

Ширшакова М.А.¹, Морозова Е.А.²

Сложный пациент на приеме у косметолога: ранние изменения губ у курящих женщин, причины, способы коррекции

¹ООО «Центр врачебной практики», 127473, г. Москва, Россия;

²Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Губы курильщика быстрее подвергаются выраженным изменениям в результате воздействия активных форм кислорода, содержащихся в больших количествах в табачном дыме. Существуют свидетельства важности окислительного стресса в развитии заболеваний, связанных с курением, таких как рак полости рта, рак легкого, хроническое обструктивное заболевание легких. Повреждающее действие происходит в результате нарушения баланса между генерацией активных форм кислорода и их детоксикацией. Маркерами окислительного стресса считают параметры перекисного окисления липидов, активности глутатионовых и антиоксидантных ферментов и окислительные повреждения ДНК. Разрушение гиалуроновой кислоты (ГК) – единственного препарата, применяемого для коррекции формы и контура губ, – у курящих пациентов ускорено за счет участия ГК в реакциях с активными формами кислорода, а не только из-за ферментативного расщепления гиалуронидазой. Маннитол обладает выраженными антиоксидантными свойствами, что делает его идеальным вспомогательным веществом в составе филлеров на основе ГК. Профиль безопасности маннитола давно установлен и хорошо изучен как в пищевой, так и в фармацевтической промышленности. Представлены данные, свидетельствующие о том, что маннитол в качестве поглотителя свободных радикалов при его включении в состав филлеров на основе ГК препятствует разрушению введенной ГК. Приводится обзор препаратов, разработанных на основе этой стратегии. Включение маннитола в состав гиалуроновых филлеров является эффективным и безопасным способом улучшения как краткосрочных, так и долгосрочных эстетических эффектов введения ГК.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота; маннитол; курение; антиоксидант; контурная пластика губ.

Для цитирования: Ширшакова М.А., Морозова Е.А. Сложный пациент на приеме у косметолога: ранние изменения губ у курящих женщин, причины, способы коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020; 23(1): 57-64. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020157-64>

Финансирование. При финансовой поддержке компании «Мерц Фармасьютикалз ГмбХ», Франкфурт-на-Майне, Германия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.2020

Принята к печати 28.03.2020

Shirshakova M.A.¹, Morozova E.A.²

A difficult patient at a cosmetologist appointment: early lip changes in women smokers: causes, and methods of correction

¹Medical practice center, Moscow, 127473, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, 119991, Russian Federation

A smoker's lips are more likely to change because of exposure to reactive oxygen species that contain oxygen in large quantities in tobacco smoke. Oxidative stress is a crucial factor in the development of smoking-related diseases, such as oral cancer, lung cancer, and chronic obstructive pulmonary diseases. The damaging effect occurs because of the imbalance between the generation of reactive oxygen species and their detoxification. Markers of oxidative stress include parameters of lipid peroxidation, the activity of glutathione and antioxidant enzymes, and oxidative DNA damage. The destruction of hyaluronic acid (HA), the only drug used to correct lip changes, in smokers is accelerated by its participation in reactions with active oxygen forms, and not just by pathemization because of enzymatic cleavage by hyaluronidase. Mannitol has strong antioxidant properties, which makes it an ideal auxiliary substance in the composition of fillers based on HA. The role of reactive oxygen species in the aging process and their effects on

both endogenous HA and HA-based drugs developed for esthetic use are discussed. A review of drugs, based on mannitol with hyaluronic fillers, is provided. The inclusion of mannitol in hyaluronic fillers is an effective and safe way to improve both short-term and long-term esthetic effects of the HA injection.

Key words: *hyaluronic acid; mannitol; smoking; antioxidant; lip contouring.*

For citation: Shirshakova M.A., Morozova E.A. A difficult patient at a cosmetologist appointment: early lip changes in women smokers: causes, and methods of correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 57-64. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020157-64>

Acknowledgments. With financial support from Merz pharmaceuticals GmbH, Germany.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 Febr 2020

Accepted 28 March 2020

При анализе привлекательности лица собеседника мы фокусируем внимание на двух доминантных зонах – глазах и губах. При этом глаза играют ведущую роль при невербальном общении, а губы – при диалоге. Губы во многом определяют эстетику лица. В современном обществе красивая женщина, прежде всего, гармонична. Естественность и натуральность являются основными тенденциями в эволюции эстетики губ, причем не национального, а планетарного масштаба. По данным мировых социологических исследований, обладательницы красивых губ уверены в себе, им легче выстраивать личностные и социальные коммуникации. Значит, красивые, естественные губы – это чуть больше возможностей для любой женщины вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и социального статуса.

Среди наших пациентов, желающих улучшить эстетику губ, можно выделить четыре возрастные категории (данные совпадают со статистикой Е.И. Губановой [1]).

Более 40% пациентов – это молодые женщины в возрасте 18–30 лет, желающие достичь «глянцевых стандартов»: придать губам больший объем, подчеркнуть свою сексуальность и оставаться при этом в рамках естественных пропорций. Часть молодых пациенток выражает желание исправить форму губ, скорректировать асимметрию, изменить положение углов рта.

Женщины в возрасте от 31 года до 40 лет составляют около 15% обратившихся за коррекцией формы и контура губ, которая, по их мнению, является шагом к изменению своего внутреннего мира, поддержанию (а не приобретению!) уверенности в себе. Эстетическая доминанта в данной возрастной категории смещается от яркой чувственности и сексуальности к сдержанной корректности форм, профилактике возрастных изменений, восстановлению утраченного с возрастом объема, а также приданию губам свежести, то есть получению натурального и естественного эффекта.

Пациентки старше 40 лет, как правило, уже нуждаются в коррекции возрастных изменений губ и кожи периоральной области. Их ключевыми пожеланиями становятся коррекция «кисетных морщин», исправление положения углов рта, восстановление контура губ, улучшение их цвета.

Однако существует еще одна группа пациенток, не имеющая градации по возрастному критерию, – курящие женщины, которые обращаются к нам для коррекции инволюционных изменений губ. Такие пациентки предъявляют жалобы на раннее уменьшение объема красной каймы губ, наличие типичных глубоких морщин-марионеток, кожу с сероватым оттенком, побледнение красной каймы, «размывание» ее контура, уплощение, утончение и удлинение губ, формирование вертикальных морщин на

Для корреспонденции:

Морозова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кожных и венерических болезней В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», 119991, г. Москва, Россия. E-mail: doc.elene@mail.ru

For correspondence:

Elena A. Morozova, MD, PhD, postgraduate of Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: doc.elene@mail.ru

Information about authors:

Morozova Elena A., <http://orcid.org/0000-0001-5826-5018>

COSMETOLOGY

кожной части, которые со временем распространяются на область красной каймы. Выраженность морщин усиливается за счет прямого контакта с сигаретным дымом, который высушивает роговой слой эпидермиса и вызывает умеренную воспалительную реакцию [2]. У 1/3 пациенток заметна периоральная гиперпигментация. Данная когорта пациенток является особенно сложной при контурной пластике препаратами на основе гиалуроновой кислоты (ГК) по нескольким причинам. Во-первых, губы курильщика достаточно быстро подвергаются выраженным изменениям преимущественно не возрастного характера, а в результате воздействия активных форм кислорода, содержащихся в больших количествах в табачном дыме. Во-вторых, известно, что табачный дым содержит большое количество активных форм кислорода и канцерогены, повреждающие макромолекулы, геном и клеточные мембраны. Существуют свидетельства важности окислительного стресса в развитии заболеваний, связанных с курением, таких как рак полости рта, рак легкого, хроническое обструктивное заболевание легких. Повреждающее действие происходит в результате нарушения баланса между генерацией активных форм кислорода и их детоксикацией. Маркерами окислительного стресса считают параметры перекисного окисления липидов, активности глутатионовых и антиоксидантных ферментов и окислительные повреждения ДНК [3]. Именно поэтому разрушение ГК – единственного препарата, применяемого для коррекции формы и контура губ, – у курящих пациентов ускорено за счет участия ГК в реакциях с активными формами кислорода, а не только вследствие ферментативного расщепления гиалуронидазой.

На роль активных форм кислорода в процессе старения впервые указал D. Harman [4, 5], выдвинувший свободнорадикальную теорию старения, которая предполагает, что продолжительность жизни в значительной степени определяется повреждениями, вызванными активными формами кислорода (рис. 1) [6]. В ряде экспериментально-клинических работ изучена активность таких антиоксидантов, способных предотвратить деградацию ГК, как аллопуринол, парацетамол, ибупрофен, гентизиновая кислота (метаболит ацетилсалициловой кислоты), винпоцетин, пропифол [7]. Однако соединением, наиболее эффективно нейтрализующим гидроксильный радикал, является маннитол [8].

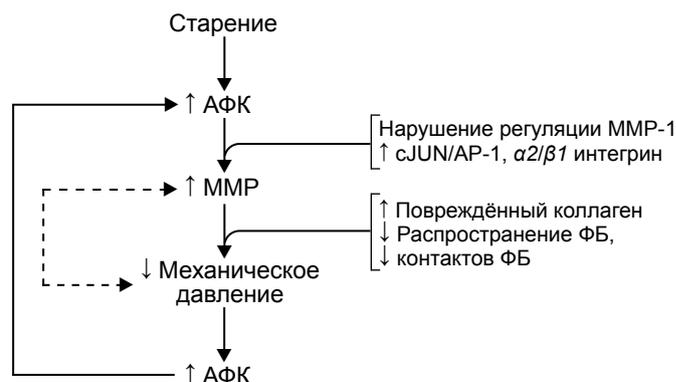


Рис. 1. Механизм преждевременного старения, обусловленного курением (цит. по [6]).

Маннитол представляет собой кристаллический порошок белого цвета, легко растворимый в воде и стабильный как в сухом виде, так и в водных растворах [9]. D-маннитол широко распространен в природе и встречается в растениях, водорослях, грибах и некоторых бактериях. L-маннитол в природе не встречается, а производится в промышленных масштабах путем каталитического или электролитического восстановления моносахаридов, таких как манноза и глюкоза. Маннитол широко применяется в клинической практике в виде 10–20% раствора, главным образом как осмотический диуретик и противоотечный препарат. Кроме того, известно, что это соединение обладает выраженной антиоксидантной активностью. Маннитол связывает свободные гидроксильные радикалы, образующиеся в условиях ишемии и последующей реперфузии, способствует стабилизации клеточных мембран и уменьшает проницаемость сосудов [10]. В литературе имеются сообщения о применении маннитола в качестве антиоксиданта в кардиохирургии и сосудистой хирургии, а также в кардиологии [11–13]. Маннитол демонстрирует способность уменьшать степень ишемического повреждения и неврологические последствия временной окклюзии средней мозговой артерии [14]. Доступны сведения о его применении в качестве антиоксиданта в ходе терапии ранней стадии инфаркта миокарда [15, 16]. Профиль безопасности маннитола давно установлен [17]: после внутривенного введения он практически не метаболизируется и в минимальной степени подвергается реабсорбции в почечных канальцах, при этом 80% дозы выводится с мочой в течение 3 ч [18]. За длительный период клинического применения этого вещества в качестве лекарственного препарата нежелательных явлений не выявлено, поэтому

он внесен в Перечень общепризнанных безопасных веществ Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). В экспериментальных условиях доказан защитный эффект маннитола в отношении ГК [19, 20]. Корейские ученые [21] установили, что маннитол в составе препарата увеличивает эффект от процедуры (инъекции ГК с эстетической целью) на 6 мес и при этом никак не влияет на переносимость.

Представляем обзор обновленной линейки филлеров Etermis (Merz Aesthetics, Австрия), которую врачи могут помнить под старым названием Gyltone.

Обновленная линейка состоит из двух монофазных когезивных филлеров на основе ГК в сочетании с маннитолом, которые обладают терапевтическим действием и являются препаратами выбора для лечения «губ курильщика».

Etermis 3 используется для коррекции умеренно выраженных морщин и складок, для увеличения и коррекции объема губ. **Etermis 4** применяется для коррекции глубоких и выраженных морщин, складок, восполнения возрастной утраты объема и выраженной коррекции губ.

Линейка филлеров австрийской компании представлена монофазными гидрогелями, в состав которых входят:

- гиалуроновая кислота, стабилизированная поперечными связями с участием BDDE (85%);
- нестабилизированная (нативная) гиалуроновая кислота с молекулярной массой 1,2 млн Да (15%);
- маннитол в качестве антиоксиданта в концентрации 41 мг/мл (на 2 порядка выше минимально эффективной в отношении профилактики окислительной деструкции ГК);
- фосфатный буфер для поддержания нейтрального значения pH.

Таким образом, у пациенток-курильщиц, клетки тканей которых находятся постоянно в условиях окислительного стресса, антиоксидант маннитол как один из компонентов монофазных когезивных филлеров обеспечивает длительное удержание ГК в тканях, а следовательно, более стойкий терапевтический эффект.

Филлеры нового поколения гомогенны (однородны), отличаются степенью ретикуляции (стабилизацией ГК с помощью сшивок), благодаря чему имеют более гладкую и упругую консистенцию, легко вводятся и распределяются. Концентрация ГК в филлере составляет 23 и 24 мг/мл для Etermis 3 и Etermis 4 соответственно.

Материал и методы

В исследование были включены 10 женщин (средний возраст $45,7 \pm 3,7$ года). Критерии включения в исследование: все женщины курящие (среднее количество выкуриваемых сигарет в день 20 шт.), наличие выраженных кисетных морщин, морщин-марионеток, уменьшение объема красной каймы губ. Все участницы подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения: кроме стандартных противопоказаний к проведению инъекционной пластики губ исключались какие-либо эстетические манипуляции в течение 3 мес, предшествующих исследованию, индивидуальная гиперчувствительность к используемому препарату.

Для фотодокументирования использовали цифровую камеру, съемки проводили при обычном освещении в стандартных проекциях. Пациенток фотографировали до процедуры, сразу после нее, через 1 и 6 мес после коррекции. Всем пациенткам инъекцировали 1 мл препарата Etermis 3 по описанной ниже технике.

Протокол процедуры контурной пластики «губ курильщицы»

Показания: инволюционные изменения губ курильщицы (вялость, утончение, размывание контура, кисетные морщины), шелушение.

Противопоказания: стандартные для процедур инъекционной пластики препаратами на основе гиалуроновой кислоты.

Препарат содержит ГК в концентрации 23 мг/мл (85% стабилизированная ГК, 15% нестабилизированная ГК), маннитол и фосфатный буфер. Шприц с препаратом комплектуется двумя иглами 27G1/2. При проведении инъекций возможно использование канюли размером 27G.

Уровень введения: внутридермальный – при коррекции контура губ; под сухую слизистую – при коррекции формы губ.

Пошаговая инструкция: коррекция губ

1. Из-за высокой чувствительности губ к боли перед проведением процедуры проводится аппликационная анестезия. В своей работе мы используем крем «Эмла». Крем наносится на область сухой и влажной слизистой оболочки губ на 30 мин под пленку.

2. По окончании времени экспозиции анестетика область коррекции тщательно обрабатывается водным раствором антисептика.

COSMETOLOGY



Рис. 2. Пациентка Н. Выраженные кисетные морщины, асимметрия губ, уменьшение объема красной каймы, нечёткость контура верхней губы.
a – до процедуры; *б* – на следующий день после процедуры контурной и объёмной пластики губ.



Рис. 3. Пациентка М., 37 лет. Уменьшение объема красной каймы, ухудшение качества кожи периоральной области, изменение яркости и цвета губ, кисетные морщины.
a – до процедуры; *б* – на следующий день после процедуры контурной и объёмной пластики губ.



Рис. 4. Пациентка О., 56 лет. Выраженные кисетные морщины, уменьшение объема красной каймы, увеличение расстояния кожной части верхней губы, «морщины марионетки».
a – до процедуры; *б* – на следующий день после процедуры контурной и объёмной пластики губ.

3. С целью коррекции контура губ препарат инъецируется на глубину 2 мм линейно-ретроградной техникой при помощи иглы 27G. Иглу вводят на всю длину по границе белого валика, при этом она контурируется, а ее срез направлен к внутренней границе губы. Коррекцию контура верхней губы проводят от комиссур до колонн фильтрума. Для удобства введения геля губа фиксируется между большим и указательным пальцами свободной руки.

4. Особое внимание уделяется детальной проработке «арки Купидона» и колонн фильтрума, для акцентирования которых препарат вводится микроболусной техникой в среднюю часть красной каймы с применением иглы длиной 4 мм, а также в кожную часть верхней губы – от красной каймы к носу с применением линейно-ретроградной техники. Количество препарата на одно введение составляет 0,03–0,05 мл. Всего по контуру верхней губы и фильтрума вводится 0,3–0,5 мл, по контуру нижней губы – 0,2–0,3 мл геля. Подобная методика коррекции контура губ позволяет исправить форму, скорректировать кисетные морщины, приподнять уголки рта и обеспечить некоторый лифтинг средней части губы.

5. Область инъекций обрабатывается раствором антисептика, проводится легкий моделирующий массаж. При необходимости прикладывается пузырек со льдом.

Процедуру можно проводить с использованием канюли. В этом случае для коррекции объема губ требуется сделать по две линейных инъекции в красную кайму каждой губы. Инъекции выполняют с использованием ретроградно-трассирующей техники, исключая гиперкоррекцию, – таким образом удается получить максимально естественный результат наполнения и выравнивания губ с минимальной травматизацией тканей (рис. 2–4).

Результаты

Инъекции монофазных когезивных филлеров в периоральной области обеспечивают все положительные эффекты контурной пластики, включая:

- стойкое (до полутора лет) восстановление объема, формы, контура губ;
- коррекцию сухости области красной каймы и морщин вокруг губ и на губах;
- улучшение цвета губ.

Оба препарата обновленной линейки являются монофазными и благодаря высокой пластичности равномерно распределяются в тканях, что позволяет уменьшить интенсивность постпроцедурного массажа, снизить риск образования гематом. Эффективность и безопасность препаратов подтверждена целым рядом экспериментальных и клинических исследований, результаты которых доступны в открытых источниках.

Пациентки-курильщицы отметили выраженные изменения в области губ в отличие от подобной коррекции препаратами на основе чистой ГК: помимо дополнительного объема губы приобрели более яркий, насыщенный цвет, стали заметно увлажненными и ухоженными, значительно разгладились кисетные морщины.

Таким образом, коррекция инволюционных изменений периоральной зоны у курящих женщин – сложная задача в практике врача-косметолога. Ранние и выраженные изменения в тканях губ пациенток-курильщиц, которые происходят во многом вследствие разрушительного воздействия активных форм кислорода табачного дыма на ГК, затрудняют подбор препарата и методики для коррекции изменений.

Эволюция филлеров идет в направлении создания материалов более длительного действия, в частности и для данной группы пациенток. Воплотить это требование времени в жизнь при условии сохранения высокой степени биосовместимости с тканями кожи можно путем дальнейшего совершенствования препаратов на основе стабилизированной ГК.

Здесь просматриваются два направления:

- защита экзогенной ГК от ферментативной и окислительной дегградации;
- придание филлеру свойств стимулятора синтеза компонентов внеклеточного матрикса дермы, обеспечивающего прочность, упругость кожи и ее достаточный объем.

Филлеры нового поколения содержат стабилизированную и нестабилизированную ГК с высокой молекулярной массой 1,2 млн Да, а также антиоксидант маннитол, защищающий ГК от ускоренной дегградации, что доказано многочисленными исследованиями. Соответствие препаратов концепции «филлера с терапевтическим действием» подтверждено целым рядом убедительных экспериментальных и клинических исследований.

По результатам клинических испытаний, длительность коррекции при использовании изученных филлеров составляет 12–24 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губанова Е.И. *Губы. Формы и старение. Эстетический атлас*. М.: Валлекс М; 2009.
2. Pavlou P., Rallis M., Deliconstantinos G., Papaioannou G., Grando S.A. In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol. Ind. Health*. 2009; 25(4-5):231-9.
3. Benowitz N.L., Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56(5):483-93.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11(3):298-300.
5. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat. Res.* 1992; 275(3-6):257-66.
6. Yin L., Morita A., Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch. Dermatol. Res.* 2000; 292(4):188-94.
7. Wallstrom M., Sand L., Nilsson F., Hirsch J.M. The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. *Addiction*. 1999; 94(3):417-23.
8. Gottipati K.R., Poulsen H., Starcher B. Passive cigarette smoke exposure inhibits ultraviolet light B-induced skin tumors in SKH-1 hairless mice by blocking the nuclear factor kappa B signalling pathway. *Exp. Dermatol.* 2008; 17(9):780-7.
9. Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed. Washington DC: Pharmaceutical Press; 2012:479-82.
10. Paterson I., Klausner J.M., Goldman G., Pugatch R., Feingold H., Allen P., et al. Pulmonary edema after aneurysm surgery is modified by mannitol. *Ann. Surg.* 1989; 210(6):796-801.
11. Nicholson M.I., Baker D.M., Hopkinson B.R., Wenham P.W. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br. J. Surg.* 1996; 83(9):1230-3.
12. Shah D.M., Bock D.E., Darling R.C., Chang B.B., Kupinski A.M., Leather R.P. Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia-reperfusion injuries in human. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4(1):97-100.
13. Oredsson S., Plate G., Qvarfordt P. The effect of mannitol on reperfusion injury and postischemic compartment pressure in skeletal muscle. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1994; 8(3):326-31.
14. Karibe H., Zarow G.J., Weinstein P.R. Use of mild intranschemic hypothermia vs mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Neurosurg.* 1995; 83(1):93-8.
15. Ishikawa K., Osato S., Oda A., Ogawa I., Kadowaki H., Shimizu M., et al. Effects of mannitol in the prevention of evolving myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.* 1988; 52(4):369-75.
16. Laskowski H., Minczykowski A., Wysocki H. Mortality and clinical course of patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase and antioxidants: mannitol and ascorbic acid. *Int. J. Cardiol.* 1995; 48(3):235-7.
17. INCHEM. Chemical safety information from intergovernmental organizations. Mannitol. [Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm>. Assessed 10 March 2016]
18. Smith W.W., Finkelstein N., Smith H.W. Renal excretion of hexiols (sorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide and sorbide) and of exogenous creatinine-like chromogen in dogs and man. *J. Biol. Chem.* 1940; 135:231-50.
19. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J. Dermatol. Sci.* 2007; 48(3):169-75.
20. Babior B.M., Kipnes R.S., Curnutte J.T. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide a potential bactericidal agent. *J. Clin. Invest.* 1973; 52(3):741-4.
21. Kim H., Park K.Y., Choi S.Y., Koh H.J., Park S.Y., Park W.S., et al. The efficacy, longevity and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation. *Ann. Dermatol.* 2014; 26(4):447-56.

REFERENCES

1. Gubanova E.I. *Lips. Forms and aging. Aesthetic Atlas*. Moscow: Vallex M; 2009. (in Russian)
2. Pavlou P., Rallis M., Deliconstantinos G., Papaioannou G., Grando S.A. In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol. Ind. Health*. 2009; 25(4-5):231-9.
3. Benowitz N.L., Jacob P. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56(5):483-93.
4. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1956; 11(3):298-300.
5. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat. Res.* 1992; 275(3-6): 257-66.
6. Yin L., Morita A., Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch. Dermatol. Res.* 2000; 292(4):188-94.
7. Wallstrom M., Sand L., Nilsson F., Hirsch J.M. The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. *Addiction*. 1999; 94(3):417-23.
8. Gottipati K.R., Poulsen H., Starcher B. Passive cigarette smoke exposure inhibits ultraviolet light B-induced skin tumors in SKH-1 hairless mice by blocking the nuclear factor kappa B signalling pathway. *Exp. Dermatol.* 2008; 17(9):780-7.
9. Rowe R.C., Sheskey P.J., Cook W.G., Fenton M.E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th ed. Washington DC: Pharmaceutical Press; 2012:479-82.
10. Paterson I., Klausner J.M., Goldman G., Pugatch R., Feingold H., Allen P., et al. Pulmonary edema after aneurysm surgery is modified by mannitol. *Ann. Surg.* 1989; 210(6):796-801.
11. Nicholson M.I., Baker D.M., Hopkinson B.R., Wenham P.W. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br. J. Surg.* 1996; 83(9):1230-3.
12. Shah D.M., Bock D.E., Darling R.C., Chang B.B., Kupinski A.M., Leather R.P. Beneficial effects of hypertonic mannitol in acute ischemia-reperfusion injuries in human. *Cardiovasc. Surg.* 1996; 4(1):97-100.
13. Oredsson S., Plate G., Qvarfordt P. The effect of mannitol on reperfusion injury and postischemic compartment pressure in skeletal muscle. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1994; 8(3):326-31.
14. Karibe H., Zarow G.J., Weinstein P.R. Use of mild intranschemic hypothermia vs mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J. Neurosurg.* 1995; 83(1):93-8.
15. Ishikawa K., Osato S., Oda A., Ogawa I., Kadowaki H., Shimizu M., et al. Effects of mannitol in the prevention of evolving myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.* 1988; 52(4):369-75.

16. Laskowski H., Minczykowski A., Wysocki H. Mortality and clinical course of patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase and antioxidants: mannitol and ascorbic acid. *Int. J. Cardiol.* 1995; 48(3):235-7.
 17. INCHEM. Chemical safety information from intergovernmental organizations. Mannitol. [Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je10.htm>. Assessed 10 March 2016]
 18. Smith W.W., Finkelstein N., Smith H.W. Renal excretion of hexiols (sorbitol, mannitol and dulcitol) and their derivatives (sorbitan, isomannide and sorbide) and of exogenous creatinine-like chromogen in dogs and man. *J. Biol. Chem.* 1940; 135:231-50.
 19. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J. Dermatol. Sci.* 2007; 48(3):169-75.
 20. Babior B.M., Kipnes R.S., Curnutte J.T. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide a potential bactericidal agent. *J. Clin. Invest.* 1973; 52(3):741-4.
 21. Kim H., Park K.Y., Choi S.Y., Koh H.J., Park S.Y., Park W.S., et al. The efficacy, longevity and safety of combined radiofrequency treatment and hyaluronic acid filler for skin rejuvenation. *Ann. Dermatol.* 2014; 26(4):447-56.
-