

Роль клеток дермы в формировании ответной реакции на введение кальцийсодержащего импланта

© Г.М. МОГИЛЬНАЯ, Е.В. ФОМИЧЕВА, А.А. ЕВГЛЕВСКИЙ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Современная регенеративная медицина широко использует в клинической практике биодеградируемые скаффолды для совершенствования процесса восстановления функциональности кожи после повреждения, а также для коррекции ее возрастных изменений. Наиболее перспективными для активации дермы и ее восстановления следует считать кальцийсодержащие филлеры, которые относятся к долгоживущим имплантам с хорошо выраженным эффектом аугментации.

Цель исследования. Изучение характера влияния инъекционного импланта на основе гидроксиапатита кальция с технологией коллагенстимулирующих микросфер на клеточный компартмент дермы.

Материал и методы. В исследование включены 30 крыс-самцов породы Вистар с массой тела 200–250 г. Животным опытной группы вводили препарат на основе гидроксиапатита кальция с технологией коллагенстимулирующих микросфер, в группе интактных животных (контроль) использовали стерильный физиологический раствор. Препарат вводили субдермально в объеме 0,05 мл, биологический материал забирали в сроки, соответствующие 1 и 2 нед и 1, 2, 3 и 5 мес. С целью определения экспрессии иммуногистохимических маркеров использовали моноклональные антитела СД68 и виментин (LabVision). Выявление α -SMA проведено с помощью антител Anti-Actin-antibody (1:200, «Abcam», Англия).

Результаты. Полученные данные позволяют считать, что препарат на основе гидроксиапатита кальция с технологией коллагенстимулирующих микросфер относится к биодеградируемым филлерам, индуцирующим ответ дермы на его введение по механизму развития воспалительной реакции на инородное тело со сменой таких стадий, как белковая адсорбция, рекрутирование клеток дермы и выработка экстрацеллюлярного матрикса.

Заключение. Ответная реакция дермы на филлер на основе гидроксиапатита кальция с технологией коллагенстимулирующих микросфер разворачивается как фаза реактивного воспаления, что связано с рекрутированием клеток дермы по пути формирования провизорного матрикса.

Ключевые слова: дерма, имплант, филлер, неоколлагеногенез в дерме, кальций гидроксиапатит.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Могильная Г.М. — <https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>

Фомичева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>

Евглевский А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3230-356X>

Автор, ответственный за переписку: Фомичева Е.В. — e-mail: fomevg@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Могильная Г.М., Фомичева Е.В., Евглевский А.А. Роль клеток дермы в формировании ответной реакции на введение кальцийсодержащего импланта. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(6):826–833.

<https://doi.org/10.17116/klinderma202221061826>

Role of dermal cells in response to calcium-containing implants

© G.M. MOGILNAYA, E.V. FOMICHEVA, A.A. EVGLEVSKIY

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Background. Modern regenerative medicine widely uses biodegradable scaffolds to improve skin function recovery after damage and to correct age-related changes. Calcium-containing fillers should be considered the most promising for derma activation and restoration, as they are long-term implants with a pronounced augmentation effect.

Objective. To study the effects of calcium hydroxyapatite-based injection implants with collagen-stimulating microspheres on the derma cellular compartment.

Materials and methods. Thirty male Wistar rats weighing 200–250 g were included in the study. Animals of the experimental group received the calcium hydroxyapatite-based product with collagen-stimulating microspheres; sterile normal saline was used in the group of intact animals (control). The product was administered as subdermal injections of 0.05 ml, and biological material was sampled at 1 and 2 weeks and 1, 2, 3, and 5 months. Monoclonal antibodies SD68 and vimentin (LabVision) were used to determine the expression of immunohistochemical markers. Detection of α -SMA was performed using Anti-Actin-antibody antibody (1:200, Abcam, UK).

Results. The obtained data indicate that the calcium hydroxyapatite-based product with collagen-stimulating microspheres is a biodegradable filler inducing dermal response to its injection via step-wise inflammatory response to a foreign body, including stages of protein adsorption, dermal cell recruitment, and extracellular matrix production.

Conclusion. The dermal response to a calcium hydroxyapatite-based filler with collagen-stimulating microspheres proceeds as a reactive inflammation associated with the recruitment of dermal cells along the temporary matrix formation pathway.

Keywords: derma, implant, filler, dermal neocollagenesis, calcium hydroxyapatite.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:Mogilnaya G.M. — <https://orcid.org/0000-0002-4354-2702>Fomicheva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2050-2417>Yevglevsky A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3230-356X>**Corresponding author:** Fomicheva E.V. — e-mail: fomevg@mail.ru**TO CITE THIS ARTICLE:**Mogilnaya GM, Fomicheva EV, Yevglevsky AA. Role of dermal cells in response to calcium-containing implants. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(6):826–833. (In Russ.).<https://doi.org/10.17116/klinderma202221061826>

Введение

Современная регенеративная медицина широко использует в клинической практике биодеградируемые скаффолды для совершенствования процесса восстановления кожи в полном объеме после повреждения, а также для коррекции ее возрастных изменений [1–5]. Ответная реакция дермы в зоне введения имплантата зависит от таких факторов, как композиция биоматериала, тип полимера, масса вводимого филлера, его структурная организация, размер гранул, объем занимаемой ими площади, а также характер поверхности материала, что и определяет результат взаимодействия биоматериала и кожи. Данные литературы и собственные исследования [6] позволяют считать, что наиболее перспективными филлерами для активации дермы и ее восстановления являются кальцийсодержащие филлеры, которые по классификационной схеме относятся к долгоживущим имплантатам с хорошо выраженным эффектом аугментации [7, 8]. Для данного исследования мы выбрали препарат *Facetem*, так как он отличается от ранее изученных филлеров формой микросфер, имеющих вид *Lattice-pore*. При этом пространственная структура микросфер и паттерн его деградации характеризуются тем, что *Facetem* организован по типу «капустного вилка», а это способствует постепенному расщеплению филлера слой за слоем, модуль за модулем, что должно обеспечивать эффект более выраженного и пролонгированного периода аугментации.

Цель исследования — изучение характера влияния инъекционного имплантата на основе гидроксиапатита кальция с технологией коллагенстимулирующих микросфер на клеточный компартмент дермы.

Материал и методы

В исследование включены 30 крыс-самцов породы Вистар с массой тела 200–250 г (НИЦ «Курчатовский Институт» — ПЛЖ «Рапполово»). Содержание и дизайн исследований согласованы с Независимым этическим комитетом КубГМУ, протокол №54 от 11.10.17.

Животным опытной группы вводили препарат *Facetem* (Южная Корея), в группе интактных жи-

вотных (контроль) использовали стерильный физиологический раствор. Препарат вводили субдермально в объеме 0,05 мл, биологический материал забирали в сроки, соответствующие 1 и 2 нед и 1, 2, 3 и 5 мес. С целью определения экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров использовали моноклональные антитела **CD68 (LabVision)** для оценки макрофагов, виментин (**LabVision**) для оценки состояния фибробластов. Эффект ремоделирования внеклеточного матрикса изучали с использованием актина α -**SMA** с помощью антител **Anti-Actin-antibody** («Abcam», Англия). Проводку и заливку материала выполняли в процессорах фирмы «**Tissue-Tek VIP5Jr**» (Япония). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм с использованием ротационного микротомы **HM 340E** («**MICROM Laborgerate GmbH**», Германия). Для количественной оценки уровня экспрессии виментина и актина (α -**SMA**) использовали метод компьютерной морфометрии. Критерием оценки выбрана площадь, занимаемая виментин-положительным материалом и α -**SMA**-положительным материалом, визуализируемым в процессе проведения ИГХ-реакции. Результаты измерений выражали в квадратных мегапикселях.

Визуальные исследования, их документирование, а также получение микрофотографий для компьютерной морфометрии проводили с использованием микроскопа **Laboval 4 Carl Zeiss Jena** и цифровой камеры для микроскопии **DCM 310** при увеличении 400 \times . Подсчет клеток, экспрессирующих рецепторы **CD68**, проводили в 30 полях зрения при увеличении 200 \times .

Все цифровые данные статистически обрабатывали с использованием программы **Statistika 10 Trial**. Проверку характера распределения вариационных рядов производили с помощью критерия Пирсона. Во всех исследованных вариационных рядах значения *Az* и *Ex* мало отличались от нуля, поэтому можно было констатировать, что распределение показателей является нормальным. Учитывая близость распределений значений к нормальному, дополнительно проводили сравнение средних величин по Стьюденту. Влияние фактора на различие значений показателей проводили с помощью однофакторного (фак-

тор препараты) дисперсионного анализа (по критерию Фишера $p < 0,001$). Нулевую гипотезу отвергли при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение ИГХ-статуса клеток дермы в ответ на введение препарата *Facetem* показало наличие различий в ответной реакции. Наиболее спорными представляются результаты окраски на виментин, который в качестве промежуточных филамент выявляется в фибробластах, где он выполняет функцию поддержания целостности дермы путем увеличения секреции белков внеклеточного матрикса. Этот эффект находит подтверждение в результатах выявления виментина уже в срок, соответствующий первой неделе после его введения. Для количественной оценки уровня виментина мы исследовали зоны микропрепаратов, соответствующие расположению импланта, а также участки дермы над и под ним (табл. 1).

Дерма под имплантом характеризуется наличием значительного числа отростчатых клеток с высокой экспрессией виментина. Причем клетки такого типа локализуются в зоне как поверхностного, так и глубокого компартментов. Отдельные виментин-положительные клетки появляются и в самом импланте (рис. 1). В последующие сроки наблюдения уровень экспрессии виментина в клетках дермы и в зоне импланта растет, при этом меняется характер его распределения. В зоне импланта виментин выявляется в составе стенок микросфер, причем в двух видах: с одной стороны, это фибриллярный слой, достаточно четко структурированный по краю микросферы, с другой — это клетки монослоя, окружающего просвет микросфер. Между последними значительное количество мелких отростчатых клеток типа фибробластов с высоким уровнем экспрессии виментина. Спустя 1 мес структурированность участка импланта меняется и в нем появляется много клеток, экспрессирующих виментин. Согласно фазности разыгрываемой реакции, речь может идти о появлении в импланте и активированных макрофагов. Они располагаются группами по 5–6 клеток, при этом на фоне диффузной интенсивной окраски на виментин цито-

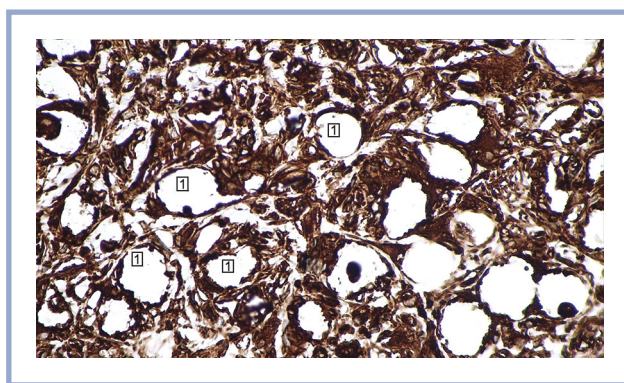


Рис. 1. Виментин-положительные клетки в зоне введения импланта через 1 нед.

Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$). 1 — микросферы.

Fig. 1. Vimentin-positive cells in the implant area 1 week after injection.

Immunohistochemical reaction ($\times 400$). 1 — microspheres.

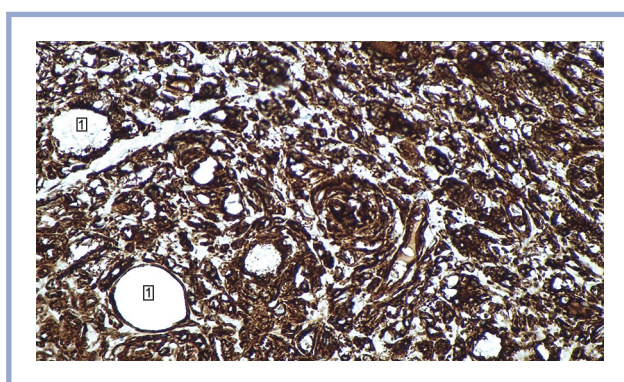


Рис. 2. Виментин-положительные клетки в зоне введения импланта через 1 мес.

Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$). 1 — микросферы.

Fig. 2. Vimentin-positive cells in the implant area 1 month after injection.

Immunohistochemical reaction ($\times 400$). 1 — microspheres.

плазма таких клеток обнаруживает присутствие округлой формы «перфораций» с четкими краями. В зоне дермы над имплантом появляются скопления фибробластов, заполняющих зону ее поверхностного компартмента. (рис. 2).

С увеличением срока пребывания импланта в дерме от 3 до 5 мес происходит уменьшение числа

Таблица 1. Площадь, занимаемая виментин-положительным материалом (мегапиксели²)

Table 1. Area of vimentin-positive material (megapixels²)

Количество измерений	Зоны гистологического препарата	Срок наблюдения				
		1 нед	2 нед	1 мес	2 мес	3 мес
30	Внутри импланта	3,4±0,08	3,28±0,05 $p > 0,05$	3,12±0,25 $p > 0,05$	3,44±0,1 $p > 0,05$	1,73±0,27 $p < 0,001$
30	Над имплантом	0,29±0,04	0,75±0,03 $p < 0,01$	1,07±0,12 $p < 0,05$	0,83±0,08 $p > 0,05$	0,67±0,06 $p > 0,05$
30	Под имплантом	0,77±0,06	0,79±0,05 $p > 0,05$	1,27±0,03 $p < 0,01$	0,67±0,12 $p < 0,01$	0,54±0,08 $p > 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p — различие с предыдущим сроком.

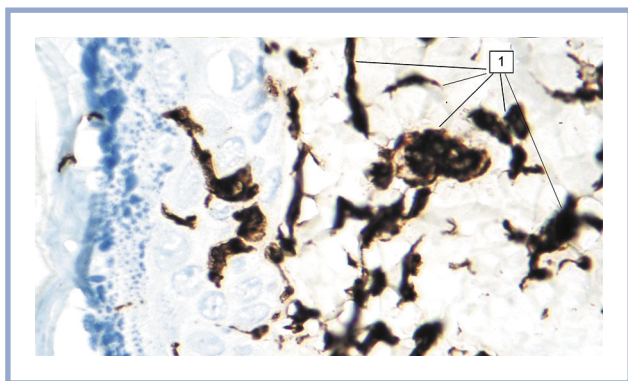


Рис. 3. Зона введения импланта через 3 мес. 1 — виментин-положительные клетки в сосочковом слое дермы. Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$).

Fig. 3. Implant area 3 months after injection. 1 — vimentin-positive cells in the papillary dermis. Immunohistochemical reaction ($\times 400$).

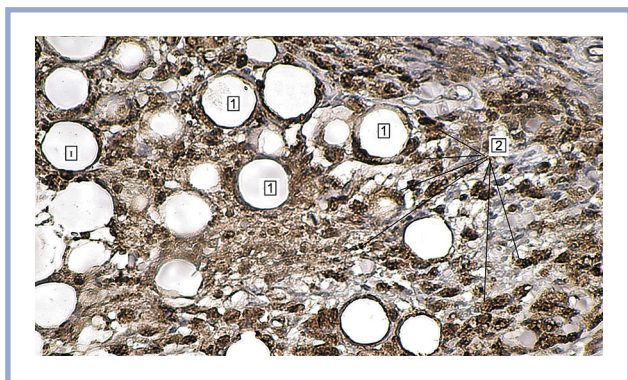


Рис. 5. Зона введения импланта через 1 нед. 1 — микросферы; 2 — $CD68^+$ -макрофаги. Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$).

Fig. 5. Implant area 1 week after injection. 1 — microspheres; 2 — $CD68^+$ macrophages. Immunohistochemical reaction ($\times 400$).

микросфер и уровня экспрессии виментина. Для зоны дермы над имплантом клетки, содержащие виментин, смещаются в сосочковый слой, отдельные из них мигрируют в эпидермис, где они участвуют в реализации механотрансдукции, это приводит к улучшению в визуальной оценке статуса эпидермиса после введения филлера (**рис. 3**).

В зоне под имплантом в первые 2 нед эксперимента динамика отсутствует, достоверное увеличение площади виментин-положительного материала регистрировали к концу первого месяца эксперимента (**рис. 4**).

Изучение патоморфологических преобразований в дерме в условиях введения филлера *Facetem* показало активную роль в этом процессе и макрофагов, при этом уже на ранних этапах ответной реакции, которая разворачивается по типу реакции на инородное тело. Спустя 1 нед после пребывания *Facetem* в дерме зона его локализации типизируется

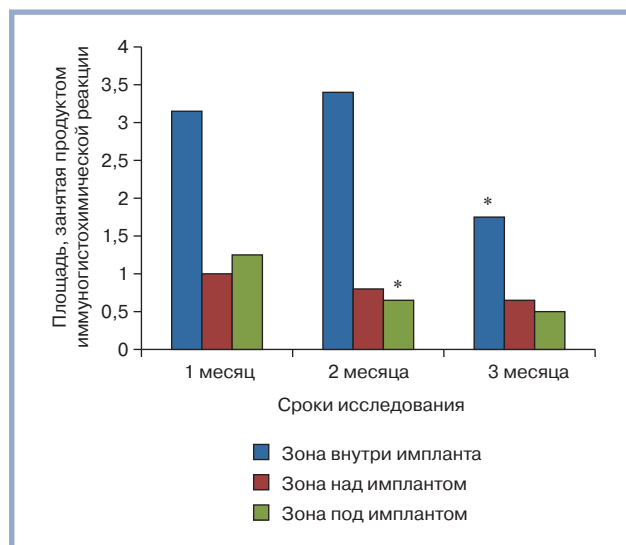


Рис. 4. Динамика содержания виментина в различные сроки исследования.

Fig. 4. Change of vimentin content over study periods.

Таблица 2. Среднее количество клеток, экспрессирующих рецепторы $CD68$, в одном поле зрения микроскопа ($M \pm m$)

Table 2. Mean number of cells expressing $CD68$ receptors per microscope field of view ($M \pm m$)

Количество измерений	Срок наблюдения		
	1 нед	1 мес	2 мес
30	6 ± 2	11 ± 2	17 ± 2
		$p < 0,05$	$p < 0,05$

в виде микросфер, окруженных тонкой фибриллярной оболочкой, кнаружи от которой располагаются клетки с умеренной экспрессией $CD68$, клетки мелкие, окрашены диффузно (**табл. 2**). Количество клеток, экспрессирующих рецептор $CD68$, колебалось от 5 до 7 в поле зрения, составляя в среднем 6 ± 1 клетку. Здесь типизируются также макрофаги с пенистой структурой цитоплазмы (**рис. 5**). Через 1 мес клетки макрофагального типа удается типировать и в зоне дермы над имплантом, это мелкие клетки с небольшим количеством отростков и низкой экспрессией рецепторов $CD68$, их количество варьировало от 9 до 13 в поле зрения, составляя в среднем 11 ± 2 клетки. Местами положительную реакцию обнаруживает и аморфный матрикс дермы. В центре импланта между микросферами большое число клеток с вакуолизированной цитоплазмой и высокой экспрессией $CD68$, местами эти клетки сливаются.

Через 2 мес отмечается увеличение общего числа клеток до 17 ± 2 в поле зрения, обнаруживающих реакцию на $CD68$ в зоне дермы, при этом соотношение мелких и крупных клеток сдвигается в сторону последних. Спустя 2 мес зона импланта уменьшается, снижается и число микросфер. При этом дерма над имплантом содержит большое число макрофагов с высоким уровнем экспрессии $CD68$. В самом

Таблица 3. Средняя площадь, занимаемая α -SMA-положительным материалом (мегапиксели²)Table 3. Mean area of α -SMA-positive material (megapixels²)

Количество измерений	Срок наблюдения				
	1 нед	2 нед	1 мес	2 мес	3 мес
30	1,1 \pm 0,11	1,8 \pm 0,18 <i>p</i> <0,001	2,3 \pm 0,11 <i>p</i> <0,05	2,7 \pm 0,12 <i>p</i> <0,05	1,6 \pm 0,15 <i>p</i> <0,001

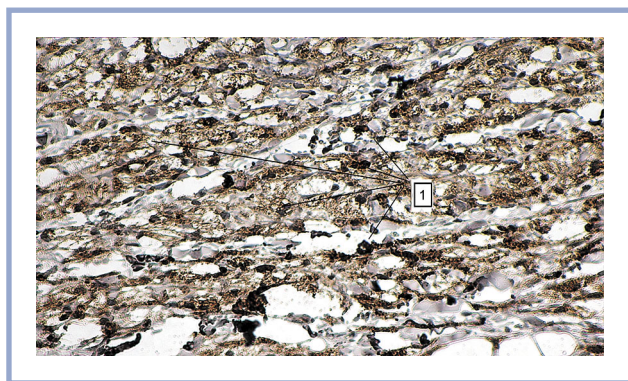


Рис. 6. Зона введения импланта через 3 мес.
1 — CD68⁺-клетки. Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$).

Fig. 6. Implant area 3 months after injection.
1 — CD68⁺ cells. Immunohistochemical reaction ($\times 400$).

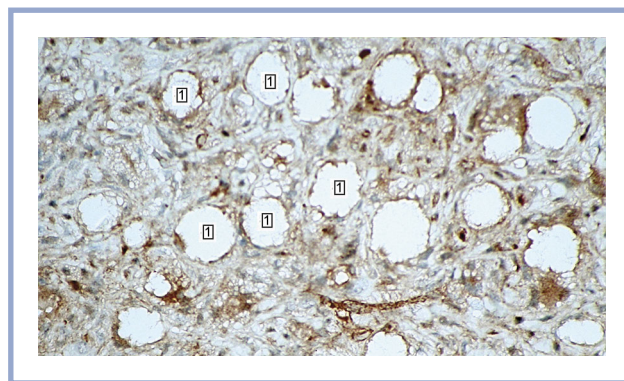


Рис. 7. Зона введения импланта через 2 нед, α -SMA-положительные клетки.
1 — микросферы. Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$).

Fig. 7. Implant area 2 weeks after injection; α -SMA-positive cells.
1 — microspheres. Immunohistochemical reaction ($\times 400$).

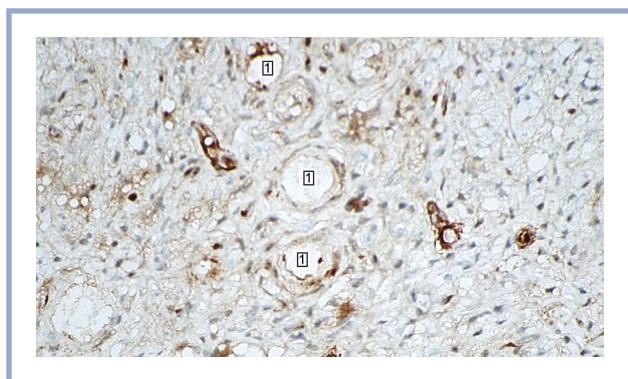


Рис. 8. Зона введения импланта через 1 мес, α -SMA-положительные клетки.
1 — микросферы. Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$).

Fig. 8. Implant area 1 month after injection; α -SMA-positive cells.
1 — microspheres. Immunohistochemical reaction ($\times 400$).

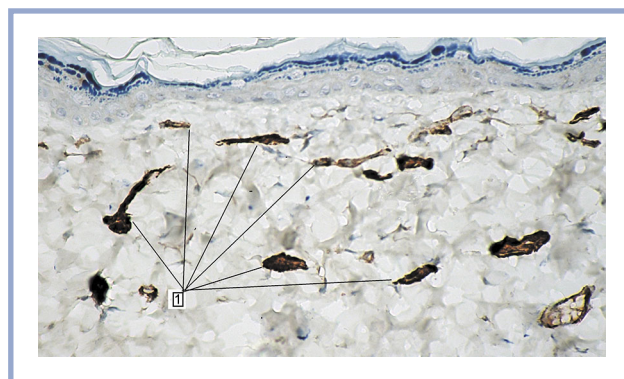


Рис. 9. Зона введения импланта через 3 мес, α -SMA-положительные клетки, 1 — «волокна стресса».
Иммуногистохимическая реакция ($\times 400$).

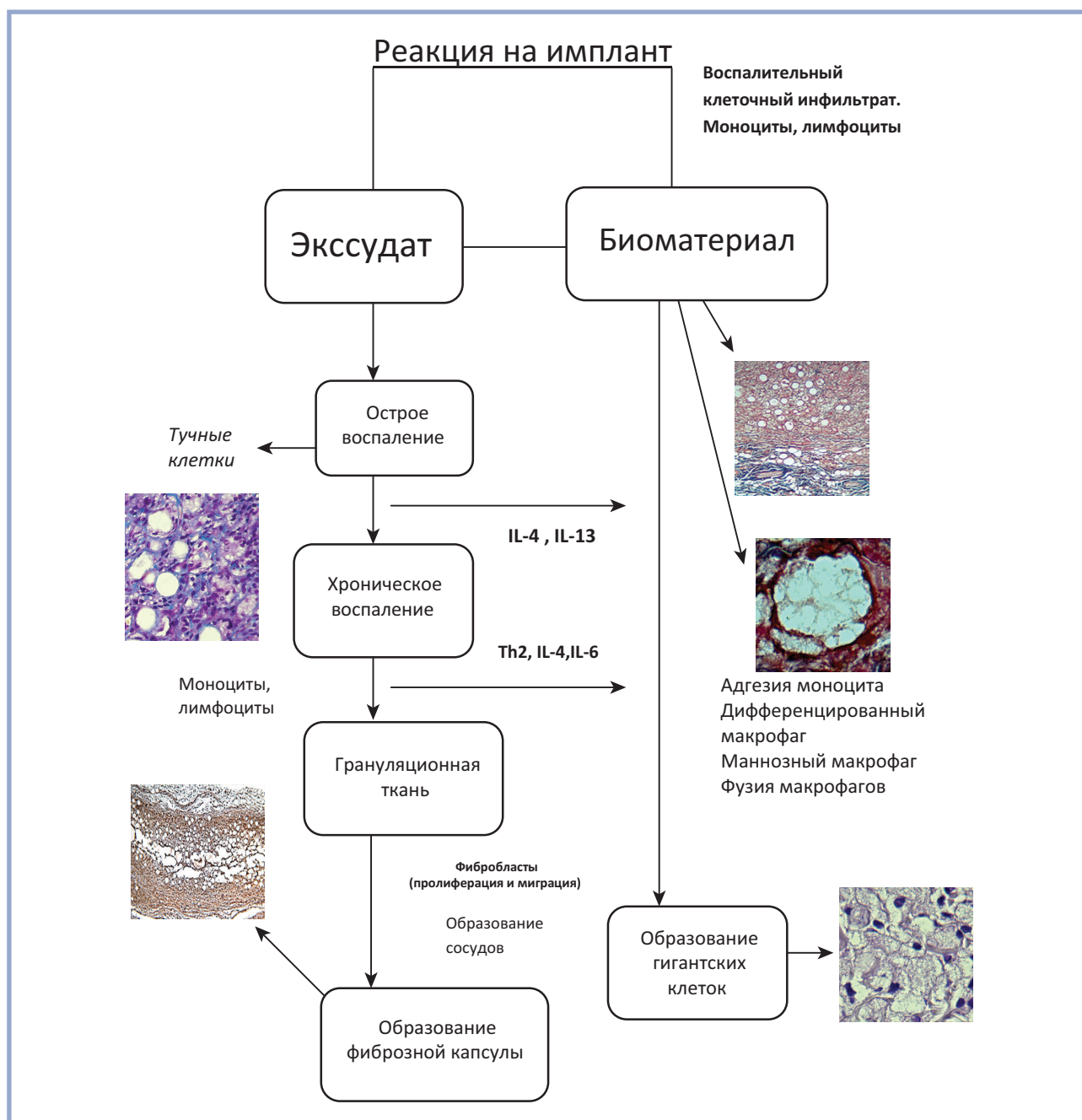
Fig. 9. Implant area 3 months after injection; α -SMA-positive cells; 1 — «stress fibers».
Immunohistochemical reaction ($\times 400$).

импланте картина меняется таким образом, что клетки становятся крупными, цитоплазма их вакуолизована, уровень экспрессии CD68 от умеренного до высокого. Здесь появляются и многоядерные клетки, цитоплазма их дает положительную реакцию на CD68. Стенки микросфер типичуются по окраске окружающего их монослоя. К третьему месяцу пребывания импланта в дерме в зоне глубокого компартамента выявляются крупные клетки с большим числом отростков, цитоплазма содержит интенсивно окрашенные гранулы, что можно трактовать как факт активации экзоцитоза (рис. 6).

Не исключено, что макрофаги также секретируют виментин в зону экстрацеллюлярного матрикса дермы (ЭЦМ), что позволяет этим клеткам включаться в процесс пролиферации фибробластов и синтез коллагена.

При избирательном выявлении α -SMA-рецепторов в течение первой недели после введения *Facitem* в зоне дермы типичуются мелкие веретеновидной формы клетки с высоким уровнем их экспрессии (табл. 3).

На границе поверхностного и глубокого компартов дермы видны единичные стресс-фибриллы.

Рис. 10. Реакция дермы на введение *Facetem*.Fig. 10. Dermal response to injection of *Facetem*.

Ко второй неделе наблюдения происходит увеличение общего числа структур, обнаруживающих присутствие α -SMA за счет увеличения общего числа клеток, выявляемых в дерме, за счет увеличения числа кровеносных сосудов с α -SMA-положительными клетками и увеличения числа «волокон стресса» с преимущественной локализацией в зоне сосочкового слоя. В зоне импланта (рис. 7) также появляются мелкие клетки с высоким уровнем экспрессии α -SMA.

К первому месяцу пребывания импланта в дерме клетки, экспрессирующие α -SMA-рецепторы, выяв-

ляются в капсуле, окружающей имплант, и в самом импланте. При этом в последнем случае в единичных микросферах типично выявляются α -SMA-положительные клетки, видны они и между микросферами (рис. 8).

Ко 2 мес число клеток с α -SMA-рецепторами увеличивается и в поверхностном, и в глубоком слоях дермы с появлением значительного числа «волокон стресса», а также в результате увеличения числа кровеносных сосудов в зоне поверхностного слоя дермы за счет клеток, формирующих их стенки. «Волокна стресса» приобретают на-

правление перпендикулярное дермо-эпидермальной границе. Спустя 3 мес пребывания импланта в дерме общее число α -SMA-положительных клеток снижается за счет клеток дермы, утративших этот тип рецепторов, а также в результате слияния α -SMA-экспрессирующих клеток в процессе формирования волокон стресса, которые теперь локализуются на границе сосочкового и сетчатого слоев (рис. 9). Положительную экспрессию сохраняют клетки, локализованные по периферии капсулы, окружающей имплант, причем эти клетки выявляются в зоне соединительной ткани, формирующей тяжи, которые ранее ограничивали имплант.

Заключение

Полученные данные позволяют считать, что *Facetem* относится к биодegradуемым филлерам, индуцирующим ответ на его введение по механизму развития воспалительной реакции за счет повреждения дермы в зоне импланта. Стадии развития этого процесса хорошо известны: альтерация — воспаление — пролиферативный период — фаза трансформации [7]. Изучение клеточного состава дермы в различные сроки после введения филлера показало, что воспалительный ответ непродолжителен и ограничен участком импланта и зоной дермы над ним. Ведущими и ключевыми регуляторами здесь выступают макрофаги с рецептором CD68, о чем свидетельствует динамика показателей клеточного компартмента дермы.

Так, в первую неделю после введения импланта наблюдается выход массы моноцитов из циркулирующей крови, последующая их дифференцировка заканчивается образованием макрофагов. Вероятно, макрофаги выступают здесь в качестве главного

повреждающего фактора из-за выделения ими биологически активных продуктов, токсичных по отношению к дерме. Подтверждением факта развития асептического воспаления выступают появляющиеся к началу второй недели и типичные в следующие сроки наблюдения эпителиоидные клетки, являющиеся результатом трансформации макрофагов. Цитоплазма этих клеток («пенистые макрофаги») приобретает вид вакуолизированной массы, что связано с формированием у них секреторной функции (Lin и соавт., 2020). Совокупность активированных макрофагов и эпителиоидных клеток приводит к формированию эпителиоидно-клеточной гранулемы, где плохо фагоцитируемый чужеродный материал остается в виде кристаллов гидроксипата, входящего в состав препарата *Facetem*. В сроки 2, 3 и 4 мес постепенно происходит утилизация материала *Facetem* со снижением числа микросфер в зоне введения импланта. Поскольку эффект активации макрофагов сопровождается пролиферацией фибробластов с присутствием для этих клеток коллагеногенезом [7], это в конечном счете приводит (3–4 мес наблюдения) к фиброзу. Этот период чаще всего определяют как фазу ремоделирования. Она является заключительным этапом в реакции дермы на имплант и может протекать по-разному [9, 10]. В нашем случае процесс ремоделирования проявляется стимуляцией миофибробластов по механизму локального воспаления. Миобластическая модуляция клеток фибробластов оказалась связана с появлением первоначально «волокон стресса», которые трансформируются затем в миофибробласты, меняющие статус ЭЦМ. Это и есть эффект ремоделирования. Сократительная природа миофибробласта приводит к увеличению жесткости и механическому напряжению ЭЦМ по мере регенерации дермы.

Участие авторов:

Разработка концепции, формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач, подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, утверждение окончательного варианта, участие в научном дизайне; принятие ответственности за все аспекты работы: Г.М. Могильная

Проведение исследования — планирование и проведение эксперимента; анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта — участие в научном дизайне; принятие ответственности за все аспекты работы, проведение статистического анализа — применение статистических, математических вычислительных методов для анализа и синтеза данных исследования: Е.В. Фомичева, А.А. Евглевский

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:

Concept development, idea formation; formulation and development of key goals and objectives, Preparation and editing of the text — drafting of the manuscript, approval of the final version, participation in scientific design; taking responsibility for all aspects of the work: G.M. Mogilnaya

Conducting research — planning and conducting an experiment; analysis and interpretation of the data obtained, preparation and editing of the text, approval of the final version — participation in scientific design; taking responsibility for all aspects of the work, conducting statistical analysis — application of statistical, mathematical computational methods for the analysis and synthesis of research data: E.V. Fomicheva, A.A. Evglevskiy

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheng F, Shen Y, Mohanasundaram P, Lindström M, Ivaska J, Ny T, Eriksson JE. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- β -Slug signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(30):4320-4327. <https://doi.org/10.1073/pnas.1519197113>
2. Zerbinati N, D'Este E, Parodi PC, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(5):389-396. <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1734-3>
3. Takintope A, Othman S, Olatomide Familusi, Calvert C. Better Results in Facial Rejuvenation with Fillers. *Review Plast Reconstr*. 2020;8(10):1-12. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002763>
4. Yixin Zhang, Hanwen Liang, Qian Luo, Jianlin Chen, Nan Zhao, Wenxia Gao, Yuji Pu, Bin He, Jing Xie. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. *Regenerative Biomaterials*. 2021; 8(5):270. <https://doi.org/10.1093/rb/rbab042>
5. Courderot-Masuyer C, Robin S, Tauzin H, Humbert P. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. *In vitro* quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite. *Cosmetic Dermatology*. 2016;15:260-268. <https://doi.org/10.1111/jocd.12215>
6. Могильная Г.М., Фомичева Е.В. Характер ответной реакции дермы на сочетанное введение двух филлеров. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):72-81. Mogilnaya GM, Fomicheva EV. The character of the response of the derma to the combined injection of two fillers. *Kubanskii Nauchnyj Medicinskii Vestnik*. 2020;27(4):72-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-72-81>
7. Wahlsten A, Rüttsche D, Nanni M, Giampietro C, Biedermann T, Reichmann E, Mazza E. *Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes*. Biomaterials. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120779>
8. Shinde AV, Frangogiannis NG. Mechanisms of Fibroblast Activation in the Remodeling Myocardium. *Curr Pathobiol Rep*. 2017;5(2):145-152. <https://doi.org/10.1007/s40139-017-0132-z>
9. Lorenc ZP, Bass LM, Fitzgerald R, Goldberg DJ, Graivier MH. Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). *Aesthet Surg J*. 2018;38(1):8-12. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy011>
10. Carruthers JDA, Fagien S, Rohrich RJ, Weinkle S, Carruthers A. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(6):1197-1201. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000754>

Поступила в редакцию 10.02.2022

Received 10.02.2022

Отправлена на доработку 13.10.2022

Revision received 13.10.2022

Принята к печати 31.10.2022

Accepted 31.10.2022