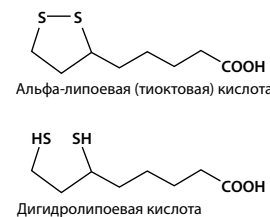
Окислительный стресс возникает при нарастающем поступлении и/или образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными. Образование свободных радикалов и свободнорадикальные реакции — физиологический процесс, неизбежно приобретающий с течением жизни патологические черты. Его физиологичность заключается в том, что некоторые свободные радикалы (активные формы кислорода, перекиси) образуются при окислении жирных кислот как энергетического субстрата и в норме нейтрализуются антиоксидантной системой. Также они появляются при перекисном окислении липидов (необходимом процессе в обновлении фосфолипидных клеточных мембран) и при индуцированном локальном окислительном стрессе (контакте иммунокомпетентных клеток с антигеном с целью его разрушения).

Физиологичность свободнорадикального окисления прекращается при **лавинообразном нарастании окислительных процессов**. Так, при инсулинорезистентности и невозможности использования глюкозы как субстрата для выработки аденозинтрифосфата (АТФ) в инсулинозависимых тканях (печени, мышцах, жировой ткани) происходит переход исключительно на окисление жирных кислот, что в конечном итоге приводит к нарастанию свободнорадикальной активности и истощению антиоксидантной системы. При сахарном диабете гипергликемия приводит к «глюкозотоксичности». При этом усиленное гликирование тканей — это не что иное, как окисление субстратов глюкозой (т.е. глюкоза выступает как свободный радикал).

«Физиологическое» старение приводит к неизбежной кумуляции свободных радикалов и эффекту накопления мутаций в течение жизни. Несмотря на то что организм обладает эффективной системой антиоксидантной защиты, уровень образования свободных радикалов при старении превосходит мощность антиоксидантного потенциала. Наряду с дисфункцией транскрипции генов на фоне возрастного дефицита половых гормонов (андрогенного дефицита у мужчин и женщин, постменопаузы) происходит прогрессивное нарастание окислительного стресса. Таким образом, окислительный стресс следует рассматривать как неизбежный для каждого человека процесс — основную причину старения и возраст-ассоциированных заболеваний [4].

## АЛЬФА-ЛИПОЕВАЯ КИСЛОТА

Альфа-липоевая кислота (АЛК) была впервые выделена из бычьей печени в 1951 г. В своем составе АЛК имеет 8 атомов углерода и 2 атома серы [1]. Изначально она носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (N — «neuro-»). Но АЛК не является витамином по химической структуре, к тому же она образуется в организме в небольшом количестве (доказана способность *E. coli* к синтезу этой кислоты). Тем не менее стоит отметить крайне низкое содержание АЛК в пищевых продуктах [2].



**Следует подчеркнуть, что АЛК является:**

- 1) коферментом как минимум двух дегидрогеназных комплексов цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса);
- 2) необходимым компонентом в рецикле основных антиоксидантов, таких как витамин E, глутатион, убинон (коэнзим Q10);
- 3) веществом, обладающим собственной антиоксидантной активностью;
- 4) веществом, обладающим липотропной активностью: АЛК способствует образованию коэнзима A (КоА), облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, ускоряя окисление жирных кислот и способствуя снижению липидов в плазме крови.

Ключевое значение дефицита АЛК как кофермента доказано экспериментально и обосновано теоретически [1–4]. Дефицит возникает из-за того, что актуальный для других коферментов (витаминов группы B) алиментарный способ поступления необходимых доз АЛК невозможен: содержание АЛК в пищевых продуктах крайне низкое. В то же время в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход АЛК, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает около 300 мг/сут.

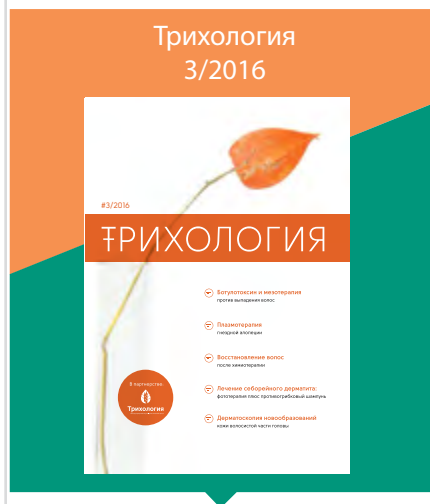
Альфа-липоевая кислота и промежуточный продукт ее обмена — дигидролипоевая кислота — являются **одними из наиболее эффективных эндогенных антиоксидантов** [8]. К сожалению, их терапевтическая значимость недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. «Классическими» показаниями к назначению препаратов АЛК считаются диабетическая полиневропатия и отчасти хроническая неврологическая боль различной локализации и патогенеза [5, 6]. Между тем, исходя из представлений о биохимических свойствах АЛК (см. **таблицу**), истории ее изучения и доказанной эффективности, показания к ее применению должны быть значительно расширены.

К слову, АЛК является не только универсальным антиоксидантом, но и **повышает эффективность любой другой терапии**.



**ГЛАЗА И ГУБЫ – ЗОНЫ ОСОБОГО ВНИМАНИЯ**

- **Отдаленные результаты нитевого лифтинга**
- **Мезонити и филлеры** в коррекции губ и периоральной области
- **Иммунологические аспекты** различной чувствительности к ботулотоксину
- **Азиатские тренды** в контурной пластике



- **Ботулотоксин и мезотерапия** против выпадения волос
- **Дерматоскопия** новообразований на скальпе
- **PRP в лечении** гнездовой алопеции
- **Новый протокол лечения** себорейного дерматита

**УЖЕ В ПРОДАЖЕ**

Таблица. Основные эффекты тиоктовой кислоты

Известные эффекты	Область терапевтического применения
Стимуляция углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Инсулинорезистентность</li> <li>■ Сахарный диабет 2-го типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации</li> </ul>
Липотропное и антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение)</li> <li>■ Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз, алкогольный и неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)</li> </ul>
Чистое антиоксидантное действие	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Гемолитические анемии</li> <li>■ Пожилой возраст</li> <li>■ Хронический стресс</li> <li>■ Избыточный радиационный фон</li> <li>■ Тяжелые инфекции</li> <li>■ Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.)</li> <li>■ Отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)</li> </ul>

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И СТАРЕНИЕ КОЖИ**

Известно, что с возрастом кожа истончается, становится дряблой, сухой, приобретает неравномерную окраску и теряет эластичность. Атрофия внеклеточного матрикса, сопровождающаяся повышенным распадом белков при старении кожи, находит отражение в снижении количества фибробластов, что связано с подавлением синтеза белков, включая коллаген I и III типов, а также эластин [14]. Много коллагена I типа содержится в соединительной ткани. Кроме него, там же представлены и другие типы коллагена (III, V), эластин, фибронектин, протеогликаны и белки внеклеточного матрикса, структурные изменения которых с возрастом приводят к потере упругости и эластичности кожи [16].

Ведущая роль в этих проявлениях принадлежит **окислительному стрессу**. Несмотря на то что кожа содержит эффективную систему антиоксидантной защиты, уровень образования свободных радикалов при старении превосходит мощность антиоксидантного потенциала. Чрезмерная и неконтролируемая продукция свободных радикалов является важным патогенетическим фактором возникновения ряда заболеваний кожи, включая те, в основе которых лежат неопластические процессы [15].

Среди причин, вызывающих окислительный стресс в коже, отдельно выделяют ультрафиолет, провоцирующий фотостарение. В настоящее время фотостарение рассматривается дерматологами как основной модифицируемый процесс, на который направлено большинство местных и системных противовозрастных средств. При УФ-облучении происходит значительное ослабление экспрессии эндогенных антиоксидантных ферментов в роговом слое и во всем эпидермисе [17, 18]. Фотостарение сопровождается накоплением продуктов гликирования и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [19, 20].

Наиболее значимый ущерб свободные радикалы наносят **клеточным мембранам**. Исследования последних лет показали, что повреждение клеточных мембран при окислительном стрессе приводит к различным изменениям функции клетки: снижению производства РНК, падению синтеза белков и, как следствие, нарушению работы ферментных систем [21, 22].

Свободные радикалы могут принимать участие в патогенезе воспалительных процессов и аллергических реакций в коже. Воздействие на

кожу аллергенов и различных раздражителей, в т.ч. УФ-облучения и других провоспалительных стимулов, вызывает окислительный «взрыв» в лейкоцитах, мигрирующих в очаг воспаления, и приводит к повышенной продукции в нем цитокинов и мобилизации антиоксидантных ресурсов [15, 23].

**Воспалительная реакция** в коже опосредована несколькими активными химическими веществами и метаболитами арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота окисляется циклооксигеназой и липоксигеназой до активных метаболитов, таких как лейкотриены, 5- и 12-гидроксикозатетраеновые кислоты (HETES). В процессе окисления арахидоновой кислоты образуется огромное количество свободных радикалов, которые только усиливают воспалительный каскад и формируют повреждение кожи, которое клинически проявляется как **эритема**.

Ранние предложения для борьбы с эритемой и старением кожи были преимущественно направлены на использование местных смягчающих композиций, содержащих успокаивающие средства в составе масел и лосьонов. И лишь совсем недавно внимание исследователей переключилось на косметические агенты, направленные на устранение процессов, вовлеченных в повреждение кожи, например свободнорадикального окисления. Большое количество исследований в этой области сделано в отношении местного антиоксидантного и противовозрастного эффекта **витаминов Е и С**. Исследований же, посвященных местному применению других, не менее эффективных антиоксидантов, например АЛК, на настоящий момент очень мало. При этом существует потребность в разработке и внедрении нового эффективного и безопасного компонента антиоксидантной и противовозрастной защиты кожи, способного предотвратить повреждение клеточных мембран.

## ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЛК

Как уже упоминалось выше, антиоксидантная активность АЛК проявляется в предотвращении свободнорадикального повреждения клетки. АЛК и промежуточный продукт ее обмена — дигидролипоевая кислота (ДГЛК) — являются мощными утилизаторами свободных радикалов (супероксидного и гидроксильного радикалов, перикисных радикалов, синглетного кислорода и оксида азота), а также модуляторами воспалительного процесса, что обеспечивает их выраженный антивозрастной эффект [25]. АЛК при наружном применении практически нерастворима в воде, но хорошо растворима в органических растворителях. Имея небольшую молекулярную массу, АЛК легко поглощается кожей, где осуществляет свое фармакологическое действие.

Одно из первых исследований, посвященных антивозрастному эффекту местного накожного применения АЛК, было опубликовано в 2000 г. Его целью стало определение эффективности 5% крема с АЛК в лечении **фотоповреждения кожи**. Альфа-липоевая кислота в кон-

центрации 5% была помещена в лецитиновую кремовую основу в сочетании с диметиламиноэтанолом, способствовавшим лучшему проникновению действующего вещества в кожу. Испытуемые наносили крем дважды в день в течение 12 нед, по истечении которых оценивалась глубина морщин, размер пор, цвет и текстура кожи. Отмечено уменьшение глубины морщин, практически полное разрешение тонких линий в периорбитальной области и над верхней губой у большинства пациентов. Также зафиксировано снижение на 50% глубины средних вертикальных линий над верхней губой, значительное уменьшение размера пор и в целом улучшение цвета и текстуры кожи у всех пациентов. Не выявлено ни одного случая раздражения или шелушения кожи [13].

Авторы британского двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (2003) пытались выяснить, показал ли крем с 5% АЛК какие-либо преимущества в отношении ряда критериев, связанных со старением кожи лица, по сравнению с идентичным кремом без АЛК. В исследовании вошли 33 женщины, средний возраст которых составлял 54,4 года. На одну половину лица испытуемые наносили крем с АЛК дважды в день в течение 12 нед, а на другую — контрольный антивозрастной крем без АЛК. Были использованы следующие методы оценки: ощущения испытуемых, клиническая оценка, фото- и лазерная профилометрия (ее проводили до начала и в конце лечения). Результаты всех методов оценки показали статистически значимое уменьшение признаков старения кожи той половины лица, на которую наносился крем с АЛК, по сравнению с контрольной половиной лица. Лазерная профилометрия — наиболее объективный из используемых методов оценки — показала среднее **снижение шероховатости кожи** исследуемой половины лица на 50,8% (44,9–54%) по сравнению с контрольной, где было отмечено снижение шероховатости на 40,7% (32,4–48,7%) [9].

Еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (2014) продемонстрировало эффективность местного использования АЛК для **коррекции признаков старения кожи**. В данном исследовании в качестве проводника использовался 30% полоксамер (Р407) гель, содержащий субмикронные липидные частицы АЛК в непрерывной кубической фазе (кубосомы). Результаты показали уменьшение глубины мимических морщин, почти полное разрешение тонких линий в периорбитальной области и над верхней губой, а также общее улучшение цвета и текстуры кожи у большинства добровольцев. При этом не было отмечено ни одного случая раздражения, шелушения или других неблагоприятных побочных эффектов [10].

Как уже упоминалось ранее, старение кожи сопровождается повышенным распадом белков, снижением количества фибробластов и подавлением синтеза коллагеновых волокон. Авторами данной статьи и большинством исследователей АЛК рассматривается в основном как **эффективный антиоксидант**, предотвращающий и замедляющий процессы старения в коже. В экспериментальном исследовании 2010 г. впервые было показано **положительное влияние АЛК на фибриллогенез**

в культуре нормальных дермальных фибробластов человека. Авторы отметили, что АЛК эффективно увеличивает экспрессию и отложение коллагена I типа в фибробластах, а также способствует экспрессии пролил-4-гидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе коллагена. Таким образом, новые знания о молекулярной фармакологии АЛК потенциально могут быть использованы в лечении старения кожи [11].

Альфа-липоевая кислота при местном использовании проявила себя как превосходный стабилизатор другого известного антиоксиданта — галлата эпигаллокатехина (EGCG). Галлат эпигаллокатехина (производное катехина,



выделенное из зеленого чая) обладает высокой антиоксидантной защитой кожи против УФ-излучения, однако является крайне нестабильным соединением при солнечном свете. В одном из исследований сравнивалась функциональная фотохимическая стабильность EGCG при совместном на-

кожном использовании с такими антиоксидантами, как витамин Е, бутилированный гидрокситолуол, витамин С и АЛК. Изучались модели кремов (эмульсии «масло-в-воде»), содержащие 1% EGCG в качестве монопрепарата, а также в сочетании с эквимолярными концентрациями указанных антиоксидантов. Фоторазложение оценивали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-МС/МС).

Добавление АЛК в композицию снижало светоиндуцированное разложение EGCG с 76,96 до 12,6%. Добавление витамина С снижало разложение лишь до 20,4%. Бутилгидрокситолуол вообще не оказал эффекта, а витамин Е, наоборот, повысил фотолиз EGCG до 84,5%. Таким образом, АЛК является наиболее эффективным со-антиоксидантом в дерматологических продуктах для фотозащиты кожи и профилактики фотостарения [12].

## НАШИ ВЫВОДЫ

АЛК можно рекомендовать для наружного применения. Более того, у косметической продукции, имеющей в своем составе АЛК, — большое будущее. Это утверждение основано на данных современных исследований, которые доказывают возрастающую роль окислительного стресса в старении как организма в целом, так и кожи в частности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hermann R., Mungo J., Cnota. J. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. *Clin Pharmacol* 2014; 6: 195–204.
- Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid. *Lipoic acid in health and disease*; 1997: 337–359.

- Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. *Фарматека* 2004; 11: 69–73.
- Ворслов, Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия — легко диагностировать, трудно лечить. Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология 2013; 1: 32–37.
- Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L., Tritschler H.J., Packer L., Rihh B.H. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radic Biol Med* 1998; 24(6): 1023–1039.
- Афонина Ж.А., Строков И.А., Аметов А.С., Войчик Э.А. Лечение тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом. *РМЖ* 2008; 16(12): 1621–1625.
- Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T.A. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 453892.
- Maitra I., Serbinova E., Trischler H.  $\alpha$ -Lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats. *Free Rad Biol Med* 1995; 18(4): 823–829.
- Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *Br J Dermatol* 2003; 149(4): 841–849.
- Sherif S., Bendas E.R., Badawy S. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha-lipoic acid as anti-wrinkle. *Europ J Pharm Biopharm* 2014; 86(2): 251–259.
- Tsuji-Naito K., Ishikura S., Akagawa M.  $\alpha$ -Lipoic acid induces collagen biosynthesis involving prolyl hydroxylase expression via activation of TGF- $\beta$ -Smad signaling in human dermal fibroblasts. *Connect Tissue Res* 2010; 51(5): 378–387.
- Scalia S., et al. Comparative evaluation of different co-antioxidants on the photochemical and functional stability of epigallocatechin-3-gallate in topical creams exposed to simulated sunlight. *Molecules* 2013; 18(1): 574–587.
- Perricone N.V. Topical 5% alpha-lipoic acid cream in the treatment of cutaneous rhytids. *Aesthetic Surgery J* 2000; 20(3): 218–222.
- Callaghan T.M., Wilhelm K. A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of aging skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *Int J Cosmetic Sci* 2008; 30: 313–322.
- Black H.S. ROS: A step closer to elucidating their role in the etiology of light-induced skin disorders. *J Invest Derm* 2004; 122(6): 1463–1470.
- Козина Л.С., Борзова И.В., Арутюнов В.А. Роль окислительного стресса в старении кожи. *Успехи геронтологии* 2012; 25(2): 217–222.
- Watson R.E., Gibbs N.K., Griffiths C.E. Damage to skin extracellular matrix induced by UV exposure. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(7): 1063–1077.
- Sander C.S., Chang H., Salzman S. Photoaging is associated with protein oxidation in human skin *in vivo*. *J Invest Derm* 2002; 118: 619–625.
- Jeanmaire C., et al. Glycation during human dermal intrinsic and actinic ageing: An *in vivo* and *in vitro* model study. *Br J Derm* 2001; 45(1): 10–18.
- Tanaka N., Tajima S., Ishibashi A. Immunohistochemical detection of lipid peroxidation products, protein bound acrolein and 4-hydroxynonenal protein adducts, in actinic elastosis of photodamaged skin. *Arch Derm Res* 2001; 293(7): 365–367.
- Rattan S.I. Theories of biological aging: Genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res* 2006; 40(12): 1230–1238.
- Squer T.C. Oxidative stress and protein degradation during biological aging. *Exp Geront* 2001; 36(9): 1539–1550.
- Bickers D. R., Athar M. Oxidative stress in pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2565–2575.
- Reed L.J., DeBusk B.G., Gansalus I.C. Crystalline  $\alpha$ -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Ciencias* 1951; 114: 93–94.
- Gorąca A., Huk-Kolega H., Piechota A. Lipoic acid — biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep* 2011; 63(4): 849–858.