ВЛИЯНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА КОЖУ

КАК КОМПОНЕНТ ЗДОРОВОГО СТАРЕНИЯ

Здоровое старение (anti-aging; антистарение) предполагает профилактику заболеваний и нетрудоспособности, сохранение высокой ментальной и физической активности, поддержание смысла и цели жизни. Женщины отказываются стареть и хотят выглядеть моложе как можно дольше. Кожа является единственным органом, состояние которого можно оценить визуально, своеобразным зеркалом, отражающим происходящие в организме возрастные изменения и состояние здоровья в целом. Все закономерные возрастные процессы на клеточном уровне происходят в коже, поэтому ее часто используют в качестве удобной модели для изучения биологических механизмов старения человека в целом [1].

Увеличение продолжительности жизни и стабильный возраст наступления менопаузы привели к тому, что современные женщины все большее число лет проводят в постменопаузе. К непосредственным эффектам связанного с менопаузой снижения уровня половых гормонов относят потерю фертильности, вазомоторные симптомы, а к долговременным – остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и старение кожи, являющееся предметом выраженного дискомфорта, особенно для женщин [2, 3].

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, кожа, дроспиренон, эстрадиол.

S.V. YURENEVA, MD, L.M. ILYINA, PhD in medicine

V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
EFFECT OF MENOPAUSAL HORMONE THERAPY ON THE SKIN AS A COMPONENT OF HEALTHY AGING

Healthy aging (anti-aging) involves the prevention of illness and disability, keeping mental and physical activity in tip-top shape, maintaining the meaning and purpose of life. Women refuse to age and want to look younger as long as possible. The skin is the only organ which condition can be assessed visually, a peculiar mirror that reflects age-dependent changes that take place in the human body and the state of health as a whole. All regular age-dependent changes that occur at the cellular level happen in the skin, therefore, it is often used as a convenient model for studying the biological mechanisms of human aging as a whole [1].

An increase in life expectancy and a stable age of menopause has led to the fact that modern women spend more and more years in postmenopausal state. The direct effects of menopause-related sex hormone production slowing down include loss of fertility, vasomotor symptoms, and the long-term ones such as osteoporosis, cardiovascular disease (CVD) and skin aging, which causes marked discomfort, especially for women [2, 3].

Keywords: menopausal hormonal therapy, skin, drospirenone, estradiol.

С помощью разнообразных и постоянно совершенствующихся профилактических и лечебных мер, направленных на купирование внутренних и внешних признаков старения кожи, современная дерматокосметология открывает перед женщинами уникальные возможности антистарения [4, 5]. В последние годы исследователи уделяют все больше внимания эффектам половых стероидов на кожу и вопросам возможного профилактического влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на процессы старения кожи [3, 6]. В настоящее время трудно представить женщин, которым удастся в среднем возрасте поддерживать молодую выглядящую кожу в отсутствие эстрогенов [6]. Чаще всего оптимальный эстетический результат обеспечивает комбинация нескольких методов, направленных на основные патофизиологические механизмы старения кожи, включающие тщательный уход.

В данном обзоре представлены современные знания о роли эстрогенов в процессах старения кожи и заживления ран. Особое внимание уделено постоянно расширяющимся возможностям клинического вмешательства в эти процессы, в т. ч. влиянию МГТ.

СТАРЕНИЕ КОЖИ И ФАКТОРЫ РИСКА

С возрастом человеческая кожа претерпевает глубокие закономерные изменения, связанные с атрофией всех ее слоев (эпидермиса, дермы и гиподермы), которые проявляются в уменьшении ее толщины и уплощении зоны эпидермально-дермального соединения. Гистологические изменения в коже включают беспорядочную десквамацию отдельных участков эпидермиса, уменьшение гидратации из-за потери интерстициального внеклеточного матрикса, нарушение продукции фибробластами гликозаминогликанов (ГАГ), дезинтеграцию коллагена и др. [7]. Клинически это проявляется в увеличении числа и глубины морщин, повышении сухости и чувствительности, снижении упругости и эластичности, развитии дряблости и образовании свисающих складок, связанных в том числе со снижением содержания подкожного жира.

Старение сопровождается прогрессивным снижением функциональных и резервных возможностей всех структурных элементов кожи, является комплексным процес-

сом и результатом влияния как немодифицируемых (хронологическое старение, этническая принадлежность и закономерные анатомические изменения), так и модифицируемых факторов, которые также могут ускорять эти нарушения [8]. К последним относятся: курение, уменьшающее эластичность кожи и кровоток и снижающее доставку питательных веществ; чрезмерное воздействие ультрафиолетовых лучей, приводящее к снижению содержания гиалуроновой кислоты в соединительной ткани и влажности кожи; чрезмерные физические нагрузки; хронический стресс; снижение продолжительности и нарушение качества сна; недостаточное потребление фруктов и овощей и др. Накапливается все больше данных, что гипострогения у женщин в переходном периоде также можно отнести к модифицируемым факторам старения кожи [3].

Кожа служит первичным барьером для инвазии патогенных факторов, дегидратации и травматических повреждений, при этом признаки старения кожи являются наиболее ранними и отчетливыми, что может оказывать комплексное негативное действие на социальную активность, сексуальную функцию и ощущение общего благополучия женщин. Проведенный в Великобритании опрос показал, что 64% женщин, обратившихся в менопаузальные клиники, жаловались на крайне неприятные для них признаки старения кожи [8].

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ КОЖИ

Изучение возрастных морфологических изменений кожи показало, что у женщин они начинаются уже после 30 лет, т. е. задолго до появления других очевидных признаков старения, и усиливаются после 40 лет параллельно этапам старения репродуктивной системы [9]. После наступления менопаузы возрастные процессы в коже ускоряются, что коррелирует со снижением уровней эстрогенов в крови [3]. Показано, что гипострогения связана со многими клиническими изменениями (сухость, атрофия, морщины, плохое заживление ран и др.), развивающимися вследствие истончения эпидермиса, уменьшения количества коллагена, снижения влажности и гигроскопичных свойств, а также эластичности [10].

Старение во многом является результатом последовательного накопления реактивных форм кислорода (reactive oxygen species (ROS)), способных разрушать антиоксидантную защиту организма, что приводит к митохондриальной дисфункции, повреждению ДНК, нарушению обмена белков, липидов и углеводов [1, 11]. ROS способны нарушать многие важные клеточные функции – от пролиферации и дифференцирования до выживания клеток в целом, в т. ч. кожи.

Овариэктомия у животных широко используется для создания экспериментальной модели менопаузы у человека и демонстрирует многие признаки окислительного стресса за счет увеличения образования ROS и повреждения ДНК, а также развитие различной возрастной соматической патологии [12]. Введение экзогенных

эстрогенов при использовании экспериментальных моделей после овариэктомии демонстрировало четкие защитные эффекты на клеточном уровне в отношении кожи: снижение связанного с возрастом окислительного стресса, в т. ч. за счет перекисного окисления липидов в кератиноцитах крыс и апоптоза [13]. В других работах эстрогены нивелировали последствия окислительного повреждения человеческих кожных фибробластов и кератиноцитов, способствовали поддержанию нормального синтеза коллагена и клеточной пролиферации [11].

Эстрогены осуществляют свои эффекты, взаимодействуя с двумя ядерными рецепторами – эстрогеновыми рецепторами (ЭР) α и β , при этом их экспрессия в коже зависит от типа клеток и местоположения. Так, ЭР экспрессируются в большом количестве в эпидермисе, сальных волосяных фолликулах и потовых протоках и меньше – в дерме и самих потовых железах, однако все структурные элементы кожи находятся под негативным влиянием менопаузы. Экспрессия ЭР и их локализация крайне важны для поддержания нормальной функции кожи, особенно в постменопаузе, при этом сигнальные пути ЭР β выступают в качестве ключевого ингибитора процесса старения кожи [14], у лиц обоего пола экспрессия ЭР β в клетках эпидермиса снижается с возрастом [15]. Благодаря так называемой «интракринологии» [16] эстрогены могут локально синтезироваться в коже, поскольку ее клетки содержат все необходимые ферменты, участвующие в их метаболизме и продуцируемые клетками кожи и волосяными фолликулами [3, 14].

Получено множество доказательств того, что менопауза значительно ускоряет процессы старения кожи [8, 14, 17]. На фоне дефицита эстрогенов толщина кожи у женщин ежегодно снижается на 1,3%, а содержание коллагена – примерно на 2%, так что в течение первых 5 лет постменопаузы отмечается существенная потеря (на 30%) коллагена типа I и типа III, что происходит параллельно снижению костной массы [14]. Отмечено также различие в содержании отдельных подтипов коллагена у женщин в постменопаузе по сравнению с периодом пременопаузы – снижение соотношения коллагена типа III / типа I в дерме. Важно, что уменьшение толщины кожи и содержания коллагена более четко коррелирует с периодом дефицита эстрогена, чем с хронологическим возрастом женщин [3]. Кроме того, в постменопаузе кожа не только истончается, но и теряет свои вязкоупругие свойства (вязкоэластичность).

У ряда женщин в постменопаузе отмечается жирная пористая кожа, сопровождаемая акне, себореей и гирсутизмом. Это связано с тем, что по сравнению с эстрогенами уровень андрогенов снижается более плавно, поэтому в некоторых случаях может развиваться относительное преобладание содержания андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов. Назначение монотерапии эстрогенами оказывает ингибирующее влияние на активность сальных желез и снижает эти проявления, но использование комбинированного режима МГТ с «андрогенным» прогестагеном у женщин с интактной маткой может спо-

способствовать повышению секреции кожного сала и послужить причиной появления акне и себореи. Доказано, что активность кожных сальных желез зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают число и величину этих желез, в то время как андрогены обладают обратным влиянием, стимулируя их секреторную активность.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Многие эффекты эстрогенов в отношении стареющей кожи были изучены при сравнении ее состояния у женщин в постменопаузе, использующих и не использующих МГТ. В раннем крупном популяционном исследовании First National and Health Nutritional Examination Survey (NHANES I) ($n = 3875$) с применением стандартизированного дерматологического исследования авторы продемонстрировали, что на фоне приема эстрогенов статистически значимо снижалась вероятность развития сенильной сухой кожи у женщин в постменопаузе (отношение рисков (OR) = 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97) [18]. В течение последнего времени было проведено множество исследований с использованием объективных лабораторных методов (корнеометрии, теваметрии, себуметрии и др.), позволивших прояснить механизмы комплексного влияния МГТ на отдельные структурные компоненты кожи у женщин в переходном периоде и в постменопаузе и подтвердить, что состояние поверхности кожи, гигроскопичность, содержание коллагена в дерме и вязкоэластичность улучшаются при приеме эстрогенов [14, 19, 20].

Влияние на эпидермис. Получены убедительные данные об улучшении на фоне МГТ количественных и качественных характеристик эпидермиса, отмечаются усиление пролиферации корнеоцитов; улучшение способности удерживать влагу; нормализация характеристик липидов себума, свидетельствующих об улучшении барьерных функций и способности кожи противодействовать внешним агрессивным влияниям.

Пролиферация корнеоцитов. В стареющей коже митотическая активность клеток базального слоя эпидермиса снижается, что сопровождается замедлением процессов обновления формирующих роговой слой корнеоцитов и его утолщением. Кератиноциты – основные клетки эпидермиса кожи человека (до 90% от всех клеток) экспрессируют оба типа ЭР (ЭРа и ЭРb), в физиологических концентрациях эстрадиол особо повышает содержание ЭРb, индуцируя пролиферацию этих клеток [21]. Кроме того, подтверждено стимулирующее действие эстрадиола на кератиноциты за счет усиления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и подавления апоптоза этих клеток, а также активизации важных регуляторных белков клеточного цикла – циклина D1 и D2 путем взаимодействия с мембранными рецепторами, что свидетельствует о важной роли негеномного пути эстрогенного влияния на пролиферацию клеток эпидермального слоя кожи [22, 23].

Улучшение гидратации. Ранее несколькими группами исследователей было проведено изучение влияния МГТ

на гидратацию эпидермиса, играющую важную роль в сохранении барьерной функции кожи [24–26]. Изучали показатель трансэпидермальной потери влаги (trans-epidermal water loss (TEWL)) не только в физиологических условиях (в одно и то же время суток при температуре +21°C и влажности воздуха 40–50%), но и при проведении высокочувствительного пластического окклюзионного стрессового теста (plastic occlusion stress test (POST)) [25] у женщин с длительностью постменопаузы от 2 до 6 лет (средний возраст – 52 ± 3 года), предъявлявших жалобы на повышенную сухость кожи. Было продемонстрировано повышение способности рогового слоя эпидермиса удерживать влагу на фоне приема эстрогенов по сравнению с таковой у контрольной группы женщин, что напрямую коррелирует с улучшением барьерных функций эпидермиса. Моргулис и соавт. в исследовании с участием 55 женщин в возрасте от 27 до 57 лет (средний возраст – $44,2 \pm 1,3$ года) с хирургической менопаузой провели корнеометрию с определением показателя TEWL и показали, что уровень гидратации кожи до начала лечения составлял в среднем $13,4 \pm 0,7$ у. е., что свидетельствовало о ее выраженной дегидратации, т. к. в норме он должен превышать 45 у. е. [27]. У получавших МГТ женщин нормализация показателя влажности кожи отмечалась к 6 мес. от начала приема и соответствовала физиологическим значениям, в то время как у пациенток сравнительной группы корнеометрические параметры за весь срок наблюдения оставались на крайне низком уровне.

F. Paquet et al. [28] изучали гигроскопические свойства рогового слоя эпидермиса путем измерения такого показателя, как уровень аккумуляции воды (rate of water accumulation (RWA)) у женщин в возрасте от 48 до 54 лет с «чувствительной» кожей при различных показателях влажности и температуры окружающего воздуха, а также на фоне приема МГТ. Авторы показали улучшение барьерной функции кожи по данным RWA за счет повышения ее влагоудерживающих свойств у женщин, получавших МГТ, по сравнению с таковой у женщин из контрольной группы (на 40% и 15% соответственно).

Нормализация характеристик липидного слоя. В нескольких исследованиях показаны изменения ультраструктурных характеристик покрывающего эпидермис липидного слоя у женщин в постменопаузе по сравнению с таковыми у женщин репродуктивного возраста, а также получающих и не получающих МГТ. Misra et al. выявили у женщин в постменопаузе недостаточное покрытие липидами подлежащих корнеоцитов кожи лица и ухудшение их ультраструктурных характеристик, при этом применение МГТ значимо улучшало эти количественные и качественные показатели до значений, сравнимых с таковыми у молодых женщин [29]. В вышеупомянутой работе Моргулис и соавт. [27] пациентки применяли комбинацию 1 мг эстрадиола (E2) + 2 мг антиандрогенного прогестина дроспиренона (ДРСП), выявлено улучшение показателей себуметрии, обусловленное пропитыванием жировой основой поверхностных слоев эпидермиса с образованием визуально неза-

метной и не причиняющей дискомфорта жировой пленки. Такое лечение восстанавливало баланс влагоудерживающих и липидных характеристик эпидермиса, при этом экскреция себума находилась в пределах физиологической нормы (в среднем 20 мкг/см²).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано утолщение дермы на 30% в течение года приема МГТ у женщин в постменопаузе [30], причем в основном это происходило за счет повышения содержания коллагена типа III [14]. Интересно, что у женщин с низким исходным содержанием коллагена в коже первоначально эстрогены имеют терапевтический и лишь затем профилактический эффект, в то время как у женщин с умеренной потерей коллагена в первые годы постменопаузы влияние эстрогенов оказывается сугубо профилактическим, что говорит в пользу своевременного назначения терапии [14]. Показано, что топическое использование эстрогенов может также способствовать увеличению содержания коллагена за счет повышения уровней проколлагена типа III и типа I [31]. Кроме того, эстрогены увеличивают экспрессию рецепторов трансформирующего фактора роста ТФР- β и ТФР- β типа II, что приводит к быстрой пролиферации фибробластов и усилению секреции внеклеточного матрикса, но к ингибированию матриксных металлопротеиназ-1; все это в комплексе также способствует повышению содержания коллагена в коже [31].

Образование морщин – ключевое визуальное отражение старения кожи, связанное со снижением ее эластичных свойств и потерей соединительнотканых структур, но может также быть результатом неблагоприятных внешних воздействий и гормональных изменений. В ранней постменопаузе эластичность кожи может уменьшаться в среднем на 1,5% в год, в то время как топическое применение эстрогенов способствует увеличению числа и утолщению эластических волокон, улучшает их направленность в сосочках дермы [32]. У женщин в течение 5 лет постменопаузы, получавших пероральные эстрогены в непрерывном режиме, средний показатель выраженности морщин (wrinkle score) был значимо ниже по сравнению с таковым у женщин, не получавших такого лечения [32]. В двух отечественных исследованиях [27, 33] авторы отметили снижение количества мимических и статических морщин и показателя морщинистости кожи на 20% у женщин в ранней постменопаузе на фоне применения МГТ уже в течение 3–6 мес.

Таким образом, нормализация корнео-себуметрических параметров, влагоудерживающих свойств и снижение субъективных ощущений сухости, числа мелких морщин и улучшение внешнего вида кожи у применяющих МГТ женщин свидетельствуют о ее широких профилактических и терапевтических преимуществах при уходе за стареющей кожей. Однако клиницист должен помнить, что МГТ следует применять только по одобренным показаниям для лечения менопаузальных расстройств и рассматривать улучшение состояния кожи у своих пациенток в качестве своеобразного бонуса.

УХУЖДЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН С ВОЗРАСТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ МГТ

Патологическое заживление ран остается одной из важных, не удовлетворенных клинических и терапевтических потребностей в медицине. Хронологическое старение – ключевой фактор риска появления хронических ран, что обусловлено хрупкостью стареющей кожи и ухудшением процессов заживления вследствие нарушения дифференцирования миофибробластов, изменения матриксного ремоделирования и замедления реэпителизации раны за счет сниженной пролиферации кератиноцитов [34, 35].

Несмотря на то, что хронологическое старение является главным фактором риска ухудшения репаративных процессов в коже, появляется все больше данных о том, что дефицит эстрогенов наряду с другими факторами также может способствовать отсроченному заживлению ран кожи. Накапливается все больше доказательств того, что хроническое течение кожных ран связано с чрезмерным воспалительным ответом, а снижение уровня половых гормонов с возрастом может иметь существенное влияние на воспалительный ответ *in vivo* [3]. Получено множество данных, свидетельствующих о благоприятных для репарации кожи эффектах эстрогенов, включающих модулирующее влияние на процессы воспаления, образование грануляционной ткани, регуляцию протеолиза и ускорение реэпителизации: в стареющих клетках *in vitro*, при изучении заживления ран *in vivo* и в клинических исследованиях, в т. ч. острых ран у женщин в постменопаузе [36–38]. Эстрогены способствуют снижению экспрессии провоспалительного цитокина туморонекротического фактора- α (ТНФ- α) и активности макрофагов, способствуя улучшению ангиогенеза, ремоделирования ткани и более быстрому заживлению раневой поверхности [39].

Возможно, благоприятное влияние эстрогенов связано не только с их противовоспалительным влиянием, но и с защитой от воздействия инфекционного фактора [3]. В экспериментальных исследованиях было показано, что эстрадиол обладает защитным влиянием в отношении бактериально-индуцированного ингибирования заживления ран, причем у молодых особей [40]. Эти независимые от возраста эффекты могут свидетельствовать о еще более значимой роли эстрогенов в заживлении кожных ран.

Немаловажна профилактическая роль МГТ в отношении хронических кожных язв нижних конечностей. Так, у женщин в постменопаузе в возрасте > 65 лет, получавших МГТ, снижается риск развития трофических язв, вызванных заболеванием вен нижних конечностей, и пролежней [41]. Возрастное нарушение заживления ран приводит к росту заболеваемости и смертности наряду с увеличением финансовых затрат на медицинское обслуживание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо обеспечения стойкого эстетического эффекта применение МГТ благотворно отражается на внешнем

виде женщин и качестве жизни. Дополнительным аргументом в пользу МГТ является благоприятное влияние на сходные и параллельно протекающие атрофические процессы в других коллагеновых структурах: в костном матриксе, урогенитальном тракте и сосудистой стенке, что полностью укладывается в концепцию сохранения фенотипа «здорового старения».

В настоящее время назрела необходимость в проведении крупных исследований с хорошим дизайном для получения результатов, отвечающих современным требо-

ваниям доказательной медицины, касающихся профилактического влияния МГТ в отношении старения кожи. Объединение усилий гинекологов, дерматологов, косметологов и активно мотивированных и информированных по этим вопросам женщин представляется весьма перспективным направлением.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Hudson L, Bowman A, Rashdan E, Birch-Machin MA. Mitochondrial damage and ageing using skin as a model organ. *Maturitas*, 2016, 93: 34–40.
- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause. *Am J Clin Dermatol*, 2003, 6: 371–378.
- Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*, 2017, 103: 60–64.
- Herman J, Rost-Roszkowska M, Skotnicka-Graca U. Skin care during the menopause period: noninvasive procedures of beauty studies. *Postep Dermatol Alergol*, 2013, 30(6): 388–395.
- Ramos-e-Silva M, Celem LR, Ramos-e-Silva S, Fucci-da-Costa AP. Anti-aging cosmetics: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31(6): 750–758.
- Pierard GE, Humbert P, Berardesca E et al. Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 971760.
- Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol*, 1990, 122(suppl 35): 61–70.
- Calleja-Aguis J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28: 273–277.
- Kuwazuru O, Miyamoto K, Yoshikawa N, Imayama S. Skin wrinkling morphology changes suddenly in the early 30s. *Skin Res Technol*, 2012, 18(4): 495–503.
- Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53: 555–568.
- Bottai G, Mancina R, Muratori M et al. 17β-estradiol protects human skin fibroblasts and keratinocytes against oxidative damage. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27: 1236–1243.
- Kasimay Ö, Şener G, Çakır B et al. Estrogen protects against oxidative multiorgan damage in rats with chronic renal failure. *Ren Fail*, 2009, 31: 711–725.
- Tresguerres JA, Kireev R, Tresguerres AF et al. Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 108: 318–326.
- Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5: 264–270.
- Inoue T, Miki Y, Abe K et al. The role of estrogen-metabolizing enzymes and estrogen receptors in human epidermis. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 344: 35–40.
- Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145: 133–138.
- Calleja-Aguis J, Brincat M, Borg M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2013, 27: 727–740.
- Dunn L, Damesyn M, Moore A et al. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National and Health Nutritional Examination Survey. *Arch Dermatol*, 1997, 133: 339–342.
- Verdier-Servrain S. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric*, 2007, 10: 289–297.
- Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatol Treat*, 2013, 24: 312–317.
- Verdier-Sevrain S, Yaar M, Cantatore J et al. Estradiol induces proliferation of keratinocytes via receptor mediated mechanisms. *FASEB J*, 2004, 18: 1252–1254.
- Kanda N, Watanabe S. 17β-Estradiol stimulates the growth of human keratinocytes by inducing cyclin D2 expression. *J Invest Dermatol*, 2004: 123: 319–328.
- Maggiolini M, Picard D. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor. *J Endocrinol*, 2010, 204: 105–114.
- Pierard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, Pierard GE. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas*, 1995, 22: 151–154.
- Berardesca E, Maibach H. Monitoring the water-holding capacity in visually non-irritated skin by plastic occlusion stress test (POST). *Clin Exp Dermatol*, 1990, 15: 107–110.
- Schmidt JB, Binder M, Demschi G et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol*, 1996, 35: 669–674.
- Моргулис Ю.В., Потекаев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи после хирургической менопаузы. *ПМЖ*, 2008, 19: 1257–1212./ Morgulis YuV, Potekaev NN, Korsunskaya IM. Therapeutic correction of skin condition after surgical menopause. *PMJ*, 2008, 19: 1257–1212.
- Paquet F, Pierard-Franchimont C, Fumal I et al. Sensitive skin at menopause, dew point and electrometric properties of the stratum corneum. *Maturitas*, 1998, 28: 221–227.
- Misra M, Feinberg C, Matzke M, Pocalyko D. Effect of hormone replacement therapy on epidermal barrier lipids. *Intern J Cosm Sci*, 2006, 28: 335–342.
- Sauerbronn AV, Fonseca AM, Bagnoli VR et al. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 68: 35–41.
- Son ED, Lee JY, Lee S et al. Topical application of 17β-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgfbeta signaling in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*, 2005, 124: 1149–1161.
- Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril*, 2005, 84: 285–258.
- Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Зеленская Е.М., Бигвава Е.Г., Кузьмина Т.В. Анжелик: клиническая эффективность и влияние на некоторые лабораторные показатели. *Гинекология*. 2006, 8(3): 51–53./ Dobrokhotova YuE, Korsunskaya IM, Zelenskaya EM, Bigvava EG, Kuzmina TV. Angeliq: Clinical efficacy and effect on some laboratory indicators. *Gynekologiya* 2006, 8 (3): 51–53
- Velnar T, Bailey T, Smrkolj V et al. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*, 2009, 37: 1528–1542.
- Komosinska-Vassef K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K et al. Age- and gender-dependent changes in connective tissue remodeling: physiological differences in circulating MMP-3, MMP-10, TIMP-1 and TIMP-2 level. *Gerontology*, 2011, 57: 44–52.
- Hardman MJ, Emmerson E, Campbell L, Ashcroft GS. Selective estrogen receptor modulators accelerate cutaneous wound healing in ovariectomized female mice. *Endocrinology*, 2008, 149: 551–557.
- Campbell L, Emmerson E, Davies F et al. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor β independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med*, 2010, 207: 1825–1833.
- Emmerson E, Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontol*, 2012, 13: 3–20.
- Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Rep Regen*, 2009, 17: 42–50.
- Crompton R, Williams H, Ansell D et al. Oestrogen promotes healing in a bacterial LPS model of delayed cutaneous wound repair. *Lab Invest*, 2016, 96: 439–449.
- Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet*, 2002, 359: 675–677.