

Обзорная статья

Целлюлит и его лечение

А. В. Роулинг

AVR Consulting Ltd, Нортвич, Великобритания

Получено 25 января 2006 г., принято в печать 15 февраля 2006 г.

Ключевые слова: целлюлит, конъюгированная линолевая кислота, рецепторы ядерных гормонов, жировые сосочки, ультразвук

Синописис

Наличие целлюлита - эстетически неприемлемая косметическая проблема для большинства женщин постпубертатного возраста. Это в основном наблюдается в ягодично-фemorальных областях с появлением «апельсиновой корки» или «творога». Он не специфичен для женщин с избыточным весом, хотя повышенная адипогенность усугубляет состояние. Это сложная проблема, затрагивающая микроциркуляторную систему и лимфатические сосуды, внеклеточный матрикс и наличие избыточного подкожного жира, который выступает в дерму. Это было описано как нормальное состояние, которое максимизирует удержание подкожного жира, чтобы обеспечить адекватную калорийность для беременности и кормления грудью. Недавно сообщалось о различиях в архитектуре волокнистых перегородок, разделяющих жировую ткань, у женщин с целлюлитом по сравнению с мужчинами. По данным топографии поверхности, потеря веса улучшает выраженность целлюлита, хотя у тучных людей ямки на коже не претерпевают существенных изменений. Однако гистологический анализ показывает, что жировые шарики удаляются из дермы с потерей веса. Целлюлит лечили с помощью массажа, который уменьшает отек тканей, но он также может иметь свои эффекты на клеточном уровне, стимулируя активность фибробластов (и кератиноцитов) при одновременном снижении активности адипоцитов. Помимо массажа, для улучшения состояния использовались эффективные кремы для местного применения с различными веществами. Целлюлит лечили с помощью массажа, который уменьшает отек тканей, но он также может иметь свои эффекты на клеточном уровне, стимулируя активность фибробластов (и кератиноцитов) при одновременном снижении активности адипоцитов. Помимо массажа, для улучшения состояния использовались эффективные кремы для местного применения с различными веществами. Целлюлит лечили с помощью массажа, который уменьшает отек тканей, но он также может иметь свои эффекты на клеточном уровне, стимулируя активность фибробластов (и кератиноцитов) при одновременном снижении активности адипоцитов.

Для корреспонденции: Энтони В. Роулинг, AVR Consulting Ltd, 26 Shavington Way, Kinsmead, Northwich, Cheshire CW9 8FH, UK Тел.: +44 160 6354535; электронная почта: TonyRawlings@aol.com

Тем не менее, в научной литературе сообщается только о нескольких исследованиях. Ксантины, растительные вещества, ароматизаторы и лиганды для рецепторов, активируемых ретиноидами и пероксисомальными пролифераторами, по-видимому, дают некоторую пользу. Уменьшение адипогенеза и усиление термогенеза, по-видимому, являются основными путями, а также улучшают микроциркуляцию и синтез коллагена. Многие агенты изучаются для контроля веса в индустрии пищевых добавок [гидроксидитрат, эпигаллокатехин галлат, конъюгированная линолевая кислота (CLA) и т. д.]. И некоторые из этих агентов, по-видимому, эффективны для лечения целлюлита. Фактически, было доказано, что CLA уменьшает признаки целлюлита. Один продукт, Cellasene, содержащий различные растительные компоненты и полиненасыщенные жирные кислоты, также помогает облегчить эти симптомы. Хотя требуется дополнительная работа, очевидно, что эти процедуры действительно улучшают внешний вид кожи у людей с целлюлитом. Однако вполне возможно, что синергизм между пероральными и местными способами лечения может быть лучшим вмешательством для улучшения признаков и симптомов целлюлита.

Резюме

Присутствие целлюлита - это проблема эстетической косметики, неприемлемой для женщин постпубертатного возраста. On l'observe couramment dans la région glutéale fémorale sous forme de peau d'orange. Il est pas précisé que d'un surpoids chez la femme, bien qu'une augmentation d'adiposité exacerbe le phénomène. C'est un problème complexe mettant en jeu le système micro Circulatoire et lymphatique, la matrice extracellulaire et la présence

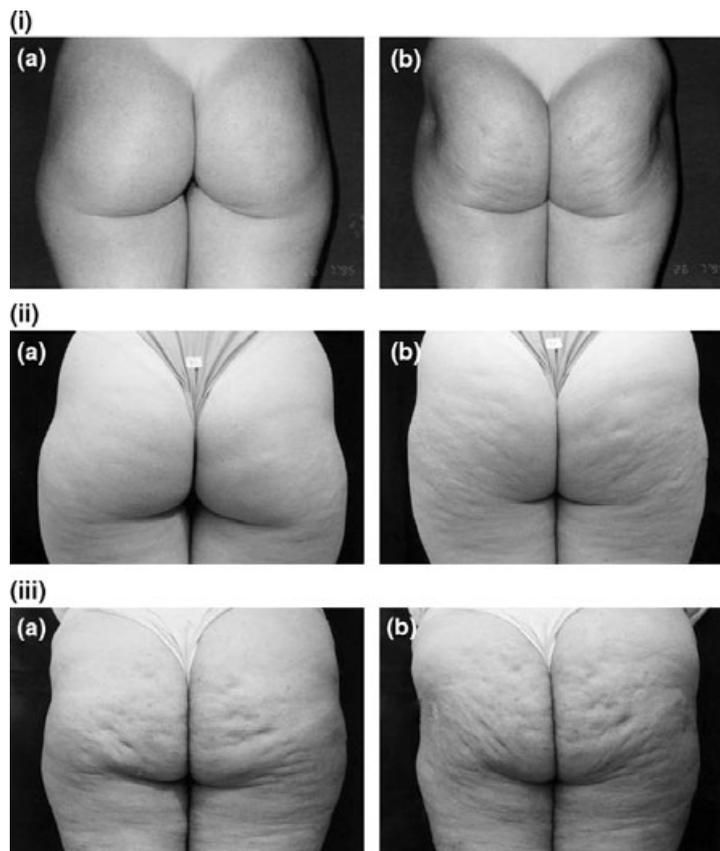
d'un excès de graisse sous-cutanée dans le derme. Elle a été décrite, чтобы обеспечить нормальное состояние, чтобы максимизировать сохранение суточного молока для обеспечения достаточного количества калорий для большого количества молока и лактации. Des différences dans l'architecture ;breuse du 'septae' qui comptimentent la ткань adipeux ont récemment été rapportées après compare de la peau de femmes souffrant de cellulite et celle d'hommes. На наблюдении, après étude topographique de surface, qu'une perte de poids, усугубляющем целлюлит, alors que chez des sujets obèses la surface de la peau ne semble pas changer notablement. Cependant, une étude гистологическое предположение que les globules de graisses se rétractent lors d'une perte de poids. О целлюлите и массаже, который уменьшает активность тканей и целлюлит, способствует стимуляции фибробластов (и кератиноцитов) и уменьшению активности адипоцитов. В комплекте массажей на аппликации для топовых кремов, содержащих различные агенты. Néanmoins, il existe peu d'études scienti - ques sur ce sujet. Des xanthines, des dérivés botaniques, des parfums et des ligands des récepteurs du proliférateur activé du rétinolide et du peroxydase semblent donner de bons résultats. Снижение ожирения и расширение паразита дерматологии и премьеры вызывают результаты, призванные способствовать улучшению микроциркуляции и синтезу коллагена. Номинальные агенты, полученные для контроля за продуктами в индустрии пищевых добавок (гидроксид цитрат галат дипихалокатехина, ЭКГ, кислотный линоловый конъюгированный с CLA и т. Д.) . En fait, на пути к лечению CLA, проводящему процедуру устранения проявлений целлюлита. Un produit - le CELLASENE - contenant divers dérivés botaniques et des acides gras poly insaturés apparait également efficace по отношению к симптомам. Bien que davantage de travail soit nécessaire, il est clair que ces traitements améliorent l'aspect de la peau chez des sujets souffrant de целлюлит. Il est tout à fait possible, cependant,

Вступление

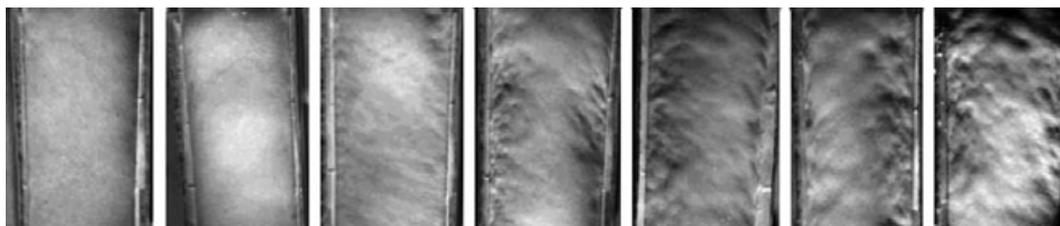
Целлюлит - косметически неприемлемая проблема, с которой большинство женщин сталкивается в какой-то момент.

их время жизни. Это происходит в основном на нижних конечностях, тазовой области (ягодично-ферморальные области) и брюшной полости и характеризуется появлением «апельсиновой корки» или «творожной корки» [1]. Примерно 85% женщин старше 20 лет имеют некоторую степень целлюлита [2, 3]. Голдман [4] описал это как нормальное физиологическое состояние у женщин постпубертатного возраста, которое максимизирует удержание жировой ткани для обеспечения адекватной калорийности во время беременности и кормления грудью. Это заболевание не следует путать с ожирением, при котором наблюдается только гипертрофия адипоцитов и гиперплазия. Хотя это также происходит у людей с целлюлитом, есть также несколько структурных изменений дермы и микроциркуляторные изменения. Сообщалось об увеличении концентрации белка в интерстициальной жидкости и межтканевом давлении, а также об уменьшении кровотока в ткани, что привело к снижению температуры кожи на пораженных участках. Типичные проявления проблемы можно увидеть на рисунках 1 и 2. Рисунок 1 показывает степень целлюлита, используемую Росси и Верньянини [5] в состоянии покоя и после сокращения ягодичных мышц, тогда как на рисунке 2 показана фотонно-числовая шкала, используемая Перином. и другие. [6] после стандартизированной компрессии в области бедра.

Анатомию целлюлита можно ясно увидеть из исследований Pierard. и другие. [7]. Поверхностные жировые дольки (papillae adiposae), которые выступают в дерму, могут быть ясно видны на рис. За в разрезе кожи при аутопсии (см. Рис. 3b для схематических выступов жира в дерму). В последнее время стали применять магнитно-резонансную томографию и спектроскопию. in vivo чтобы лучше понять состояние. Во-первых, Querleux и другие. [8] в L'Oreal Recherche количественно оценили глубокие вмятины жировой ткани в дерме и значительное увеличение толщины внутреннего жирового слоя у женщин с целлюлитом. Как видно на рис. 4, отчетливо видны глубокие жировые вмятины, а фасция Кампера разделяет жировую ткань на два слоя. Толщина дермы была одинаковой у женщин с целлюлитом и без него, но толщина подкожного жирового слоя была в пять раз толще у женщин с целлюлитом (24,81 мм против 4,31 мм, как видно на рис. 5). Не менее важно то, что они описали более высокий процент волокнистых перегородок, перпендикулярных поверхности кожи (рис. 6 и 7). Миррашед и другие. [9] и его коллеги из Procter and Gamble сделали аналогичные наблюдения относительно экструзии подлежащей жировой ткани в дерму и обнаружили, что процентное соотношение жировой ткани и соединительной ткани в данном объеме



фигура 1 Степень целлюлита II (i), III (ii) и 4 (iii) степени в состоянии покоя (a) и после сокращения ягодичных мышц (b). От Росси и Верньяни [5].



фигура 2 Фотонно-числовая шкала, представляющая различные степени целлюлита на сжатых бедрах: от отсутствия целлюлита (слева) до очень серьезных признаков целлюлита (справа). Из Перина и другие. [6].

гиподермы и что процент подкожных впячиваний коррелирует со степенью целлюлита (рис. 8). Совсем недавно в пилотных исследованиях Каллаган [10] использовал *in vivo* конфокальная микроскопия для оценки состояния. По сравнению с мужской кожей, стрии проникали внутрь эпидермиса. Коллаген имел плотный вид и растягивался в одном направлении, а эпидермис был тонким. Очевидно, что целлюлит - это состояние измененного матрикса соединительной ткани, а также повышенная адипогенность.

Для лечения целлюлита были предложены различные методы лечения, наиболее часто применяемые для снижения веса. Процедура массажа кожи-

используются различные препараты местного действия, а также пероральные добавки.

Мишени для лечения целлюлита

Росси и Вернанини [5] рассмотрели различные цели, которые необходимо исправить при целлюлите, и которые будут описаны ниже. Согласно их анализу, фибробласты, активируемые эстрогеном, увеличивают синтез гликозаминогликанов (ГАГ), что затем приводит к увеличению осмотического давления в интерстициальном пространстве и задержке жидкости. Это, как следствие, сжимает кровеносные сосуды, вызывая гипоксию тканей. Местные воспалительные цитокины

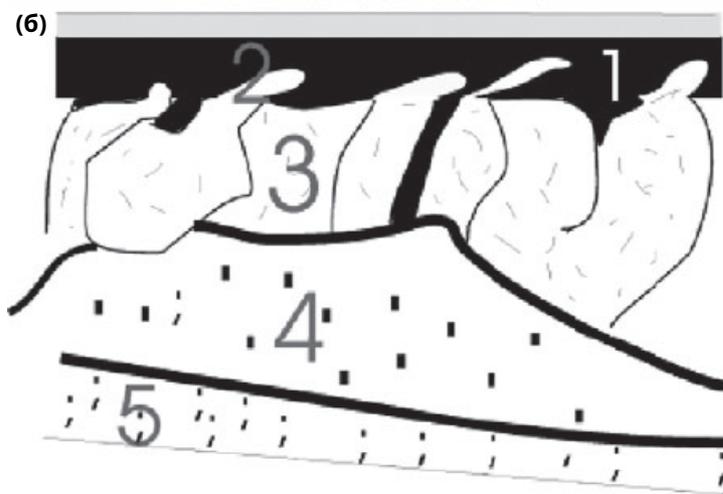


Рисунок 3 (а) Вскрытие ампутированной ноги. Сложная сеть гиподермальных волокнистых нитей при целлюлите. Их толщина неравномерная. Настоящей перегородки, разделяющей жировые дольки, нет. Из Pierard и другие. [7]. (б) схематическая диаграмма структуры кожи, показывающая пять зон. Серый слой - это поверхность кожи: эпидермис. Зона 1 - дерма. Зона 2 - это выдавливание гиподермы в дерму. Зоны 3-5 - это верхняя, средняя и нижняя части гиподермы. Из Миррашеда и другие. [9].

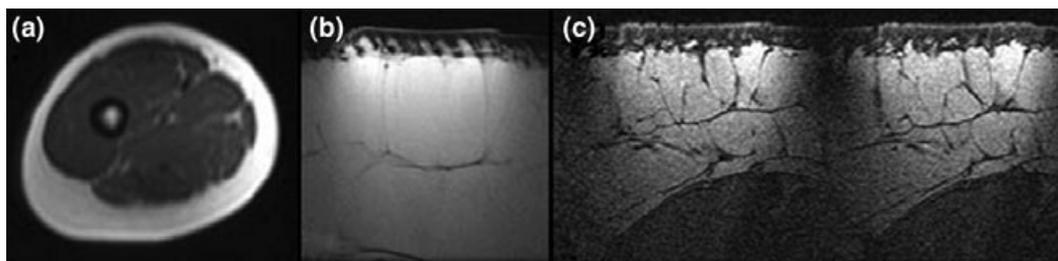


Рисунок 4 Магнитно-резонансные изображения жировой ткани. (а) Гиподерма всего бедра. Гиподерма выглядит гиперинтенсивной. Дерма не видна при таком пространственном разрешении; (б) 2D-изображение высокого пространственного разрешения толщиной 3 мм гиподермы на тыльной стороне бедра женщины с целлюлитом. При разрешении 70 мкм в глубине кожи фасция Кампера разделяет жировую ткань на два слоя. Четко визуализируются глубокие жировые вмятины в дерме. Фиброзные перегородки представляют собой гипоинтенсивные тонкие структуры. (с) Два смежных тонких изображения из серии из 64 изображений. Толщина среза 0,5 мм обеспечивает оптимальный контраст между жировыми долями и волокнистыми перегородками, позволяя реконструировать трехмерную архитектуру волокнистой сети. Из Querleux и другие. [8].

также индуцируют синтез коллагена. Повышение капиллярного давления, снижение осмотического давления плазмы и повышение осмотического давления интерстициального (или

уменьшение лимфатического потока) приводят к межклеточному отеку. Повышенные осмотические силы также будут влиять на клеточный фенотип фибробластов.

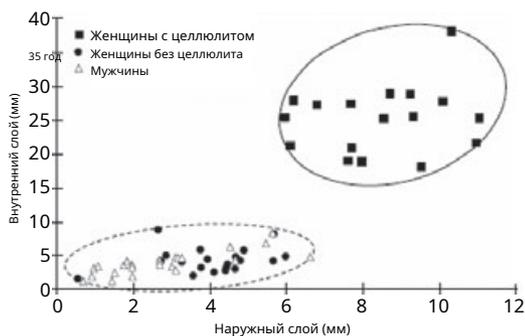


Рисунок 5. Новый характерный маркер целлюлита. Магнитно-резонансная томография показывает, что у женщин с целлюлитом толщина глубокого внутреннего жирового слоя значительно выше, чем у нормальных женщин или мужчин. От Querleux и другие. [8].

Точно так же, как обсуждает Pierard в этой серии статей, прогрессивное вертикально ориентированное растяжение подкожного слоя от гипертрофированных адипоцитов также происходит при целлюлите, и фибробласты приспосабливаются к этому путем ремоделирования внеклеточного матрикса.

Анатомия подкожно-жировой клетчатки включает два слоя, разделенных поверхностной фасцией. Слой, ближайший к дерме, называется ареолярным слоем и образован глобулярными крупными адипоцитами, расположенными вертикально. Кровеносные сосуды в этой области многочисленные и хрупкие. В более глубоком пластинчатом слое клетки меньше и расположены горизонтально, тогда как кровеносные сосуды больше. Когда человек набирает вес, увеличивается именно этот слой. У женщин (и детей) более толстый ареолярный слой. Этот слой преимущественно находится под контролем эстрогена, а в бедренной области адипоциты более устойчивы к липолизу. Некоторые гормоны стимулируют липогенез (инсулин, эстроген, пролактин), но его снижают другие; катехоламины стимулируют липолиз за счет активации аденилциклазы. Однако вопреки распространенному мнению, недостаточно просто вызвать липолиз адипоцитов для удаления избытка триглицеридов в этих клетках. Высвободившийся жир будет просто перенесен в систему кровообращения и переработан печенью, что затем повысит уровень липопротеинов очень низкой плотности в крови, которые по возвращении в подкожную клетчатку.

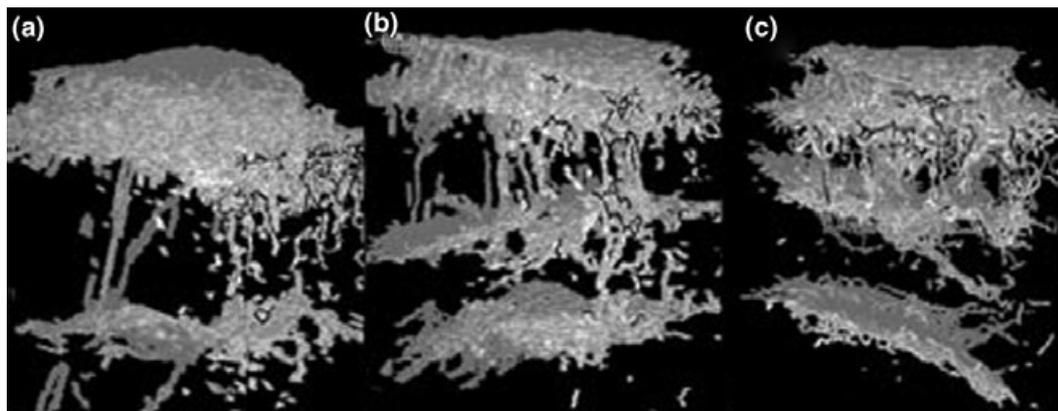
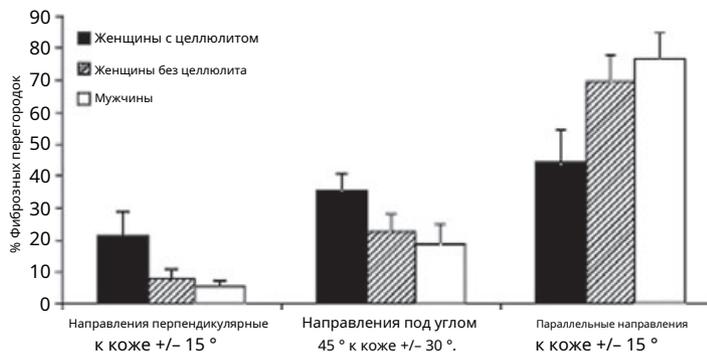


Рисунок 6 Визуализация трехмерной архитектуры волокнистых перегородок в подкожной жировой ткани. а) женщина с целлюлитом; (б) женщина без целлюлита; (с) мужчина. Откуда: Querleux и другие. [8].

Рисунок 7 Структурные особенности сети волокнистых перегородок в зависимости от пола и наличия целлюлита. Эти количественные данные дают больше свидетельств о неоднородности перегородок и предлагают моделировать трехмерную архитектуру волокнистых перегородок в виде перпендикулярного паттерна у женщин, тогда как у мужчин она наклонена под углом 45°. От Querleux и другие. [8].



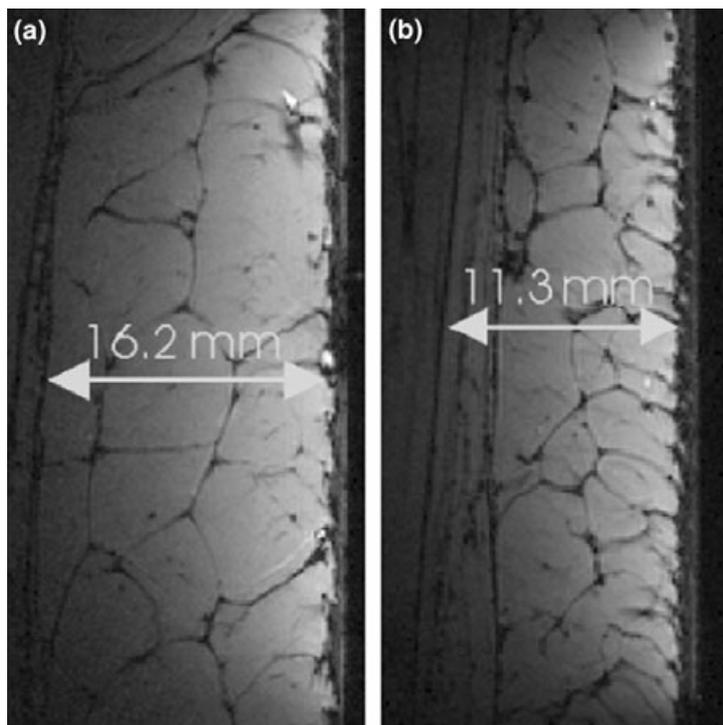


Рисунок 8 Кожа двух женщин из группы с низким индексом массы тела: (а) степень целлюлита $\frac{1}{4}$ 2,5, гиподерма 16,2 мм; (б) степень целлюлита $\frac{1}{4}$ 0, гиподерма 11,3 мм. Из Миррашеда и другие. [9].

После действия липопротеинлипазы снова будет использоваться слой жира, чтобы вырабатывать больше триглицеридов адипоцитов. Хотя это энергетически затратный и неэффективный способ перенаправления транспорта триглицеридов по телу, некоторые калории теряются в этом бесполезном цикле. Однако наиболее эффективным способом удаления жира из адипоцитов было бы повышение уровней митохондриальных разобщающих белков и локальное «сжигание» жира (термогенез).

Сообщается, что несколько агентов улучшают этот процесс.

Поскольку многие из лигандов рецепторов ядерных гормонов [например, рецепторы ретиноидов и рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR)] влияют на клетки кожи, участвующие в формировании и усугублении целлюлита, уместно дать краткое изложение их общего механизма действия и некоторые из их эффектов при других состояниях, кроме целлюлита.

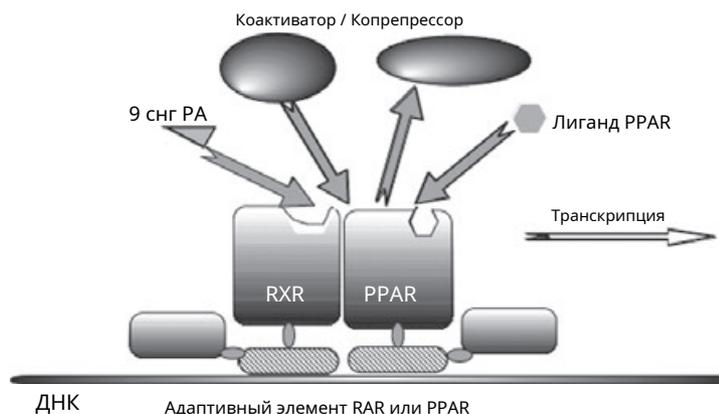
Экспрессия генов регулируется посредством взаимодействия специфических ДНК-связывающих факторов транскрипции. При связывании лиганды корепрессоры отделяются от комплекса транскрипционного аппарата, а коактиваторы связываются, чтобы инициировать транскрипцию гена. Рецепторы ядерных гормонов - это факторы транскрипции, которые регулируют многие клеточные функции. Это суперсемейство рецепторов было разделено на четыре основные подгруппы. Подсемейство класса II состоит из ядерных рецепторов, которые образуют гетеродимеры с ретинуклеиновой кислотой.

рецептор *noid X* (RXR) [11], который, например, включает рецептор ретиноевой кислоты (RAR) и PPAR [12]. Стимуляция этих рецепторов, в частности, регулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, влияния меланогенез а также стимулирует реконструкцию дермального матрикса.

Ретиноидные рецепторы

Витамин А является признанным и хорошо зарекомендовавшим себя антивозрастным активом. Ретиноевая кислота, первоначально использовавшаяся для лечения акне, теперь используется для лечения признаков старения. Ретиноевая кислота опосредует свое действие через связывание с ядерными факторами транскрипции. RAR связывает всю транс-ретиноевую кислоту (RA) и ее стереоизомер 9-цис-RA; и RXR связывает 9-цис-RA. Общей особенностью этих рецепторов является то, что они связываются с определенными участками ДНК, известными как элементы гормонального ответа, и тем самым иницируют лиганд-зависимую транскрипцию генов. Факторы ретиноидной транскрипции связываются с элементом ответа на ретиноевую кислоту в промоторе генов, состоящих из последовательности из 6 пар оснований (AGGTCA) (рис. 9). Подобные последовательности пар оснований являются общими для других членов этого суперсемейства, которые отличаются только вставкой дополнительных пар оснований.

Рисунок 9 Механизм привязки и действие лигандов на ретиноид и пероксисомальный пролифератор-активатор. Из Wiechers и другие. [23].



имеют несколько изоформ. RXR преобладают в коже человека, особенно RXRalpha. Из них 87% составляют RARgamma и 13% - RARalpha. Лишь небольшие количества RARbeta обнаруживаются в клетках дермы и меланоцитах. Лечение ретиноевой кислотой приводит к серьезным изменениям эпидермиса уже через несколько недель после лечения, но в долгосрочной перспективе наблюдаются кожные эффекты (ангиогенез, синтез новых компонентов соединительной ткани и увеличение количества более активных фибробластов). Варани

и другие. [13] также сообщил, что 0,5% ретинола (RON) так же эффективен, как 0,05% RA. Однако этот уровень RON нельзя использовать в косметических продуктах, и даже если бы это было разрешено, уровни раздражения между двумя агентами сравнимы. Тем не менее, местное применение ретинола может обратить вспять изменения кожи, связанные со старением, за счет увеличения пролиферации фибробластов, повышения уровня коллагена в коже и снижения уровней матриксной металлопротеазы (ММП) [13].

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), представляют собой недавно открытое семейство факторов ядерной транскрипции [14, 15], и были охарактеризованы три типа рецепторов PPAR: PPARalpha, PPARbeta или дельта, PPARgamma. PPAR связываются с элементом ответа пролифератора пероксисом в промоторной области ДНК в гене-мишени в форме гетеродимеров с RXR (фиг. 9).

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, активируются волокнистыми гипополипидемическими препаратами, жирными кислотами, эйкозаноидами и прогестинами, но из этих химических типов жирные кислоты представляют наибольший интерес для кожных аппликаций. Способность насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных долгого

цепи жирных кислот для связывания и активации всех трех подтипов PPAR хорошо документированы. Однако насыщенные жирные кислоты имеют очень низкую активность в качестве лигандов PPAR, в то время как мононенасыщенные жирные кислоты значительно более активны, а полиненасыщенные жирные кислоты, как правило, наиболее эффективны, при этом оптимальная длина цепи, необходимая для активации, находится между C18 и C22. Что касается селективности подтипа рецептора, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты не различают PPAR, тогда как, напротив, мононенасыщенные жирные кислоты, по-видимому, имеют высокое сродство к PPARalpha. Гамма-линолевая кислота, миристиновая и пальмитиновая кислоты также демонстрируют большее сродство к PPARalpha и PPARdelta по сравнению с PPARgamma, но их IC₅₀ значения все еще находятся в микромолярном диапазоне [16].

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, были впервые идентифицированы в эпидермисе в 1992 году. Однако только недавно важность PPAR в эпидермальном гомеостазе стала очевидной с открытием, что активация PPAR-альфа липидами или гипополипидемическим лекарственным средством клофибратом может ускорять формирование эпидермального барьера и вызывают дифференцировку эпидермиса. Ривье и другие. [17] в Galderma впервые сообщили, что лиганды PPARalpha влияют на биосинтез липидов в эквивалентах живой кожи. Активность серинпальмитоилтрансферазы и глюкоцереброзидазы кератиноцитов была увеличена в этих исследованиях, и было определенное увеличение биосинтеза церамидов, особенно церамидов 1, 2 и 3 (CER EOS, CER NS и CER NP).

Недавно было обнаружено, что дельта рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, является преобладающим подтипом PPAR в кератиноцитах человека, тогда как PPARальфа и гамма индуцируются только во время

эпидермальная дифференцировка, предполагающая, что во время дифференцировки используются разные рецепторы [18]. Было обнаружено, что лиганды PPARdelta являются наиболее эффективными в индукции дифференцировки эпидермиса (тетратиоуксусная кислота) за счет увеличения инволюкрина и трансклутаминазы при уменьшении пролиферации. Это согласуется с мышами с дефицитом PPAR-дельта, проявляющими усиленный эпидермальный гиперпластический ответ на ТРО в отличие от незначительных отклонений, наблюдаемых у мышей с дефицитом PPAR-альфа.

Исследования ученых из моей предыдущей исследовательской группы в Unilever подчеркнули преимущества, в частности, петрозелиновой кислоты [19] и конъюгированной линолевой кислоты (CLA; патенты Unilever: US6423325, US6403064, US6287463, US6692841, WO0108652, WO0108649) в качестве сильнодействующих активаторов PPARальфа, улучшающих дифференцировку эпидермиса, уменьшая воспаление, увеличивая компоненты внеклеточного матрикса и вызывая осветление кожи. In vitro, повышение уровней трансклутаминазы, инволюкрина, флагрина и формирование оболочки корнеоцитов наблюдалось в кератиноцитах, тогда как повышенные уровни проколлагена 1 и декорина наблюдались для фибробластов. Эти эффекты были подтверждены in vivo с помощью краткосрочных исследований патч-тестов в течение 3-недельного периода также наблюдалось повышение уровней инволюкрина и флагрина. Эти биохимические изменения привели к улучшению признаков фотоповреждения и тонуса кожи в 12-недельном клиническом исследовании кожи предплечья [20]. Есть еще одно свидетельство того, что лиганды PPAR также могут ослаблять процесс пигментации и вызывать осветление кожи [21, 22]. Wiechers и другие. [23] сообщили, что октадендиовая кислота является пан-агонистом PPAR и снижает транскрипцию тирозиназы. Все PPAR находятся в адипоцитах.

Некоторые из подходов, используемых для уменьшения проявления целлюлита, будут рассмотрены и, где возможно, с примерами воздействия агентов как с точки зрения местного, так и перорального применения.

Лечение целлюлита

Массаж

Энергичный массаж используется для стимулирования удаления интерстициальной жидкости и улучшения лимфатического дренажа у людей со сниженным венозным оттоком. Первоначально улучшения кожи являются краткосрочными и связаны только с удалением излишков жидкости [1]. Однако более продолжительное лечение может улучшить основное состояние. LPG Endermologie (LPG

Endermologie USA, Форт-Лодердейл, Флорида, США) - это система машинного массажа, которая позволяет вращать под положительным давлением в сочетании с приложением отрицательного давления к коже, что улучшает контур тела и текстуру кожи. Чанг и другие. [24] сообщили об уменьшении окружности тела до 1,83 см при использовании этого оборудования. Однако Коллинз и другие. [25] сообщили, что 28,5% испытуемых, использовавших этот подход в течение 12-недельного периода, заметили улучшение состояния своего целлюлита. Очевидно, что использование кремов для местного применения включает в себя массирующее действие и прямой физический стимул втирания крема, что со временем может способствовать улучшению состояния. Эффекты могут не быть фантастикой, поскольку исследования механобиологии кожи расширились [26]. Хотя мини-свиньи Юкатана не страдают целлюлитом, Adcock и другие. [27] показали, что глубокий механический массаж усиливает присутствие продольных коллагеновых полос, тогда как наблюдается деформация и разрушение адипоцитов. Известно, что фибробласты реагируют на силы растяжения внеклеточного матрикса и производят коллаген. Увеличение пролиферации кератиноцитов также происходит при растяжении, что может привести к более толстому эпидермису. Напротив, механическое растяжение адипоцитов ингибирует их дифференцировку и связано со снижением уровней PPARgamma через активацию пути протеинкиназы, регулируемого внеклеточными сигналами [28]. В совокупности эти открытия обеспечивают молекулярную основу для физиологического значения локального применения механических стимулов, в данном случае массажа, к коже и возможного облегчения признаков целлюлита.

Местные методы лечения

Как и многие кожные заболевания, целлюлит является сложным заболеванием, поэтому рекомендуется сочетание различных ингредиентов, влияющих на различные аспекты патофизиологии этого состояния. Само собой разумеется, что концентрация ингредиента должна достигать места действия и в правильной концентрации, чтобы его эффекты были реализованы, как было указано Wiechers. и другие. [29]. В равной степени, однако, целлюлит - это состояние, которое развивается годами, и потребуется несколько месяцев, прежде чем какой-либо эффект станет очевидным для клинициста и пациента. Однако в большинстве случаев человек с большей вероятностью почувствует улучшение своего состояния до того, как произойдет изменение клинической степени. Используя фотонно-числовую шкалу, представленную на рис.2, Перин и другие. [6] показали улучшение целлюлита.

Рисунок 10. Вариация целлюлит индекса через 2 месяца лечения. Значительный эффект продукта для похудения наблюдался с улучшением индекса целлюлита у 21 человека. Из Перина и другие. [6].

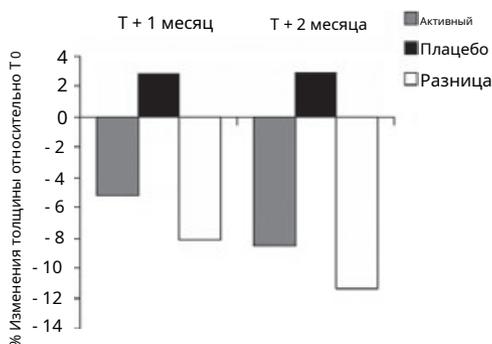
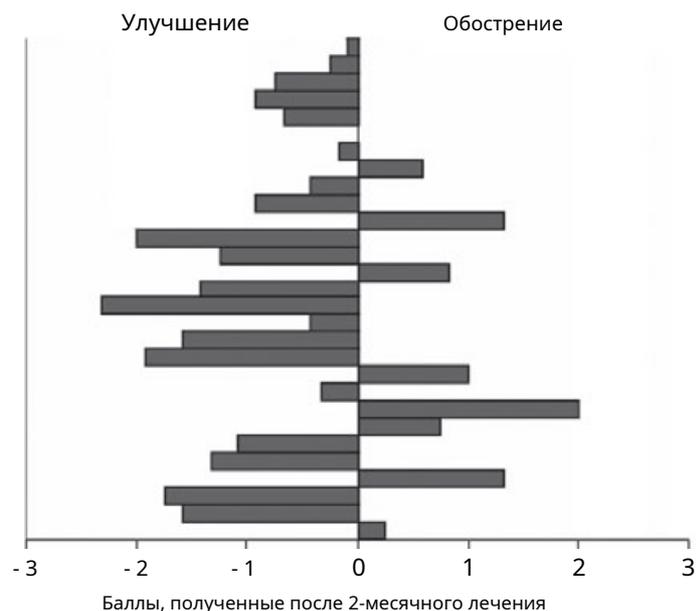


Рисунок 11. Изменение толщины подкожно-жировой клетчатки бедра, определяемое с помощью ультразвукового исследования, после 2 месяцев лечения активным препаратом для похудения или плацебо. А) Значительное дифференциальное похудение на 11,4% эффект было наблюдаемый (активное плацебо; $P < 0,0001$). Из Перина и другие. [6].

с коммерческим кремом от Christian Dior по сравнению с его плацебо. Изменение и улучшение эффекта лечения можно увидеть на рис.10, и средние баллы снизились с 3,64 до 2,81 ($P < 0,05$). Значительное уменьшение толщины подкожной жировой ткани бедра также было определено с помощью ультразвукового исследования (рис. 11), а данные о самовосприятии приведены в таблице I.

Ксантины

Метилксантины - распространенные ингредиенты, используемые в продуктах от целлюлита, например, кофеин, аминофиллин,

офиллин и др. и используются из-за их предполагаемого воздействия на липолиз адипоцитов посредством ингибирования фосфодиэстеразы и повышения уровней циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Тем не менее, сообщалось, что сам по себе аминофиллин не улучшает состояние в течение 12-недельного периода. В равной степени Коллинз

и другие. [25] также сообщили, что только 10% испытуемых отметили улучшение своего состояния.

Greenway и Bray [30] продемонстрировали значительное уменьшение толщины бедра при использовании аминофиллина вместе с изопротеренолом (агонистом бета-адренорецепторов и йохимбином, альфа-агонистом). Однако в этих исследованиях сообщалось, что ингибитор фосфодиэстеразы эффективен сам по себе.

Несцепляющиеся белки (UCP) присутствуют в митохондриях всех клеток и обладают способностью рассеивать митохондриальный протонный градиент, генерируемый дыхательной цепью. Именно благодаря этому процессу мы сохраняем тепло на холоде, то есть неподвижный термогенез. UCP-1 экспрессируется в коричневой жировой ткани, которой у людей мало, в то время как UCP-2 экспрессируется в белой жировой ткани. У трансгенных животных, которые чрезмерно экспрессируют эти белки, наблюдается сниженная масса жировой ткани, и, таким образом, их экспрессия в жировой ткани человека может способствовать проявлению целлюлита. В этой области требуется дополнительная работа, но кофеин увеличивает уровни UCP-3 в подкожных адипоцитах белой жировой ткани и оказывает синергическое действие в присутствии норадреналина [31]. Лиганды для рецепторов ретиноидов и PPAR также являются

Целлюлит	Сглаживание КОЖИ		Укрепляющий		Силуэт			
	Активное	Плацебо	Активное	Плацебо	Активное	Плацебо		
Эффект (%)	86,7	43,3	90,0	60,0	56,7	53,3	80,0	40,0
Нет эффекта (%)	13,3	56,7	10,0	40,0	43,3	46,7	20,0	60,0
Значимость	<0,001	NS	<0,0001	НС	NS	NS	<0,01	нс

Таблица I Основные результаты самовосприятия в исследовании целлюлита

Из Перина и другие. [6].

способны вызывать эти эффекты (см. далее в разделе о пероральных добавках).

Лечение травами

Многие травяные экстракты используются в продуктах для похудения, таких как вербена, зеленый чай, лимон, орех кола, фенхель, водоросли, плющ, ячмень, клубника, майоран и донник [32]. Сообщается, что некоторые из них улучшают периферическую микроциркуляцию и облегчают лимфодренаж. Одно из немногих исследований, о которых сообщалось с научной точки зрения, - это исследование Buscaglia и Conte [33], которые изучали действие кофеина, конского каштана, плюща, водорослей, мочевого пузыря, планктона, соевого белка и протеина сои в течение 30 дней. Сообщалось об уменьшении толщины подкожно-жировой клетчатки на 2,8 мм, которое вновь появилось в фазе регресса исследования. Рао

и другие. [34] оценили крем, содержащий черный перец, цедру сладкого апельсина, экстракт корня имбиря, экстракт коры корицы, капсаицин, зеленый чай и

кофеин, который наносили под окклюзию неопреновыми шортами. Из 34 субъектов, завершивших исследование, 63% (21/34) отметили улучшение своего целлюлита, а 62% (13/21) сообщили о большем эффекте лечения. Дерматологи обнаружили, что бедра, обработанные активным продуктом, показали большее улучшение, чем плацебо (рис. 12). Уменьшение окружности бедра составило 1,9 см для активного продукта и 1,3 см для плацебо. Результаты перина и другие. на фиг.10 и 11 были получены с использованием гидрогликолевого геля, содержащего экстракты Терминалия серацеа, вишнага вера, Plectreinthus barbatus а также Кола Липа вместе с циклическим AMP (любезно предоставлено Ф. Бонте).

Ароматизаторы

Вдыхание эфирных масел, таких как масла перца, эстрагона, фенхеля или грейпфрута, увеличивает симпатическую нервную активность в 2,5 раза. Активация симпатической нервной системы таким образом в сочетании

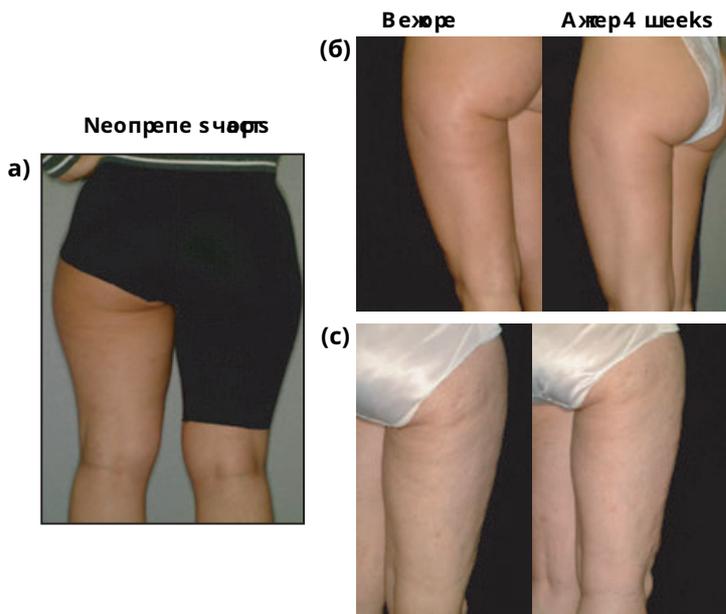


Рисунок 12 (а) Модифицированные неопреновые шорты с биокерамическим покрытием со снятой одной штаниной для обеспечения окклюзии только на одном бедре. (b, c) Фотографии, сделанные непосредственно до и после 4 недель применения антицеллюлитного крема Spa MD. тм с окклюзией неопреновой одеждой с биокерамическим покрытием для двух человек. Предоставлено MD La Jolla Spa и Рао и другие.

[34].

Сообщалось, что употребление местного крема, содержащего кофеин, имеет эффект похудения. Хария и другие. [31] предложил теорию УСП, в которой вдыхание подходящего одоранта стимулирует секрецию норадреналина, который действует в синергии с чрескожно абсорбированным кофеином, чтобы моделировать липогенез и термогенез для «сжигания» местного продуцируемого жира (рис. 13). Хотя целлюлит в этих исследованиях не оценивался, средняя потеря веса составила 1,1 кг, и 25% испытуемых потеряли 2 кг с уменьшением на 1,5 и 1,3 см в области талии и бедер.

Ретиноиды

Клигман и другие. [35] использовали ретинол (0,3%) в течение 6 месяцев и продемонстрировали уменьшение целлюлита; У 12 из 19 испытуемых наблюдалось улучшение состояния. Эти эффекты могут быть связаны с известными эффектами ретиноидов, увеличивающими содержание кожи и структуру коллагена и дермоэпидермальных белков вместе с заякоривающими и эластичными фибриллами. Однако PierardFranchimont и другие. [36] не смогли обнаружить никаких изменений в состоянии апельсиновой корки, но наблюдали повышение эластичности кожи и снижение ее вязкости. Наблюдалось увеличение количества дендрцитов фактора XIIIa +, что указывало на улучшение состояния кожи. Позже Бертин и другие. [37] протестировали влияние ретинола в сочетании с кофеином и рускогенином на уменьшение эффекта апельсиновой корки и улучшение кожной микроциркуляции. Однако Гарсия и другие.

[38] и Machinal-Quelin и другие. [39] предположили, что ретинол сам по себе также обладает антиадипогенным действием, ингибируя дифференцировку предшественника адипоцитов человека.

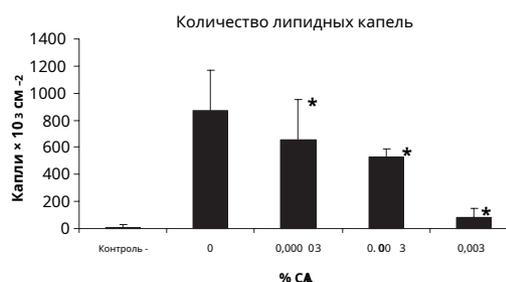


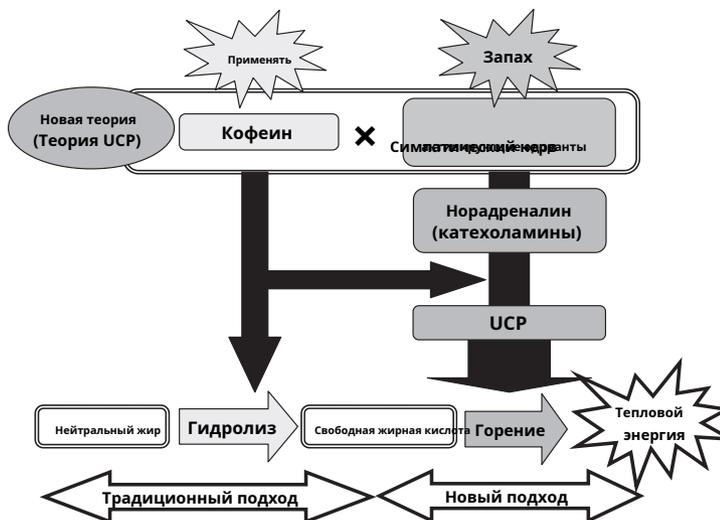
Диаграмма 14 Гистограмма показывает снижение накопления триглицеридов в адипоцитах после обработки конъюгированной линолевой кислотой. Предоставлено Д. Имфельдом, Пентафарм.

клеток за счет уменьшения экспрессии об ген. Тем не менее, о его вероятном превращении в ретиноевую кислоту in vivo, он также способен увеличивать митохондриальные связывающие белки, тем самым способствуя снижению уровня подкожного жира за счет рассеивания клеточного тепла [40].

Агонисты PPAR

Известно, что агонисты PPAR улучшают дифференцировку эпидермиса, повышают уровень коллагена, подавляют себогенез, являются противовоспалительными и осветляющими кожу агентами [12]. Они также повышают уровень УСП. Таким образом, как и ретиноиды, они приносят плеотропные эффекты. Однако использование требует панагонистической активности, поскольку только стимуляция PPAR-гамма увеличивает ожирение. Поэтому неудивительно, что они были оценены как антиадипогенные соединения и как средства против целлюлита. Пентафарм показал, что CLA предотвращает накопление липидов в адипоцитах. in vitro (Рис.14) и в

Рисунок 13 Новая теория похудения (теория разобщающих белков, УСП). Активация из в симпатичный нервная система при вдыхании соответствующего одоранта вызывает секрецию норадреналина. Повышение уровня норадреналина действует синергетически с чрескожно всасываемым кофеином, способствуя экспрессии генов УСП, которые сжигают свободные жирные кислоты в жировой ткани. От Хатии и другие. [31].



in vivo исследования CLA уменьшили инвагинацию жировой ткани в дерму, судя по результатам ультразвукового исследования, и улучшили внешний вид целлюлита (рис. 15) (D. Imfeld, личное сообщение, Pentapharm).

Альфагидроксикислоты

Альфагидроксикислоты (АНА) и особенно молочная кислота были предложены для лечения целлюлита [41]. Однако нет опубликованных исследований. Тем не менее, поскольку эти агенты обладают антивозрастным эффектом (повышенным уровнем коллагена) и улучшают признаки фотоповрежденной кожи [42], а также улучшают дифференцировку эпидермиса и барьерную функцию, как сообщает Роулинг, и другие. [43] и Берардеска и другие. [44] вполне вероятно, что этот класс ингредиентов улучшит появление апельсиновой корки на поверхности кожи при целлюлите.

Устные процедуры

Многие из вышеупомянутых агентов также используются в пероральных добавках для лечения целлюлита, и, как и в случае местных методов лечения, существует очень мало научных исследований, посвященных их влиянию на улучшение состояния. В результате будут приведены примеры из недавней литературы по агентам, которые также помогают контролировать вес, поскольку они также могут влиять на появление целлюлита.

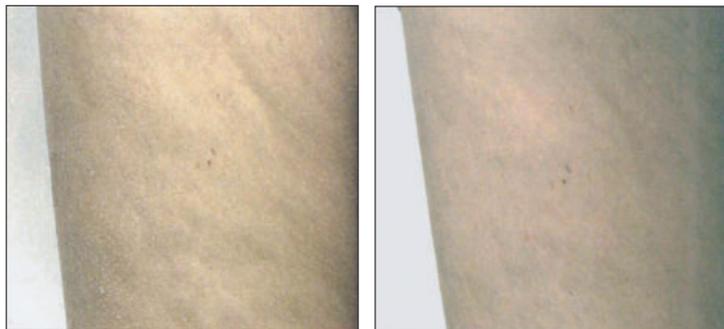
Агонисты PPAR

Пероральный прием агонистов PPAR также рассматривался производителями пищевых добавок. Фактически, исследование перорального вмешательства на мышцах в течение 4 недель CLA и докозагексаненовая кислота по сравнению с линолевой кислотой уменьшало толщину подкожного жира, что было связано с уменьшением размера

адипоциты. Также наблюдалось повышение уровня коллагена [45]. У людей Бирнбаум [46] сравнил эффекты нераскрытых травяных антицеллюлитных таблеток с повышением концентрации CLA в течение 60 дней [группа 1, только травяные пилюли (НР); группа 2, НР плюс 400 мг CLA; группа 3, НР плюс 800 мг CLA, и каждая группа состояла из 20 женщин]. Эти методы лечения оказали положительный эффект у 75% женщин, принимавших таблетки, а окружность бедра уменьшилась в среднем на 0,88 дюйма. На рисунке 16 показано улучшение внешнего вида целлюлита бедра и измерения окружности бедра по завершении исследования. Также наблюдались улучшения в паттернах микроциркуляции. Хотя больше исследований целлюлита не проводилось, было неоднократно показано, что КЛК снижает жировую массу тела у людей с ожирением с соответствующим увеличением безжировой массы тела, т. Е. Мышц [47].

Центелла азиатская

Nachem и Borgoin [48] сообщили о влиянии Центеллы азиатской экстракт перорально один раз в день (60 мг) в течение 90 дней. В этих исследованиях наблюдалось значительное уменьшение диаметра адипоцитов, особенно в ягодично-бедренной области, и уменьшение междипоцитарного фиброза. В дополнение к антиоксидантам, таким как кверцетин, эти экстракты будут содержать лактон урсоловой кислоты, урсоловую кислоту, помолочную кислоту, 3-альфа-дигидроксиур-12-ен-28-ен кислота, 3-эпимаглиновая кислота, азиатская кислота, корозоловая кислота и розмариновая кислота. Тримерпеновые олигогликозиды типа урсана и олеанана, такие как центелласапонины В, С и D, также присутствуют, и хотя механизмы не обсуждались в то время, весьма вероятно, что эти агенты являются агонистами PPAR.



Важное лечение
Day 0

После лечения
Day 84

Рисунок 15. Снижаться в целлюлит степень после 84 месяцев местного лечения конъюгированной линолевой кислотой. Предоставлено Д. Имфельдом, Пентафарм.

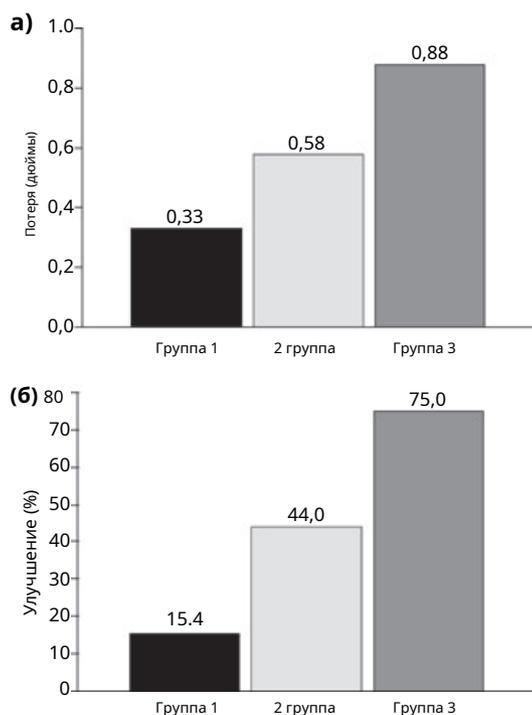


Рисунок 16 (а) Стандартизированные измерения окружности бедра при пероральном лечении конъюгированной линолевой кислотой (CLA). Группа 1: Таблетки против целлюлита на травах. Группа 2: травяная таблетка плюс 400 мг CLA. Группа 3: травяная таблетка плюс 800 мг CLA. (б) Процент женщин, у которых наблюдается улучшение целлюлита бедер к концу исследования. Группа 1: Таблетки против целлюлита на травах. Группа 2: травяная таблетка плюс 400 мг CLA. Группа 3: травяная таблетка плюс 800 мг CLA. Из Бирнбаума и другие. [46].

Гидроксидитрат

Гидроксидитрат из Гарцинии камбоджийской, также известен как Малабарский тamarin, является ингибитором липогенеза и использовался отдельно или вместе с никотинсодержащим хромом или Джимнема силвестровя (димнемовая кислота), чтобы помочь контролировать вес и снизить массу тела [49]. Очень вероятно, что они улучшат видимость целлюлита. Следует отметить, что это гидроксидитрат, которая может улучшать синтез коллагена, как и другие АНА. Эксплуатация агентов такого типа резко возросла на рынках напитков.

Зеленый чай и полифенолы

Хотя их влияние на целлюлит не проводилось, экстракты зеленого чая стали предметом интереса для лечения ожирения. Chantre и Lairon [50] показали, что после 3 месяцев вмешательства 80% этанольный сухой экстракт, стандартизованный на 25% катехинов, снизил массу тела на 4,6% и

окружность талии на 4,48%. Было высказано предположение, что это действует путем ингибирования желудочных липаз и увеличения термогенеза. Совсем недавно Вольфрам и другие. [51] и Клаус и другие. [52] сообщил, что галлат эпигаллокатехина (EGCG) предотвращает ожирение у грызунов. Уровни мРНК синтазы жирных кислот и ацетил-КоА-карбоксилазы были снижены, а EGCG ингибировал дифференцировку адипоцитов. in vitro. В этом отношении интересно, что экстракты листьев зеленого чая увеличивают экспрессию белков PPAR-альфа и гамма [53]. Экстракты черного чая также обладают умеренной активностью PPAR, хотя и более низкой, чем экстракты зеленого чая.

Cellasene

Cellasene - это травяная добавка, продаваемая компанией Medestea (Турин, Италия) для улучшения внешнего вида целлюлита. Это содержит Гинко билоба, донник, морские водоросли, масло виноградных косточек и масло примулы вечерней. LisBalchin [54] не заметил улучшения состояния целлюлита в течение 2 месяцев, но в этом исследовании не использовались биоинструментальные методы. Однако Лейбашофф и другие. [55], тестируя несколько иную формулу с рыбьим жиром и маслом огуречника вместо масла вечерней примулы (две капсулы в день), было обнаружено улучшение липедемы и диаметра кожно-мышечной фасции. Приблизительно у 71% субъектов наблюдались улучшения некоторых симптомов. Очевидно, что этот продукт эффективен посредством множества механизмов, но особенно в отношении липолиза адипоцитов, кожной микроциркуляции и синтеза коллагена. Однако, как объясняют авторы, экстракт виноградных косточек является мощным антиоксидантом и действует на микрососудистую систему. Гинко билоба также влияет на сосудистую систему, Центелла азиатская

тритерпеноиды способствуют лимфодренажу и стимулируют синтез внеклеточного матрикса, Melilotus of cinalis также улучшает сопротивление капилляров, тогда как Фукус пузырчатый влияет на метаболическую активность в подкожно-жировой клетчатке, и фактически у 30% субъектов, получавших фокальный экстракт, содержащий целласен, наблюдалось улучшение профилей контуров тела. Продолжаются дальнейшие испытания нового состава, который содержит: Vitis vinifera, Ginko biloba, Centella asiatica, Melilotus officinalis, Fucus vesiculosus, масло рыбьей рыбы и бурачника (см. Distantе и другие., Int. J. Cosmet. Sci. 28, 191-206 (2006)).

Выводы

Целлюлит - это косметическая проблема, которая вызывает все большую озабоченность у женщин, поскольку его вид «апельсиновой корки» или «творога» поражает не менее 85% женщин. Это не специально для женщин с избыточным весом.

хотя повышенная адипогенность усугубит состояние. Это сложная проблема, затрагивающая микроциркуляторную систему и лимфатические сосуды, внеклеточный матрикс и наличие избыточного подкожного жира, который выступает в дерму. Недавно сообщалось о различиях в архитектуре перегородок. По данным топографии поверхности, потеря веса улучшает выраженность целлюлита, хотя ямки на коже у людей с ожирением, по-видимому, существенно не меняются [56]. Однако гистологическое исследование показывает, что жировые шарики удаляются из дермы с потерей веса.

Целлюлит лечили с помощью массажа, а также местного или перорального лечения. Массаж уменьшит отек, но есть также некоторые доказательства увеличения синтеза коллагена после такого лечения, хотя и в исследованиях на животных. Точно так же его преимущества могут заключаться в его вероятном воздействии на стимуляцию активности фибробластов (и кератиноцитов) при одновременном снижении активности адипоцитов. Тем не менее, в этих кремах для местного применения обычно используются различные агенты, но об исследованиях мало. Ксантины, растительные вещества, ароматизаторы и лиганды для рецепторов ретиноидов и PPAR, по-видимому, дают некоторую пользу. Уменьшение адипогенеза и увеличение термогенеза, по-видимому, являются основными путями, а также улучшают микроциркуляцию и синтез коллагена.

Многие агенты для перорального применения исследуются для контроля веса (гидроксцитрат, EGCG, CLA и т. д.), и некоторые из этих агентов, по-видимому, эффективны для лечения целлюлита. Фактически, было показано, что CLA уменьшает признаки целлюлита. Один продукт, Cellasene от Medestea, содержащий различные растительные вещества и полиненасыщенные жирные кислоты, также помогает облегчить эти симптомы.

Регулярные упражнения и соответствующая диета могут помочь контролировать вес и, как следствие, появление целлюлита. Как и в индустрии пищевых добавок, пищевая промышленность имеет обширные исследовательские программы, изучающие влияние CLA, дилипидов, триглицеридов со средней длиной цепи, зеленого чая, кофеина, капсаицина и кальция на контроль веса. Эти подходы также могут быть полезны для лечения целлюлита. Однако вполне возможно, что синергизм между пероральным и местным способами лечения может быть лучшим вмешательством для улучшения признаков и симптомов целлюлита.

Рекомендации

1. Дреалос, З.Д. и Маренус, К.Д. Целлюлит: этиология и предполагаемое лечение. *Дерматол. Surg.* 23, 1177–1181 (1997).

2. Гарвардские часы женского здоровья. Расплавление целлюлита. *Harv. Паб здоровья. Группа 5*, 7 (1998).
3. Сайнио, Э.Л., Рантанен, Т. и Канерва, Л. Состав и безопасность кремов от целлюлита. *Евро. J. Dermatol.* 10, 596–603 (2000).
4. Гольдман, М. П. Целлюлит: обзор современных методов лечения. *Космет. Дерматол.* 15, 17–20 (2002).
5. Росси, АБР и Верньяни, А.Л. Целлюлит: обзор. *J. EADV* 14, 251–262 (2000).
6. Перин, Ф., Перье, К., Питте, Дж. К., Бо, П., Шнеберт, С. и Перье П. Оценка эффективности лечения по улучшению кожи с помощью фотографирования механически подчеркнутого макрорельефа кожи бедра. *Int. J. Cosmet. Sci.* 22, 147–156 (2000).
7. Pierard, GE, Nizet, JL и Pierard-Franchimont, C. Целлюлит: от стоячей жировой грыжи до гиподермальных растяжек. *Являюсь. J. Dermatopathol.* 22, 34–37 (2000).
8. Querleux, V., Cornillon, C., Jolivet, O. and Bittoun, J. Анатомия и физиология подкожной жировой ткани с помощью магнитно-резонансной томографии и спектроскопии *in vivo*: взаимосвязь с полом и наличие целлюлита. *Skin Res. Technol.* 8, 118–124 (2002).
9. Миррашед, Ф., Шарп, Дж. К., Краузе, В., Морган, Дж. И Томанек, Б. Экспериментальное исследование структур дермы и подкожного жира с помощью МРТ у лиц, различающихся по полу, ИМТ и степени целлюлита. *Skin Res. Technol.* 10, 161–168 (2004).
10. Каллаган, Т. Оценка целлюлита - реальность, перенаправляющая мечту на развенчание мифа. Труды Международной федерации общества химиков-косметологов (IFSCC), Орландо, Флорида (2004).
11. Гриффиты, Ретиноиды CEM и аналоги витамина D: действие на ядерную транскрипцию. *Hosp. Med.* 59, 12–16 (1998).
12. Wahli, W. Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом: от метаболического контроля до заживления эпидермальных ран. *Swiss Med. Wkly.* 132, 83–91 (2002).
13. Varani, J., Warner, RL и Gharaee-Kermani, M. et al. Витамин А противодействует замедлению роста клеток и повышению уровня металлопротеиназа матрикса, разрушающего коллаген, и стимулирует накопление коллагена в коже человека с естественным возрастом. *J. Invest. Dermatol.* 114, 480–486 (2000).
14. Растинежад, Ф. Ретиноидный рецептор X и его партнеры в семействе ядерных рецепторов. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11, 33–38 (2001)
15. Фридманн, PS, Купер, HL и Хили, Е. Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, и их значение для дерматологии. *Acta Dermatol. Венереол.* 85, 194–202 (2005).
16. Ху, EH et al. Молекулярное распознавание жирных кислот рецепторами, активируемыми пролифератором пероксисом. *Мол. Клетка* 3, 397–403 (1999).

17. Rivier, M. et al. PPAR-альфа усиливает липидный обмен в модели, эквивалентной коже. *J. Invest. Dermatol.* 114, 681–687 (2000).
18. Westergaard, M. et al. Модуляция экспрессии и дифференцировки гена кератиноцитов с помощью селективных лигандов PPAR и тетрадецилтиоуксусной кислоты. *J. Invest. Dermatol.* 116, 702–712 (2001).
19. Уоткинсон, А., Ли, Р.С., Патерсон, С.Е. и др. Альфа-активаторы PPAR: петрозелиновая кислота как новое средство, улучшающее кожу, при появлении антиперспирантов. Устные доклады 22-го Конгресса IFSCC, подиум 11 (2002).
20. Mayes, AE, Kealaher, P., Watson, LP et al. Молекулы, активирующие альфа-рецептор PPAR, улучшают состояние кожи и улучшают ее состояние. Афиша 22-го Конгресса IFSCC (2002).
21. Ando, H. et al. Линолевая и альфа-линоленовая кислота облегчают гиперпигментацию кожи, вызванную ультрафиолетом. *Arch. Dermatol. Res.* 290, г. 375–381 (1998).
22. Wiechers, JW, Groenhof, FJ, Wortel, VAL et al. Октадецендиовая кислота для более ровного тона кожи. *Косметический туалет* 117, 55–65 (2002).
23. Wiechers, JW, Rawlings, AV, Garcia, C. et al. Возможный новый механизм действия средств для отбеливания кожи: связывание с рецептором, активируемым пероксисомальным пролифератором. *Int. J. Cosmet. Sci.* 27, 123–132 (2005).
24. Чанг, П., Вайзман, Дж., Якоби, Т., Солсбери, А.В. и Эрсек, Р.А. Неинвазивное механическое контурирование тела: (Endermologie) обновленное одногодичное исследование клинических результатов. *Эстет. Пласт. Surg.* 2, 145–153 (1998).
25. Коллинз, Н., Эллиот, Л.А., Шарп, С. и Шарп, Д. Т. Лечение целлюлита: миф или реальность: проспективное рандомизированное контролируемое исследование двух методов лечения, эндермологии и крема с аминофиллином. *Пласт. Реконстр. Surg.* 104, 1110–1117 (1998).
26. Сильвер, Ф.Х., Сиперко, Л.М. и Сехра, Г.П. Механобиология передачи силы в ткани дермы. *Skin Res. Technol.* 9, 3–23 (2003).
27. Адкок, Д., Полсен, С., Джабур, К., Дэвис, С., Нэнни, Л. Б. и Шак, Р. Б. Анализ эффектов глубокого механического массажа на модели свиньи. *Пласт. Реконстр. Surg.* 108, 233–240 (2001).
28. Танабе Ю., Кога М., Сайто М., Мацунага Ю. и Накаяма К. Ингибирование дифференцировки адипоцитов механическим растяжением посредством ERK-опосредованного подавления PPARgamma2. *J. Cell. Sci.* 117, 3605–3614 (2004).
29. Wiechers, JW, Kelly, CL, Blease, TG и Dederen, JС Формулирование для эффективности. *Int. J. Cosmet. Sci.* 26, 173–182 (2004).
30. Гринуэй, Флорида и Брей, Г.А. Региональная потеря жира с бедра у женщин с ожирением после адренергической модуляции. *Clin. Ther.* 9, 663–669 (1987).
31. Hariya, T., Sakai, K., Shibata, M. et al. Предложение новой теории похудения (теория UCP) и разработка одорантов для похудения. *Труды 6-го научного Конференция Азиатского общества ученых-косметологов*, 207–220 (2003 г.).
32. Hexsel, D., Orlandi, C. и Zechmeister do Prado, D. Ботанические экстракты, используемые для лечения целлюлита. *Дерматол. Surg.* 31, 866–872 (2005).
33. Бускаглия, Д.А. и Конте, Е.Т. Лечение целлюлита кремом на основе метилксантина и растительных экстрактов: ультразвуковой анализ. *Космет. Дерматол.* 9, 30–40 (1996).
34. Рао, Дж., Паабо, К.Э. и Голдман, М.П. Двойное слепое рандомизированное исследование переносимости и эффективности нового местного средства с окклюзией и без нее для лечения целлюлита: исследование и обзор литературы. *J. Drugs Dermatol.* 3, 417–425 (2004).
35. Kligman, AM, Pagnoni, A. и Stoudemayer, T. Местный ретинол улучшает целлюлит. *J. Dermatol. Удовольствие.* 10, 119–125 (1999).
36. Pierard-Franchimont, C., Pierard, GE, Henry, F., Vroome, V. и Cauwenbergh, G. Рандомизированное контролируемое плацебо исследование тропического ретинола в лечении целлюлита. *Являюсь. J. Clin. Dermatol.* 1, 369–374 (2000).
37. Bertin, C., Zunino, H., Pittet, JC et al. Двойная слепая оценка активности антицеллюлитного продукта, содержащего ретинол, кофеин и рускогенин, с помощью комбинации нескольких неинвазивных методов. *J. Cosmet. Sci.* 52, 199–210 (2001).
38. Гарсия, Э., Лакаса, Д., Агли, Б. и Джудичелли, Ю. Антиадипогенные свойства ретинола в первично культивируемых дифференцирующихся клетках-предшественниках адипоцитов человека. *Int. J. Cosmet. Sci.* 22, 95–103 (2000).
39. Machinal-Quelin, F., Dieudonne, MN, Leneuve, MC et al. Исследования экспрессии ключевых адипогенных факторов транскрипции показывают, что антиадипогенные свойства ретинола в первичных культивируемых преадипоцитах человека обусловлены ретинолом как таковым. *Int. J. Cosmet. Sci.* 23, 299–308 (2001).
40. Альварес Р., Чека М., Брун С. и др. Сигнальные пути, зависящие от рецептора ретиноевой кислоты и рецептора ретиноида х, опосредуют индукцию гена белка-1, разобщающего коричневую жировую ткань, посредством ретиноиды. *Biochem. Дж.* 345, г. 91–97 (2000).
41. Смит, В.П. Лечение целлюлита: змеиное масло или наука о коже. *Космет. Туалетные принадлежности* 110, 61–70 (1995).
42. Stiller, MJ, Bartolone, J., Stern, R. et al. Кремы для местного применения с 8% гликолевой кислотой и L-молочной кислотой для лечения фотоповрежденной кожи. Двойное слепое клиническое испытание с использованием транспортных средств. *Arch Dermatol.* 132, 631–636 (1996).
43. Роулингс, А.В., Дэвис, А., Карломусто, М. и др. Влияние изомеров молочной кислоты на синтез керамидов кератиноцитов, уровни липидов рогового слоя и барьерную функцию. *Arch Dermatol. Res.* 288, 383–390 (1996).
44. Berardesca, E., Distanti, F., Vignoli, GP, Oresajo, C. и Green, B. Альфа-гидроксикислоты модулируют барьерную функцию рогового слоя. *Br. J. Dermatol.* 137, 934–938 (1997).

45. Цзуки Т., Каваками Ю., Накагава К. и Миядзава Т. Конъюгированная докозагексаеновая кислота подавляет накопление липидов у крыс. *J. Nutr. Biochem.* 40, 1117–1123 (2005).
46. Бирнбаум, Л. Добавление конъюгированной линолевой кислоты к травяным антицеллюлитным таблеткам. *Adv. Ther.* 18, 225–229 (2001).
47. Gaullier, JM, Halse, J., Hoye, K. et al. Добавка конъюгированной линолевой кислоты в течение 1 года снижает жировую массу тела у здоровых людей с избыточным весом 1–3. *J. Clin. Nutr.* 79, 1118–1125 (2004).
48. NACHEM, A. и BORGAIN, JY Etude anatomo-clinique des effets de l'extrait titre de centella asiatica dans la lipodystrophie localisee. *La Med. Pratic.* 12 (Дополнение 2), 17–21 (1979).
49. Preuss, HG, Bahi, D., Vagchi, M., Rao, CV, Dey, DK и Satyanarayana, S. Влияние натурального экстракта (-) - гидроксидитриновой кислоты (HCA-SX) и комбинации HCA-SX плюс хрома, связанного с ниацином, и Джимнема сильвестра экстракт по похуданию. *Диабет Ожирение. Метаб.* 6, 171–180 (2004).
50. Chantre, P. и Lairon, D. Недавние открытия экстракта зеленого чая AR25 (Exolise) и его активности в лечении ожирения. *Фитомедицина* 9, 3–8 (2002).
51. Вольфрам, С., Редерсторф, Д., Ван, Ю., Тейшейра, С.Р., Эльсте, В. и Вебер, П. ТЕАВИГО тм (Эпигалло-катехин галлат) предотвращает ожирение у грызунов за счет уменьшения массы жировой ткани. *Аня. Nutr. Метаб.* 49, 54–63 (2005).
52. Клаус, С., Пульц, С., Тон-Рейнеке, К. и Вольфрам, С. Эпигаллокатехин галлат снижает ожирение, вызванное диетой, у мышей за счет уменьшения поглощения энергии и увеличения окисления жиров. *Int. J. Obes.* 29, 615–623 (2005).
53. Ли К. Трансактивация рецептора альфа, активированного пролифераторами пероксисом, экстрактами зеленого чая. *J. Vet. Sci.* 5, 325–330 (2004).
54. Лис-Балчин, М. Параллельное плацебо-контролируемое клиническое исследование смеси трав, продаваемых как средство от целлюлита. *Фито. Res.* 13, 627–629 (1999).
55. Leibaschoff, GH, Coll, LR и Desimone, JG Неинвазивная оценка эффективности целлазена у пациентов с отечной фибросклеротической панникулопатией (целлюлитом): двойное слепое проспективное исследование. *Int. J. Cosmet. Surg. Эстет. Дерматол.* 3, 265–273 (2001).
56. Смоллс, Л.К., Ли, С.Й., Уайтстоун, Дж., Китцмиллер, WJ, Wickett, RR и Visscher, MO Количественная модель целлюлита: трехмерная топография поверхности кожи, биофизическая характеристика и связь с человеческим восприятием. *J. Cosmet. Sci.* 56, 105–120 (2005).