

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpb108027>

Гиалуронидаза: эффективность и безопасность применения в косметологии

Е.В. Иконникова^{1, 2}, О.А. Голанова³, Л.С. Круглова^{1, 2}

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Институт пластической хирургии и косметологии, Москва, Российская Федерация

³ ООО «Делайт-Ланцетъ», клиника «Ланцетъ-Центр», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

С увеличением запросов на коррекцию эстетических недостатков дермальными наполнителями на основе гиалуроновой кислоты участились случаи нежелательных явлений и осложнений. Гиалуроновая кислота в виде дермального наполнителя является одним из наиболее популярных в эстетической медицине инъекционных средств и обладает высоким профилем безопасности. Несмотря на то что она является неотъемлемой частью внеклеточного матрикса, филлеры на её основе также могут вызвать осложнения. Применение антидота в виде гиалуронидазы позволяет скорректировать возможные нежелательные реакции, такие как гиперкоррекция, эффект Тиндаля, формирование гранулём, а также развитие ишемии тканей. Гиалуронидаза широко используется во всех отраслях медицины, включая лечение спаечных процессов в организме, при экстракорпоральном оплодотворении, улучшает всасывание лекарственных препаратов в очаге поражения при лечении онкобольных, а также с успехом применяется в лечении дерматологических пациентов. В косметологии применение фермента помогает справиться с такими тяжёлыми явлениями, как ишемия тканей вследствие внутрисосудистой окклюзии препаратом. Использование ультразвуковой диагностики позволяет провести коррекцию нежелательных явлений с применением фермента строго в очаге наполнителя, тем самым повышая качество проводимого лечения.

Ключевые слова: гиалуронидаза; гиалуроновая кислота; коррекция осложнений.

Как цитировать:

Иконникова Е.В., Голанова О.А., Круглова Л.С. Гиалуронидаза: эффективность и безопасность применения в косметологии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2021. Т. 20, № 6. С. 511–516. DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpb108027>

DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpr108027>

Hyaluronidase: efficacy and safety of use in cosmetology

Evgeniya V. Ikonnikova^{1,2}, Olga A. Golanova³, Larisa S. Kruglova^{1,2}

¹ Central State Medical Academy General Management Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

³ Delite-Lancet, LLC, Lancet-Center Clinic, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

With an increase in requests for the correction of aesthetic imperfections with dermal fillers based on hyaluronic acid, cases of adverse events and complications have become more frequent. Hyaluronic acid in the form of a dermal filler is one of the most popular procedures in aesthetic medicine and has a high safety profile. Despite the fact that hyaluronic acid is an integral part of the extracellular matrix, fillers based on it can also cause complications. The use of an antidote in the form of hyaluronidase allows you to correct possible adverse reactions such as hypercorrection, the Tyndall effect, the formation of granulomas, and the development of tissue ischemia. Hyaluronidase is widely used in all branches of medicine, including the treatment of adhesions in the body, is used in in vitro fertilization, improves the absorption of drugs into the lesion in the treatment of cancer patients, and is also successfully used in the treatment of dermatological patients. In cosmetology, the use of enzyme helps to cope with such severe phenomena as tissue ischemia due to intravascular occlusion by the drug. And the use of ultrasound diagnostics makes it possible to correct adverse events using the enzyme strictly in the focus of the filler, thereby improving the quality of the treatment.

Keywords: hyaluronidase; hyaluronic acid; correction of complications.

To cite this article:

Ikonnikova EV, Golanova OA, Kruglova LS. Hyaluronidase: efficacy and safety of use in cosmetology. *Russian journal of the physical therapy, balneotherapy and rehabilitation*. 2021;20(6):511–516. DOI: <http://doi.org/10.17816/rjpr108027>

Received: 18.08.2021

Accepted: 25.12.2021

Published: 27.07.2022

ВВЕДЕНИЕ

Гиалуронидазы представляют собой эндогликозидазы, деполимеризующие гиалуроновую кислоту (ГК). Эти эндогликозиды распространены во всём животном мире и представляют большой интерес в медицинской практике. Впервые F. Duran-Reynals в 1928 г. продемонстрировал усиленную диффузию противовирусных вакцин, лекарств и бактериальную инвазию под действием фактора, обнаруженного в экстракте семенников млекопитающих, описав его как фактор распространения. Позже, в 1971 г., термин «гиалуронидаза» для обозначения фермента, разлагающего ГК, предложил K. Meuer, подробно описав его химическую структуру [1].

ТИПЫ ГИАЛУРОНИДАЗ

Выделяют три класса гиалуронидаз:

1) гликозидазы млекопитающих, представляющих собой эндо- β -N-ацетилгексозаминазы, которые ослабляют 1,4-гликозидные связи ГК (тип I). Данные ферменты, обнаруживаемые в яде змей, рептилий, а также в лизосомах и сперматозоидах млекопитающих, действуют на ГК, хондроитин, хондроитин-4,6-сульфат [2]. Кроме того, данный класс гиалуронидаз встречается в ядах пчёл, ос, пауков, гусениц, рыб и скорпионов, являясь при этом активным агентом в распространении токсинов и разрушении местных тканей [1];

2) гиалуронидазы, содержащие эндо- β -D-глюкуроноидазы, разрушающие 1,3-гликозидные связи (гиалуронидазы пиявок, тип II). Данный класс ферментов действует исключительно на ГК, не затрагивая другие гликозаминогликаны;

3) микробные гиалуронидазы (гиалуронатлиазы, тип III), деградируя ГК и повышая проницаемость внеклеточного матрикса, играют важную роль в распространении токсинов и патогенных микроорганизмов при различных заболеваниях, включая газовую гангрену, сепсис, менингит, пневмонии, сифилис и синдром токсического шока [1].

В соответствии с показателем pH активности гиалуронидазы также подразделяются на кислотнo-активные, действие которых проявляется при pH от 3 до 4, и нейтрально активные, действующие при pH от 5 до 8 [2].

Являясь неотъемлемой частью живой системы, гиалуронидаза определяется в различных органах человеческого организма, таких как кожа, лёгкие, печень, кардиоваскулярная система, почки. В коже большую роль играет фермент KIAA1199, способствующий расщеплению фибробластами ГК и принимающий активное участие в формировании возрастных изменений. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, подавляют действие KIAA1199 в фибробластах человека и способствуют синтезу ГК через активацию HAS2 (Hyaluronan Synthase 2 – гиалуронансинтаза 2) [3].

ПРИМЕНЕНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В МЕДИЦИНЕ

Гиалуронидаза используется в медицинской практике более 70 лет. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило использование данного фермента для увеличения абсорбции тканями некоторых лекарственных веществ. На сегодняшний день существует несколько коммерческих препаратов гиалуронидаз (бычья и овечья тестикулярные, а также рекомбинантная человеческая) [4].

Гиалуронидаза способствует диффузии препаратов во внеклеточный матрикс и увеличению проницаемости кровеносных сосудов. Использование фермента в комбинации с химиотерапевтическими веществами улучшает проникновение лекарства внутрь опухоли, а сочетанное использование гиалуронидазы с местным анестетиком применяется в офтальмохирургии для проведения ретробульбарной анестезии [5]. В педиатрической практике подкожное инъекционное введение гиалуронидазы перед введением контрастного вещества для урографии обеспечивает адекватную визуализацию органов мочеполовой системы [6]. В дерматохирургическую практику применение гиалуронидазы активно вошло с 1951 г., когда J.N. Thorpe доказал влияние данного фермента в качестве адьюванта к местному анестетику в анестезирующей области [7]. В дерматологии с помощью гиалуронидазы с успехом лечат келоидные и гипертрофические рубцы, а также её используют для размягчения тканей при системной склеродермии [8].

В эстетической медицине применение гиалуронидазы помогает справиться с такими нежелательными реакциями, как интратриартериальная окклюзия, формирование узелков и гранулём, поверхностное размещение препарата, а также гиперкоррекция после введения филлеров на основе ГК.

ГК — высокомолекулярный несультатированный линейный кислый гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных через 1,3- и 1,4-гликозидные связи [2]. Несмотря на то что ГК является естественной частью внеклеточного матрикса дермы, филлеры на её основе могут приводить к различным осложнениям [6].

Действие гиалуронидазы на ГК заключается в расщеплении N-ацетилглюкозаминовых и глюкуроновых фрагментов, вызывающем тем самым временное снижение вязкости внеклеточного матрикса и способствующем диспергированию вводимых веществ [9]. Сразу после введения фермента начинается активность его действия, которая продолжается обычно от 24 до 48 ч [10].

Одни из наиболее часто встречающихся нежелательных явлений в эстетической косметологии — эффект Тиндаля и чрезмерное введение препарата в ткани (гиперкоррекция). Эффект Тиндаля, проявляющийся голубовато-серым

свечением под кожей, возникает вследствие поверхностного размещения препарата. Данная реакция, как и гиперкоррекция с использованием дермальных наполнителей на основе ГК, легко устраняется путём применения инъекций с гиалуронидазой.

Гранулематозная реакция является более редким нежелательным явлением. Обычно возникает через неделю и позже после инъекции дермального наполнителя и проявляется в виде множественных эритематозных твёрдых узелков. В настоящее время подробно описана эффективность гиалуронидазы в разрешении гранулематозных реакций дозозависимым способом. Рекомендовано внутривенное введение от 15 до 75 ЕД фермента, смешанного с 1% раствором лидокаина с адреналином [6].

Внутрисосудистая окклюзия при несвоевременно оказанном лечении может привести к серьёзным необратимым проблемам. По опыту наблюдений специалисты пришли к выводу, что терапия сосудистой окклюзии более высокими дозами гиалуронидазы по всей площади ишемии дает хорошие результаты и не приводит к её отсроченным проявлениям в сравнении с низкими дозировками фермента [11].

В последние годы использование в практике врача-косметолога ультразвуковой диагностики обеспечивает проведение процедуры удаления ГК из тканей с высокой точностью. Метод помогает адекватно оценить площадь повреждения и объём эмбола, а также определить тип наполнителя [12].

На расчёт дозы вводимого фермента влияет и приём пациентом лекарственных препаратов, а именно салицилатов, противовоспалительных средств, антиоксидантов, флавоноидов, витамина С, гепарина, эстрогенов и антигистаминных препаратов. В таких случаях доза вводимого фермента должна быть увеличена, так как указанные лекарственные препараты выступают в качестве антитода для гиалуронидазы.

Споры о возможной косметической деформации путём растворения нативной ГК при использовании гиалуронидазы не утихают. В 2005 г. С.N. Soparkar и J.R. Patrinely описали случай удаления филлера на основе ГК путём введения 375 ЕД фермента в течение 10 дней без проявлений косметических дефектов. Они пришли к выводу, что введение гиалуронидазы в объёме от 150–200 ЕД на 1 мл дермального наполнителя является наиболее безопасным и эффективным [13]. Несомненно, гиалуронидаза приводит к разрушению нативной ГК, однако ткани способны восстанавливать естественный баланс данного гликозаминогликана в течение короткого периода времени [11].

Осложнения вследствие применения гиалуронидазы встречаются, по литературным данным, с частотой от 0,05 до 0,69% [2]. При применении высоких доз фермента вероятность возникновения аллергических реакций может возрастать до 31%. Как правило, эти проявления заключаются в виде местных реакций в области инъекции, крапивницы и ангионевротического отёка. Анафилактический

шок — грозное аллергическое осложнение, крайне редко встречающееся при введении гиалуронидазы. По данным научных публикаций, на сегодняшний день не было задокументировано ни одного случая анафилактического шока после субэпидермальных инъекций фермента. Перед введением препарата целесообразно провести аллергическую пробу на внутренней поверхности предплечья. Если в течение 5 мин в ответ на введение 3 ЕД фермента сформировалась реакция в виде папулы, сохраняющаяся на протяжении 20–30 мин, то пробу следует считать положительной [14]. Однако был описан случай отсроченной аллергической гиперчувствительности к гиалуронидазе через 24 ч после внутрикожной инъекции [15]. Сбор аллергического анамнеза с выявлением реакций на укусы ос и пчёл отчасти способствует информированию врача о возможных осложнениях. Внутримышечное инъекционное преднизолоном помогает купировать возможные аллергические реакции в ответ на введение фермента.

Применение гиалуронидазы в физиотерапии известно с 1951 г. для уменьшения отёков различного происхождения [16]. В том же году R.J. Popkin сообщил о лечении больных склеродермией путём введения гиалуронидазы с помощью ионофореза. По окончании терапии у пациентов отмечалось клиническое улучшение в виде повышения мягкости и эластичности тканей, улучшения цветового показателя кожи, а также снижения чувствительности к холоду [8].

Суть метода ионофореза заключается во введении с помощью электрического тока ионов растворимых активных веществ в ткани организма с лечебной целью. Электрод с определённым зарядом используется для отталкивания лекарственного вещества с аналогичным зарядом, который, в свою очередь, притягивается к противоположно заряженному электроду, расположенному на другом участке кожного покрова. Положительно заряженное лекарственное вещество помещается под анодом в желаемом месте введения, тогда как катод размещается на другом участке. Под действием электрического тока все катионы удаляются от анода и попадают в кожу [17]. Ионофорез гиалуронидазы показал хороший клинический ответ на лечение больных лимфедемой верхних и нижних конечностей, проявляющийся в прогрессирующем уменьшении объёма поражённой конечности [18], а применение фермента у лиц, страдающих гемофилией, показало более быстрое разрешение кровоизлияний в суставах и мягких тканях [16]. Выраженный лечебный эффект с использованием гиалуронидазы показал метод ультрафонофореза в терапии рубцовых деформаций. Под действием ультрафонофореза фермент проникает вглубь рубца, увеличивая его эластичность и делая рубец менее заметным [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармафорез гиалуронидазы успешно используется в комплексной терапии осложнений после введения

филлеров ГК [20]. Физиотерапевтическое применение ферментного препарата отличается высоким профилем безопасности и эффективности и является комфортным для пациентов методом лечения.

В настоящее время использование гиалуронидазы в различных областях медицины, будь то ортопедическое лечение, применение в репродуктологии при экстракорпоральном оплодотворении или лечение сосудистых осложнений в косметологии, открывает перед врачами всё новые возможности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

Source of financing. The authors declare that there is no external funding for the study and preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the study and publication of this article.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Girish K.S., Kemparaju K., Nagaraju S., Vishwanath B.S. Hyaluronidase inhibitors: a biological and therapeutic perspective // *Curr Med Chem*. 2009. Vol. 16, N 18. P. 2261–2288. doi: 10.2174/092986709788453078
- Cavallini M., Gazzola R., Metalla M., Vaianti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers // *Aesthet Surg J*. 2013. Vol. 33, N 8. P. 1167–1174. doi: 10.1177/1090820X13511970
- Kaul A., Short W.D., Wang X., Keswani S.G. Hyaluronidases in Human Diseases // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 6. P. 3204. doi: 10.3390/ijms22063204
- Lee A., Grummer S.E., Kriegel D., Marmur E. Hyaluronidase // *Dermatol Surg*. 2010. Vol. 36, N 7. P. 1071–1077. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01585.x
- Moharib M.M., Mitra S. Alkalinized lidocaine and bupivacaine with hyaluronidase for sub-tenon's ophthalmic block // *Reg Anesth Pain Med*. 2000. Vol. 25, N 5. P. 514–517. doi: 10.1053/rapm.2000.5664
- Bailey S.H., Fagien S., Rohrich R.J. Changing role of hyaluronidase in plastic surgery // *Plast Reconstr Surg*. 2014. Vol. 133, N 2. P. 127e–132e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c282
- Wohlrab J., Wohlrab D., Wohlrab L., et al. Use of hyaluronidase for pharmacokinetic increase in bioavailability of intracutaneously applied substances // *Skin Pharmacol Physiol*. 2014. Vol. 27, N 5. P. 276–282. doi: 10.1159/000360545
- Popkin R.J. The use of hyaluronidase by iontophoresis in the treatment of generalized scleroderma // *J Invest Dermatol*. 1951. Vol. 16, N 2. P. 97–102. doi: 10.1038/jid.1951.15
- Landau M. Hyaluronidase caveats in treating filler complications // *Dermatol Surg*. 2015. Vol. 41, Suppl. 1. P. S347–S353. doi: 10.1097/DSS.0000000000000555
- Brody H.J. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement // *Dermatol Surg*. 2005. Vol. 31, N 8 Pt 1. P. 893–897. doi: 10.1097/00042728-200508000-00001. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2008. Vol. 34, N 1. P. 135.
- DeLorenzi C. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events // *Aesthet Surg J*. 2017. Vol. 37, N 7. P. 814–825. doi: 10.1093/asj/sjw251
- Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments // *J Cosmet Dermatol*. 2018. Vol. 17, N 6. P. 1019–1024. doi: 10.1111/jocd.12726
- Soparkar C.N., Patrinely J.R. Managing inflammatory reaction to restylane // *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005. Vol. 21, N 2. P. 151–153. doi: 10.1097/01.iop.0000155853.68249.0b
- Bravo B.S.F., Bianco S., Bastos J.T., Carvalho R.M. Hyaluronidase: What is your fear? // *J Cosmet Dermatol*. 2021. Vol. 20, N 10. P. 3169–3172. doi: 10.1111/jocd.14303
- Wu L., Liu X., Jian X., et al. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions // *J Cosmet Dermatol*. 2018. Vol. 17, N 6. P. 991–995. doi: 10.1111/jocd.12461
- Boone D.C. Hyaluronidase iontophoresis // *Phys Ther*. 1969. Vol. 49, N 2. P. 139–145. doi: 10.1093/ptj/49.2.139
- Batheja P., Thakur R., Michniak B. Transdermal iontophoresis // *Expert Opin Drug Deliv*. 2006. Vol. 3, N 1. P. 127–138. doi: 10.1517/17425247.3.1.127. Erratum in: *Expert Opin Drug Deliv*. 2006. Vol. 3, N 2. P. 303.
- Sloan J.B., Soltani K. Iontophoresis in dermatology. A review // *J Am Acad Dermatol*. 1986. Vol. 15, N 4 Pt 1. P. 671–684. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70223-5
- Талыбова А.П., Круглова Л.С., Стенько А.Г. Ультрафонофорез ферментативного препарата в лечении рубцов постакне // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2017. Т. 16, № 5. С. 254–256. doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-5-254-256
- Иконникова Е.В., Круглова Л.С. Отсроченный иммунно-воспалительный ответ после введения филлера на основе гиалуроновой кислоты: клинический случай // *Фарматека*. 2019. № 8. С. 88–91. doi: 10.18565/pharmateca.2019.8.88-91

REFERENCES

- Girish KS, Kemparaju K, Nagaraju S, Vishwanath BS. Hyaluronidase inhibitors: a biological and therapeutic perspective. *Curr Med Chem*. 2009;16(18):2261–2288. doi: 10.2174/092986709788453078
- Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vaienti L. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33(8):1167–1174. doi: 10.1177/1090820X13511970
- Kaul A, Short WD, Wang X, Keswani SG. Hyaluronidases in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3204. doi: 10.3390/ijms22063204
- Lee A, Grummer SE, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1071–1077. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01585.x
- Moharib MM, Mitra S. Alkalinized lidocaine and bupivacaine with hyaluronidase for sub-tenon's ophthalmic block. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(5):514–517. doi: 10.1053/rapm.2000.5664
- Bailey SH, Fagien S, Rohrich RJ. Changing role of hyaluronidase in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):127e–132e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c282
- 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. doi: 10.1159/000360545
- Popkin RJ. The use of hyaluronidase by iontophoresis in the treatment of generalized scleroderma. *J Invest Dermatol*. 1951;16(2):97–102. doi: 10.1038/jid.1951.15
- Landau M. Hyaluronidase caveats in treating filler complications. *Dermatol Surg*. 2015;41(Suppl. 1):S347–353. doi: 10.1097/DSS.0000000000000555
- Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg*. 2005;31(8 Pt 1):893–897. doi: 10.1097/00042728-200508000-00001. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2008;34(1):135.
- DeLorenzi C. New high dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *Aesthet Surg J*. 2017;37(7):814–825. doi: 10.1093/asj/sjw251
- Schelke LW, Decates TS, Velthuis PJ. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(6):1019–1024. doi: 10.1111/jocd.12726
- Soparkar CN, Patrinely JR. Managing inflammatory reaction to restylane. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2005;21(2):151–153. doi: 10.1097/01.iop.0000155853.68249.0b
- Bravo BSF, Bianco S, Bastos JT, Carvalho RM. Hyaluronidase: What is your fear? *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(10):3169–3172. doi: 10.1111/jocd.14303
- Wu L, Liu X, Jian X, et al. Delayed allergic hypersensitivity to hyaluronidase during the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(6):991–995. doi: 10.1111/jocd.12461
- Boone DC. Hyaluronidase iontophoresis. *Phys Ther*. 1969;49(2):139–145. doi: 10.1093/ptj/49.2.139
- Batheja P, Thakur R, Michniak B. Transdermal iontophoresis. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(1):127–138. doi: 10.1517/17425247.3.1.127. Erratum in: *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(2):303.
- Sloan JB, Soltani K. Iontophoresis in dermatology. A review. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 1):671–684. doi: 10.1016/s0190-9622(86)70223-5
- Talybova AP, Kruglova LS, Stenko AG. Ultraphonophoresis of enzyme drugs in treatment of postacne scars. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2017;16(5):254–256. (In Russ). doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-5-254-256
- Ikkonnikova EV, Kruglova LS. Delayed immune-inflammatory response after hyaluronic acid filler application: a clinical case. *Farmateka*. 2019;(8):88–91. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateka.2019.8.88-91

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Иконникова Евгения Владимировна, к.м.н., доцент,
адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>;
eLibrary SPIN: 9210-8396; e-mail: evikonnikova@bk.ru

Голанова Ольга Александровна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1770-0439>

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
kruglovals@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Evgeniya V. Ikkonnikova, MD, Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor;
address: 121359, Moscow, Marshall Timoshenko str., 19, build. 1A;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-9132>;
eLibrary SPIN: 9210-8396; e-mail: evikonnikova@bk.ru

Olga A. Golanova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1770-0439>

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;
kruglovals@mail.ru