

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья
УДК: 547.995.15:616-089.843
doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-6-13

3.3.6. Фармакология, Клиническая фармакология
(медицинские науки)
3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ВНУТРИДЕРМАЛЬНЫХ
ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Кристина Шотаевна Арнаудова¹, Людмила Валентиновна Сароянц^{1,2}

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия

Аннотация. На протяжении последних двух десятилетий наблюдается рост популярности процедур с применением препаратов на основе гиалуроновой кислоты. Параллельно с этим растет количество препаратов с недостаточно очищенной гиалуроновой кислотой, что обусловлено удешевлением продукта, а это приводит к развитию нежелательных побочных реакций. Патогенез некоторых подобных реакций до конца не выяснен, что затрудняет их диагностику и лечение. Рассмотрены виды нежелательных побочных реакций, факторы, влияющие на их развитие, а также варианты их коррекции.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, нежелательные побочные реакции, дермальные наполнители, иммуногенность, осложнения

Для цитирования: Арнаудова К. Ш., Сароянц Л. В. Нежелательные побочные реакции при введении внутридермальных имплантатов на основе гиалуроновой кислоты // Астраханский медицинский журнал. 2024. Т. 19, № 2. С. 6–13. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-6-13.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**UNDESIRABLE SIDE EFFECTS DURING THE INTRODUCTION
OF INTRADERMAL IMPLANTS BASED ON HYALURONIC ACID**

Kristina Sh. Arnaudova¹, Lyudmila V. Saroyants^{1,2}

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan Tatishev State University, Astrakhan, Russia

Abstract. Over the past two decades, there has been an increase in the popularity of procedures using hyaluronic acid-based products. In parallel with this, the number of drugs with insufficiently purified hyaluronic acid is growing, in order to reduce the cost of the product, which leads to the development of unwanted adverse reactions (ADRs). The pathogenesis of some reactions is not fully understood, which makes their diagnosis and treatment difficult. The article discusses the types of NPD, factors influencing their development, as well as options for their correction.

Keywords: hyaluronic acid, unwanted side reactions, dermal fillers, immunogenicity, complications

For citation: Arnaudova K. Sh., Saroyants L. V. Undesirable side reactions when introducing intradermal implants based on hyaluronic acid. Astrakhan Medical Journal. 2024; 19 (2): 6–13. doi: 10.17021/1992-6499-2024-2-6-13. (In Russ.).

Введение. Гиалуроновая кислота (ГК), или гиалуронан, представляет собой полисахарид, принадлежащий к гликозаминогликанам, и состоит из дисахаридных звеньев из N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. ГК была впервые обнаружена в стекловидном теле глаза человека в 1934 г., а в 1964 г. синтезирована *in vitro* [1].

ГК является компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ), соединительной, эпителиальной и нервной тканей и имеет широкий диапазон молекулярной массы от $2 \cdot 10^5$ до 10^7 Да [2]. Молекулярная масса и способ ее синтеза или деградации определяют биологические эффекты ГК [3]. Химическая структура ГК существует в двух состояниях: высокомолекулярная ГК (HMW-НА), молекулы которой большие в размерах и не проникают вглубь кожи, способствуя регенерации верхнего ее слоя, и низкомолекулярная (LMW-НА), действующая в более глубоких слоях [4]. HMW-НА обеспечивает гидратацию тканей, способствует осмотическому балансу и

стабилизирует структуру ВКМ. С одной стороны, ГК взаимодействует с различными белками, связывающими рецепторы, и ее молекулярная масса может влиять на сродство к рецепторам или ее поглощение клетками, что приводит к противоположным эффектам. Например, НМВ-НА ингибирует рост клеток (ангиогенетическая активность) и защищает суставной хрящ благодаря своим амортизирующим свойствам. С другой стороны, высокая масса ГК снижает способность связывания с рецепторами, образуя плотную оболочку вокруг клетки. LMW-НА также обладает ангиогенетической активностью, но может вызывать прогрессирование опухоли и проявлять провоспалительную активность [5].

Среди множества биологических эффектов ГК участвует при дифференцировке клеток, эмбриологическом развитии, воспалении, заживлении ран [5]. ГК и ее производные широко применяются в медицине (артрология, онкология, пульмонология, стоматология, офтальмология, отоларингология, урология, травматология и т. д.), фармацевтике (например, системы доставки лекарств), питании (нутрицевтики, нутрикосмецевтики) и косметологии [1].

ГК играет важную роль при старении кожи. В процессе жизненного цикла клетки теряют способность вырабатывать кислоту, при этом кожа теряет влагу, истончается и рыхлеет, что приводит к образованию возрастных изменений. Гиалуронан обладает уникальной способностью связывать и удерживать молекулы воды [6]. Так, в организме человека весом 70 кг содержится 15 г гиалуроновой кислоты, из которых ежедневно заменяется 5 г. ГК естественно и постоянно обновляется из-за ее быстрой деградации, но ее обновление имеет тенденцию к замедлению с возрастом и под внешними воздействиями. Следовательно, при поддержании оптимального уровня кислоты можно предотвратить признаки старения [7].

На протяжении последних двух десятилетий наблюдается рост популярности процедур с применением препаратов на основе ГК. По данным Международного общества эстетической пластической хирургии (ISAPS), в 2022 г. с использованием ГК было выполнено более 4,3 млн внутридермальных имплантаций, что на 15,7 % больше по сравнению с 2021 г. [8]. Параллельно с этим растет количество препаратов с недостаточно очищенной ГК, не одобренной FDA (Food and Drug Administration) или EMA (European Medicines Agency). Это обусловлено стремлением к удешевлению продукта, что приводит к развитию побочных реакций вследствие реализации иммуногенных свойств наполнителей с ГК.

Согласно исследованию, проведенному в Бельгии, большинство из 14 протестированных препаратов различных производителей содержали некачественную ГК [9], которая может провоцировать реакции гиперчувствительности, проявляющиеся эритематозными элементами с инфильтрацией и отеком окружающих тканей. Подобные побочные эффекты наблюдались у 1 из 1 400 пациентов [10], причинами которых, как правило, являются сочетания высоко- и низкомолекулярной ГК [11].

В других исследованиях отмечено появление воспалительных узелков, сохраняющихся в течение длительного периода у 0,8 % пациентов [12]. Таким образом, патогенез некоторых реакций до конца не выяснен и, следовательно, их диагностика и лечение затруднены.

Целью представленного обзора явилась оценка нежелательных реакций, связанных с иммуногенностью ГК, при введении дермальных наполнителей на основе ГК.

Факторы, влияющие на развитие нежелательных побочных реакций (НПР). ГК не является органоспецифичной или видоспецифичной, поэтому можно предположить, что она не вызывает аллергических реакций [13]. Однако необходимо помнить, что в инъекционный препарат ГК включены различные добавочные компоненты, что может вызывать НПР.

В настоящее время препараты ГК производятся путем бактериальной ферментации из определенных штаммов *Streptococci spp.* (*Streptococcus equi* или *Streptococcus zooepidemicus*), что снижает риск иммуногенности по сравнению с ранее использовавшимися препаратами животного происхождения, но не устраняет загрязнение ГК молекулами белков, бактериальной нуклеиновой кислотой, стабилизаторами, выступающими в качестве антигенов и стимулирующими иммунный ответ хозяина в виде гиперчувствительности к продуктам ГК [14]. По литературным данным, частота таких НПР составляет 0,15–0,42 % [15].

Известно, что макромолекула ГК в растворе представляет собой левоориентированную двойную спираль [16], между цепями которой образуются водородные связи, с одной стороны, уравнивающие макромолекулу в растворах, с другой стороны, придающие полимерной системе жесткость, что в итоге определяет ее свойства. При этом водородные связи могут располагаться как внутри одной макромолекулы, так и между соседними молекулами. Молекулы воды могут быть мостиком между двумя связанными функциональными группами [17]. В итоге такая первичная структура и водородные связи помогают формировать вторичные и третичные структуры и, соответственно, менять свойства препарата. Однако, несмотря на наличие таких связей, наряду с гиалуронидазами, естественными тканевыми ферментами и активными формами кислорода, ГК в тканях человека неустойчива и быстро биодegradирует, период полувыведения ГК составляет 24–48 ч [18].

Для продления стабильности ГК и получения более крупных молекул с длительным временем нахождения в тканях (до нескольких месяцев) и с аналогичными свойствами биосовместимости и вязкости разработано сшивание цепей [19]. Сшивание предполагает сочетание более высокой доли низкомолекулярной ГК и меньшей доли высокомолекулярной ГК с образованием ковалентных связей, преимущественно карбоксильных (–COOH) и/или гидроксильных (–OH). Сшиванию могут способствовать некоторые соединения, например: бутандиоловый диглицидиловый эфир (BDDE), дивинилсульфонил и диэпоксиоктан [20]. Такие модификации

изменяют естественную конформацию молекул ГК и могут влиять на ее иммуногенность [21], как и вещества для повышения гидрофильных свойства ГК (декстран или маннит).

Следующим фактором, играющим роль в иммуногенности ГК, может явиться ее размер, который влияет на провоспалительные или противовоспалительные свойства, ингибирование миграции клеток, активацию или торможение деления и дифференцировки клеток [22]. LMW-НА считается провоспалительной молекулой, она в изобилии присутствует в местах активного тканевого катаболизма и способствует воспалению посредством воздействия на передачу сигналов Toll-подобных рецепторов (TLR2, TLR4). LMW-НА провоцирует активацию и созревание дендритных клеток (ДК), стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α и TGF- β , различными типами клеток, регулирует экспрессию хемокинов и миграцию клеток [23]. Кроме того, LMW-НА может действовать как молекулярный паттерн, связанный с опасностью (DAMP), который распознает рецептор CD44, присутствующий на поверхности всех клеток человека, тем самым запуская механизмы врожденного иммунитета [24]. Повышенная продукция LMW-НА приводит к гиперстимуляции CD44 и высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов. Подобный механизм наблюдается при астме, хронической обструктивной болезни легких и тяжелой пневмонии [25]. После регресса воспаления и удаления остатков поврежденных клеток макрофагами молекулы LMW-НА удаляются посредством CD44-зависимого эндоцитоза. В свою очередь, хронические воспаления связаны с повышенным количеством LMW-НА, поэтому их можно рассматривать как естественный биосенсор состояния целостности тканей [22].

Наоборот, высокомолекулярная ГК преобладает в неповрежденных тканях и обладает противовоспалительным действием. Было показано, что HMW-НА ингибирует выработку провоспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α , металлопротеиназ), снижает экспрессию TLR и регулирует ангиогенез [22]. HMW-НА также влияет на функцию макрофагов, ответственных за регуляцию местного воспалительного ответа, стимулируя их противовоспалительную активность [26]. Это функциональное различие между ГК разного размера вызывает споры, поскольку во многих исследованиях сообщалось о противоположных результатах в отношении того, какой тип ГК может вызывать клеточные изменения. В то время как молекулы ГК всех размеров имеют одинаковую повторяющуюся дисахаридную структуру, только LMW-НА может передавать сигналы через TLR2 или TLR4 [27]. Следовательно, только продукты катаболизма ГК, свидетельствующие об активном воспалении, способствуют передаче сигналов TLR. Хотя во многих сообщениях предполагается противоаллергический эффект экзогенной ГК, следует отметить, что LMW-НА обладает большей иммуногенностью [28]. Так, использование гиалуронидаз, которые вызывают деградацию HMW-НА и способствуют образованию LMW-НА, может привести к отсроченным реакциям. Экзогенные ГК, используемые во многих исследованиях, неоднородны по размеру, что затрудняет вывод о том, насколько размер определяет функцию ГК. Эти расхождения также могут быть связаны с различиями в экспериментальных условиях, чистотой ГК [29] и возможной корреляцией ответов на ГК в зависимости от типа клеток.

Другим фактором, отвечающим за иммуногенность ГК, является наличие в препарате компонентов бактериальной биопленки, которые переносятся в ткани в момент инъекции ГК. Как правило, это непатогенные виды, колонизирующие кожу или слизистые оболочки (например, *Cutibacterium acnes*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*), что было подтверждено с помощью полимеразной цепной реакции [30]. Некоторые факторы, такие как бактериальные инфекции бактериальными штаммами, сходными с компонентами биопленки, могут активировать спящие микроорганизмы посредством механизма мимикрии. Активация может быть вызвана травмой, обусловленной процедурой заполнения кожи. ГК может также стимулировать воспалительную реакцию через механизм суперантигенов. Для такой реакции не требуется первичная фаза воспаления. Суперантигены запускают клональную активацию 40 % Т-клеток и, возможно, НК-клеток [3].

Виды НПР при введении препаратов ГК. Для оценки НПР и осложнений от применения препаратов ГК осуществлены попытки использовать различные критерии: качество продукта, неправильная техника проведения процедуры, временной интервал, индивидуальная иммунная чувствительность пациента [13]. Но в совокупности все эти реакции проявлялись как реакции гиперчувствительности замедленного и немедленного типов.

Немедленные реакции проявлялись через несколько минут после введения препаратов ГК, что было обусловлено механизмом повреждения мастоцитов, сопровождающегося высвобождением провоспалительных медиаторов. Для их купирования бывает достаточно курса антигистаминного лечения [5]. НПР немедленного типа может быть обусловлена и гиперчувствительностью рецептора CD44 на поверхности мастоцитов к остаточной контаминации белками бактерий, синтезирующих ГК, распознаваемыми как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) [6]. Для снижения риска развития этих реакций рекомендуется избегать введения больших объемов филлеров и препаратов с большим количеством гигроскопичных добавок (маннитол, декстран) и с высокой степенью очистки ГК [7].

Кроме того, отмечались и ранние НПР, которые развивались через 3–5 дней и проявлялись в виде эритематозно-отечной или крапивничной экзантемы и могли сопровождаться системными проявлениями (лихорадка, головная боль, боль в горле, кашель и утомляемость). При этом в большинстве случаев всем пациентам до этого неоднократно вводили ГК (от 2 до 6 раз), что, видимо, было связано с образованием клеток-памяти, а последующее введение препарата быстро запускало ответ CD4+ клеток и макрофагов [3]. В этом случае терапия включала в себя глюкокортикостероиды и гиалуронидазу [3].

Наибольшую сложность в диагностике и лечении представляют отсроченные НПР, которые развиваются как минимум через 2–4 недели или позже после инъекции ГК [31]. Поражения чаще встречались у людей, которым ранее вводили большой объем ГК [15]. Клинически НПР проявлялись в виде повторяющихся эпизодов

локализованного твердого отека с эритемой и болезненностью или в виде подкожных узелков в месте инъекции ГК [32]. Кроме того, для них были часто характерны сопутствующие отеки особенно по утрам, которые незначительно уменьшались в течение дня [31]. У некоторых пациентов (~40 %) развивались сопутствующие системные гриппоподобные проявления. Эти НПП могут быть связаны с загрязнением ДНК, белками, бактериальными эндотоксинами, даже в гораздо меньших концентрациях, чем ГК [33]. В то же время начало реакции чаще всего провоцируется другим инфекционным процессом (синусит, инфекция мочевыводящих путей, респираторная инфекция, зубная инфекция), травмой лица и стоматологическими процедурами [34]. В данном случае НПП, которые инициированы в результате инфекции или травмы, вероятно, проявляются через механизм стимуляции рецепторов CD44 или TLR4 на поверхности макрофагов и дендритных клеток, которые доставляют стимулирующие сигналы Т-клеткам [34]. Отсроченные НПП могут развиваться в период от 3 до 5 месяцев после инъекции филлера HMW-НА (с противовоспалительными свойствами), который затем распадается и превращается в LMW-НА с провоспалительными свойствами. И в то же время LMW-НА может также действовать как адъювант, то есть вещество, усиливающее иммунный ответ при одновременном введении его с иммуногеном, тем самым являясь триггером развития перекрестной аутоиммунной реакции на компоненты собственных продуктов соединительной ткани и особенно на ГК [35]. Все это может приводить к асептическому воспалению, результатом которого является регенерация и модификация компонентов соединительной ткани. Так, было показано, что в 38 % случаев косметические филлеры являются триггерами развития системных реакций у пациентов с системной красной волчанкой, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Повышенный уровень антител к ГК коррелировал с агрессивностью заболевания [36]. При введении ГК и ГК с акриловым гидрогелем отмечались проявления иммуномодулированных расстройств с кумуляцией эффекта и значительным усилением как системных, так и местных реакций, проявляющихся образованием подкожных фиброзных узелков [36]. Сегодня многие исследователи считают, что ГК способна выступать в роли адъюванта, провоцируя развитие аутоиммунного воспалительного синдрома [36, 37].

Кроме того, благодаря внедрению молекулярно-генетических технологий выявлена индивидуальная предрасположенность к появлению поздних иммуопосредованных побочных реакций, связанных с внутридермальными имплантатами, у пациентов, несущих гаплотипы HLA-B*08 и DR1*03. Такое сочетание подтипов HLA связано с почти четырехкратным увеличением вероятности развития побочных реакций (OR 3,79) [38].

В настоящее время не существует единого мнения по лечению НПП при гиперчувствительности к ГК. Осложнения рекомендуется лечить антибиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами и системными кортикостероидами. Антигистаминные препараты неэффективны при этих реакциях из-за другого патогенетического механизма [39]. Одним из наиболее благоприятных вариантов для удаления аллергена является применение гиалуронидазы [40].

В 2020 г. при сотрудничестве специалистов из 10 стран, применявших ГК, был разработан терапевтический алгоритм НПП [31]. Было предложено: в лечение первой линии следует включать применение антибиотиков, а при отсутствии улучшения в течение 2–3 недель добавлять гиалуронидазу.

При резистентных процессах рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидов в течение 1–3 недель с постепенным снижением. При отсутствии эффективности проводимой терапии предлагается выполнить биопсию и собрать мазки для посева. Последующие процедуры включали в себя иммуносупрессию, лазерную терапию или хирургическую резекцию узла [31].

Причины развития НПП, особенно в виде тяжелых воспалительных гранулематозных процессов, до конца не установлены. Все имплантаты, в том числе дермальные имплантаты на основе ГК, как любое инородное тело, вызывают приток нейтрофилов и мононуклеаров с дальнейшим их фагоцитозом, активацией фибробластов с последующим отложением коллагена. В случае ГК процесс сшивания молекул увеличивает их размер, что делает невозможным фагоцитоз и стимулирует хронический клеточный ответ [41]. До конца неизвестно, почему такая реакция возникает лишь у части пациентов (от 0,01 до 1,0 %) и обычно развивается через 6–24 месяцев во всех местах введения одновременно. Клинические проявления характеризуются твердыми эритематозными папулами или узлами, которые развиваются вследствие фиброза [38].

Еще одним проявлением НПП на ГК является развитие синдрома Шенфельда (аутоиммунный / аутовоспалительный синдром, индуцированный адъювантами (ASIA), то есть веществами, усиливающими антигенспецифический иммунный ответ [40]. Ими могут быть вспомогательные вещества (например, гидроксид алюминия в вакцинах), инородные тела (например, силикон, гиалуроновая кислота, метакрилат, парафин, металлические имплантаты), микроорганизмы (ВЭБ) или токсичные вещества (например, ртуть, сырая нефть). Однако возникновение ASIA обусловлено генетической предрасположенностью (полиморфизм HLA-DRB1) [40]. Патогенез связан с активацией адъювантом рецептора распознавания образов PAMP и DAMP врожденного иммунитета. В качестве адъюванта ГК усиливает антигенспецифический иммунный ответ, индуцирует высвобождение воспалительных цитокинов и взаимодействует с Toll-подобными рецепторами. Реакция приводит к стимуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа (активация поликлональных В-клеток, влияние на клеточный иммунитет) и может спровоцировать симптомы аутоиммунизации или аутоиммунного заболевания [42].

Таким образом, ГК, являясь основным компонентом внеклеточного матрикса, играет ключевую роль в регуляции воспаления. ГК усиливает синтез протеогликанов, снижает выработку и активность провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ и изменяет поведение иммунных клеток [44]. Воспаление связано

с накоплением и оборотом полимеров ГК многими типами клеток. Повышенное накопление ГК было продемонстрировано в тканях суставов пациентов с ревматоидным артритом, при различных заболеваниях как у людей, так и на экспериментальных моделях животных [42].

Заключение. Возникновение нежелательных побочных реакций на гиалуроновую кислоту указывает на то, что ее нельзя рассматривать как нейтральную или неаллергенную. Изменения химической структуры гиалуроновой кислоты, различных добавок и индивидуальная предрасположенность могут быть причиной развития нежелательных побочных реакций, приводящих к серьезным последствиям для здоровья. Поэтому для минимизации риска следует использовать оригинальные продукты, одобренные FDA или EMA, процедуры должны выполняться только врачами, прошедшими соответствующую подготовку, а все нежелательные побочные реакции должны фиксироваться и сообщения о них должны направляться в Росздравнадзор через автоматизированную информационную систему.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список литературы

1. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications // *Pathologie Biologie*. 2015. Vol. 63. P. 32–34. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.019.
2. Witting M., Boreham A., Brodwolf R., Vávrová K., Alexiev U., Friess W., Hedtrich S. Interactions of hyaluronic acid with the skin and implications for the dermal delivery of biomacromolecules // *Molecular Pharmaceutics*. 2015. Vol. 12. P. 1391–1401. doi: 10.1021/mp500676e.
3. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronan acid in the third millennium // *Polymers*. 2018. Vol. 10. 701. doi: 10.3390/polym10070701.
4. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001. Vol. 45, no. 6. P. 930–933.
5. Girish K. S., Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview // *LifeSci*. 2007. Vol. 80. P. 1921–1943. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.037.
6. Mourelle M., Gonzalez J. Can a cosmetic have similar impact as dermal fillers // *Personal Care*. 2015. Vol. 11. P. 73–76.
7. Mondon P., Doridot E., Ringenbach C., Gracioso O. Hyaluronic acid: History and future potential // *Personal Care*. 2015. Vol. 6. P. 27–30.
8. Scott J. E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: A ¹³C NMR study // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999. Vol. 96. P. 4850–4855.
9. Vanhee C., Desmedt B., Baudewyns S. Characterization of suspected dermal fillers containing hyaluronic acid // *Analytical Methods*. 2017. Vol. 9, no. 28. P. 52–64.
10. Friedman P. M., Mafong E. A., Kauvar A. N. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation // *Dermatologic Surgery*. 2002. Vol. 286. P. 491–494.
11. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001. Vol. 45, no. 6. P. 930–933.
12. Trindade de Almeida A., Banegas R., Boggio R. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: latin American expert panel consensus recommendations // *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017. Vol. 9, no. 3. P. 204–213.
13. Bitterman-Deutsch O., Kogan L., Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report off ivecases and review of the literature // *Dermatology Reports*. 2015. Vol. 7, no. 1. 5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851.
14. Leonhardt J. M., Lawrence N., Narins R. S. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid // *Dermatology Surgery*. 2005. Vol. 31, no. 5. P. 577–579.
15. Artzi O., Loizides C., Verner I., Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel // *Dermatology Surgery*. 2016. Vol. 42, no. 1. P. 31–37.
16. Scott J. E., Cummings C., Brass A., Chen Y. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer // *Biochemical Journal*. 1991. Vol. 274. P. 699–705.

17. Selyanin M. A., Khabarov V. N., Boykov P. Y. *Hyaluronic Acid: Production, Properties, Application in Biology and Medicine*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2015. 215 p.
18. De Boulle K., Glogau R., Kono T. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers // *Dermatologic Surgery*. 2013. Vol. 39, no. 12. P. 1758–1766.
19. Monheit G. D., Coleman K. M. Hyaluronic acid gel (Juvéderm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds // *Clinical Interventions in Aging*. 2008. Vol. 3. P. 629–634.
20. Philipp-Dormston W. G., Hilton S., Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2014. Vol. 13, no. 2. P. 125–134.
21. Ruppert S. M., Hawn T. R., Arrigoni A. et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation // *Journal of Immunology Research*. 2014. Vol. 58, no. 2. P. 186–192.
22. Uchakina O. N., Castillejo C. M., Bridges C. C. The role of hyaluronic acid in SEB-induced acute lung inflammation // *Journal of Clinical Immunology*. 2013. Vol. 146, no. 1. P. 56–69.
23. Rowley J. E., Amargant F., Zhou L. T. Low molecular weight hyaluronan induces an inflammatory response in ovarian stromal cells and impairs gamete development in vitro // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 3. 1036.
24. Wight T. N., Frevert C. W., Debley J. S., Reeves S. R., Parks W. C., Ziegler S. F. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation // *Cellular Immunology*. 2017. Vol. 312. P. 1–14
25. Rayahin J. E., Buhman J. S., Zhang Y., Koh T. J., Gemeinhart R. A. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation // *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2015. Vol. 1, no. 7. P. 481–493. doi: 10.1021/acsbiomaterials.5b00181.
26. Jiang D. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan // *Nature Medicine*. 2005. Vol. 11. P. 1173–1179.
27. van der Windt G. J. W., Hoogendijk A. J., de Vos A. F., Kerver M. E., Florquin S., van der Poll T. The role of CD44 in the acute and resolution phase of the host response during pneumococcal pneumonia // *Lab. Invest*. 2011. Vol. 95. P. 588–597.
28. McDonald J. A., Camenisch T. D. Hyaluronan: genetic insights into the complex biology of a simple polysaccharide // *Glycoconjugate Journal*. 2003. Vol. 19. P. 331–339. doi: 10.1023/A:1025369004783.
29. Shin Y. S., Kwon W. J., Cho E. B. A case of cellulitis-like foreign body reaction after hyaluronic acid dermal filler injection // *Dermatologica Sinica*. 2018. Vol. 36, no. 1. P. 46–49.
30. Turkmani M. G., De Boulle K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019. Vol. 29, no. 12. P. 277–283.
31. Beleznyay K., Carruthers J. D., Carruthers A., Mummert M. E., Humphrey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management // *Dermatology Surgery*. 2015. Vol. 41, no. 8. P. 929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418.
32. Cavallieri F. A., de Almeida Balassiano L. K., de Bastos J. T., da Fontoura G. H. M., de Almeida A. T. Persistent, intermittent delayed swelling PIDS: late adverse reaction to hyaluronic acid fillers // *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017. Vol. 9, no. 3. P. 218–222.
33. Mikkilineni R., Wipf A., Farah R., Sadick N. New classification schemata of hypersensitivity adverse effects after hyaluronic acid injections: pathophysiology, treatment algorithm, and prevention // *Dermatology Surgery*. 2020. Vol. 46, no. 11. P. 1404–1409. doi: 10.1097/DSS.0000000000002385.
34. Javierre B. M., Hernando H., Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease // *Discovery Medicine*. 2012. Vol. 12, no. 68. P. 535–545.
35. Lemperle G., Morhenn V. B., Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2003. Vol. 27, no. 5. P. 354–367.
36. Andre P., Lowe N. J., Parc A., Clerici T. H., Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences // *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*. 2005. Vol. 7. P. 171–176.
37. Decates T. S., Velthuis P. J., Schelke L.W. et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B*08 and DRB1*03 haplotypes // *Dermatology Therapy*. 2021. Vol. 34, no. 1. e14644.
38. Urdiales-Gálvez F., Delgado N. E., Figueiredo V. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations // *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018. Vol. 42, no. 2. P. 498–510. doi: 10.1007/s00266-017-1063-0.
39. Turkmani M. G., De Boulle K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019. Vol. 29, no. 12. P. 277–283.
40. Watad A., Bragazzi N. L., McGonagle D. Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases // *Journal of Clinical Immunology*. 2019. Vol. 203. P. 1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
41. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // *Arthritis Research and Therapy*. 2003. Vol. 5. P. 54–67. doi: 10.1186/ar855.

42. Dahl L. B., Dahl I. M., Engstrom-Laurent A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985. Vol. 44. P. 817–22. doi: 10.1136/ard.44.12.817.

References

1. Robert L. Hyaluronan, a truly “youthful” polysaccharide. Its medical applications. *Pathologie Biologie*. 2015; 63: 32–34. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.019.
2. Witting M., Boreham A., Brodewolf R., Vávrová K., Alexiev U., Friess W., Hedtrich S. Interactions of hyaluronic acid with the skin and implications for the dermal delivery of biomacromolecules. *Molecular Pharmaceutics*. 2015; 12: 1391–1401. doi: 10.1021/mp500676e.
3. Fallacara A., Baldini E., Manfredini S., Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers*. 2018; 10: 701. doi: 10.3390/polym10070701.
4. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45 (6): 930–933.
5. Girish K. S., Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *LifeSci*. 2007; 80: 1921–1943. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.037.
6. Mourelle M., Gonzalez J. Can a cosmetic have similar impact as dermal fillers. *Personal Care*. 2015; 11: 73–76.
7. Mondon P., Doridot E., Ringenbach C., Gracioso O. Hyaluronic acid: History and future potential. *Personal Care*. 2015; 6: 27–30.
8. Scott J. E., Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: A ¹³C NMR study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999; 96: 4850–4855.
9. Vanhee C., Desmedt B., Baudewyns S. Characterization of suspected dermal fillers containing hyaluronic acid. *Analytical Methods*. 2017; 9 (28): 52–64.
10. Friedman P. M., Mafong E. A., Kauvar A. N. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatologic Surgery*. 2002; 286: 491–494.
11. Lowe N. J., Maxwell C. A., Lowe P. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45 (6): 930–933.
12. Trindade de Almeida A., Banegas R., Boggio R. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: latin American expert panel consensus recommendations. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017; 9 (3): 204–213.
13. Bitterman-Deutsch O., Kogan L., Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report off ivecases and review of the literature. *Dermatology Reports*. 2015; 7 (1): 5851. doi: 10.4081/dr.2015.5851.
14. Leonhardt J. M., Lawrence N., Narins R. S. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatology Surgery*. 2005; 31 (5): 577–579.
15. Artzi O., Loizides C., Verner I., Landau M. Resistant and recurrent late reaction to hyaluronic acid-based gel. *Dermatology Surgery*. 2016; 42 (1): 31–37.
16. Scott J. E., Cummings C., Brass A., Chen Y. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution, investigated by rotary shadowing-electron microscopy and computer simulation. Hyaluronan is a very efficient network-forming polymer. *Biochemical Journal*. 1991; 274: 699–705.
17. Selyanin M. A., Khabarov V. N., Boykov P. Y. *Hyaluronic Acid: Production, Properties, Application in Biology and Medicine*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2015: 215 p.
18. De Bouille K., Glogau R., Kono T. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatologic Surgery*. 2013; 39 (12): 1758–1766.
19. Monheit G. D., Coleman K. M. Hyaluronic acid gel (Juvéderm™) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clinical Interventions in Aging*. 2008; 3: 629–634.
20. Philipp-Dormston W. G., Hilton S., Nathan M. A prospective, open-label, multicenter, observational, postmarket study of the use of a 15 mg/mL hyaluronic acid dermal filler in the lips. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2014; 13 (2): 125–134.
21. Ruppert S. M., Hawn T. R., Arrigoni A. et al. Tissue integrity signals communicated by high-molecular weight hyaluronan and the resolution of inflammation. *Journal of Immunology Reserch*. 2014; 58 (2): 186–192.
22. Uchakina O. N., Castillejo C. M., Bridges C. C. The role of hyaluronic acid in SEB-induced acute lung inflammation. *Journal of Clinical Immunology*. 2013; 146 (1): 56–69.
23. Rowley J. E., Amargant F., Zhou L. T. Low molecular weight hyaluronan induces an inflammatory response in ovarian stromal cells and impairs gamete development in vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (3): 1036.
24. Wight T. N., Frevert C. W., Debley J. S., Reeves S. R., Parks W. C., Ziegler S. F. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation. *Cellular Immunology*. 2017; 312: 1–14
25. Rayahin J. E., Buhrman J. S., Zhang Y., Koh T. J., Gemeinhart R. A. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomaterial Science and Engineering*. 2015; 1 (7): 481–493. doi: 10.1021/acsbomaterials.5b00181.

26. Jiang D. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nature Medicine*. 2005; 11: 1173–1179.
27. van der Windt G. J. W., Hoogendijk A. J., de Vos A. F., Kerver M. E., Florquin S., van der Poll T. The role of CD44 in the acute and resolution phase of the host response during pneumococcal pneumonia. *Lab. Invest*. 2011; 95: 588–597.
28. McDonald J. A., Camenisch T. D. Hyaluronan: genetic insights into the complex biology of a simple polysaccharide. *Glycoconjugate Journal*. 2003; 19: 331–339. doi: 10.1023/A:1025369004783.
29. Shin Y. S., Kwon W. J., Cho E. B. A case of cellulitis-like foreign body reaction after hyaluronic acid dermal filler injection. *Dermatologica Sinica*. 2018; 36 (1): 46–49.
30. Turkmani M. G., De Boule K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019; 29 (12): 277–283.
31. Beleznyay K., Carruthers J. D., Carruthers A., Mummert M. E., Humphrey S. Delayed-onset nodules secondary to a smooth cohesive 20 mg/mL hyaluronic acid filler: cause and management. *Dermatology Surgery*. 2015; 41 (8): 929–939. doi: 10.1097/DSS.0000000000000418.
32. Cavallieri F. A., de Almeida Balassiano L. K., de Bastos J. T., da Fontoura G. H. M., de Almeida A. T. Persistent, intermittent delayed swelling PIDS: late adverse reaction to hyaluronic acid fillers. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017; 9 (3): 218–222.
33. Mikkilineni R., Wipf A., Farah R., Sadick N. New classification schemata of hypersensitivity adverse effects after hyaluronic acid injections: pathophysiology, treatment algorithm, and prevention. *Dermatology Surgery*. 2020; 46 (11): 1404–1409. doi: 10.1097/DSS.0000000000002385.
34. Javierre B. M., Hernando H., Ballestar E. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discovery Medicine*. 2012; 12 (68): 535–545.
35. Lemperle G., Morhenn V. B., Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2003; 27 (5): 354–367.
36. Andre P., Lowe N. J., Parc A., Clerici T. H., Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*. 2005; 7: 171–176.
37. Decates T. S., Velthuis P. J., Schelke L.W. et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B*08 and DRB1*03 haplotypes. *Dermatology Therapy*. 2021; 34 (1): e14644.
38. Urdiales-Gálvez F., Delgado N. E., Figueiredo V. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2018; 42 (2): 498–510. doi: 10.1007/s00266-017-1063-0.
39. Turkmani M. G., De Boule K., Philipp-Dormston W. G. Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2019; 29 (12): 277–283.
40. Watad A., Bragazzi N. L., McGonagle D. Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: insights from an analysis of 500 cases. *Journal of Clinical Immunology*. 2019; 203: 1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
41. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Research and Therapy*. 2003; 5: 54–67. doi: 10.1186/ar855.
42. Dahl L. B., Dahl I. M., Engstrom-Laurent A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985; 44: 817–22. doi: 10.1136/ard.44.12.817.

Информация об авторах

К. Ш. Арнаудова, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: arnaudova@mail.ru.

Л. В. Сароянц, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет; профессор кафедры фундаментальной биологии, Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Information about the authors

K. Sh. Arnaudova, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: arnaudova@mail.ru.

L. V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University; Professor of the Department, Astrakhan Tatishchev State University, Astrakhan, Russia, e-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 05.02.2024; одобрена после рецензирования 24.04.2024; принята к публикации 06.05.2024.

The article was submitted 05.02.2024; approved after reviewing 24.04.2024; accepted for publication 06.05.2024.