© Коллектив авторов, 2020

УДК 615.355

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15108>

ISSN – 2073-8137

ГИАЛУРОНИДАЗА В КОСМЕТОЛОГИИ: ОБЗОР ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е. В. Владимирова¹, С. В. Мураков¹, Е. А. Санчес¹, Ю. А. Маркова¹, Г. Э. Баграмова²

¹ Академия постдипломного образования федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

HYALURONIDASE IN COSMETOLOGY: EVIDENCE-BASED MEDICINE REVIEW

Vladimirova E. V.¹, Murakov S. V.¹, Sanches E. A.¹, Markova Yu. A.¹, Bagramova G. E.²

¹ Academy of postgraduate education of FMBA Russia, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Целью настоящего обзора является анализ современных данных об использовании гиалуронидазы в косметологии с позиции доказательной медицины. Клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности применения гиалуронидазы для лечения асимметрии, гиперкоррекции, миграции, визуализации филлера, эффекта Тиндалла, сосудистых осложнений, нарушений зрительной функции и отсроченных нежелательных реакций. Разведение и объём вводимого препарата варьируют в зависимости от конкретного показания, объёма введенного внутридермального имплантата и рекомендаций производителя. Наиболее значимым противопоказанием к использованию препаратов гиалуронидазы в косметологии является наличие гиперчувствительности, поэтому перед первым применением следует проводить тест на чувствительность к препарату.

Ключевые слова: гиалуронидаза, косметология, гиалуроновая кислота, филлеры, осложнения, лечение

The purpose of the present review was to analyze current data on hyaluronidase application in cosmetology from the standpoint of evidence-based medicine. Clinical evidence suggests a high efficacy of hyaluronidase for the treatment of asymmetry, hypercorrection, migration, filler visualization, Tyndall effect, vascular complications, impaired visual function and delayed reactions. The dilution and volume of the hyaluronidase to be injected varies depending on the specific indication, the volume of the intradermal implant and the manufacturer's recommendations. The most significant contraindication for hyaluronidase preparations in cosmetology is the hypersensitivity, therefore, a drug sensitivity test should be performed before the first use.

Keywords: hyaluronidase, cosmetology, hyaluronic acid, fillers, complications, treatment

Для цитирования: Владимирова Е. В., Мураков С. В., Санчес Е. А., Маркова Ю. А., Баграмова Г. Э. ГИАЛУРОНИДАЗА В КОСМЕТОЛОГИИ: ОБЗОР ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(3):456-460. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15108>

For citation: Vladimirova E. V., Murakov S. V., Sanches E. A., Markova Yu. A., Bagramova G. E. HYALURONIDASE IN COSMETOLOGY: EVIDENCE-BASED MEDICINE REVIEW. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(3):456-460. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15108> (In Russ.)

ГК – гиалуроновая кислота
ЕД – единица действия

КФ – классификация ферментов

Гиалуронидаза – объединяющее название группы ферментов различного происхождения: гиалуронидазы тестикулярного типа (КФ 3.2.1.35), гиалуронидаза слюны пиявок (КФ 3.2.1.36), микробные гиалуронидазы (КФ 4.2.99.1) [1]. За последние 60 лет гиалуронидаза зарекомендовала себя как высокоэффективный препарат в офтальмологической хирургии [2]. В настоящее время препараты гиалуронидазы внедряются в дерматохирургию, а также в другие хирургические дисциплины. Фермент счита-

ется «фактором распространения», поскольку он гидролизует гиалуроновую кислоту (ГК) – один из основных функциональных компонентов внеклеточного матрикса. При применении в качестве адъюванта гиалуронидаза усиливает диффузионную способность и биодоступность вводимых лекарственных препаратов, что обуславливает её использование для увеличения диффузионной способности местных анестетиков, повышения эффективности обезболивания и увеличения объема анестезированной области, особенно в

первые минуты после инъекции, что приводит к уменьшению болевой чувствительности во время и после хирургических операций [3].

Как компонент системы «гиалуронатсинтетаза – ГК – гиалуронидаза» фермент проявляет высокую функциональную активность, являясь лимитирующим фактором регуляции процессов регенерации соединительной ткани [4]. В косметологии использование гиалуронидазы считается высокоперспективным направлением, поскольку применение фермента в данной сфере медицины является не до конца разработанным.

Целью данного обзора является анализ и обобщение современных данных об использовании гиалуронидазы в косметологии с позиции доказательной медицины.

Клиническое применение в косметологии

Прогрессивная потеря дермальной ГК является одним из факторов старения кожи. Причинами снижения содержания ГК является комплексная последовательность действия как внутренних, так и внешних факторов, включая снижение уровня синтеза ГК в структурных клетках, например в фибробластах (внутреннее старение), и прогрессирование деградации ГК, вызванное экзогенными факторами, такими как острое и хроническое воздействие УФ-излучения (внешнее старение) [5].

Инъекционное введение филлеров на основе ГК становится все более популярной процедурой в течение последних нескольких лет и в настоящее время является наиболее частой методикой, применяемой врачами-косметологами для восстановления объема мягких тканей, глубокого увлажнения кожи или моделирования контуров лица [6, 7]. Одним из основных преимуществ филлеров на основе ГК, в отличие, например, от наполнителей на основе гидроксиапатита кальция или на основе поли-L-молочной кислоты, является наличие специфического антидота – гиалуронидазы, являющейся средством экстренной коррекции для нивелирования осложнений, возникающих в результате введения филлера.

К потенциальным осложнениям, связанным с введением филлера, относятся асимметрия, гиперкоррекция, миграция, визуализация филлера, эффект Тиндала (появление голубоватого окраса в месте инъекции), отеки [8]. Более тяжелыми осложнениями являются гранулематозная реакция, инфекционные осложнения, нарушения зрения вплоть до слепоты, а также некроз тканей, обусловленный окклюзией сосудов в результате внутрисосудистого введения ГК или бокового сжатия сосудов [9, 10]. В этом контексте название обзора *R. J. Hirsch с соавт.* подчеркивает важность гиалуронидазы для эстетической дерматологии: «Гиалуронидаза в кабинете: необходимость для каждого пластического хирурга, осуществляющего введение ГК» [11].

В обзорах и экспериментальных работах последних лет показано успешное применение гиалуронидазы для лечения гиперкоррекции, связанной с введением ГК [12, 13]. Инфильтрация гиалуронидазой приводила к полному устранению гиперкоррекции в течение нескольких часов. Следовательно, гиалуронидаза обладает способностью эффективно деградировать филлеры на основе ГК. Авторы планируют продолжить исследования способности разрушать филлеры на основе ГК гиалуронидазой в стандартизованных условиях *in vitro* и *in vivo* [13].

Применение филлеров на основе ГК может быть ассоциировано с риском развития отеков. В ретро-

спективном анализе данных пациентов с отеком после инъекции ГК показано, что однократная инъекция гиалуронидазы быстро и эффективно устраняет прискуловые отеки [14, 15]. Примечательно, что ранние вмешательства (в течение нескольких недель после развития отека) с инъекцией гиалуронидазы были более эффективными по сравнению с поздними вмешательствами (через 6 месяцев) [14, 16]. Для полного устранения хронического отека (сохраняющегося в течение более 6 месяцев) часто требовались неоднократные инъекции гиалуронидазы. В клинической практике в соответствующих случаях рекомендуется инъекция меньших объемов гиалуронидазы, поскольку большие объемы препарата могут оказывать обратный эффект [17, 18].

Особенности топографической анатомии сосудистой системы лица определяют риск развития сосудистых осложнений после введения филлеров на основе ГК [19]. Соответствующие «зоны повышенного риска» включают область межбровья (супратрохлеарная артерия), назоциллиарную область (дорзальная носовая артерия), височную область (височные артерии), носогубную складку (угловая артерия). Первые признаки сосудистых осложнений включают острую боль, побледнение кожи из-за нарушения кровотока за пределами зоны инъекции [20]. В дальнейшем окраска кожи меняется от красноватой до синеватой, далее возможно прогрессирование до некроза тканей [21]. Для лечения сосудистых осложнений рекомендуется немедленно осуществить инфильтрацию всей пораженной области с использованием больших объемов гиалуронидазы [22]. Гиалуронидаза должна быть введена не только непосредственно в зону инъекции филлера, но также по ходу пораженной артерии [23].

Опыт клинического применения гиалуронидазы для коррекции осложнений при применении филлеров на основе ГК можно обобщить в виде таблицы (табл.).

Достаточно высокая эффективность применения гиалуронидазы показана при комплексной терапии рубцов и профилактике их образования. В ряде исследований [29, 30] были изучены эффективность и безопасность внутрирубцового и внутримышечного инъекционного введения гиалуронидазы с последующим нанесением гиалуронидазы в форме крема. Максимальный терапевтический эффект показан в группе пациентов с келоидными и гипертрофическими рубцами при инъекционном внутрирубцовом введении препаратов гиалуронидазы. Низкая эффективность терапии обнаруживается у пациентов с застарелыми рубцами, существующими более 1 года. Таким образом, при выборе методики применения конъюгированной гиалуронидазы для лечения гипертрофических и келоидных рубцов необходимо учитывать длительность их существования и площадь поражения [29].

При лечении рубцов постакне в ряде исследований показана эффективность применения конъюгированной гиалуронидазы как в виде монотерапии, так и в комплексе с лазеротерапией [31]. На основании результатов исследований препарат гиалуронидазы для местного применения в форме крема может быть рекомендован в качестве средства монотерапии легких форм постакне с выраженной дисхромией и застойными пятнами, а также в комбинации с лазерным воздействием в реабилитационном периоде у пациентов с явлениями постакне средней степени тяжести [31].

Таблица

**Клинический опыт применения гиалуронидазы в косметологии
(ЕД препарата Vitrase, ISTA Pharmaceuticals)**

Осложнение после применения филлера на основе ГК	Количество введенного препарата	Способ введения гиалуронидазы	Эффективность
Гиперкоррекция [24]	75 ЕД в разведении 50 ЕД/мл + 1,5 мл ксило-адреналина 0,5 %	Субдермально в область гиперкоррекции. При необходимости повторить через 4 дня	От 90 % в течение 24 часов, полная эффективность в течение нескольких дней
Эффект Тиндаля [25]	75 ЕД + 75 ЕД через несколько дней	Субдермально в область нежелательного явления. При необходимости повторить через 4 дня	В течение 4 дней
Отёки [12, 26]	Инъекция 0,3 мл (112,5 ЕД) или 75 ЕД + 1,5 мл ксило-адреналина 1 %	Субдермально в область нежелательного явления. При необходимости повторить через 7 дней	От 10 минут, большинство клинических проявлений разрешается в течение суток, полное разрешение наблюдается через 5 дней
Узелки, содержащие ГК [27]	75 ЕД (0,5 мл 150 ЕД/мл) + 1,5 мл ксило-адреналина 1 %	Субдермально в область нежелательного явления. При необходимости повторить через 4 дня	Полная эффективность в течение 24 часов
Миграция геля в инфраорбитальной области [27, 28]	30 ЕД в область нежелательного явления. По 15 ЕД с каждой стороны	Инфраорбитально повторять введение препарата каждые 2 часа до полного восстановления кровотока	Эффект достигается через несколько дней
Миграция ГК в окружающие ткани [27]	75 ЕД в разведении 50 ЕД/мл + 1,5 мл ксило-адреналина 0,5 %	Субдермально в область нежелательного явления. При необходимости повторить через 4 дня	Эффект достигается через 1–4 дня

**Побочные эффекты
при использовании гиалуронидазы**

Аллергические реакции являются наиболее распространенными осложнениями после применения препаратов гиалуронидазы [32–35]. Описаны различные аллергические реакции в зависимости от способа применения. Наиболее часто встречаются локальные реакции в зоне инъекции. Частота локальных аллергических реакций по данным литературы колеблется от 0,05 до 0,69 % [36, 37]. Основные симптомы включают отек, эритему, боль и зуд. Частота умеренно выраженных аллергических реакций может быть выше, потому что они, вероятно, не всегда описываются в исследованиях [37]. Крапивница и ангионевротический отёк были зарегистрированы менее чем в 0,1 % случаев [38]. При введении высоких доз гиалуронидазы (200 000 ЕД), частота аллергических осложнений возросла до 31,3 % [39].

Немедленные и отсроченные аллергические реакции на гиалуронидазы были описаны как гиперчувствительность типа I (опосредуемая IgE) и типа IV (опосредуемая T-клетками) [40]. Кроме того, эти ферменты продемонстрировали повышение капиллярной проницаемости, потенциально ухудшающей течение вышеупомянутых реакций [38].

Риск развития реакций гиперчувствительности может быть оценен на основе внутрикожного теста с гиалуронидазой [36]. Клинические проявления реакций гиперчувствительности включают локальную симптоматику (отёк, легкая болезненность) [41], появление зудящих пятнисто-папулезных [34] и уртикарных высыпаний [42]. Системные аллер-

гические реакции чаще возникают после введения высоких доз фермента. Тщательный сбор анамнеза позволяет определить риск возможной сенсибилизации.

Заключение. К настоящему времени остаются открытыми вопросы, влияет ли медицинское применение гиалуронидазы на послеоперационное заживление и восстановление раны [6, 43, 44], оказывает ли деградация ГК при воздействии экзогенной гиалуронидазы негативное влияние на физиологическую выработку ГК [45, 46], влияет ли применение гиалуронидазы на естественный процесс старения кожи [47].

Наконец, помимо широкого применения в хирургии и в эстетической медицине, гиалуронидаза также используется при введении цитостатических лекарственных средств, в качестве терапевтического варианта при фиброзных заболеваниях и для улучшения всасывания лекарственных препаратов, вводимых подкожно [48]. Перспективным представляется подкожное применение моноклональных антител в сочетании с гиалуронидазой [49–51].

Таким образом, в последние годы гиалуронидаза положительно зарекомендовала себя в косметологии [52]. Использование гиалуронидазы рассматривается как «золотой стандарт» для терапии осложнений, связанных с применением филлеров на основе ГК. Дальнейшие клинические и экспериментальные исследования могут дать более глубокое представление о перспективах применения гиалуронидазы в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Wang W., Wang J., Li F. Hyaluronidase and chondroitinase. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;925:75-87. https://doi.org/10.1007/5584_2016_54
2. Swathi N., Srikanth K., Venipriya S. Does the addition of hyaluronidase improve the quality of peribulbar anesthesia in cataract surgery? A randomized double blinded study. *Saudi J. Ophthalmol.* 2018;32(3):204-210. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2018.02.013>
3. Nehra P., Oza V., Parmar V., Fumakiya P. Effect of addition of fentanyl and clonidine to local anesthetic solution in peribulbar block. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2017;8(1):3-7. https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_109_16
4. Malaisse J., Pendaries V., Hontoir F. [et al.]. Hyaluronan does not regulate human epidermal keratinocyte proliferation and differentiation. *J. Biol. Chem.* 2016;291(12):6347-6358. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.661348>
5. Raab S., Yatskayer M., Lynch S. [et al.]. Clinical evaluation of a multi-modal facial serum that addresses hyaluronic acid levels in skin. *J. Drugs Dermatol.* 2017;16(9):884-890. Available at: <https://www.dermastore.co.za/wp-content/uploads/2014/10/H.A.-Intensifier-publication.pdf>. Accessed March 17, 2019.
6. Maytin E. V. Hyaluronan: more than just a wrinkle filler. *Glycobiology.* 2016;26(6):553-559. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww033>
7. Franca Wanick F. B., Almeida Issa M. C., Luiz R. R. [et al.]. Skin remodeling using hyaluronic acid filler injections in photo-aged faces. *Dermatol. Surg.* 2016;42(3):352-359. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000659>
8. Mundada P., Kohler R., Boudabbous S. [et al.]. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. *Insights Imaging.* 2017;8(6):557-572. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0575-0>
9. Myung Y., Yim S., Jeong J. H. [et al.]. The classification and prognosis of periorbital complications related to blindness following cosmetic filler injection. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017;140(1):61-64. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003471>
10. Lee J. I., Kang S. J., Sun H. Skin necrosis with oculomotor nerve palsy due to a hyaluronic acid filler injection. *Arch. Plast. Surg.* 2017;44(4):340-343. <https://doi.org/10.5999/aps.2017.44.4.340>
11. Hirsch R. J., Brody H. J., Carruthers J. D. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 2007;9(3):182-185. <https://doi.org/10.1080/14764170701291674>
12. Lacoste C., Hersant B., Bosc R., Noel W., Meningaud J. P. Use of hyaluronidase to correct hyaluronic acid injections in aesthetic medicine. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. Chir. Orale.* 2016;117(2):96-100. <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2016.01.016>
13. Jahn K., Homey B., Gerber P. A. Management of complications after aesthetic hyaluronic acid injections. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 2014;65(10):851-853. <https://doi.org/10.1007/s00105-014-3511-y>
14. Hilton S., Schrupp H., Buhren B. A., Bolke E., Gerber P. A. Hyaluronidase injection for the treatment of eyelid edema: a retrospective analysis of 20 patients. *Eur. J. Med. Res.* 2014;19:30. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-19-30>
15. Iverson S. M., Patel R. M. Dermal filler-associated malar edema: treatment of a persistent adverse effect. *Orbit.* 2017;36(6):473-475. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1337203>
16. Yu J. T. S., Peng L., Atallah S. Chronic eyelid edema following periorbital hyaluronic acid filler treatment. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* 2017;33(6):e139-e140. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000871>
17. Khan T. T., Woodward J. A. Retained dermal filler in the upper eyelid masquerading as periorbital edema. *Dermatol. Surg.* 2015;41(10):1182-1184. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000442>
18. Berguiga M., Galatoire O. Tear trough rejuvenation: a safety evaluation of the treatment by a semi-cross-linked hyaluronic acid filler. *Orbit.* 2017;36(1):22-26. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1279641>
19. Chen W., Wu L., Jian X. L. [et al.]. Retinal branch artery embolization following hyaluronic acid injection: a case report. *Aesthet. Surg. J.* 2016;36(7):NP219-224. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw054>
20. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet. Surg. J.* 2014;34(4):584-600. <https://doi.org/10.1177/1090820X14525035>
21. Maruyama S. A. Histopathologic diagnosis of vascular occlusion after injection of hyaluronic acid filler: findings of intravascular foreign body and skin necrosis. *Aesthet. Surg. J.* 2017;37(9):102-108. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx085>
22. Kang B. K., Kang I. J., Jeong K. H., Shin M. K. Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2016;18(2):111-112. <https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1052512>
23. Kim D. W., Yoon E. S., Ji Y. H. [et al.]. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2011;64(12):1590-1595. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2011.07.013>
24. Woodward J. Review of periorbital and upper face: pertinent anatomy, aging, injection techniques, prevention, and management of complications of facial fillers. *J. Drugs Dermatol.* 2016;15(12):1524-1531. Available at: <http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961616P1524X>. Accessed March 17, 2019.
25. Skippen B., Baldelli I., Hartstein M., Casabona G., Montes J. R., Bernardini F. Rehabilitation of the dysmorphic lower eyelid from hyaluronic acid filler: what to do after a good periocular treatment goes bad. *Aesthet. Surg. J.* 2019. pii:sjz078. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz078>
26. Cox S. E. Clinical experience with filler complications. *Dermatol. Surg.* 2009;35:1661-1666. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01345.x>
27. Jordan D. R., Stoica B. Filler Migration: A number of mechanisms to consider. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* 2015;31(4):257-262. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000368>
28. Quezada-Gaon N., Wortsman X. Ultrasound-guided hyaluronidase injection in cosmetic complications. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016;30(10):e39-e40. <https://doi.org/10.1111/jdv.13286>
29. Стенько А. Г., Талыбова А. М., Круглова Л. С., Корчакина Н. Б. Применение конъюгированной гиалуронидазы для профилактики и лечения рубцовых деформаций. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018;1:114-119. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1057>. Ссылка активна на 17.03.2019. [Stenko A. G., Talybova A. M., Kruglova L. S., Korchazhkina N. B. The use of conjugated hyaluronidase for the prevention and treatment of cicatricial deformities. *Kremlevskaia meditsina. Clinicheskii vestneyk. – Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2018;1:114-119. Available at: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1057>. Accessed March 17, 2019. (In Russ.)].
30. Sidgwick G. P., Iqbal S. A., Bayat A. Altered expression of hyaluronan synthase and hyaluronidase mRNA may affect hyaluronic acid distribution in keloid disease compared with normal skin. *Exp. Dermatol.* 2013;22(5):377-379. <https://doi.org/10.1111/exd.12147>
31. Стенько А. Г., Талыбова А. М., Чайковская Е. А., Круглова Л. С. Коррекция рубцов постакне – применение конъюгированной гиалуронидазы в виде монотерапии и в комбинации с лазеротерапией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2018;2:154-159. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1170>. Ссылка активна на 17.03.2019. [Stenko A. G., Talybova A. M., Tchaikovskaya E. A., Kruglova L. S. Post-acne scar correction – use of conjugated hyaluronidase as monotherapy and in combination with laser therapy. *Kremlevskaia meditsina. Clinicheskii vestneyk. – Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2018;2:154-159. Available at: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/1170>. Accessed March 17, 2019. (In Russ.)].
32. Wu L., Liu X., Jian X. [et al.]. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017. <https://doi.org/10.1111/jocd.12461>
33. Kim M. S., Youn S., Na C. H., Shin B. S. Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2015;17(5):283-285. <https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1007069>
34. Kim T. W., Lee J. H., Yoon K. B., Yoon D. M. Allergic reactions to hyaluronidase in pain management – a report

- of three cases. *Korean J. Anesthesiol.* 2011;60(1):57-59. <https://doi.org/10.4097/kjae.2011.60.1.57>
35. Raichura N. D., Alam M. S., Jaichandran V. V., Mistry S., Mukherjee B. Hyaluronidase allergy mimicking orbital cellulitis. *Orbit.* 2018;37(2):149-153. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1383465>
 36. Leibovitch I., Tamblyn D., Casson R., Selva D. Allergic reaction to hyaluronidase: a rare cause of orbital inflammation after cataract surgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006;244(8):944-949. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0190-5>
 37. Eberhart A. H., Weiler C. R., Erie J. C. Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2004;138(1):142-143. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.02.035>
 38. Weller K., Maurer M., Fridman M., Supina D., Schranz J., Magerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(2):143-151. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4025>
 39. Ghosh S., Samarasinghe A. E., Hoselton S. A., Dor-sam G. P., Schuh J. M. Hyaluronan deposition and co-localization with inflammatory cells and collagen in a murine model of fungal allergic asthma. *Inflamm. Res.* 2014;63(6):475-484. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0719-3>
 40. Escolano F., Pares N., Gonzalez I. [et al.]. Allergic reaction to hyaluronidase in cataract surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005;22(9):729-730. <https://doi.org/10.4168/air.2009.1.1.48>
 41. Koç O., Er. N. Can hyaluronidase be an alternative post-operative anti-edema agent to dexamethasone? Preliminary results of an animal study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;76(8):1653-1659. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.03.010>
 42. Sclafani A. P., Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol. Surg.* 2009;35(2):1672-1680. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01346.x>
 43. Park J. H., Park E. J., Yi H. S. Wound healing and anti-inflammatory effects of topical hyaluronic acid injection in surgical-site infection caused by staphylococcus aureus. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2017;16(3):202-207. <https://doi.org/10.1177/1534734617714142>
 44. Tümen İ., Akkol E. K., Taştan H., Süntar I., Kurtca M. Research on the antioxidant, wound healing, and anti-inflammatory activities and the phytochemical composition of maritime pine (*Pinus pinaster* Ait.). *J. Ethnopharmacol.* 2018;211:235-246. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.009>
 45. Malaisse J., Pendaries V., Hontoir F. [et al.]. Hyaluronan does not regulate human epidermal keratinocyte proliferation and differentiation. *J. Biol. Chem.* 2016;291(12):6347-6358. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.661348>
 46. Narurkar V. A., Fabi S. G., Bucay V. W. [et al.]. Rejuvenating hydrator: restoring epidermal hyaluronic acid homeostasis with instant benefits. *J. Drugs Dermatol.* 2016;15(2):s24-37. Available at: <http://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961616S0024X>. Accessed March 17, 2019.
 47. Kurdykowski S., Mine S., Bardey V. [et al.]. Ultraviolet-B irradiation induces differential regulations of hyaluronidase expression and activity in normal human keratinocytes. *Photochem. Photobiol.* 2011;87(5):1105-1112. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.00959.x>
 48. Wohlrab J., Wohlrab D., Wohlrab L. [et al.]. Use of hyaluronidase for pharmacokinetic increase in bioavailability of intracutaneously applied substances. *Skin Pharmacol. Physiol.* 2014;27(5):276-282. <https://doi.org/10.1159/000360545>
 49. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell.* 2018;9(1):15-32. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0408-4>
 50. Xu K., Lee F., Gao S. [et al.]. Hyaluronidase-incorporated hyaluronic acid-tyramine hydrogels for the sustained release of trastuzumab. *J. Control. Release.* 2015;216:47-55. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.015>
 51. Hill S. L., Davies A. Subcutaneous rituximab with recombinant human hyaluronidase in the treatment of non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol.* 2018;14(17):1691-1699. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0574>
 52. King M., Convery C., Davies E. This month's guideline: The Use of Hyaluronidase in Aesthetic Practice (v2.4). *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2018;11(6):E61-E68. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011868/pdf/jcad_11_6_E61.pdf. Accessed March 17, 2019.

Сведения об авторах:

Владимирова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии; тел.: 84956019085; e-mail: wellena@list.ru

Мураков Станислав Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 84956019085, 8(985)9292469; e-mail: stanislav@doctor.com

Санчес Елена Альбертовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 84956019085; e-mail: elena.sanches@gmail.com

Маркова Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 84956019085; e-mail: kafedra-dermven@mail.ru

Баграмова Гаянэ Эрнстовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии; тел.: 84957247951; e-mail: bagramovaga@mail.ru