

Содержание

Часть I. Теоретические основы (клинические симптомы, этиопатогенез, диагностика, методы косметологической коррекции)

(Е. И. Эрнандес, А. А. Марголина)	7
Восстановительный потенциал кожи	7
Стволовые клетки — «золотой резерв» кожи	10
Стволовые клетки кожи и волос	12
Безлимитная молодость	13
Ответ кожи на повреждение: на войне как на войне	16
Повреждение — тернистый путь к обновлению	20
Битва за красоту	23
Разведка и подготовка к боевой операции	24
Агрессия во благо: контролируемое повреждение кожи	28
После битвы	36
Методы физиологической реставрации кожи	40
Концепция «физиологической косметологии»: магия восстановления кожи	48
Резюме	49
Источники и рекомендуемая литература	49

Часть II. Практические навыки и клинический опыт

Терапевтический потенциал стволовых клеток в восстановлении кожных покровов (К. Жанг, Л. Фу)	51
Восстановление кожи после повреждения	53
Эпидермальные стволовые клетки	55
Дермальные стволовые клетки	59
Мезенхимальные стволовые клетки	61
Эмбриональные стволовые клетки	64
Прочие стволовые клетки и их роль в восстановлении кожи	65
Резюме	65
Источники и рекомендуемая литература	66

Фибробласты дермы: перспективы клинического применения (А. И. Зорина, В. Л. Зорин, В. Р. Черкасов)	72
Применение аутологичных фибробластов кожи: результаты клинических испытаний	76
Сравнение перспектив клинического применения аутологичных и аллогенных фибробластов кожи	81
Резюме	81
Источники и рекомендуемая литература	82
Металлопротеиназы и их ингибиторы — регуляторы заживления ран (А. А. Марголина)	84
Металлопротеиназы — ферменты межклеточного пространства	85
Металлопротеиназы в качестве регуляторов процессов заживления	87
Роль ингибиторов ММП	91
Резюме	95
Источники и рекомендуемая литература	96
Богатая тромбоцитами плазма в лечении кожных ран (М. Картер, К. Филлинг, Л. Парнелл)	99
Что такое «богатая тромбоцитами плазма» и почему ее используют в лечении ран	99
Сбор и анализ информации	103
Анализ 10-летнего опыта применения БотП	105
Резюме	110
Источники и рекомендуемая литература	112
Ультразвуковой лифтинг: аспекты клинического применения и безопасности (Е. Е. Румянцева, М. Х. Колиева)	115
Воздействие сфокусированного интенсивного ультразвука на ткани	116
Процедура ультразвукового лифтинга	118
Осложнения и нежелательные побочные явления	120
Оценка безопасности и эффективности процедуры ультразвукового лифтинга	120
Резюме	124
Источники и рекомендуемая литература	125
Фракционное радиочастотное омоложение лица (Д. В. Муха)	126
Принцип фракционного радиочастотного омоложения	126
Регулируемые режимы воздействия	128
Особенности выполнения процедуры	131

Изменения тканей при фракционном радиочастотном воздействии	132
Клиническая эффективность фракционного радиочастотного омоложения	133
Резюме	137
<i>Источники и рекомендуемая литература</i>	<i>137</i>
Электрические поля в заживлении ран (Д. Полякова)	138
Свойства полей как регуляторов физиологических процессов	138
Электрические поля невозбудимых тканей	140
Электрическое поле в ранах	142
Клеточный электротаксис и электростимуляция	143
Электротерапия кожных ран	147
Резюме	148
<i>Источники и рекомендуемая литература</i>	<i>148</i>
Воздействие магнитных полей на ранозаживление (С. Л. Генри, М. Дж. Конкэннон, Г. Дж. Йи)	150
Актуальность проблемы	150
Методология исследования	150
Результаты	151
Обсуждение	152
Резюме	156
<i>Источники и рекомендуемая литература</i>	<i>156</i>
Влияние лазерного излучения на заживление ран (Т. В. Мачнева, А. Н. Осипов)	159
От чего зависит фотоокисление липидов и на какие процессы в ранах оно может повлиять при воздействии лазерного света	160
Возможна ли фотореактивация СОД лазерным светом	164
Третий возможный механизм — фотолиз комплексов окиси азота (NO)	166
Резюме	167
<i>Источники и рекомендуемая литература</i>	<i>168</i>
Индукция синтеза коллагена с помощью мезороллера — регенерация или рубцевание? (М. С. Ауст, К. Реймерс, Х. М. Каплан, Ф. Шталь)	169
Материалы и методы исследования	170
Результаты	173
Обсуждение	180
Резюме	184
<i>Источники и рекомендуемая литература</i>	<i>184</i>

Ранозаживляющее питание: пищевые добавки с конъюгированной линолевой кислотой (Н.-Я. Парк, Дж. Валачки, Ю. Лим)	186
Материалы и методы	188
Результаты	189
Обсуждение	192
Резюме	195
Источники и рекомендуемая литература	196
Часть III. Каталог профессиональных средств и оборудования	199

Часть I

Теоретические основы

(клинические симптомы, этиопатогенез, диагностика, методы косметологической коррекции)

Елена Эрнандес, Анна Марголина

Восстановительный потенциал кожи

Мастер айкидо во время нападения использует силу противника против него самого, сам же остается в духовном равновесии.

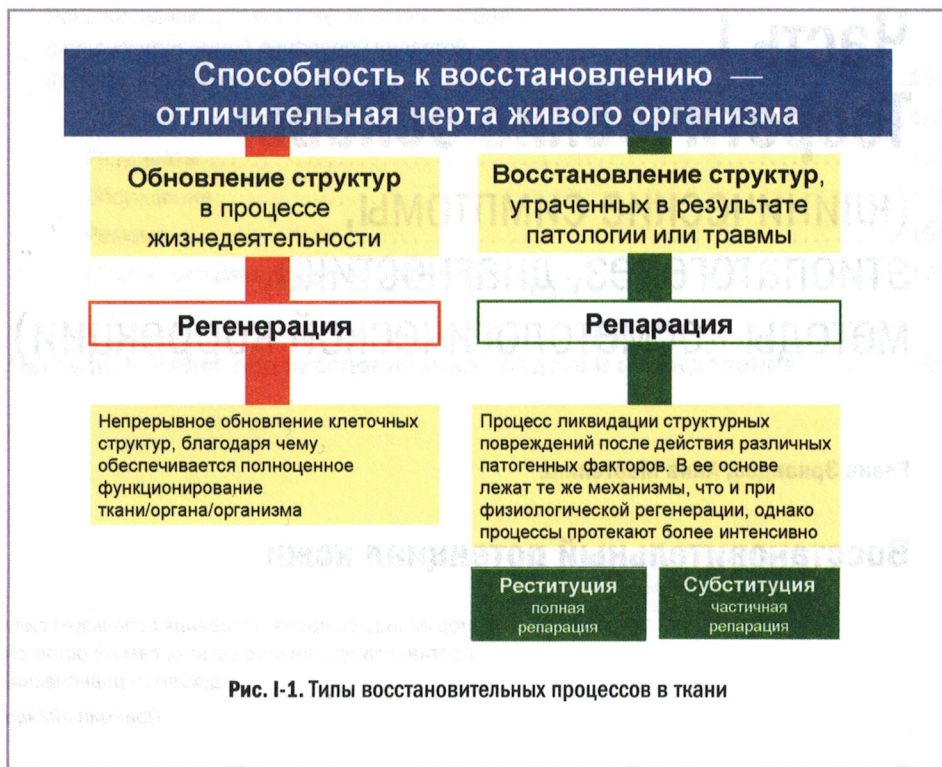
Принцип айкидо

Структура кожи неизбежно меняется с возрастом. Но это может произойти и в молодом возрасте, приводя к формированию непривлекательных дефектов. Косметология уже достигла того уровня, когда может вступить в противоборство с природой, используя естественные — физиологические — механизмы, которые лежат в основе нежелательных для нас изменений, и направляя их в нужную сторону. В этой главе мы расскажем о том, почему это возможно и с помощью чего проводят реставрационные работы.

Способность к восстановлению — важнейшее свойство кожи, без которого она не смогла бы служить защитным барьером между организмом и внешней средой. Ничтожная брешь в барьере может стать роковой, поэтому реакция на повреждение наступает незамедлительно. Сигналом к восстановительным работам является любое травмирующее воздействие, будь то отшелушивание роговых чешуек, царапина, ссадина или ожог.

Елена Изяславовна Эрнандес, к.б.н., главный редактор ИД «Косметика и медицина», Москва.

Анна Александровна Марголина, к.б.н., независимый консультант косметических компаний, научный журналист, Сиэтл, США.



Тот факт, что повреждение кожи активирует процесс репарации, был известен с древнейших времен. Средневековые лекари, которым часто приходилось иметь дело с плохо заживающими ранами и язвами, умели использовать контролируемое повреждение кожи для ускорения заживления ран, применяя для этого различные средства — от хирургического ланцета до раскаленного железа.

Помимо авральной репарации, начинающейся после малейшего повреждения, в коже непрерывно протекают процессы обновления (регенерация) (рис. I-1). В эпидермисе благодаря последовательному прохождению кератиноцитами разных жизненных стадий ни на секунду не прекращается смена клеточного состава, в дермальном слое фибробласты и внеклеточные ферменты трудятся над производством и разрушением компонентов межклеточного матрикса — коллагена, эластина и ГАГ.

В молодом возрасте процессы обновления идут достаточно быстро, но с годами они постепенно замедляются. Свою лепту в снижение восста-

новительного потенциала кожи вносят и факторы внешней среды, прежде всего «хронические» (УФ-излучение, загрязненность атмосферы, сухость воздуха и пр.), заболевания, особенности образа жизни (питание, курение, злоупотребление спиртным, недосыпание и т.п.). Можно ли с этим что-то сделать? Безусловно, да. И косметология сегодня располагает для этого широкими практическими возможностями, имеющими научную основу.

Много говорится о том, насколько важно иметь механизмы, отвечающие за поддержание целостности кожного покрова. Конечно, их главное предназначение — обеспечить надежную работу барьера, отгораживающего нас от внешнего мира. И для этого барьер должен непрерывно обновляться и ремонтироваться. Решая глобальные задачи типа «быстро залатать дыру», организм на самом деле не сильно заботится о том, как поврежденный участок будет выглядеть впоследствии. После быстрой «шторки» на коже могут образоваться эстетические дефекты (рубцы, пигментные пятна), которые нашей жизни не угрожают, но зачастую заставляют сильно переживать. И здесь на помощь приходит косметология, которая, учитывая особенности физиологического механизма восстановления кожи, может сработать как «машина времени» — искусственно заставить кожу вернуться в исходную «точку разрушения» и начать процесс построения заново, но уже по иному — «качественному» — варианту.

Стволовые клетки — «золотой резерв» кожи

Одним из важнейших и неперенных условий успешного восстановления кожи является наличие в ней функционально активных стволовых клеток.

Стволовыми называют клетки, которые не имеют признаков специализации, не выполняют никакой определенной работы (ничего не секретируют, никуда не двигаются и т.д.), имеют низкую метаболическую активность и относительно редко делятся. Однако при необходимости эти клетки могут «просыпаться» и вступать на путь специализации, приобретая черты и способности клеток, играющих в организме вполне определенную роль. Так как стволовые клетки делятся редко и поддерживают низкую метаболическую активность, они гораздо дольше всех остальных клеток остаются молодыми, представляя собой «золотой резерв» обновления кожи.

Характерная особенность большинства стволовых клеток — большая продолжительность клеточного цикла. Раньше считалось, что стволовые клетки обладают практически неограниченной способностью к самоподдержанию, другими словами, они могут сохранять свой пролиферативный потенциал на протяжении всей жизни организма и делиться при первой же необходимости. Но оказалось, что это не совсем так. В быстро обновляющихся тканях, к которым относятся кожа и кровь, популяция стволовых клеток имеет сложную иерархическую структуру. В ней представлены:

- *стволовые клетки*, различающиеся по величине пролиферативного потенциала (долгоживущие действительно способны к неограниченному самовоспроизведению, а короткоживущие делятся в течение ограниченного периода времени);
- *транзиторные (переходные) клетки*;
- *дифференцированные клетки*.

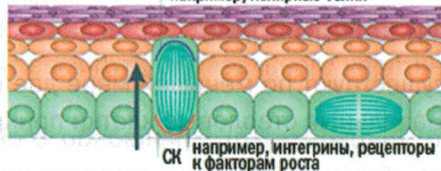
По сути эти три субпопуляции отражают различные жизненные этапы стволовых клеток. При делении стволовые клетки дают начало дочерним клеткам с коротким клеточным циклом. В свою очередь, дочерние клетки через несколько последовательных делений создают большой пул транзиторных клеток, которые затем превращаются в дифференцированные клетки, выполняющие специфические функции в организме. Важно отметить, что образование большого количества дифференцированных клеток обеспечивается именно за счет размножения транзиторных клеток при малом числе делений стволовых клеток. Это позволяет уменьшить риск генетических нарушений, которые могут произойти в процессе репликации и пролиферации стволовых клеток, поскольку именно с генетическими на-

а) развитие кожного покрова на ранних стадиях эмбриогенеза



б) ороговевание в ходе морфогенеза

например, полярные белки



в) поддержание гомеостаза эпидермиса взрослого

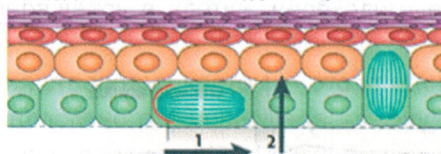


Рис. I-2. Симметричное и асимметричное деление стволовых клеток (СК)

[Blanpain C., et al., 2009]

рушениями стволовых клеток связан неопластический рост. Генетические нарушения в транзиторных клетках представляют меньшую опасность, поскольку эти клетки, как правило, прекращают пролиферацию и дифференцируются.

На ранних эмбриональных стадиях развития кожи большинство стволовых клеток делится симметрично и параллельно базальной мембране, обеспечивая увеличение площади покрова у растущего эмбриона и формируя одноклеточный слой (рис. I-2). В ходе формирования многослойной кожи и процесса ороговевания и формирования барьерных структур примерно 70% клеток начинают делиться асимметрично так, что митотическое веретено направлено перпендикулярно к базальной мембране. Образующиеся дочерние клетки оказываются в неравных условиях, так как одна из них остается прикрепленной к базальной мембране, а другая нет. Это различие определяет их дальнейшую судьбу. Та, что остается на мембране, секретирует интегрин и рецепторы к факторам роста, контролирующим пролиферацию стволовых клеток. Другая же через транзиторную стадию всту-

пает на путь дифференцировки и начинает двигаться вверх. В процессе поддержания эпидермального гомеостаза во взрослой коже асимметричные митозы происходят наряду с симметричными митозами. (Заметим, что клетки, которые мы называем базальными кератиноцитами, в большинстве своем являются транзиторными клетками.)

Стволовые клетки кожи и волос

В коже человека существуют по меньшей мере две популяции стволовых клеток (рис. 1-3). Базальные стволовые клетки прикреплены к базаль-

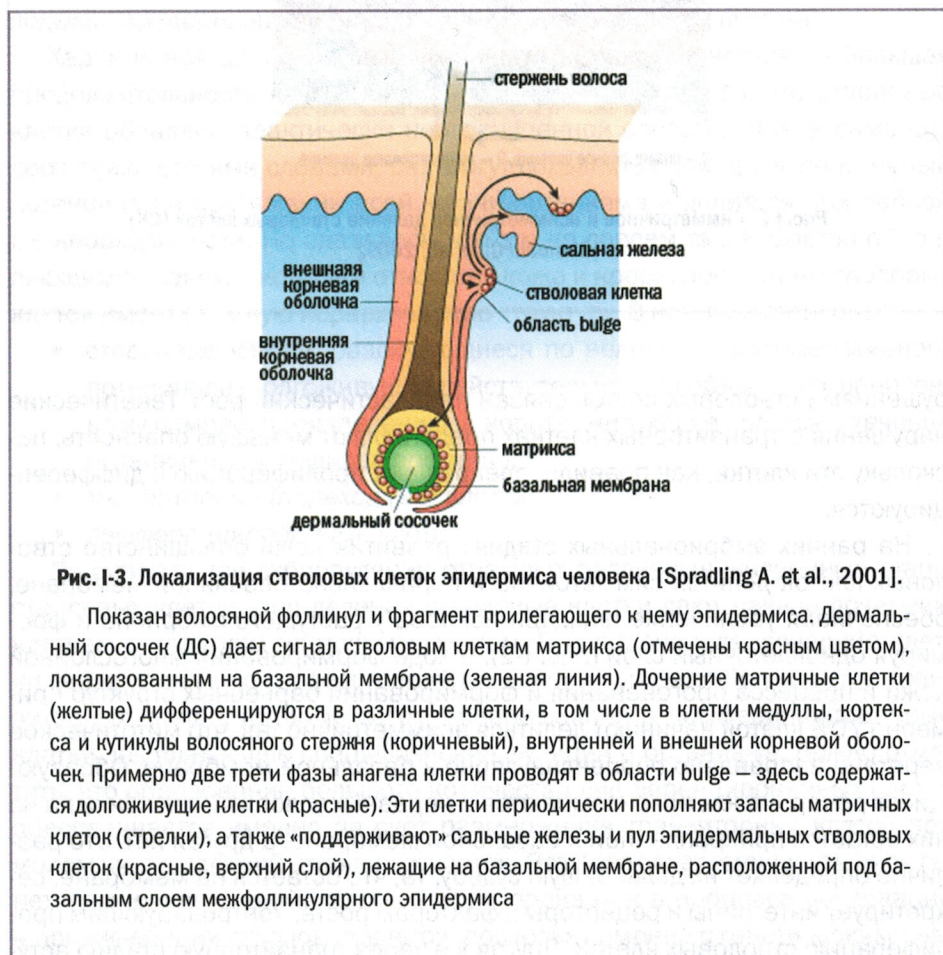


Рис. 1-3. Локализация стволовых клеток эпидермиса человека [Spradling A. et al., 2001].

Показан волосяной фолликул и фрагмент прилегающего к нему эпидермиса. Дермальный сосочек (ДС) дает сигнал стволовым клеткам матрикса (отмечены красным цветом), локализованным на базальной мембране (зеленая линия). Дочерние матричные клетки (желтые) дифференцируются в различные клетки, в том числе в клетки медуллы, кортекса и кутикулы волосяного стержня (коричневый), внутренней и внешней корневой оболочки. Примерно две трети фазы анагена клетки проводят в области bulge — здесь содержатся долгоживущие клетки (красные). Эти клетки периодически пополняют запасы матричных клеток (стрелки), а также «поддерживают» сальные железы и пул эпидермальных стволовых клеток (красные, верхний слой), лежащие на базальной мембране, расположенной под базальным слоем межфолликулярного эпидермиса

ной мембране эпидермиса. Подобно всем стволовым клеткам они не имеют признаков дифференцировки и редко делятся.

Время от времени некоторые из базальных стволовых клеток отрываются от базальной мембраны и превращаются в транзиторные клетки — эти клетки все еще не имеют четких признаков дифференцировки, но их судьба уже predetermined.

По мере продвижения вверх они приобретают характеристики кератиноцитов и проходят весь путь от базального кератиноцита до роговой чешуйки.

Помимо рутинного обновления (регенерации), базальные стволовые клетки могут активизироваться в случае ранений и мигрировать в область повреждения, превращаясь в клетки, необходимые для восстановления (репарации) кожи.

Другая популяция стволовых клеток — это клетки, находящиеся в специальной области волосяного фолликула (англ. *bulge* — выпуклость), расположенной в верхней части волосяной луковицы.

В норме эти клетки постепенно мигрируют в дно волосяного фолликула, где они превращаются в клетки волосяного стержня. Однако при ранениях или ином повреждении кожи они могут, подобно базальным клеткам, перемещаться в область повреждения и превращаться в клетки, необходимые для восстановления кожи. Экспериментально показано, что из стволовых клеток волосяного фолликула можно получить фибробласты, клетки кровеносных сосудов, себоциты, кератиноциты.

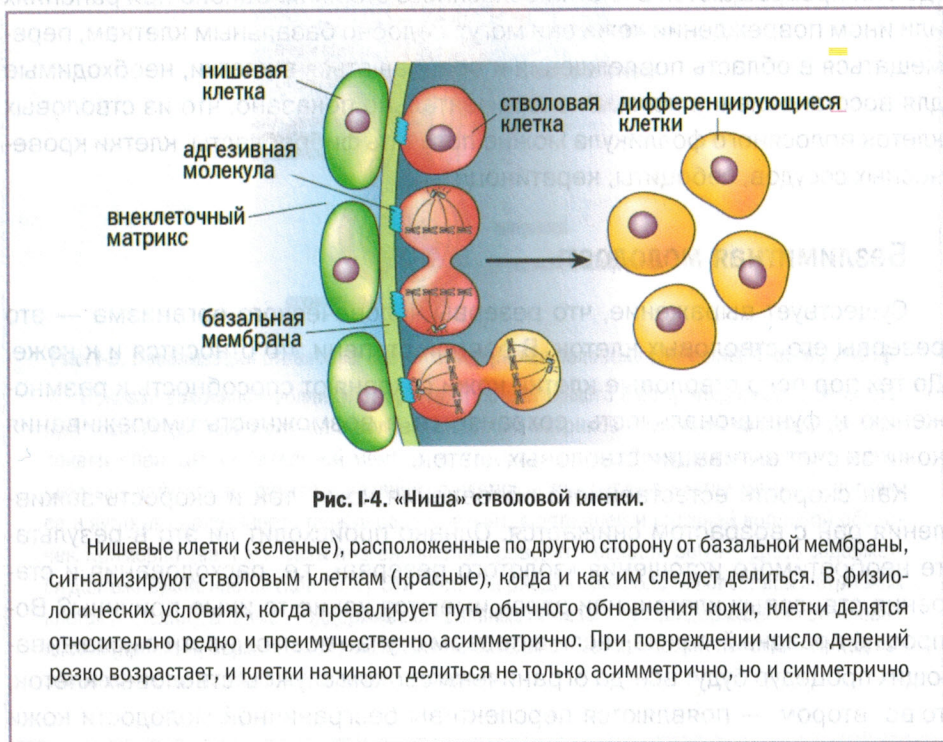
Безлимитная молодость

Существует выражение, что резервы человеческого организма — это резервы его стволовых клеток. В равной степени это относится и к коже. До тех пор пока стволовые клетки кожи сохраняют способность к размножению и функциональность, сохраняется и возможность омолаживания кожи за счет активации стволовых клеток.

Как скорость естественного обновления кожи, так и скорость заживления ран с возрастом снижается. Однако происходит ли это в результате необратимого истощения «золотого резерва», т.е. расходования и старения стволовых клеток, или здесь имеются какие-то иные причины? Вопрос не праздный, так как если в первом случае возможности омолаживающих процедур будут всегда ограничены сроком службы стволовых клеток, то во втором — появляются перспективы безграничной молодости кожи

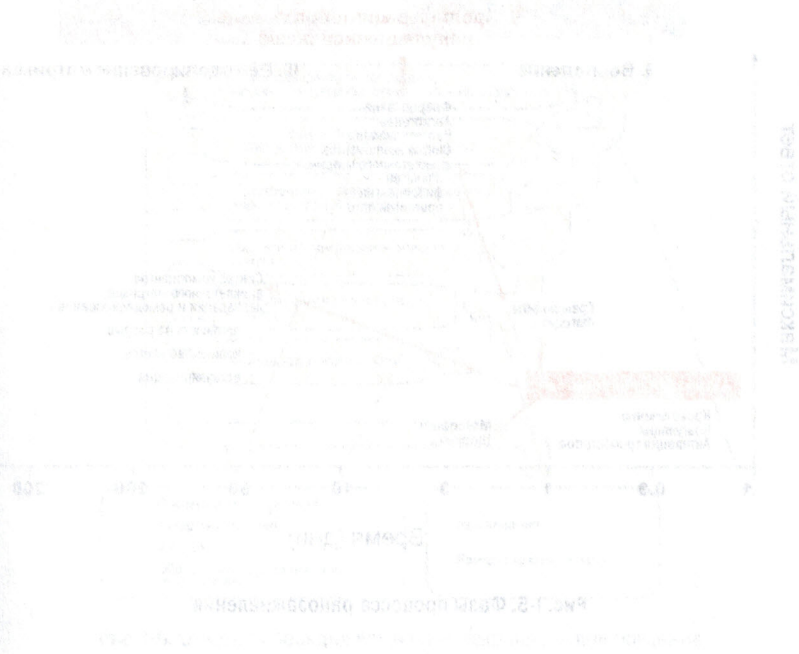
(во всяком случае, теоретически). В 1960-е годы Леонард Хейфлик, проведя множество экспериментов на клеточных культурах, показал, что клетки человеческого организма могут делиться порядка 50 раз, после чего они неминуемо стареют и гибнут. Позже было обнаружено, что ДНК любой клетки имеет на конце участок, не содержащий никакой генетической информации — теломеру, и что при каждом делении теломера укорачивается. Примерно после 50 делений теломера заканчивается, так что укорачиваться начинает уже функциональная часть ДНК клетки. В конечном счете потомство исходной клетки выходит таким дефектным, что вместо юных клеток в результате деления получают клетки-старички, наделенные многочисленными проблемами и патологиями и не способные к дальнейшему делению.

Оставалась, впрочем, загадка опухолевых клеток, на которых правило Хейфлика вроде бы не распространялось, но вскоре выяснилось, что эти клетки могут наращивать теломеру благодаря наличию специального фермента — теломеразы.



Все выглядело вполне логично, пока не появились сообщения о том, что новейшие, более совершенные и аккуратные методы выращивания клеток позволяют поддерживать культуры обычных, нераковых клеток до 500 и более поколений. Также выяснилось, что в некоторых быстро обновляющихся тканях (в частности, в коже) стволовые клетки могут делиться до 1000 раз без каких бы то ни было признаков старения. Более того, оказалось, что стволовые клетки, выделенные из кожи пожилых людей, полностью сохраняют свою функциональность и могут давать начало молодым клеткам кожи.

Почему же, начиная с определенного возраста, кожа проявляет такие явные признаки замедления регенерации и репарации? Как сейчас считают, все дело в том, что стволовые клетки не получают нужных сигналов, а также в том, что стареет окружение («ниша») клетки (рис. 1-4). Эти новые взгляды вдохновили ученых на поиск веществ и воздействий, которые могли бы встряхнуть дремлющие стволовые клетки и пробудить их нерастратенные пролиферативные резервы. И хотя на практике до безграничной молодости еще далеко, само наличие в нашей коже источника вечной молодости весьма обнадеживает.



Алла Зорина, Вадим Зорин, Владимир Черкасов

Фибробласты дермы: перспективы клинического применения

Фибробласты, являясь основным и наиболее распространенным клеточным компонентом соединительной ткани, представляют собой разнородную популяцию клеток, присутствующих в различных тканях организма и легко культивируемых в лабораторных условиях (рис. II-4).

Дермальные фибробласты получают посредством ферментативной обработки или механической дезагрегации биопатов кожи. В настоящее время наиболее часто используют ферментативный способ получения первичной культуры. Для этого биопат кожи обрабатывают раствором фер-

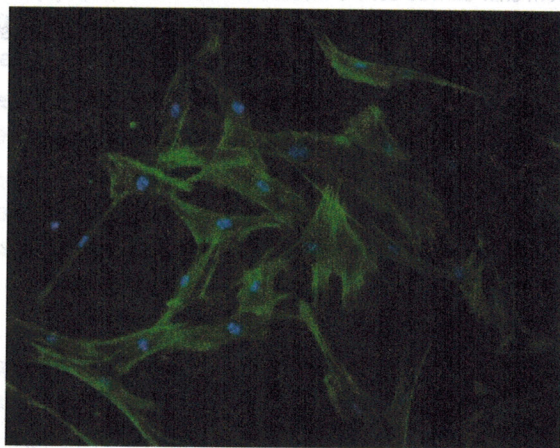


Рис. II-4. Культура дермальных фибробластов (флуоресцентная микроскопия, ув. $\times 200$):

Зеленое свечение (флуоресцентный краситель FITC) — белок фаллоидин, специфично связывающий F-формы актина цитоскелета фибробластов.

Синее свечение (флуоресцентный краситель DAPI) — ядра клеток

Алла Ивановна Зорина, к.м.н., врач-биохимик, сотрудник Института Стволовых Клеток Человека.

Вадим Леонидович Зорин, к.б.н., врач-биофизик, сотрудник Института Стволовых Клеток Человека, старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики НИИ Канцерогенеза, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Владимир Рюрикович Черкасов, к.х.н., сотрудник Института Стволовых Клеток Человека.

мента (коллагеназы и/или трипсина). Затем, осторожно пипетируя, клетки освобождают от матрикса, осаждают центрифугированием, отмывают от ферментов и после ресуспендирования в культуральной среде культивируют в условиях высокой влажности в CO_2 -инкубаторе.

Фибробласты человека в культуре сохраняют диплоидный кариотип, имеют низкую экспрессию антигенов гистосовместимости после пассирования и характеризуются отсутствием онкогенных потенций, что позволяет использовать культивируемые *in vitro* фибробласты человека для терапевтических целей. Культивированные фибробласты благодаря способности синтезировать в течение длительного времени компоненты межклеточного матрикса (коллаген I и III типа, эластин, гликозаминогликаны, хондроитин-сульфаты, фибронектин, ферменты, факторы роста) (рис. II-5), способны эффективно корректировать морщины, повышать упругость и эластичность кожной ткани.

В настоящее время в терапевтических целях используют как аутологичные, так и аллогенные дермальные фибробласты (табл. II-1).

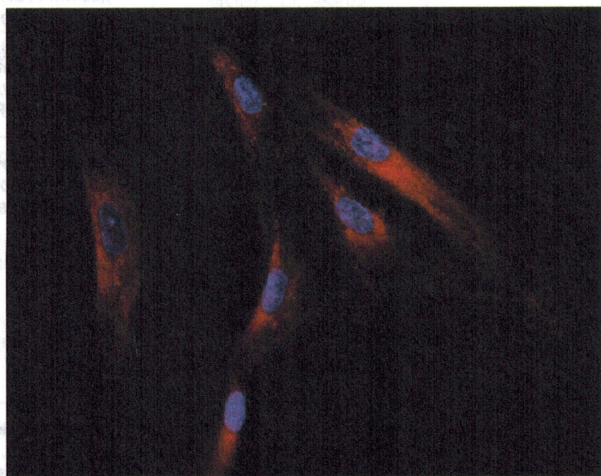


Рис. II-5. Экспрессия коллагена I и III типов культурой дермальных фибробластов, изолированных из кожи взрослого человека (иммуногистохимический анализ): коллаген окрашен красным цветом, ядра клеток – синим

Таблица II-1. Коммерческие продукты на основе дермальных фибробластов по Mason C. & Manzotti E (таблица дополнена авторами)

Производитель	Название продукта	Краткая характеристика продукта	Стадия клинической разработки
Advanced Biohealing США www.advancedbiohealing.com	Dermagraft®	Состав: аллогенные дермальные фибробласты на биоабсорбирующем викариловом скаффолде, криоконсервированный продукт Назначение: лечение хронических ран	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт на рынке США: лечение хронических ран при синдроме диабетической стопы, пролечено более 50 тыс. пациентов • Лечение хронических ран нижних конечностей при варикозной болезни: III фаза клинических исследований FDA
Forticell Bioscience, Inc. (ранее Ortec International, Inc.), США www.forticellbioscience.com	OrCel®	Состав: двухслойный матрикс из бычьего коллагена I типа, на поверхности и в пористом слое – аллогенные дермальные фибробласты, на непористом слое – аутологичные кератиноциты Назначение: лечение острых и хронических ран	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт на рынке: лечение буллезного эпидермолиза, ожогов (не криоконсервированный продукт), пролечено более 200 пациентов • Коммерческий продукт, лечение ожогов, хронических ран нижних конечностей при варикозной болезни: завершена III фаза клинических исследований FDA (криоконсервированный продукт) • Лечение хронических ран при синдроме диабетической стопы: III фаза клинических исследований FDA
Invitrx, Inc. США www.invitrx.com	Invitrx CSS™ (Composite Skin Substitute)	Состав: трехмерный эквивалент кожи, состоящий из кератиноцитов (верхний слой) и дермальных аутологичных фибробластов, помещенных на коллаген/викариловую сетку Назначение: лечение ожогов и хронических ран	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт (за исключением рынка США), лечение ожогов и хронических ран
Organogenesis Inc. США www.organogenesis.com	Apligraf®	Состав: двухслойный эквивалент кожи, состоящий из эпидермального (аллогенные кератиноциты) и дермального (аллогенные фибробласты на бычьем I типа коллагеновом матриксе) слоев Назначение: лечение хронических ран	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт на рынках США, Канады, Великобритании, Швейцарии; лечение хронических ран; пролечено более 250 тыс. пациентов

<p>Cambrex Bioscience США www.cambrex.com</p>	<p>Perma-Derm®</p>	<p>Состав: дермальный эквивалент кожи, состоящий из бычьего коллагена I типа, аутологичных фибробластов и кератиноцитов</p> <p>Назначение: ожоги III степени</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт, лечение ожогов III степени
<p>Smith & Nephew (Pty) Ltd (NYSE:SNN) (London:SN) Великобритания www.smith-nephew.com</p>	<p>TransCyte®</p>	<p>Состав: полимерная силиконовая мембрана (13x19 см), покрытая нейлоновой сеткой с нанесенным слоем свиного коллагена с аллогенными фибробластами человека, (криоконсервированный продукт)</p> <p>Назначение: временное покрытие для лечения ран и ожогов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт, лечение ожогов и ран, пролечено более 4 тыс. пациентов
<p>Avita Medical Ltd Великобритания www.clinicalcellculture.com</p>	<p>ReCell®</p>	<p>Состав: набор для быстрого получения суспензии клеток из биоптата кожи пациента (кератиноциты, меланоциты, фибробласты)</p> <p>Назначение: лечение хронических ран, ожогов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт, лечение ожогов, хронических ран, пролечено более 3,6 тыс. пациентов
<p>Fidia Advanced Biopolymers Италия www.fidiapharma.com</p>	<p>Hyalograft 3D™</p>	<p>Состав: аутологичные фибробласты в 3D матриксе на основе гиалуроновой кислоты (HYAFF11)</p> <p>Назначение: лечение хронических ран</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт, лечение ожогов, хронических ран
<p>Fibrocell Sciences, Inc. (ранее Isolagen Inc.) США www.fibrocellscience.com</p>	<p>LaViv™</p>	<p>Состав: суспензия культивированных аутологичных фибробластов дермы (полученных из биоптата кожи пациента)</p> <p>Назначение: коррекция возрастных изменений кожи и рубцов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт (лицензия FDA), коррекция морщин в области носогубных складок • Лечение рубцов поставке: III фаза клинических исследований FDA • Лечение рубцов вследствие ожогов: II фаза клинических исследований FDA
<p>ИСКЧ (Институт стволовых клеток человека), Россия www.hsci.ru</p>	<p>SPRS-therapy</p>	<p>Состав: суспензия культивированных аутологичных фибробластов дермы (полученных из биоптата кожи пациента)</p> <p>Назначение: коррекция возрастных и рубцовых изменений кожи</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Коммерческий продукт (разрешение Росздравнадзора РФ), коррекция возрастных и рубцовых изменений кожи