

ЛОНГИДАЗНЫЙ ТЕСТ ФИЛЛЕРОВ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ПО РАЗНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Ж.Ю. Юсова^{1*}, П.А. Белков²¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва² Клиника «АНТА-МЕД», Москва

THE LONGIDASE TEST OF HYALURONIC ACID-BASED FILLERS OBTAINED WITH VARIOUS TECHNOLOGIES

Zh.Yu. Yusova^{1*}, P.A. Belkov²¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia² "ANTA-MED" Clinic, Moscow, Russia* E-mail: zyusova@mail.ru

Аннотация

Контурная пластика на сегодняшний день является одной из самых популярных малоинвазивных процедур. В качестве препаратов самыми востребованными являются филлеры на основе гиалуроновой кислоты. Побочные явления и осложнения при применении препаратов с гиалуроновой кислотой, как правило, лечатся антидотом – гиалуронидазой. Применение гиалуронидазы связано, в свою очередь, с вопросами вязкости препарата и чувствительности к гиалуронидазе, которые сильно отличаются в зависимости от используемой технологии. Несмотря на обилие публикаций, вопросы по применению препаратов с гиалуронидазой для лечения осложнений остаются. Поэтому актуально изучение воздействия фермента-антидота на различные препараты с дальнейшим подбором доз по показаниям. **Цель исследования** – проведение лонгидазного теста для оценки времени рассасывания филлеров на основе гиалуроновой кислоты, полученных по разным технологиям, введенных гиподермально. **Материалы и методы.** Исследование проводили на трех пациентах, данные фиксировались согласно полученному протоколу проведения испытаний по изучению чувствительности к гиалуронидазе поперечно-сшитых гелей на основе гиалуроната натрия *in vitro*. Всего было взято в работу пять препаратов, изготовленных по разным технологиям. Лонгидазный тест проводили по схеме-картированию, болюсно 0.25 мл, гиподермально в области живота различными филлерами, после чего вводили препарат бовгиалуронидаза азоксимер (лонгидаза) по 375 МЕ в каждый болюс. **Результаты.** Время растворения *in vitro* и *in vivo* составило для препаратов, созданных по технологии ULTRALINK L – 30 и 36.66 минуты; ULTRALINK M – 30 и 30 минут, h-DTP – 40 и 40 минут, КГМ – 50 и 56.66 минуты соответственно. По времени растворения все образцы филлеров *in vitro* и *in vivo* практически совпадают, за исключением IPN-LIKE: 35 и 60 минут, соответственно. **Заключение.** Все протестированные филлеры подвержены воздействию лонгидазы, при этом препараты, созданные по технологиям ULTRALINK L и ULTRALINK M, демонстрируют наиболее выраженную чувствительность. Скорость биодegradации образцов *in vitro* и *in vivo* оказалась сопоставимой. Благодаря высокой чувствительности к лонгидазе процедуры контурной пластики могут быть управляемыми в случае возникновения осложнений и побочных явлений, что гарантирует безопасность пациентов.

Ключевые слова: контурная пластика, филлеры, гиалуроновая кислота, лонгидаза, лонгидазный тест

Abstract

Contouring is currently one of the most popular minimally invasive procedures. Hyaluronic acid-based fillers are the most popular preparations for these procedures. Side effects and complications of hyaluronic acid preparations are usually treated with its antidote – hyaluronidase. Hyaluronidase administration depends on preparation viscosity and its sensitivity which vary greatly depending on the technology applied. Despite the abundance of publications, the issue of hyaluronidase preparation application for treating complications is still actual. That is why, research on the enzyme antidote for various preparations with further dosage selection depending on indications is still actual too. **Purpose.** To perform the longidase test, so as to define the resorption time for hyaluronic acid-based fillers manufactured with various technologies and injected hypodermically. **Materials and methods.** Three patients were enrolled in the trial. The obtained findings were registered according to the test protocol for studying sensitivity of cross-linked gels based on sodium hyaluronate to hyaluronidase *in vitro*. In total, five preparations manufactured using different technologies were used. The longidase test was performed by the mapping scheme with 0.25 ml boluses injected intra-abdominally with various fillers; then, bovine hyaluronidase azoximer (longidase) was injected 375 IU into each bolus. **Results.** The resorption time *in vitro* and *in vivo* for preparations manufactured with the following technologies was: ULTRALINK L – 30 and 36.66 min; ULTRALINK M – 30 and 30 min; h-DTP – 40 and 40 min; KPM – 50 and 56.66 min, respectively. All filler samples showed virtually identical dissolution time *in vitro* and *in vivo*, with the exception of IPN-LIKE: 35 and 60 min, respectively. **Conclusion.** All tested fillers were sensitive to longidase impact, with preparations created by ULTRALINK L and ULTRALINK M technologies being the most sensitive. Biodegradation of samples *in vitro* and *in vivo* was comparable. High sensitivity to longidase makes contouring procedures manageable in case of complications and side effects, ensuring the patient's safety.

Keywords: contouring, fillers, hyaluronic acid, longidase, longidase test

Ссылка для цитирования: Юсова Ж.Ю., Белков П.А. Лонгидазный тест филлеров на основе гиалуроновой кислоты, полученных по разным технологиям. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2026; 3: 78–81.

Введение

Гиалуроновые филлеры являются одной из наиболее популярных процедур, используемых для коррекции дефицита объема, связанного с процессами старения [1, 2]. С увеличением частоты применения филлеров на основе гиалуроновой кислоты может возникать широкий спектр осложнений, в частности: отек, болезненность в месте инъекции и гематомы, а также опасные осложнения – узелковые образования и инфекции, сосудистые окклюзии, эффект Тиндаля, отсроченные осложнения [1, 3–6]. В зависимости от области введения сосудистая окклюзия может привести к некрозу кожи, слепоте и в наиболее тяжелых случаях – к ишемическому инсульту [1, 7]. Эффект Тиндаля может возникать вследствие слишком поверхностного введения филлера [5]. Описаны случаи отсроченных осложнений, включая воспалительные реакции позднего начала, реакции гиперчувствительности и миграцию филлера [5, 6]. Несмотря на широкий спектр осложнений, гиалуроновая кислота считается одним из самых безопасных филлеров благодаря наличию гиалуронидаз, способных деполимеризировать компоненты филлера и минимизировать повреждения [1]. В настоящее время на рынке представлены различные гиалуронидазы, применяемые для растворения филлеров на основе гиалуроновой кислоты, включая препараты животного происхождения (Hyalase[™], Hyalase[®]) и рекомбинантные человеческие формы (Hyalenex[™]) [8], в ряде случаев они применяются вне зарегистрированных показаний (off-label) [5].

Сообщалось также об осложнениях, связанных с самими инъекциями гиалуронидазы. Во время введения могут возникать аллергические реакции, которые чаще всего связаны с дозировкой препарата [8, 9], животным происхождением фермента [10, 11], а также с наличием ранее выявленных аллергий [8]. В одном клиническом случае было показано, что аллергия на пчелиный яд может свидетельствовать о повышенном риске аллергии на гиалуронидазу, поскольку она является одним из основных аллергенных компонентов яда [11]. Бовгиалуронидаза азоксимер (лонгидаза) применяется для лечения различных заболеваний в гинекологии, дерматовенерологии, пульмонологии и других областях [12]. Фермент животного происхождения способствует деградации гиалуроновой кислоты, увеличивая текучесть филлеров на ее основе, а также повышая проницаемость сосудов, что приводит к более эффективному выведению продуктов распада [9, 13]. Азоксимер бромид является хорошо известным иммуномодулятором, влияющим на фагоцитоз, активность NK-клеток и другие звенья иммунной системы, а также обладающим противовоспалительными свойствами [14, 15]. Конъюгированный препарат потенциально может обладать усиленными свойствами. Показано, что он способен повышать противогрибковую активность других препаратов [16], а также доказана его эффективность при лечении хронического эндометрита и в повышении вероятности наступления беременности [17]. Кроме того, он продемонстрировал эффективность при пневмофиброзе и накоплении гиалуронана в легких у пациентов с COVID-19 [18].

Ввиду отсутствия стандартизированных протоколов практического применения лонгидазы при купировании осложнений контурной пластики, изучение чувствительности различных филлеров на основе гиалуроновой кислоты к лонгидазе представляется крайне востребованным.

Цель исследования – проведение теста на чувствительность к лонгидазе филлеров на основе гиалуроновой кислоты, полученных по разным технологиям, введенных гиподермально.

Материалы и методы

Проведен лонгидазный тест для оценки времени рассасывания филлеров на основе гиалуроновой кислоты, полученных по разным технологиям, введенных гиподермально, на трех пациентах.

Для проведения теста был взят протокол испытаний по изучению чувствительности к деградации под воздействием гиалуронидазы поперечно-сшитых гелей на основе гиалуроната натрия *in vitro*. В лабораторных условиях были взяты образцы пяти препаратов. Препарат № 1 (технология ULTRALINK L): в препарате представлена технология каскадной изотермической ретикуляционной сшивки (ULTRALINK L – заявка на патент № 2025129924), имеющий РУ № 2023/20692 от 11.11.2024, содержащий 26 мг/мл гиалуроновой кислоты. Препарат № 2 (технология ULTRALINK M): технология каскадной изотермической ретикуляционной сшивки (ULTRALINK M – заявка на патент № 2025129924), имеющий РУ № 2023/20692 от 11.11.2024, содержащий 25 мг/мл гиалуроновой кислоты. Препарат № 3 (КПМ): филлер, полученный по КПМ-технологии (когезивный полиуплотненный матрикс) с гиалуроновой кислотой 26 мг/мл. Препарат № 4 (IPN-LIKE): филлер с запатентованной технологией IPN-LIKE с гиалуроновой кислотой 24 мг/мл. Препарат № 5 (h-DTP): продукт имеет патент № 2018 0077404 с химической и физической технологией сшивки ГК h-DTP с гиалуроновой кислотой 24 мг/мл. К 0.1 мл каждого препарата добавляли 1500 МЕ лидазы. Скорость биodeградации по данным лаборатории: ULTRALINK L и ULTRALINK M – 30 мин., КПМ – 50 мин., IPN-LIKE – 35 мин., h-DTP – 40 мин.

Лонгидазный тест проводили по схеме-картированию гиподермально в области живота по одной горизонтальной линии на 7–8 см ниже пупка и с отступом от срединной линии живота на 3 см с каждой стороны. Введение осуществляли болюсно по 0.25 мл каждого филлера – 4 болюса с каждой стороны с интервалом 2 см (рис. 1). Лонгидазный тест *in vivo* был несколько модифицирован по нескольким причинам. Инъекции проводили в кожу живота ввиду безопасности относительно расположения крупных сосудов и объема вводимых препаратов. Разовая доза препарата при болюсном введении составила 0.25 мл, что обусловлено необходимостью адекватной визуализации при проведении ультразвукового контроля в области живота, а также соответствует стандартным протоколам контурной пластики. Суммарная доза филлеров на одного пациента составила 2 мл. Перед введением лонгидазы каждому пациенту вводился дексаметазон 4 мг внутримышечно для снижения сенсibilизации, независимо от данных аллергоанамнеза. Препарат лонгидаза (РУ: ЛП-№ (009351)-(РГ-РУ) от 20.03.25) представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина-3000 МЕ. Препарат растворяли в 2.0 мл физиологического раствора в соответствии с инструкцией непосредственно перед введением. В каждый болюс вводили 375 МЕ инсулиновым шприцем с несъемной иглой. Поскольку было восемь точек инъектирования, то общая доза на одного пациента составила 3000 МЕ (1 флакон). Использование большей дозы повышает риск проявления аллергической реакции. По данным отечественной и зарубежной литературы, доза от 50 до 400 МЕ на 0.2 мл препарата является оптимальной.

Для объективизации использовали УЗИ-сканер Apache Aco Smartcare (РЗН 2024/22826) и фотофиксацию до исследования и после на аппарате FotoFinder (регистрационное удостоверение на медицинское изделие РЗН 2016/4949). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили сразу после введения филлеров, затем через 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 и 60 минут после введения лонгидазы. Все препараты зарегистрированы на территории РФ, все пациенты были подробно проинформированы о целях и процедурах исследования и подписали добровольное информированное согласие на проведение процедуры исследования.



Рис. 1. Картирование места введения препаратов

Таблица 1

Время растворения филлеров после введения лонгидазы *in vivo*, минуты

Препарат	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Среднее значение времени растворения
1. ULTRALINK L	40	40	30	36.66
2. ULTRALINK M	30	30	30	30
3. КПМ	60	60	50	56.66
4. IPN-LIKE	60	60	60	60
5. h-DTP	40	40	40	40

Результаты

Исходные лабораторные данные *in vitro* по времени растворения филлеров на основе гиалуроновой кислоты после введения лидазы показали, что ULTRALINK L и ULTRALINK M имеют минимальное значение – 30 минут, а самое максимальное значение показала КПМ технология – 50 минут. Препараты IPN-LIKE и h-DTP растворялись в течение 35 и 40 минут соответственно.

После проведения лонгидазного теста на пациентах-добровольцах мы получили очень близкие результаты, несмотря на увеличение объема препаратов в 2,5 раза (0,25 мл) и сниженные дозы лонгидазы (табл. 1).

Несмотря на изменения по объему филлеров и доз лидазы и лонгидазы, время для растворения ULTRALINK M не поменялось и составило 30 минут, при этом препарат довольно вязкий при введении (рис. 2).

Время растворения ULTRALINK L *in vitro* и *in vivo* составляет 30 и 36.66 минуты соответственно (рис. 3).

Время h-DTP – 40 минут, как *in vitro*, так и *in vivo*, при этом отмечается низкая способность препарата к удержанию объема и выраженная склонность к миграции из зоны введения (рис. 4).

Время растворения КПМ *in vitro* и *in vivo* составляет 50 и 56.66 минуты соответственно (рис. 5).

Наблюдалось значительное расхождение в скорости деградации IPN-LIKE: время растворения *in vitro* составило 35 минут, тогда как *in vivo* этот показатель увеличился до 60 минут (рис. 6).

Все пациенты перенесли процедуры хорошо, наблюдалась неяркая транзиторная гиперемия и отечность после введения лонгидазы. Через 60 минут незначительный отек сохранялся, гиперемия не наблюдалась (рис. 7).

Заключение

Результаты исследования подтверждают, что все протестированные филлеры подвержены воздействию лонгидазы, при этом препараты, созданные по технологиям ULTRALINK L

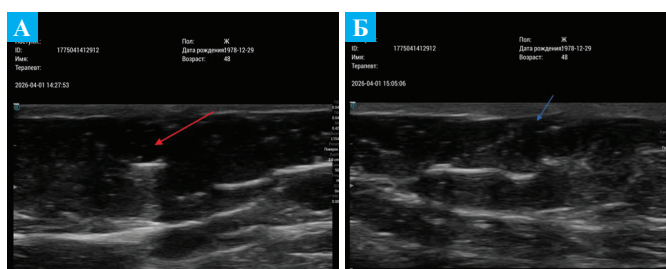


Рис. 2. УЗИ кожи живота при введении 0.25 мл ULTRALINK M: А – до введения лонгидазы, красной стрелкой обозначен болюс, В – через 30 минут после введения лонгидазы, синей стрелкой обозначен отек окружающих тканей, болюса препарата нет

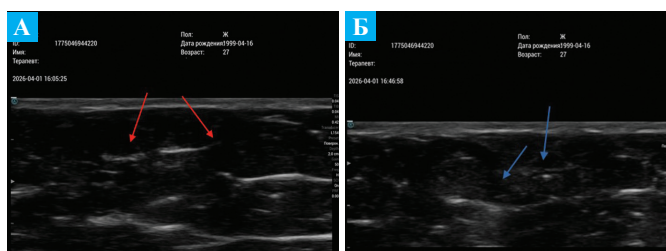


Рис. 3. УЗИ кожи живота при введении 0.25 мл ULTRALINK L: А – до введения лонгидазы, красными стрелками обозначены болюсы, В – через 30 минут после введения лонгидазы, синими стрелками обозначен отек окружающих тканей, болюса препарата нет

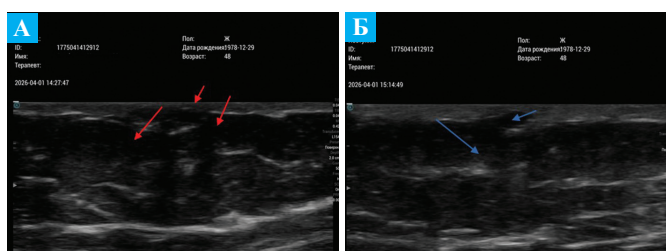


Рис. 4. УЗИ кожи живота при введении 0.25 мл h-DTP: А – до введения лонгидазы, красными стрелками обозначены болюсы, В – через 40 минут после введения лонгидазы, синими стрелками обозначен отек окружающих тканей, болюса препарата нет

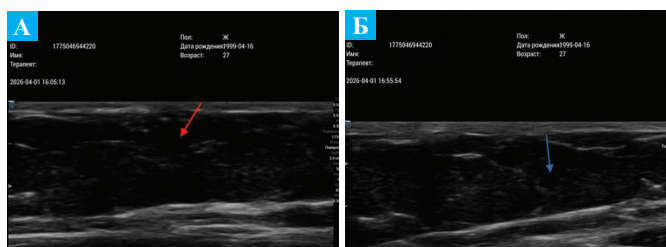


Рис. 5. УЗИ кожи живота при введении 0.25 мл КПМ: А – до введения лонгидазы, красной стрелкой обозначен болюс, В – через 50 минут после введения лонгидазы, синей стрелкой обозначен отек окружающих тканей, болюса препарата нет

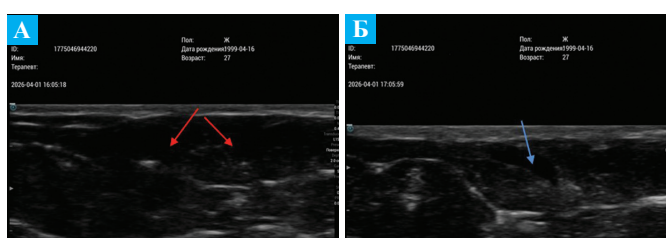


Рис. 6. УЗИ кожи живота при введении 0.25 мл IPN-LIKE: А – до введения лонгидазы, красными стрелками обозначены болюсы, В – через 60 минут после введения лонгидазы, синей стрелкой обозначен отек окружающих тканей, болюса препарата нет



Рис. 7. Фотофиксация кожи живота пациентки на аппарате FotoFinder до и после исследования

и ULTRALINK M, демонстрируют наиболее выраженную чувствительность. Скорость биодegradации образцов *in vitro* и *in vivo* оказалась сопоставимой. Высокая ферментативная чувствительность данных филлеров повышает безопасность контурной пластики, позволяя эффективно корректировать нежелательные явления. В частности, при возникновении гиперкоррекции или эффекта Тиндаля оптимальной терапевтической дозой признано введение 375 МЕ лонгидазы на 0.25 мл филлера в сочетании с последующим массажем зоны коррекции. Данная рекомендация применима ко всей линейке исследованных технологий. Такое грозное осложнение, как сосудистая окклюзия препаратами гиалуроновой кислоты, требует значительного повышения дозировки с учетом чувствительности к лонгидазе и применения более концентрированного его раствора (разведение на 1 мл физиологического раствора). Исходя из полученных данных *in vitro* и *in vivo*, дозу лонгидазы необходимо увеличить в три раза для препаратов, изготовленных с использованием технологий ULTRALINK L и ULTRALINK M, то есть на каждые 0.25 мл филлера необходимо 1125 МЕ концентрированного раствора лонгидазы. При использовании препарата с технологией изготовления h-DTP на 0.25 мл рекомендуется 1500 МЕ лонгидазы (в разведении на 1 мл физиологического раствора), с использованием IPN-LIKE и КПМ-технологий потребуются более высокие дозы концентрированной лонгидазы – 2250 МЕ. Увеличение дозировки в данном случае коррелирует со временем растворения препаратов гиалуроновой кислоты при введении лонгидазы. Перед введением высоких доз лонгидазы для профилактики сенсibilизации рекомендуется внутримышечное введение 4–8 мг дексаметазона.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Литература

1. Abduljabbar M. et al. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements // *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. – 2016. – V. 20. – No. 2. – P.100–106. DOI: 10.1016/j.jdds.2016.01.001
2. Stefura T. et al. Tissue fillers for the nasolabial fold area: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2021. – V. 45. – No. 5. – P. 2300–2316. DOI: 10.1007/s00266-021-02439-5
3. Colon J. et al. Adverse events reported from hyaluronic acid dermal filler injections to the facial region: a systematic review and meta-analysis // *Cureus*. – 2023. – V. 15. – No. 4. – P.e38286. DOI: 10.7759/cureus.38286. PMID:37261136
4. Dua A. et al. Delayed onset nodules after hyaluronic acid fillers: a case series // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. – 2022. – V. 15. – No. 1. – P. 91–94. DOI: 10.4103/JCAS.JCAS_200_20
5. Arrigoni F. et al. Hyaluronidase use in aesthetic medicine: formulations, safety, and clinical practice // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – V. 15. – No. 1. – P. 279. DOI: 10.3390/jcm15010279
6. Baranska-Rybak W. et al. Late-onset reactions after hyaluronic acid dermal fillers: a consensus recommendation on etiology, prevention and management // *Dermatology and Therapy*. – 2024. – V. 14. – No. 7. – P. 1767–1785. DOI: 10.1007/s13555-024-01202-3
7. Wang R. et al. Hyaluronic acid filler-induced vascular occlusion: three case reports and overview of prevention and treatment // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2024. – V. 23. – No. 4. – P. 1217–1223. DOI: 10.1111/jocd.16147
8. Borzabadi-Farahani A. et al. A scoping review of hyaluronidase use in managing the complications of aesthetic interventions // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2024. – V. 48. – No. 6. – P. 1193–1209. DOI: 10.1007/s00266-022-03207-9. PMID:36536092
9. Paola M. et al. The use of hyaluronidase in hyaluronic acid filler complications: an Italian consensus statement // *Juniper Online Journal of Dermatology & Cosmetics*. – 2025. – V. 6. – No. 5. – P. 555696. DOI: 10.19080/JOJDC.2025.06.555696
10. Kim J.H. et al. Acute urticaria caused by the injection of goat-derived hyaluronidase // *Allergy, Asthma & Immunology Research*. – 2009. – V. 1. – No. 1. – P. 48–50. DOI: 10.4168/aa.2009.1.1.48
11. Jung H. Hyaluronidase: an overview of its properties, applications, and side effects // *Archives of Plastic Surgery*. – 2020. – V. 47. – No. 4. – P. 297–300. DOI: 10.5999/aps.2020.00752
12. Garcia De Guzman D. et al. Anaphylaxis risk in Hymenoptera allergy: hyaluronidase use in cosmetic procedures // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – V. 153. – No. 2 (Suppl.): M059. DOI: 10.1016/j.anai.2024.08.511
13. Petrovax Pharma LLC. Longidaza® (bovhyaluronidase azoximer): instructions for medical use / Summary of product characteristics [Internet]. Moscow (RU): NPO Petrovax Pharma; c2020 [cited 2026, Apr 10]
14. Buhren B.A. et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms // *European Journal of Medical Research*. – 2016. – V. 21. – No. 5. DOI: 10.1186/s40001-016-0201-5
15. Grivtsova L.Y. et al. Azoximer bromide: mystery, serendipity, and promise // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – No. 11. – P. 699546. DOI: 10.3389/fonc.2021.699546
16. Свистушкин В.М. и др. Возможности азоксимера бромида в лечении пациентов с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – №. 11. – P. 951–957. [Svistushkin V.M. et al. Potential of azoximer bromide in the treatment of patients with acute infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract // *Therapeutic archive*. – 2023. – V. 95. – No. 11. – P. 951–957. In Russian]. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202488.
17. Gatina A. et al. The bovhyaluronidase azoximer (Longidaza®) disrupts *Candida albicans* and *Candida albicans*-bacterial mixed biofilms and increases the efficacy of antifungals // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – V. 58. – No. 12. – P. 1710. DOI: 10.3390/medicina58121710.
18. Lokshin V.N. et al. Experience of using bovhyaluronidase azoximer in the complex treatment of chronic endometritis in women with repeated implantation failure // *Obstetrics and Gynecology*. – 2023. – No. 5. – P.108–112. DOI: 10.18565/ai.g.2023