

ПРАВДА И МИФЫ О БЕЗЫГОЛЬНОЙ МЕЗОТЕРАПИИ: НАУЧНЫЙ ПОДХОД

И. Беленькая, докт. биол. наук, А. Маргулис, докт. мед. наук,
Viora LTD, Израиль

E-mail: katia@vioramed.com

Приводится обзор литературы, посвященной различным методам мезотерапии от первых шагов ее применения до наших дней. Рассматриваются приемы этого метода, а также биологические и физические предпосылки его использования с акцентом на электропорацию.

Мезотерапия (или интрадермотерапия) изобретена в 1952 г. Мишелем Пистором. Только в 1958 г. в статье «Обзор новых свойств прокаина» он изложил выводы о результатах проведения локальной инъекции новокаина (прокаина) при лечении глухоты, шума в ушах, головокружения, головных болей и возрастной дальнозоркости [28]. Хотя именно Пистору принадлежит главная роль в «открытии» мезотерапии, но и до него проводились подобные эксперименты. В 1884 г. офтальмолог доктор Карл Коллер для обезболивания использовал местно кокаин. В 1904 г. немецкий химик доктор Альфред Айнхорн открыл новый анестетик — прокаин, который он запатентовал под названием «новокаин». В 1925 г. профессор Рене Лериема пытался делать подкожные инъекции в межреберные участки, а в 1937 г. доктор Арон опубликовал исследование о подкожных инъекциях гистамина [33]. На самом деле история мезотерапии восходит к практике Гиппократов (400-е годы до н.э.), который лечил пациентов, применяя опунцию (растение семейства кактусовых). Благодаря публикации во французской прессе трудов Пистора (1958) появился термин «мезотерапия», но только 30 лет спустя в 1987 г. Французская медицинская академия признала мезотерапию и выделила ее как специальность традиционной медицины [30].

Однако в большинстве публикаций, посвященных использованию мезотерапии, особое внимание уделялось осложнениям после применения этого метода. Наиболее тяжелыми и часто встречающимися осложнениями являются микобактериальные инфекции, которые обычно приводят к грубым шрамам. Достаточно распространенные осложнения: лихеноидная сыпь, манифеста-

ция псориаза, крапивница, кожные некрозы, системная красная волчанка, панникулит, ахромия, атрофия и др. Указанные осложнения, как правило, появляются вследствие нарушения техники процедуры и самолечения [12]. Выявленные недостатки вынудили производителей медицинского оборудования разрабатывать новые альтернативные системы доставки препарата. Разработанные устройства для безыгольной мезотерапии весьма привлекательны для эстетической практики, особенно высоко их оценили специалисты, практикующие обычные инъекционные техники.

БЕЗЫГОЛЬНАЯ МЕЗОТЕРАПИЯ

Выраженный липофильный характер рогового слоя препятствует пассивному транспорту макромолекул через кожу [8]. Проводились многочисленные исследования, направленные на изучение структуры рогового слоя [17]. В ряде публикаций рассматривался вопрос преодоления основного барьера с использованием различных физических и химических методов [3, 34].

Выяснили, что лекарственные вещества могут проникать через кожу 3 различными путями (рис. 1):

- через потовые каналы (протоки);
- через волосяные фолликулы и сальные железы (именуемые шунт, или *appendageal*);
- непосредственно через роговой слой.

При выполнении технологии безыгольной мезотерапии в зависимости от индивидуальных ощущений пациента, способности к абсорбции и природы используемых активных молекул выбирают один из этих путей. Благодаря современным научным достижениям производители медицинских приборов смогли реализовать доставку активных субстанций через эпидермис, достигая при этом значительного проникновения в глубокие слои ткани, с эффективностью не меньшей, чем при инъекциях с помощью шприца. Безыгольные технологии включают: аквафорез, магнитофорез, сонофорез (фонофорез), безыгольные инъекции, ионофорез и электропорацию.

Ключевые слова:
мезотерапия,
неинвазивная
мезотерапия,
безыгольная
мезотерапия,
аквафорез,
магнитофорез,
сонофорез,
фонофорез,
ионофорез,
электропорация

Key words:
mesotherapy,
noninvasive
mesotherapy,
no-needle
mesotherapy,
aquapheresis,
magnetophoresis,
sonophoresis,
phonophoresis,
ion phoresis,
electroporation

Магнитофорез. Этот метод предполагает использование низкочастотного магнитного поля, которое служит внешней движущей силой для повышения диффузии диамагнитных молекул через кожу. Воздействие магнитного поля индуцирует структурные изменения рогового слоя, которые приводят к увеличению проницаемости кожи [17]. В ходе лабораторных исследований *in vitro* изучали влияние магнитофореза на доставку лекарственных средств. S. Мерфи (1999) показал магнитоиндуцированное повышение скорости потока бензойной кислоты. Были опубликованы данные о влиянии магнита на повышение трансдермального проникающего потока сульфата тербутина из прикрепленных к коже пластырей [23]. Однако эта методика может применяться только для диамагнитных молекул, что объясняет потерю интереса к магнитофорезу [4].

Сонофорез (или фонофорез). Этот метод основан на использовании энергии низкочастотного ультразвука для повышения трансдермальной доставки местно применяемых препаратов [18]. Реализация этого механизма изучается уже более 50 лет [19]. В результате применения ультразвука возникает тепловой или нетепловой эффект. Воздействие ультразвука на кожу может привести к значительному локальному нагреву, вследствие которого ускоряются диффузия и поглощение препарата, увеличивается его растворимость. Кроме того, ультразвук способствует усилению местного кровотока. Однако, по мнению ряда исследователей [22], самое важное следствие ультразвука – кавитация, которая приводит к росту и колебанию газообразных полостей (пузырьков воздуха). Коллапс пузырьков воздуха приводит к генерации высоких ударных давлений, которые способны разрушать роговой слой (рис. 2).

Такие параметры ультразвука, как интенсивность и частота, влияют на чрескожное поглощение, следовательно, и на продолжительность лечения. При этом параметр частоты, как известно, крайне важен [25]. Частоты в низком диапазоне (<100 кГц), как полагают, имеют более существенное влияние на трансдермальную доставку макромолекул лекарств с молекулярной массой до 48 кДа [17]. Но сонофорез должен преодолеть подобные препятствия. Таким образом, чтобы добиться хороших результатов, необходимо объединить кавитацию и ультразвук с другими физическими и химическими факторами, например с энхансерами, ионофорезом и электропорацией [31].

Безыгольная инъекция. Метод предусматривает трансдермальную доставку лекарствен-

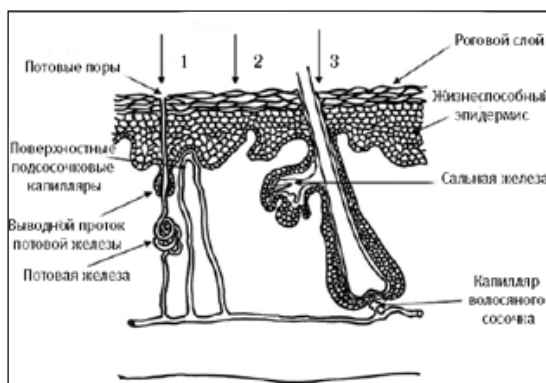


Рис. 1. Пути проникновения через кожу:
1 – через потовые протоки; 2 – непосредственно через роговой слой; 3 – через волосяные фолликулы [17]

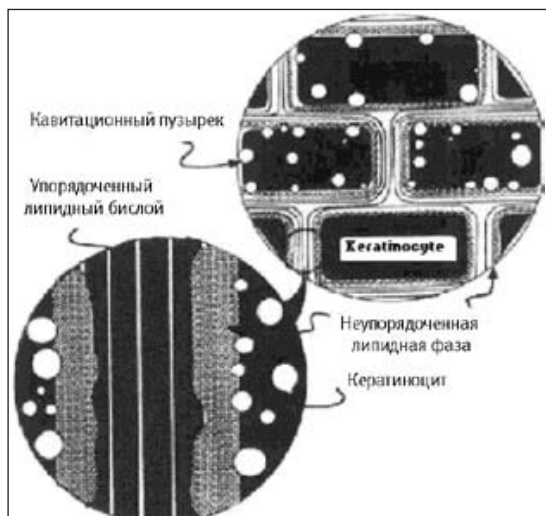


Рис. 2. Механизм воздействия кавитации на кератиноциты. Кавитация возникает преимущественно на границе кератиноцитов и липидного бислоя [7]

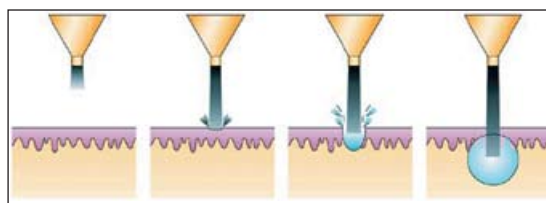


Рис. 3. Схема процесса инъекции струи

ных веществ сверхзвуковыми скоростями сквозь внешние слои кожи путем обжига жидких или твердых частиц с помощью подходящего источника энергии. Доставка осуществляется за счет высокой скорости и высокого давления [17]. Безыгольные инъекции изучались с 1930 г. [20]. За эти годы были перепробованы различные жидкие и порошковые системы (рис. 3). По данным V. Матура и соавт. [17], порошковые системы использовались для доставки тестостерона, лидокаина гидрохлорида, а также макромолекул кальцитонина и инсулина. Жидкость из резервуара попадает в поршень под давлением и выстреливает струей с высокой скоростью (>100 мс⁻¹). Струя инициирует образование отверстия в коже практически сферической формы [20]. На рис. 3 показан процесс инъекции. Недостатки безыгольных инъекций заключаются в высокой стоимости лекарственной формы и невозможности программировать

Рис. 4. Схема ионофореза. Устройство состоит из источника питания, соединенного с положительно заряженным (анод) и отрицательно заряженным (катод) электродами [22]

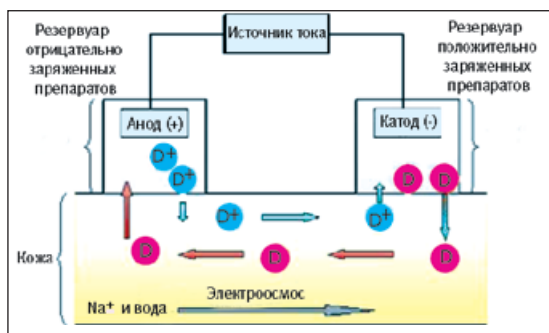


Рис. 5. Схема электропорации [32]

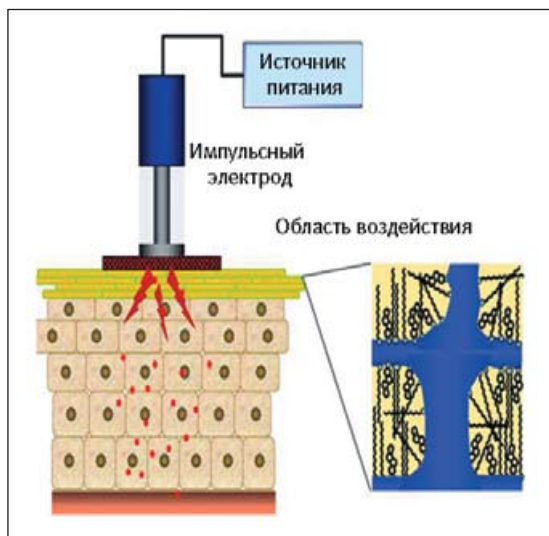


Рис. 6. Схема структуры переходных конформаций мембраны вследствие электропорации: после воздействия сильного электрического поля происходит перестройка клеточной мембраны с порообразованием [10]

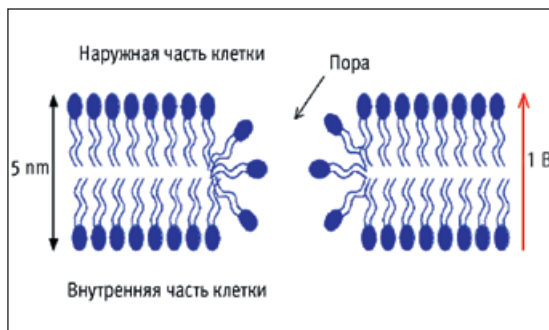
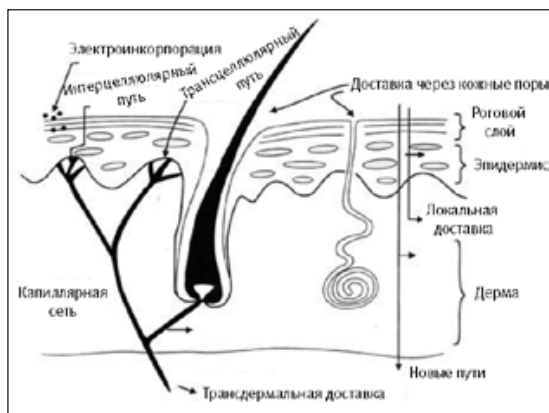


Рис. 7. Схема путей трансдермальной доставки, в том числе и с помощью электрической доставки ионофореза и электропорации



или контролировать доставку лекарств с учетом внутренних особенностей проницаемости кожи. Кроме того, отдаленные эффекты высокоскоростной «бомбардировки» кожи лекар-

ственными частицами не изучены [4]. При этом препараты подвергаются воздействию высоких напряжений во время инъекции, что может негативно повлиять на структурную целостность больших молекул, таких как белки, вакцины и ДНК [20].

Ионофорез. Этот метод имеет вековую историю. Со временем ионофорез стал одним из наиболее популярных и востребованных методов на эстетическом рынке. Усиление трансэпидермальной доставки лекарственного средства осуществляется за счет применения электрического тока малой силы и низкого напряжения (гальванического тока примерно $0,5 \text{ мА} \cdot \text{см}^{-2}$) [22]. Устройство для ионофореза состоит из источника питания с положительным (анодом) и отрицательным (катодом) электродами (рис. 4). Доставка положительно заряженного вещества (D^+) может быть достигнута путем его растворения вблизи электрода подобной полярности (анод). При применении постоянного тока лекарственное вещество отталкивается от анода и перемещается к противоположно заряженному электроду (катоду) [2]. Аналогичным образом происходит доставка отрицательно заряженных лекарственных средств – анионов (D^- отталкиваются от катода к аноду) [22].

На систему ионофорезной доставки препарата в кожу влияют тип электрода, сила тока, pH системы, конкурентоспособность иона и способ проникновения. Ограничения на применение ионофореза включают в себя нормативные требования к силе тока, который можно использовать, воздействуя на организм человека (в настоящее время установлена сила тока $0,5 \text{ мА/см}^2$), и риск необратимых повреждений барьерных свойств кожи [17]. Кроме того, с помощью ионофореза не удалось существенно улучшить трансдермальную доставку макромолекул $>7000 \text{ Da}$ [13]. Следовательно, ионофорез целесообразно использовать для улучшения трансдермальной доставки широкого спектра сравнительно небольших молекул (например, апоморфина, *rotigotine* и т.д.) [17].

Электропорация. Наряду с ионофорезом электропорация является наиболее популярной технологией на эстетическом рынке. Электропорация (электропермеабилитация) – технология воздействия на кожу, предполагающая применение высоковольтных импульсов. Чаще всего используется высокое напряжение ($\geq 100 \text{ В}$) с короткой продолжительностью воздействия (миллисекунды) [1]. Схема электропорации приводится на рис. 5. С помощью этой технологии успешно удается повышать проницаемость кожи для про-

никновения молекул различной липофильности и размеров (например, небольшие молекулы, белки, пептиды и олигонуклеотиды), в том числе и для биофармацевтических препаратов с молекулярным весом >7 кДа (в настоящее время это предел для ионофореза [6, 17].

Процесс электропорации. При применении интенсивного трансмембранного электрического поля, превышающего прочность клеточных мембран, возрастает специфическая проводимость мембран [35]. Увеличение проницаемости кожи вызвано генерированием электропорацией переходных конформаций мембраны, что обусловлено относительно слабой природой гидрофобно/гидрофильных взаимодействий фосфолипидного бислоя и его способностью самостоятельно восстанавливаться (рис. 6) [29]. Переходный период проходит в 3 этапа. При воздействии электрического поля в клеточной мембране появляются водные дефекты. Если эти дефекты достаточно стабильны, они приводят к созданию водного депо или гидрофобным порам в мембране. В конечном счете фосфолипиды перестраиваются с образованием более стабильной и гидрофильной структуры [16].

Научная основа для электропорации. Электропермеабиллизацию как метод повышения диффузии через биологические барьеры пытались использовать 100 лет назад [11]. Развитие этого метода частично основано на открытии Вильгельма Оствальда, Нобелевского лауреата по химии (1909 г.). В 1890 г. профессор Вильгельм Оствальд предположил, что электрические импульсы, открытые в живой ткани, могут являться следствием движения ионов через клеточные мембраны и обратно. Электрохимические идеи Оствальда достаточно быстро получили признание.

Первоначально технология электропорации была разработана для введения в клетки молекул ДНК [27]. На основе теоретических и экспериментальных исследований двухслойной мембраны в конце 1960-х и в 1970-е годы проводились подобные опыты. С 1980-х годов в научной литературе появилось много сообщений об использовании электропорации для генной терапии, вакцинации, увеличения поглощения в опухолях химиотерапевтического агента и преобразования ДНК [9].

Сравнительное изучение электропорации и ионофореза. Электропорация обуславливает обратимую проницаемость липидного бислоя, создавая водный путь для применения электрического импульса [1]. В отличие от электропорации ионофорез в первую очередь осуществляет транспорт препарата по уже имеющемуся пути [5], например через потовые железы и волосяные фолликулы [1]. В то время как при

Infusion™

Мезотерапия без иглы
на аппарате INFUSION™ (Viora, Израиль)



Реклама

Уникальность метода:

комфортно и безболезненно

отсутствие игл

нет следов от уколов

мгновенный видимый результат

возможность введения низко- и высокомолекулярных веществ

90% препарата достигает цели

частота воздействия
– 3000 МГц

В комплект входят 180 ампул для лица и тела:

- восстановление
- лифтинг
- глубокое увлажнение
- лечение стрий
- тонизация кожи
- профилактика целлюлита



Электропорация – метод трансдермальной доставки продукта в клетку

электропорации путь доставки препарата является внутриклеточным, в ионофорезе — межклеточным, между существующим путем и клетками эпидермиса [21]. Поэтому при одинаковых усилиях эффект доставки препарата (скорость проникновения и скорость поглощения) методом электропорации значительно выше, чем при ионофорезе [6].

Поскольку механизм доставки лекарственного вещества при этих электрических манипуляциях различен, понятны и различия в ограничении по молекулярному весу доставляемых препаратов. В то время как метод электропорации способен транспортировать молекулы с большим молекулярным весом, возможности ионофореза ограничены молекулярным весом вещества до 7 кДа.

Кроме того, механизм доставки препарата методом ионофореза реализуется только для веществ, способных образовывать заряженные молекулы. А механизм доставки методом электропорации предусматривает способность препарата растворяться в воде, а также этот метод возможно использовать для всех полярных, не имеющих заряда лекарственных средств.

Существует определенная путаница в терминологии. Например, когда речь идет об использовании термина «электропорация» применительно к воздействию гальваническим током (электрофорез). Эта очень типичная и распространенная ошибка. Термины «электропорация», «электротранспорт» или «электропермиабилитация» можно употреблять, когда речь идет о применении электрического тока любого типа.

Ошибки в терминологии часто происходят при описании пор (аквапорины), которые создаются путем электропорации. Это типичная ошибка является следствием того, что поры, созданные методом электропорации, описываются как водные пути. После воздействия методом электропорации мембраны приобретают высокий уровень заряда, и вода нагнетается в липидную среду. Как только водный канал сформировался, вода становится поляризованной, в результате чего стабилизируется порообразование [26, 27]. Но эти водные каналы являются временными структурами в мембране и не имеют ничего общего с клеточными водными каналами — аквапоринами. Аквапорины — это большое семейство трансмембранных белков, участвующих в трансэпителиальном и трансцеллюлярном движении воды. Аквапорины делятся на 2 группы: первые — отвечают только за транспорт воды, а вторые участвуют также в транспорте глицерина и других малых молекул, в частности молочной кислоты [14].

Кроме того, аквапорины активируются витаминами, стероидами и другими химическими веществами, но нейтральны к влиянию электрических импульсов (например ионных каналов). Поэтому эти белки (даже в совокупности) не могут быть вовлечены в поставку молекул лекарственных средств.

Другая распространенная ошибка заключается в том, что якобы все устройства на основе технологии электропорации одинаково эффективны. Хотя все эти приборы применяют высокое напряжение, оно различается по форме волны, скорости и силе тока [1]. За последние 3 десятилетия оборудование для электропорации существенно усовершенствовано: появилась возможность независимого контроля амплитуды и длительности, оптимизируются также способы доставки молекул. Постоянно ведутся научные исследования по разработке методов доставки лекарств с помощью различных технических средств [9].

Поиск идеального энхансера для доставки лекарств в кожу был в течение нескольких десятилетий в центре научного внимания. Однако, несмотря на появление на рынке мощных энхансеров, в большинстве случаев их воздействие было сопряжено с повышенной токсичностью, что значительно ограничивало их практическое применение. Результаты последних биофизических исследований позволили продвинуться вперед в понимании природы барьера рогового слоя, а также в изучении способности химических веществ влиять на структуру рогового слоя. Знание механизмов взаимодействия энхансеров с роговым слоем поможет в разработке аппаратов с оптимальными характеристиками и минимальной токсичностью [17].

Для пациентов, которые боятся уколов или не готовы рисковать, помня о возможных осложнениях, а также тех, кто не имеет возможности или желания тратить время на реабилитацию после инвазивной мезотерапии, техника неинвазивной трансдермальной доставки препарата обладает выраженными преимуществами перед инъекцией или внутривенным введением препарата. Важны неинвазивный характер процедуры, ее удобство, отсутствие травм и побочных эффектов [15]. Несмотря на необходимость более высоких доз препарата и большого количества процедур, большинство пациентов предпочитают неинвазивную процедуру инъекционной при условии достижения благоприятных результатов. Однако многие врачи сочетают традиционные приемы мезотерапии с помощью инъекций с безыгольной технологией.

Наряду с ионофорезом электропорация является наиболее популярной технологией на эстетическом рынке

Так, например, дерматологи часто вводят с помощью инъекций гиалуроновую кислоту в носогубные складки, а затем используют неинвазивные устройства для введения гиалуроновой кислоты, витамина С и других веществ для общей терапии кожи лица.

Эффективность доставки активных веществ в ткани на значительную глубину зависит от концентрации и количества поставляе-

мого вещества. Приемы доставки и проникновения вещества должны быть быстрыми. Рассматриваемая технология доставки активного вещества должна не уступать по эффективности инъекциям с помощью шприца. Понимание технологических различий и особенностей методов может оказать существенное влияние на выбор специалистом соответствующего оборудования для успешного решения проблемы пациента.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bangaa A.K., Boseb S., Ghoshc T.K. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts // *Int. J. of Pharm.* – 1999; 179: 1–19.
2. Barry B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2001; 14: 101–114.
3. Bronaugh R.L., Maibach H.I. (Eds.). *Percutaneous Absorption, Mechanisms–Methodology–Drug Delivery.* – Marcel Dekker, New York, 1989.
4. Brown M.B., Traynor M.J., Martin G.P. et al. Transdermal drug delivery systems: skin perturbation devices // *In Methods in Molecular Biology.* – 2008. – Vol. 437; Springer (Humana Press): 119–139.
5. Cullander C. What are the pathways of iontophoretic current flow through mammalian skin? // *Adv. Drug Deliv.* – 1992; 9: 119–135.
6. Denet A.R., Vanbever R., Preat V. Skin electroporation for topical and transdermal delivery // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004; 56: 659–674.
7. Escobar-Chavez J.J., Bonilla-Martinez D., Villegas-Gonzalez M.A. et al. The use of sonophoresis in the administration of drugs throughout the skin // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2009; 12: 88–115.
8. Flynn G.L. Mechanism of percutaneous absorption from physicochemical evidence. In: Bronaugh R.L., Maibach, H.I. (Eds.), *Percutaneous Absorption, Mechanisms–Methodology–Drug Delivery.* – Marcel Dekker, New York, 1989: 27–51.
9. Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research // *Acta Physiol Scand.* – 2003; 177: 437–447.
10. Giardino R., Fini M., Bonazzi V. et al. Electrochemotherapy a novel approach to the treatment of metastatic nodules on the skin and subcutaneous tissues // *Biomed Pharmacother.* – 2006; 60: 458–462.
11. Helmstodter A. The history of electrically assisted transdermal drug delivery (iontophoresis) // *Pharmazie.* – 2001; 56: 583–587.
12. Herreros F.O., Moraes A.M., Velho P.E. Mesotherapy: a bibliographical review // *An Bras Dermatol.* – 2011; 86: 96–101.
13. Kanikkannan N. Iontophoresis based transdermal delivery systems // *Biodrugs.* – 2002; 16: 339–347.
14. King L.S., Agree P. Pathophysiology of the aquaporin water channels // *Ann Rev Physiol.* – 1996; 58: 619–648.
15. Kronemyer B. Study Confirms Electroporation Advantage 500 Times More Effective vs. Iontophoresis // *Aesthetic Buyers Guide* September/October. – 2007. (www.milnews.com)
16. Le Gac S., van den Berg A. Single cell electroporation using microfluidic devices // *Methods Mol Biol.* – 2012; 853: 65–82.
17. Mathur V., Satrawala Y., Rajput M.S. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system // *Asian J Pharm.* – 2010; 4: 173–183.
18. Mitragotri S., Kost J. Low-frequency sonophoresis: a review // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2004; 56: 589–601.
19. Mitragotri S. Healing sound: the use of ultrasound in drug delivery and other therapeutic applications // *Nat Rev Drug Discov.* – 2005; 4: 255–260.
20. Mitragotri S. Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors // *Nat Rev Drug Discov.* – 2006; 5: 543–548.
21. Monteiro-Riviere N.A., Inman A.O., Riviere J.E. Identification of the pathway of iontophoretic drug delivery: light and ultrastructural studies using mercuric chloride in pigs // *Pharm. Res.* – 1994; 11: 251–256.
22. Morrow D.I.J., McCarron P.A., Woolfson A.D. et al. Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery // *Open Drug Deliv J.* – 2007; 1: 36–59.
23. Murthy S.N., Hiremath R.R. Physical and chemical permeation enhancers in transdermal delivery of terbutaline sulphate // *AAPS PharmSciTech.* – 2001; 2: 1–5.
24. Murthy S.N. Magnetophoresis: an approach to enhance transdermal drug diffusion // *Pharmazie.* – 1999; 54: 377–379.
25. Naik A., Kalia Y.N., Guy R.H. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function // *Research focuses.* – 2000; 3: 318–326.
26. Neumann E., Schaefer-Ridder M., Wang Y. et al. Gene transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric fields // *EMBO J.* – 1982; 7: 841–845.
27. Neumann E., Sowers A., Jordan C. *Electroporation and Electrofusion in Cell Biology* // Plenum Press; New York, 1989.
28. Pistor M. What is mesotherapy? // *Chir Dent Fr.* – 1976; 46: 59–60.
29. Purves W.K., Sadava D., Orians G.H. et al. *Life: The Science of Biology*– 6th ed // Sinauer Associates. – 2001; 316–317.
30. Raghvendra K., Satyanand T., Pramod Y. et al. Mesotherapy a non-surgical cosmetic medicine treatment: a review // *Int J. Pharm. Sci. Rev and Res.* – 2010; 4: 45–47.
31. Rao R., Nanda S. Sonophoresis: recent advancements and future trends // *J Pharm Pharmacol.* – 2009; 61: 689–705.
32. Rolf D. Strategies for Skin Penetration Enhancement // *Skin care forum.* – 2004; 37.
33. Rotunda A.M., Kolodney M.S. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review // *Dermatol Surg.* – 2006; 32: 465–480.
34. Singh S., Singh J. Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review // *Med Res Rev.* – 1993; 13: 569–621.
35. Tsong T.Y. Electroporation of cell membranes // *Biophys J.* – 1991; 60: 297–306.
36. Weaver J.C., Vaughan T.E., Chizmadzhev Y.A. Theory of electrical creation of aqueous pathways across skin transport barriers // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1999; 35: 21–39.

S U M M A R Y

THE TRUTH AND MYTHS ABOUT NO-NEEDLE MESOTHERAPY: A SCIENTIFIC APPROACH

I. Belenkaya, A. Margulis, MD (Israel)

The paper reviews the data available in the literature on different mesotherapy options from the first steps of its use to our days. It considers the nature of no-needle mesotherapy, the history of its advent, advantages and disadvantages, and various techniques, as well as biological and physical prerequisites for its use with an emphasis on electroporation.