

Прогнозирование вероятности возникновения отсроченных осложнений после введения препаратов на основе PLA

М.А. Моржанаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

Е.В. Свечникова^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

О.В. Старкина², <https://orcid.org/0000-0002-0896-1450>, starkina@melsytech.ru

А.А. Горская⁵, <https://orcid.org/0000-0003-0314-7035>, aa.gorskaya@gmail.com

¹ Мелситек Клиникс; 127473, Россия, Москва, 2-й Щемилловский переулок, д. 4

² Melsytech Genetics; 603087, Россия, Нижний Новгород, ул. Верхне-Печерская, д. 7

³ Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 26/28

⁴ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

⁵ Клиника "O'LIVE"; 603022, Россия, Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 31а

Резюме

Введение. Филлеры на основе поли-L-молочной кислоты (PLA) корректируют потерю объема кожи, стимулируя фибробласты к синтезу коллагена. Ткани вокруг места инъекции PLA накапливают макрофаги CD68+ и фибробласты CD90+. Они также повышают уровни TGF-β1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP1), которые способствуют отложению коллагена I и III. Одним из серьезных осложнений после введения филлеров на основе поли-L-молочной кислоты (PLA) является гранулематозное воспаление. Генетическое тестирование представляет большой интерес с точки зрения прогнозирования как эффективности косметологических процедур, так и их безопасности.

Цель. Определить генетическую предрасположенность к нежелательному фиброзу и вероятность развития гранулематозного воспаления (реакции на инородное тело) после введения препаратов на основе PLA.

Материалы и методы. В пилотном исследовании участвовало 54 пациента женского пола, которым были проведены процедуры векторного лифтинга препаратом на основе PLA и проведено генетическое тестирование. Материалом для молекулярно-генетического исследования служил буккальный эпителий. ПЦР проводили с помощью амплификатора Rotor Gene Q (Qiagen, Германия).

Результаты. В ходе проведенного исследования были четко определены закономерности развития гранулематозного воспаления у пациентов с полиморфизмом генов *IL-4* и *IL-13*. Сравнение двух групп показало, что маркеры rs2243250_IL-4 и rs20541_IL-13 имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$), что указывает на их потенциальную связь с осложнениями. Корреляционный анализ подтвердил наличие умеренной положительной взаимосвязи между осложнениями в виде отсроченной гранулематозной реакции на введение филлера на основе PLA и вариантом гена *rs2243250_IL-4_TT* ($R_m = 0,480$, $p = 0,020^*$), что подчеркивает его значимость в данной выборке.

Выводы. Результаты анализа показывают, что наличие полиморфизма и замены в двух аллелях в варианте гена *rs2243250_IL-4_TT* значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: полимолочная кислота, гранулематозное воспаление, COL1, COL3, MMP1, MMP3, IL-6, IL-4, IL-13, TIMP1, векторный лифтинг, PLA, интерлейкины, коллагеностимуляторы, фиброз, генетический скрининг

Для цитирования: Моржанаева МА, Свечникова ЕВ, Старкина ОВ, Горская АА. Прогнозирование вероятности возникновения отсроченных осложнений после введения препаратов на основе PLA. *Медицинский совет.* 2025;19(13):304–312. <https://doi.org/10.21518/ms2025-313>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predicting the likelihood of late complications after administration of PLA-based drug products

Maria A. Morzhanaeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8657-9559>, maria_morzhanaeva@mail.ru

Elena V. Svechnikova^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5885-4872>, elene-elene@bk.ru

Olga V. Starkina², <https://orcid.org/0000-0002-0896-1450>, starkina@melsytech.ru

Antonina A. Gorskaya⁵, <https://orcid.org/0000-0003-0314-7035>, aa.gorskaya@gmail.com

¹ Melsitek Clinics; 4, 2nd Stchemilovsky Lane, Moscow, 127473, Russia

² Melsytech Genetics; 7, Verkhne-Pecherskaya St., Nizhny Novgorod, 603087, Russia

³ Polyclinic No. 1 of the Office of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia

⁴ Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

⁵ O'LIFE Clinic; 31a, Timiryazev St., Nizhny Novgorod, 603022, Russia

Abstract

Introduction. Poly-L-lactic acid (PLA) fillers correct skin volume loss by stimulating fibroblasts to synthesize collagen. Tissues around the PLA injection site accumulate CD68+ macrophages and CD90+ fibroblasts. They also increase the levels of TGF- β 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1), which promote the deposition of collagen I and III. One of the serious complications after the introduction of poly-L-lactic acid (PLA) fillers is granulomatous inflammation. Genetic testing is of great interest in terms of predicting both the effectiveness of cosmetic procedures and their safety.

Aim. To determine the genetic predisposition to unwanted fibrosis and the likelihood of developing granulomatous inflammation (foreign body reaction) after the introduction of PLA-based products.

Materials and methods. The pilot study involved 54 female patients who underwent vector lifting procedures, a PLA-based drug, and genetic testing. Buccal epithelium served as the material for the molecular genetic study. PCR was performed using a Rotor Gene Q amplifier (Qiagen, Germany).

Results. The study clearly identified patterns of granulomatous inflammation development in patients with IL-4 and IL-13 gene polymorphism. Comparison of the two groups showed that markers rs2243250_IL-4 and rs20541_IL-13 have statistically significant differences ($p < 0.05$), indicating their potential association with complications. Correlation analysis confirmed the presence of a moderate positive relationship between complications in the form of a delayed granulomatous reaction to the introduction of a PLA-based filler and the rs2243250_IL-4_TT gene ($R_m = 0.480$, $p = 0.020^*$), which emphasizes its significance in this sample. Univariate analysis showed that the rs2243250_IL-4_TT gene, indicating a high mutation, significantly increases the risk of an unfavorable outcome ($OR = 32.008$, $p = 0.011^*$).

Conclusions. Findings show that the presence of polymorphism and substitution in two alleles in the rs2243250_IL-4_TT gene variant significantly increases the risk of adverse outcomes.

Keywords: polylactic acid, granulomatous inflammation, COL1, COL3, MMP1, MMP3, IL-6, IL-4, IL-13, TIMP1, vector-lifting, PLA, interleukins, collagen stimulators, fibrosis, genetic screening

For citation: Morzhanaeva MA, Svechnikova EV, Starkina OV, Gorskaya AA. Predicting the likelihood of late complications after administration of PLA-based drug products. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(13):304–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-313>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз, определяемый как чрезмерное накопление волнообразной соединительной ткани, является распространенным патологическим состоянием, возникающим в результате нерегулируемой реакции восстановления тканей, особенно при хронических воспалительных расстройствах [1].

Фиброз кожи, характеризующийся чрезмерной пролиферацией фибробластов и отложением внеклеточного матрикса в дерме, является гистопатологическим признаком дерматологических заболеваний, таких как системный склероз, гипертрофические рубцы и келоиды.

Миофибробласты – наиболее важный тип клеток, инициирующий реакцию заживления ран при повреждении тканей, характеризуются экспрессией альфа-гладкомышечного актина (α -SMA); эти клетки обладают высокой сократимостью, секретируют воспалительные факторы и откладывают компоненты внеклеточного матрикса (ECM), такие как фибронектин и коллаген [2]. Фиброз поражает почти все ткани и органы в организме. Хотя фиброгенез является основной причиной неблагоприятного прогноза при большинстве процессов восстановления тканей или хронических воспалительных расстройствах, существует мало терапевтических вариантов для предотвращения или обращения этого процесса вспять [3]. Цитокины являются сигнальными молекулами иммунной системы, которые регулируют фундаментальные биологические процессы, такие как защита хозяина,

воспаление, рост клеток, ангиогенез и восстановление тканей [4, с. 3–16.].

Интерлейкин-6 (IL-6) – многофункциональный цитокин, который участвует в различных биологических процессах, включая воспаление, иммунологический ответ и кроветворение [5]. Что наиболее важно, IL-6 имеет решающее значение для воспалительной фазы и перехода в репаративную среду во время разрешения заживления ран [6]. Однако последствия восстановления в конечном итоге приведут к фиброзу, если переход в пролиферативную фазу не контролируется.

Модель фиброза кожи на основе искусственно созданной ткани продемонстрировала дихотомию между экспрессией гена IL-6 и выработкой коллагена поверхностными и глубокими фибробластами дермы в совместной культуре с кератиноцитами [7]. Глубокие фибробласты дермы вырабатывают значительно больше IL-6, чем поверхностные фибробласты, что может частично способствовать разнице в заживлении поверхностных и более глубоких ран [8]. Сигнализация IL-6 помогает инициировать профибротические взаимодействия фибробластов/кератиноцитов: индукция IL-6 продукции провоспалительных цитокинов в макрофагах/моноцитах происходит через сигнальные пути MAPK и NF κ B. Моноциты и макрофаги секретируют IL-1 β и TNF- α [9, 10] в ответ на воздействие IL-6, что индуцирует выработку фактора роста кератиноцитов (KGF) фибробластами [11]. KGF является мощным активатором кератиноцитов, который

усиливает их пролиферацию и миграцию [12]. Впоследствии кератиноциты продуцируют онкостатин М (еще один член семейства цитокинов IL-6), который действует паракринным образом, стимулируя профибротический сигнал STAT3 в дермальных фибробластах [13, 14].

Цитокины Th2 IL-4 и IL-13 были вовлечены в качестве ключевых медиаторов в патогенез фибропролиферативных расстройств.

Заживление ран – сложный и динамичный процесс, включающий строго регулируемые пути восстановления архитектуры и функции тканей после травмы. Физиологическое заживление кожных ран характеризуется тремя отдельными, но перекрывающимися фазами: воспаление (немедленное до 1–3 дней), пролиферация (от 4 дней до 3 нед.) и ремоделирование (от 3 нед. до более года) [15, 16].

Воспалительная фаза направлена на ограничение повреждения, формирование фибриновой гемостатической пробки, удаление остатков ткани и предотвращение инфекции [16]. Пролиферативная фаза характеризуется миграцией репаративных клеток в предварительную матрицу раны, ангиогенезом, реэпителизацией, образованием грануляционной ткани и прогрессивным восстановлением функции ткани [17, 18]. Преобладающими клетками в грануляционной ткани являются фибробласты, которые продуцируют белки ВКМ, такие как коллаген I типа, коллаген III типа и фибронектин, образуя структурный каркас для адгезии и дифференцировки клеток [15, 19]. В ответ на факторы роста и цитокины фибробласты пролиферируют и трансформируются в миофибробласты, которые экспрессируют альфа-гладкий актин (α -SMA) и играют ключевую роль в нормальном восстановлении тканей и фиброзе [20, 21]. По сравнению с фибробластами, миофибробласты обладают повышенной активностью биосинтеза ЕСМ и повышенной сократимостью, что способствует заживлению раны. Во время фазы ремоделирования ЕСМ реорганизуется, обеспечивая большую прочность и эластичность соединительной ткани, ориентация коллагеновых фибрилл становится более однородной, а прочность раны на разрыв увеличивается [22, 23].

Обычно ЕСМ находится в постоянном потоке ремоделирования резидентными покоящимися фибробластами, при этом синтез и деградация компонентов ЕСМ строго регулируются для поддержания гомеостатического баланса [24]. Нарушение любой фазы заживления ран может сместить этот баланс в патологическое состояние «чрезмерного восстановления» или «чрезмерного заживления», характеризующееся чрезмерным отложением коллагена и неспособностью восстановить функцию ткани, что приводит к фиброзу [24]. Хотя образование рубцовой ткани является ожидаемым результатом заживления ран после повреждения кожи, оно может варьироваться от минимально видимого рубцевания до сильного утолщения и уплотнения кожи [25]. При фиброзе миофибробласты вызывают избыточную выработку коллагена нерегулируемым образом и противостоят индукции апоптоза [26, с. 721–737]. Поэтому важно понимать сети цитокинов, которые влияют на активность фибробластов при нормальном и патологическом заживлении ран.

IL-4 и IL-13 оказывают профибротное действие через TGF- β , центральный медиатор фиброза. Существуют веские доказательства того, что профибротная активность IL-4 и IL-13 в значительной степени опосредована TGF- β , мощным профибротным цитокином и ключевым фактором формирования ЕСМ и ремоделирования тканей [24–27].

Несколько исследований показали, что IL-4 является основным профибротическим цитокином, который стимулирует синтез коллагена фибробластами. В ответ на IL-4 *in vitro* человеческие дермальные фибробласты синтезируют дозозависимое увеличение преколлагеновых мРНК, что приводит к повышению уровня коллагена I и III типов и фибронектина [24, 27].

В рамках физиологического заживления ран IL-13 напрямую активирует пролиферацию и дифференциацию фибробластов, а также индуцирует экспрессию генов коллагена I типа и других критических белков, связанных с фиброзом, таких как α -SMA, отличительный признак миофибробластов [28].

Кроме того, IL-13 специфически индуцирует экспрессию гена проколлагена 3 α 1, который был описан как ранний маркер активного фиброза и плохой клинический прогностический индикатор при FPDs [29]. Помимо стимуляции отложения коллагена в дерме, IL-13 также оказывает профибротное действие, препятствуя деградации коллагена посредством ингибирования ММП и повышения регуляции TIMP в фибробластах [29]. ММП являются цинкзависимыми протеиназами, которые расщепляют коллаген и другие компоненты ВКМ, тогда как TIMP блокируют активность ММП [30]. Таким образом, IL-13 оказывает плейотропное действие на фиброзные процессы.

В целом ранние исследования подтверждают важную роль цитокинов Th2 в регуляции ремоделирования тканей и гомеостаза ВКМ. В то время как IL-4 и IL-13 оказывают важные механизмы заживления ран в ответ на повреждение тканей или иммуноопосредованное воспаление типа 1, их дисрегуляция может привести к чрезмерному восстановлению тканей и в конечном итоге – к фиброзу.

В условиях острого и хронического воспаления нормальная репарация ткани может быть нарушена, что приводит либо к недостаточному восстановлению (длительно незаживающие раны), либо к избыточному накоплению белков внеклеточного матрикса (ВКМ), структурному и функциональному нарушению органа или ткани и развитию фиброза. Известно, что Мф принимают активное участие в регуляции пролиферации и дифференцировки фибробластов, образовании и деградации ВКМ, тем самым способствуя или препятствуя фибротическому процессу.

Макрофаги продуцируют несколько типов матричных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12) и их тканевых ингибиторов (TIMP). MMPs отвечают за разрезание компонентов внеклеточного матрикса (преимущественно коллагена), а TIMPs, связываясь с их активными сайтами, ингибируют действие MMPs. Уровень синтеза MMPs и TIMPs может регулироваться различными стимулами, среди которых ключевую роль играют ростовые факторы и цитокины. Баланс MMPs и TIMPs в организме

имеет решающее значение для нормального течения процессов синтеза и деградации соединительной ткани, а нарушение этого баланса может приводить к развитию фиброза – избыточной продукции и отложению ВКМ.

Генетическое тестирование представляет большой интерес с точки зрения прогнозирования как эффективности косметологических процедур, так и их безопасности.

Филлеры на основе поли-L-молочной кислоты (PLA) корректируют потерю объема кожи, стимулируя фибробласты к синтезу коллагена [31]. Ткани вокруг места инъекции PLA накапливают макрофаги CD68+ и фибробласты CD90+. Они также повышают уровни TGF- β 1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP1), которые способствуют отложению коллагена I и III [32].

Макрофаги подразделяются на два подтипа – M1 и M2 [33, 34]. Макрофаги M1 защищают от бактерий или вирусов и активируются различными провоспалительными стимулами, включая интерферон-гамма, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов и липополисахариды. Они секретируют различные воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-12 и IL-23 [35, 36]. Макрофаги M2 активируются IL-4 и IL-13, участвующие в фиброзе и ремоделировании тканей, секретируя IL-10 и TGF- β [37, 38].

Преобладание провоспалительных макрофагов может увеличить риск развития побочных эффектов, хронизации воспаления, гипертрофии рубцовой ткани, возникновение гранулематозного воспаления.

Цель – определить генетическую предрасположенность к нежелательному фиброзу и вероятность развития гранулематозного воспаления (реакции на инородное тело) после введения препаратов на основе PLA.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В пилотном исследовании участвовало 54 пациента женского пола, которым были проведены процедуры векторного лифтинга препаратом на основе PLA и выполнено генетическое тестирование (гены: *COL1*, *COL3*, *MMP1*, *MMP3*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-13*, *TIMP1*).

Критерии включения: пациенты, в анамнезе которых была проведена процедура коллагеностимуляции филлером на основе PLA.

Критерии исключения: наличие в анамнезе процедур с другими коллагеностимуляторами до и после коллагеностимуляции филлерами на основе PLA в течение 2 лет.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служил буккальный эпителий. ПЦР проводили с помощью амплификатора Rotor Gene Q (Qiagen, Германия). Секвенирование по Сэнгеру осуществляли с помощью секвенатора SeqStudio (Thermo Fisher, США).

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка программирования Python (v. 3.12, Python Software Foundation¹).

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. На первом этапе был применен корреляционный анализ, при котором был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s) для количественных переменных и коэффициент корреляции Мэтьюса (R_m) для дихотомических переменных. Если пара переменных сильно ($r > 0,9$) коррелировали между собой, то для дальнейшего анализа оставлялась одна переменная (наиболее значимая), вторая переменная из дальнейшего анализа исключалась.

На втором этапе была применена однофакторная логистическая регрессия для выявления переменных, значимо влияющих на исход.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. В ходе исследования было проведено сравнение двух выделенных групп пациентов по наличию осложнений, где 0 обозначает отсутствие осложнений, а 1 – их наличие (табл. 1). Результаты анализа показали статистически значимые различия между группами по следующим генетическим маркерам: *rs2243250_IL-4* ($p = 0,001^*$), *rs20541_IL-13* ($p = 0,039^*$), *rs2243250_IL-4_TT* ($p = 0,020^*$) и *rs2243250_IL-4_C* ($p = 0,020^*$). Это указывает на то, что указанные генетические вариации могут быть связаны с развитием осложнений.

Кроме того, была проведена оценка чувствительности и специфичности для выявления осложнений на основе варианта гена *rs2243250_IL-4_TT*. Результаты показали, что данный генетический маркер обладает точностью 92,6% [87,0; 98,1]%, чувствительностью – 66,7% [0,0; 100,0]%, специфичностью – 94,1% [88,2; 100,0]%, ROC-AUC = 80,4% [48,1; 99,0]%. Это свидетельствует о хорошей предсказательной способности данного маркера в отношении прогнозирования развития гранулематозного воспаления после введения филлера на основе PLA.

2. В результате проведенного корреляционного анализа была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между наличием осложнений и полиморфизмом варианта гена *2243250_IL-4_TT*. Коэффициент корреляции составил $R_m = 0,480$, что указывает на умеренную положительную связь между этими двумя переменными. Значение $p = 0,020^*$ подтверждает, что эта взаимосвязь является статистически значимой (рис. 1).

Других статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было. Это означает, что только вариант гена *2243250_IL-4_TT* показал значимое влияние на развитие осложнений в данной выборке пациентов.

3. Проведенный однофакторный анализ (логистическая регрессия) показал, что следующие факторы статистически значимо влияют на исход: *rs1800012_COL1A1_C* (норма или полиморфизм и замена в одной аллели) (ОШ = 0,059 [0,018, 0,188]; $p < 0,001^*$; $R^2 = 0,000$)

¹ <https://www.python.org>.

● **Таблица 1 (начало).** Показатели генетических полиморфизмов и оценка нежелательных эффектов после введения препарата на основе PLA

● **Table 1 (start).** Genetic polymorphism rates and adverse effects assessment after PLA-based drug administration

№	rs1800012_ COL1A1	rs1799750_ MMP1	rs35068180_ MMP3	rs1800255_ COL3A1	rs16944_ IL-1b	rs1800795_ IL-6	rs20541_ IL-13	rs2243250_ IL-4	rs4898_ TIMP1	Осложнение
	C-norm	_norm	5A-norm	G-norm	G-norm	C-norm	G-norm	C-norm	C-norm	
	A-mut	C-mut	6A-mut	A-mut	A-mut	G-mut	A-mut	T-mut	T-mut	
1	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	GC	GG	CC	CC	0
2	CA	∟_	5A/6A	GA	GG	GC	GA	CT	CT	0
3	CC	C/C	5A/6A	GG	GG	GC	GG	CT	TT	0
4	CC	∟C	5A/5A	GG	GG	GC	GG	CC	CC	0
5	CA	∟_	5A/5A	AA	GG	CC	GA	CC	CC	0
6	CC	∟_	5A/5A	GA	GA	GG	GA	CT	CT	0
7	CA	∟_	5A/6A	GA	GA	CC	GA	CC	CT	0
8	CC	C/C	5A/6A	GA	GG	CC	GA	CT	CC	0
9	CC	C/C	6A/6A	GA	GG	GC	GG	CC	CT	0
10	CA	∟C	5A/6A	GG	GG	CC	GG	CC	CC	0
11	CC	∟_	5A/6A	GG	GG	GC	GG	CC	CC	0
12	CC	∟C	6A/6A	GG	GG	GC	GG	CC	CC	0
13	CA	∟C	5A/6A	GG	GG	GG	GG	CT	TT	0
14	CA	C/C	5A/6A	GG	GG	CC	GG	CC	CC	0
15	CA	C/C	5A/6A	GG	GG	GG	GA	CC	CC	0
16	CC	C/C	6A/6A	GA	GA	GC	GA	CT	TT	0
17	CC	∟C	5A/5A	GA	GA	GG	GA	CC	CC	0
18	CC	∟_	5A/5A	GG	GA	CC	GG	CC	CT	0
19	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	CC	GG	CC	CC	0
20	CC	C/C	5A/6A	GG	GA	CC	GA	CT	CC	0
21	CC	C/C	5A/6A	GG	AA	GC	GA	CT	CC	0
22	CA	∟C	5A/5A	AA	GA	CC	GA	CC	CT	0
23	CC	∟_	6A/6A	GG	GG	GG	GG	CC	TT	0
24	CA	∟_	5A/6A	GG	GG	GG	GA	CT	TT	0
25	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	GC	GG	CC	CC	0
26	CA	C/C	6A/6A	GG	GA	GC	GA	CC	CC	0
27	CC	∟_	6A/6A	GG	GA	CC	GG	TT	CT	0
28	CA	∟C	5A/6A	AA	GA	CC	AA	TT	TT	0
29	CC	∟C	5A/6A	GG	GA	GG	GG	CC	CT	0
30	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	GG	GG	CC	CT	0
31	CC	∟C	5A/6A	GA	GG	GC	GG	CT	CT	0
32	CC	∟C	5A/6A	GG	GA	GC	GA	CC	CT	0
33	CA	∟C	5A/6A	GA	GG	GC	GG	TT	CC	0
34	CC	∟_	5A/5A	GA	GG	CC	GG	CC	CT	0

● **Таблица 1 (окончание).** Показатели генетических полиморфизмов и оценка нежелательных эффектов после введения препарата на основе PLA

● **Table 1 (ending).** Genetic polymorphism rates and adverse effects assessment after PLA-based drug administration

№	rs1800012_ COL1A1	rs1799750_ MMP1	rs35068180_ MMP3	rs1800255_ COL3A1	rs16944_ IL-1b	rs1800795_ IL-6	rs20541_ IL-13	rs2243250_ IL-4	rs4898_ TIMP1	Осложнение
	C-norm	_norm	5A-norm	G-norm	G-norm	C-norm	G-norm	C-norm	C-norm	
	A-mut	C-mut	6A-mut	A-mut	A-mut	G-mut	A-mut	T-mut	T-mut	
35	CC	∟C	6A/6A	GG	GA	CC	GA	CT	CT	0
36	CC	C/C	6A/6A	GA	GA	CC	GG	CC	TT	0
37	CC	C/C	5A/6A	GG	GG	CC	AA	CT	CT	0
38	CC	C/C	5A/6A	GG	GA	GC	GA	CC	CT	0
39	CC	∟_	5A/5A	GA	GA	GG	GG	CC	CT	0
40	CC	∟_	5A/6A	GG	GA	GC	GG	CC	CT	0
41	CC	∟_	5A/6A	GG	GG	GC	GA	CC	CT	0
42	CC	∟C	5A/6A	GA	GA	GG	GA	CC	TT	0
43	CC	C/C	5A/6A	GA	GA	CC	GG	CC	CT	0
44	CC	∟_	5A/6A	GG	GA	GC	GG	CC	T	0
45	CA	∟C	5A/6A	GG	GA	GC	GA	CT	CC	0
46	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	CC	GA	CC	CT	0
47	CC	C/C	6A/6A	GA	GG	GC	GG	CC	TT	0
48	CC	∟_	5A/6A	GG	GG	CC	GA	CT	CT	0
49	CA	∟C	5A/6A	GA	AA	GC	GG	CT	CC	0
50	CA	C/C	6A/6A	GG	AA	GG	GA	TT	TT	1
51	CC	∟_	5A/5A	GG	GG	GC	GG	CT	CT	0
52	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	CC	GA	CT	TT	1
53	CC	∟C	5A/6A	GG	GG	GG	GG	CT	CT	0
54	CA	∟C	5A/6A	GG	GG	GC	AA	TT	CT	1

и rs2243250_IL-4_TT (полиморфизм и замена в двух аллелях) (ОШ = 32,008 [2,218, 461,543]; $p = 0,011^*$; $R^2 = 0,288$).

В ходе проведенного однофакторного анализа с использованием логистической регрессии были выявлены факторы, которые статистически значимо влияют на исход заболевания.

Первым из них является генетический маркер rs1800012_COL1A1_C, который может находиться в норме или иметь полиморфизм и замену в одной аллели. Для этого маркера был рассчитан Odds Ratio (ОШ), который составил 0,059 с доверительным интервалом [0,018, 0,188]. Значение $p < 0,001^*$ указывает на то, что влияние этого маркера на исход является высоко статистически значимым. Однако коэффициент детерминации R^2 равен 0,000, что говорит о том, что этот фактор объясняет очень малую часть вариации исхода.

Вторым значимым фактором оказался вариант гена rs2243250_IL-4_TT, который характеризуется полиморфизмом и заменой в двух аллелях. Для этого маркера Odds Ratio составил 32,008 с доверительным интервалом [2,218, 461,543],

а значение $p = 0,011^*$ также подтверждает его статистическую значимость. Коэффициент детерминации R^2 равен 0,288, что указывает на то, что этот маркер объясняет более значительную часть вариации исхода по сравнению с первым маркером.

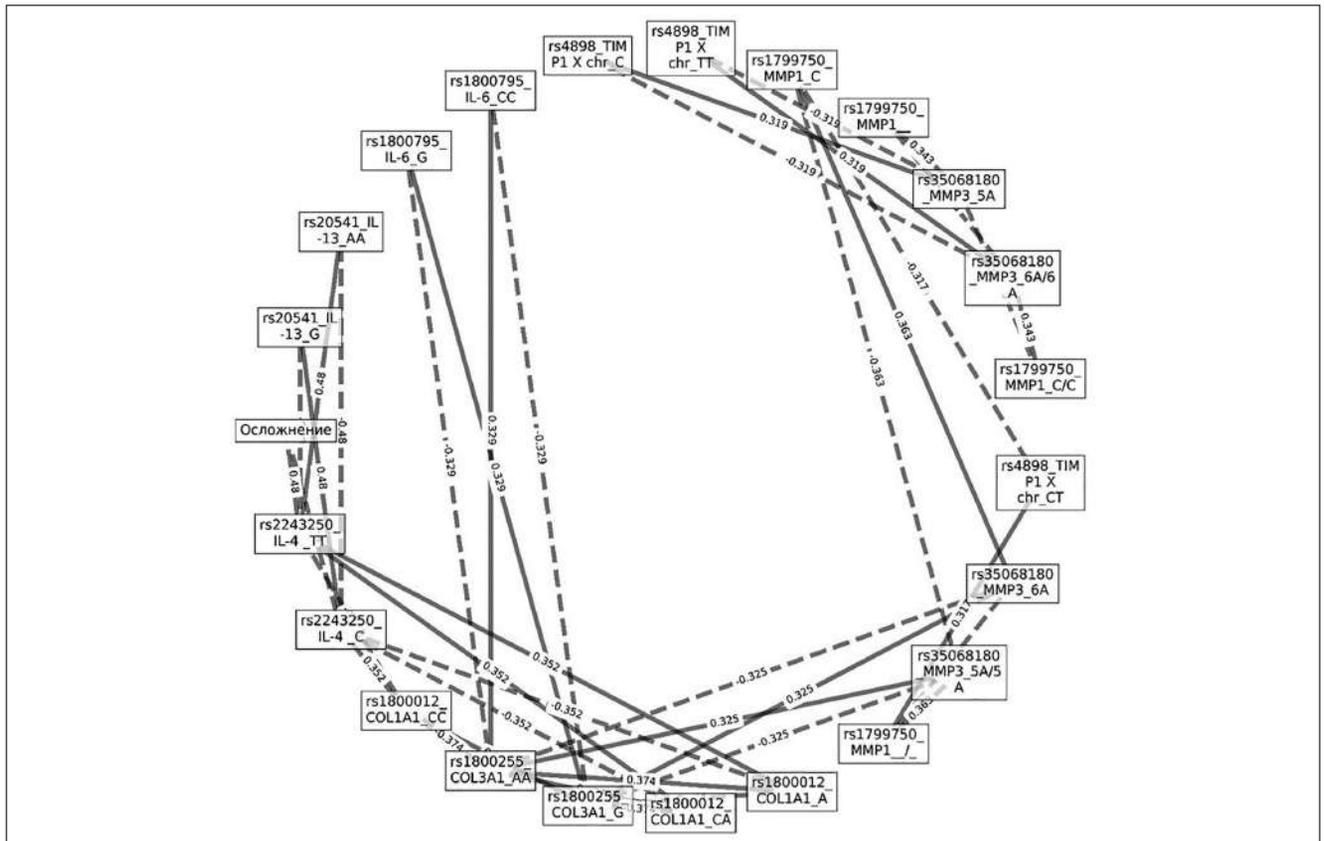
Таким образом, результаты анализа показывают, что наличие полиморфизма и замены в двух аллелях в варианте гена rs2243250_IL-4_TT значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием обратилась пациентка М. 42 лет с жалобами на множественные узлы в области шеи после введения препарата на основе PLA спустя 11 мес. (рис. 2). Диагноз гранулематозного воспаления подтвержден гистологически. Анамнез без особенностей. Результаты генетического тестирования представлены в табл. 2.

Согласно результатам генетического скрининга у пациентки нет нарушений со стороны синтеза собственного

● **Рисунок 1.** Статистически значимые корреляции, $|R_m| > 0,3$
 ● **Figure 1.** Statistically significant correlations, $|R_m| > 0.3$



Сплошная линия – прямая (положительная) корреляционная взаимосвязь. Пунктирная линия – обратная (отрицательная) корреляционная взаимосвязь.

● **Таблица 2.** Результаты генетического тестирования пациентки М. 42 лет
 ● **Table 2.** Genetic testing results for patient M., 42 years old

SNP	Результат	
Механические свойства		
COL1A1	C/C	norm/norm
MMP1	-/C	norm/mut
MMP3	5A/6A	norm/mut
TIMP1	T/T	mut/mut
COL3A1	G/G	norm/norm
Воспаление		
IL1 β	G/G	norm/norm
IL6	C/C	norm/norm
IL13	G/A	norm/mut
IL4	C/T	norm/mut

коллагена 1-го и 3-го типа, при этом необходимо учитывать низкую активность MMP3 и склонность к медленной регенерации и гипертрофическим рубцам.

При таком варианте генотипа необходимо с осторожностью прибегать к коллагеностимулирующим

процедурам и дополнительному введению препаратов инъекционного коллагена в зоне воспаления.

Макрофаги играют важную роль в синтезе коллагена, вызванного PLA, секретируя различные цитокины, такие как интерлейкин IL-1, IL-4, IL-6, IL-13, трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α).

В то время как IL-4 и IL-13 оказывают важные механизмы заживления ран в ответ на повреждение тканей или иммуноопосредованное воспаление типа 1, их дисрегуляция может привести к чрезмерному восстановлению тканей и в конечном итоге – к фиброзу заболеванию. При данном генотипе имеются полиморфизмы со стороны генов *IL-4* и *IL-13*, что повышает вероятность дифференцировки макрофагов в профибротический тип и увеличивает склонность к фиброзированию.

Авторы статьи предполагают, что возникновение отсроченного осложнения на введение филлера на основе PLA, вероятно, связано именно с генетической предрасположенностью пациентки к фиброзированию и избыточному отложению коллагена в очаге воспаления.

Пациентке было рекомендовано введение лонгидазы с целью уменьшения профибротического эффекта и воспаления, а также триамцинолон 20 мг/мл в две сессии с интервалом 1 раз в 2 нед. Благодаря сочетанию противofiбротической и противовоспалительной терапии удалось купировать рост узелковых образований и устранить уже имеющиеся элементы (*рис. 2*).

● **Рисунок 2.** Пациентка М. 42 лет с жалобами на множественные узлы в области шеи после введения препарата на основе PLA спустя 11 мес. Фото до и после противофибротической и противовоспалительной терапии

● **Figure 2.** Patient M., 42 years old, with complaints of multiple nodes in the neck after administration of PLA-based drug products at 11 months Photos before and after antifibrotic and anti-inflammatory therapy



ВЫВОДЫ

Учитывая редкие, но достаточно серьезные побочные реакции на введение инъекционных коллагеностимуляторов, предпочтительно использовать генетический скрининг, который является простым и доступным методом диагностики.

В ходе проведенного исследования были четко определены закономерности развития гранулематозного воспаления у пациентов с полиморфизмом генов *IL-4* и *IL-13*. Сравнение двух групп показало, что маркеры *rs2243250_IL-4* и *rs20541_IL-13* имеют статистически значимые различия ($p < 0,05$), что указывает на их потенциальную связь с осложнениями.

Корреляционный анализ подтвердил наличие умеренной положительной взаимосвязи между осложнениями в виде отсроченной гранулематозной реакции на введение филлера на основе PLA и вариантом гена *rs2243250_IL-4_TT* ($R_m = 0,480$, $p = 0,020^*$), что подчеркивает его значимость в данной выборке. Однофакторный анализ также показал, что вариант гена *rs2243250_IL-4_TT* значительно увеличивает риск неблагоприятного исхода (ОШ = 32,008, $p = 0,011^*$).

Поступила / Received 18.06.2025
 Поступила после рецензирования / 18.07.2025
 Принята в печать / Accepted 18.07.2025



Список литературы / References

1. Parola M, Pinzani M. Pathophysiology of Organ and Tissue Fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2019;65:1. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.02.001>.
2. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature.* 2020;587(7835):555–566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>.
3. Zhao X, Kwan JY, Yip K, Liu PP, Liu FF. Targeting metabolic dysregulation for fibrosis therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(1):57–75. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0040-5>.
4. Perez OA, Berman B. Cytokines and Chemokines. In: Gaspari A, Tying S (eds.). *Clinical and Basic Immunodermatology*. Springer London; 2002.
5. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(8):a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>.
6. Johnson BZ, Stevenson AW, Prête CM, Fear MW, Wood FM. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines.* 2020;8(5):101. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101>.
7. Dalwadi H, Krysan K, Heuze-Vourc'h N, Dohadwala M, Elashoff D, Sharma S et al. Cyclooxygenase-2-dependent activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-6 in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(21):7674–7682. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1205>.
8. Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signaling axis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(4):234–248. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.8>.
9. Moodley YP, Misso NL, Scaffidi AK, Fogel-Petrovic M, McNulty RJ, Laurent GJ et al. Inverse effects of interleukin-6 on apoptosis of fibroblasts from pulmonary fibrosis and normal lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(4):490–498. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0262OC>.
10. Li W, He P, Huang Y, Li YF, Lu J, Li M et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics.* 2021;11(1):222–256. <https://doi.org/10.7150/thno.49860>.
11. Takagaki Y, Lee SM, Dongqing Z, Kitada M, Kanasaki K, Koya D. Endothelial autophagy deficiency induces IL6 – dependent endothelial mesenchymal transition and organ fibrosis. *Autophagy.* 2020;16(10):1905–1914. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1713641>.
12. Chen R, Sun Y, Cui X, Ji Z, Kong X, Wu S et al. Autophagy promotes aortic adventitial fibrosis via the IL-6/Jak1 signaling pathway in Takayasu's arteritis. *J Autoimmun.* 2019;99:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.010>.
13. Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2756–2762. <https://doi.org/10.1172/JCI60325>.
14. Saito F, Tasaka S, Inoue K, Miyamoto K, Nakano Y, Ogawa Y et al. Role of interleukin-6 in bleomycin-induced lung inflammatory changes in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;38(5):566–571. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0299OC>.
15. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314–321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>.
16. Profyris C, Tziotziou C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol.* 2002;66(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.05.055>.
17. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:3861–3885. <https://doi.org/>
18. Laurent P, Jolivel V, Manicki P, et al. Immune-mediated repair: A matter of plasticity. *Front Immunol.* 2017;8(20):1–8. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
19. Sidgwick GP, Bayat A. Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(2):141–152. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04200.x>.
20. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:301–311. <https://doi.org/10.2147/CCID.S50046>.
21. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2019;214(2):199–210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>.
22. Bhogal RK, Stoica CM, McGaha TL, Bona CA. Molecular aspects of regulation of collagen gene expression in fibrosis. *J Clin Immunol.* 2005;25(6):592–603. <https://doi.org/10.1007/s10875-005-7827-3>.
23. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA, Lorenz HP, Longaker MT. Cutaneous Scarring: Basic Science, Current Treatments, and Future Directions. *Adv Wound Care.* 2018;7(2):29–45. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0696>.
24. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med.* 2012;18(7):1028–1040. <https://doi.org/10.1038/nm.2807>.
25. Jagdeo J, Shumaker PR. Traumatic Scarring. *JAMA Dermatol.* 2017;153(3):364. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5232>.
26. Luzina IG, Atamas SP. Fibrotic Skin Diseases. In: Gaspari A, Tying S (eds.). *Clinical and Basic Immunodermatology*. Springer London; 2008.
27. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(2):81–92. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01972-3>.

28. Huang X-L, Wang Y-J, Yan J-W, Wan YN, Chen B, Li BZ et al. Role of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13 in systemic sclerosis. *Inflamm Res*. 2015;64(3-4):151–159. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0806-0>.
29. Oriente A, Fedarko NS, Pacocha SE, Huang SK, Lichtenstein LM, Essayan DM. Interleukin-13 modulates collagen homeostasis in human skin and keloid fibroblasts. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;292(3):988–994. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688614>.
30. Zhu Z, Ding J, Shankowsky HA, Tredget EE. The molecular mechanism of hypertrophic scar. *J Cell Commun Signal*. 2012;7(4):239–252. <https://doi.org/10.1007/s12079-013-0195-5>.
31. Oh S, Lee JH, Kim HM, Batsukh S, Sung MJ, Lim TH et al. Poly-L-Lactic Acid Fillers Improved Dermal Collagen Synthesis by Modulating M2 Macrophage Polarization in Aged Animal Skin. *Cells*. 2023;12(9):1320. <https://doi.org/10.3390/cells12091320>.
32. Stein P, Vitavska O, Kind P, Hoppe W, Wiczorek H, Schürer NY. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci*. 2015;78(1):26–33. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.01.012>.
33. Duggan S, Essig F, Hünninger K, Mokhtari Z, Bauer L, Lehnert T et al. Neutrophil activation by *Candida glabrata* but not *Candida albicans* promotes fungal uptake by monocytes. *Cell Microbiol*. 2015;17(9):1259–1276. <https://doi.org/10.1111/cmi.12443>.
34. Reedy JL, Negoro PE, Feliu M, Lord AK, Khan NS, Lukason DP et al. The carbohydrate lectin receptor dectin-1 mediates the immune response to *Exserohilum rostratum*. *Infect Immun*. 2017;85(3):e00903–e00916. <https://doi.org/10.1128/IAI.00903-16>.
35. Heung LJ. Monocytes and the host response to fungal pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:34. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00034>.
36. Suzuki K, Meguro K, Nakagomi D, Nakajima H. Roles of alternatively activated M2 macrophages in allergic contact dermatitis. *Allergol Int*. 2017;66(3):392–397. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.02.015>.
37. Ma P-F, Gao C-C, Yi J, Zhao J-L, Liang S-Q, Zhao Y et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice. *J Hepatol*. 2017;67(4):770–779. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.022>.
38. Oh S, Rho N-K, Byun K-A, Yang JY, Sun HJ, Jang M et al. Combined treatment of monopolar and bipolar radiofrequency increases skin elasticity by decreasing the accumulation of advanced glycosylated end products in aged animal skin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):2993. <https://doi.org/10.3390/ijms23062993>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Моржанаева, Е.В. Свечникова
 Написание текста – М.А. Моржанаева, Е.В. Свечникова, А.А. Горская
 Сбор и обработка материала – М.А. Моржанаева, О.В. Старкина
 Обзор литературы – М.А. Моржанаева, О.В. Старкина, А.А. Горская
 Редактирование – Е.В. Свечникова, А.А. Горская
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Моржанаева, Е.В. Свечникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Svechnikova
 Text development – Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Svechnikova, Antonina A. Gorskaya
 Collection and processing of material – Maria A. Morzhanaeva, Olga V. Starkina
 Literature review – Maria A. Morzhanaeva, Olga V. Starkina, Antonina A. Gorskaya
 Editing – Elena V. Svechnikova, Antonina A. Gorskaya
 Approval of the final version of the article – Maria A. Morzhanaeva, Elena V. Svechnikova

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Моржанаева Мария Андреевна, к.м.н., врач-косметолог, Мелситек Клиник; 127473, Россия, Москва, 2-й Щемилковский переулок, д. 4; maria_morzhanaeva@mail.ru

Свечникова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; 119002, Россия, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 26/28; профессор кафедры кожных и венерических болезней, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ); 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; elene-elene@bk.ru

Старкина Ольга Васильевна, руководитель лаборатории биотехнологий, Melsytech Genetics; 603087, Россия, Нижний Новгород, ул. Верхне-Печерская, д. 7; starkina@melsytech.ru

Горская Антонина Александровна, врач-косметолог, руководитель, Клиника "O'LIVE"; 603022, Россия, Нижний Новгород, ул. Тимирязева, д. 31а; aa.gorskaya@gmail.com

Information about the authors:

Maria A. Morzhanaeva, Cand. Sci. (Med.), Cosmetologist, Melsitec Clinics; 4, 2nd Stchemilovsky Lane, Moscow, 127473, Russia; maria_morzhanaeva@mail.ru

Elena V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Polyclinic No. 1 of the Office of the President of the Russian Federation; 26/28, Sivtsev Vrazhek Lane, Moscow, 119002, Russia; Professor of the Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases, Russian Biotechnological University; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; elene-elene@bk.ru

Olga V. Starkina, Head of the Biotechnology Laboratory, Melsytech Genetics; 7, Verkhne-Pecherskaya St., Nizhny Novgorod, 603087, Russia; starkina@melsytech.ru

Antonina A. Gorskaya, Cosmetologist, Head, O'LIFE Clinic; 31a, Timiryazev St., Nizhny Novgorod, 603022, Russia; aa.gorskaya@gmail.com