© Коллектив авторов, 2021 УДК: 612.017.1:616-092.9:547.995.15 DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-68-73

# Дискоординация процессов активации и супрессии иммунокомпетентных клеток при мезотерапии гиалуроновой кислотой

Л.П. Сизякина, А.И. Сергеева, И.И. Андреева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить динамику системного иммунного реагирования пациентов при мезотерапии гиалуроновой кислотой (ГК). Материалы и методы: группу наблюдения составили 26 женщин, впервые выполняющих мезокоррекцию препаратами на основе гиалуроновой кислоты (ГК). Инъекции низкомолекулярной ГК проводились по стандартным методикам курсом 5 процедур с интервалом в 14 дней. До начала проведения и через две недели по окончании курса были исследованы параметры врождённого и адаптивного иммунного ответа. Состояния кожи оценивали методом дерматоскопии с использованием аппарата Aramo Smart Lite 300. Результаты: клинический эффект курса процедур отразился в субъективном улучшении внешнего вида и подтвержден аппаратным анализом, зафиксировавшем повышение увлажненности, выравнивание рельефа и уменьшение глубины морщин. По окончании курса процедур по сравнению с исходными данными выявлено перераспределение популяций лимфоцитов в сторону натуральных киллеров и В-лимфоцитов при снижении общего числа Т-клеток. При этом усилена антителопродукция иммуноглобулинов классов М и G и снижено сывороточное содержания Ig A и IgE, увеличено количество как Т-эффекторов, так и Т-лимфоцитов с иммуносупрессивной активностью. Изменения в системе нейтрофилов характеризуются угнетением продукции активных форм кислорода, а динамика экспрессии Toll-подобных рецепторов клетками моноцитарного ряда неоднозначна. Заключение: результаты исследования подтверждают активное вовлечение в реализуемый косметический эффект факторов врождённого и адаптивного системного ответа, что сразу по окончании процедур мезотерапии ГК проявляется в системных дисрегуляторных иммунных изменениях.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, врожденный и адаптивный иммунный ответ, мезотерапия.

**Для цитирования:** Сизякина Л.П., Сергеева А.И., Андреева И.И. Дискоординация процессов активации и супрессии иммунокомпетентных клеток при мезотерапии гиалуроновой кислотой. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(1):68-73. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-68-73.

**Контактное лицо:** Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

# Discoordination of the processes of activation and suppression of immunocompetent cells during mesotherapy with hyaluronic acid

L.P. Sizyakina, A.I. Sergeeva, I.I. Andreeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Objective.** The study aimed to assess the dynamics of the systemic immune response in patients during mesotherapy with hyal-uronic acid (HA). **Materials and methods.** The observation group included 26 women who received the first-time mesocorrection with drugs based on hyaluronic acid (HA). Injections of low molecular weight HA were carried out according to standard methods in a course of 5 procedures with an interval of 14 days. The parameters of the innate and adaptive immune response were studied before and two weeks after the end of the course. The skin condition was assessed by dermatoscopy (Aramo Smart Lite 300, Southern Korea). **Results.** The clinical effect of the course of procedures was reflected in the subjective improvement in the appearance. The improvement was confirmed by hardware analysis, which recorded an increase in hydration, a smoothing of the skin relief, and a decrease in the depth of wrinkles. At the end of the course, redistribution of lymphocyte populations towards natural killer cells and B-lymphocytes was revealed with a decrease in the total number of T cells. The antibody production of immunoglobulins of classes M and G was increased, the serum content of Ig A and IgE was reduced, the number of both T-effectors and T-lymphocytes with immunosuppressive activity increased. Changes in the neutrophil system were characterized by the inhibition of the production of reactive oxygen intermediates; the dynamics of the expression of Toll-like receptors by monocytes was ambiguous. **Conclusion.** The results of the study confirmed the active involvement of the factors of innate and adaptive systemic response in the cosmetic effect, which manifested itself immediately after mesotherapy as systemic dysregulatory immune changes.

Keywords: hyaluronic acid, innate and adaptive immune response, mesotherapy.

**For citation:** Sizyakina L.P., Sergeeva A.I., Andreeva I.I. Discoordination of the processes of activation and suppression of immunocompetent cells during mesotherapy with hyaluronic acid. *Medical Herald of the South of Russia.* 2021;12(1):68-73. (In Russ.). DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-68-73.

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

#### Введение

аше время характеризуется интенсивным развитием эстетической медицины, целью которой является коррекции внешних данных человека с помощью медицинских методик [1, 2]. Отличительной особенностью является не только многообразие методов и технологий, но и тот факт, что их практическое использование значительно опережает теоретическое обоснование механизмов действия. В этом аспекте одну из ведущих позиций с точки зрения массовости практического использования занимает мезотерапия гиалуроновой кислотой (ГК) [3, 4]. Сама технология, заключающаяся в нарушении состояния кожи путем инъекционного воздействия, а также введение ГК, заведомо обладающей выраженными иммунотропными свойствами, предполагает вовлечение иммунной системы в обеспечение эффекта процедуры. Так, известна амбивалентность эффектов ГК, высокомолекулярный её вариант оказывает противовоспалительный, ранозаживляющий и, соответственно, иммуносупрессивный эффекты, тогда как низкомолекулярные фрагменты обладают стимулирующими свойствами посредством воздействия на паттернраспознающие рецепторы, что приводит к запуску сигнальных путей синтеза провоспалительных медиаторов [5]. При этом сведения, имеющиеся в современной литературе, разрозненны, посвящены, как правило, характеристике отдельных факторов иммунного ответа, не содержат анализа многокомпонентного участия и взаимодействия реакций врожденного и адаптивного иммунитета пациентов. Это обстоятельство определяет цель проведенного исследования.

**Цель исследования** — оценить динамику системного иммунного реагирования пациентов при мезотерапии гиалуроновой кислотой.

# Материалы и методы

Группу наблюдения составили 26 человек (женщины, средний возраст 45±10 лет), впервые выполняющие мезокоррекцию препаратами на основе ГК. Критериями исключения, помимо проведения процедуры в прошлом, стали приём заместительной гормональной терапии, комбинированных оральных контрацептивов, острая инфекционная патология, сопутствующая соматическая патология в стадии субкомпенсации или декомпенсации, беременность и лактация. Клиническое исследование выполнено в соответствии «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все

пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 19/19 от 03.10.19). Инъекции низкомолекулярной ГК проводились по стандартным методикам курсом 5 процедур с интервалом в 14 дней. До начала проведения процедур и через две недели по окончании курса были исследованы параметры врождённого и адаптивного иммунного ответа, включающие определение экспрессии лимфоцитами CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, внутриклеточного содержания Foxp3, экспрессию TLR2, TLR4, TLR9 на моноцитах периферической крови. Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса A, M, G — в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, уровень IgE — методом ИФА. Оценку состояния кожи (увлажнённость, глубина заломов и морщин) проводили на аппарате Aramo Smart Lite 300. Исследования осуществляли в ООО «Клиника Екатерининская», ООО «Сеть европейских лабораторий». Статистическая обработка данных выполнялась в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Результаты представлены в виде центральной тенденции медианы и межквартильного размаха (25 и 75 процентили), в тексте обозначены как Ме [LQ; UQ]. Сравнение медиан групп проводилось с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми на уровне р < 0,05.

# Результаты

Объективным отражением субъективного восприятия эффекта проведенного курса процедур мезотерапии ГК стал анализ результатов дерматоскопии пациентов с использованием аппарата Aramo Smart Lite 300. При сопоставлении таких параметров, как увлажненность и рельеф кожи, оценённых до начала процедур и через две недели по окончании курса было зафиксировано повышение параметров увлажненности с 53% до 87% и уменьшение рельефа кожных заломов и морщин с 74% до 45%. Изменения иммунного реагирования пациентов нашли своё отражение уже на уровне лейкопоэза в виде статистически достоверного снижения общего количество лейкоцитов (до инъекций  $6.65 \times 10^9 / \pi$  [5.2;7.9]; после —  $6.25x10^9/\pi$  [5.2;7.4], p = 0.003) при нарастании относительных цифр количества лимфоцитов (до инъекций 32,5% [27;35], после — 36.5% [30;42], p = 0.005). Анализ показателей, характеризующий функционирование факторов врождённого иммунитета, показал, что

в сравнении с данными до процедур по окончании курса мезотерапии изменения затронули все охарактеризованные компоненты. В частности, зафиксировано увеличение в периферической циркуляции количества натуральных киллеров, причём этот факт отражен не только в относительных, но и в абсолютных значениях: CD16+,% до терапии 11 [10;12], после — 12 [11;15], p = 0.004; CD16+,109/л до терапии 0.25 [0.17;0.28], после — 0.27 [0.22;0.34], p = 0.002. Функциональный потенциал нейтрофилов периферического кровотока, наоборот, снижался, что документирует снижение их кислородпродуцирующей активности, нашедшее свое отражение в значениях НСТ-теста. Следует отметить, что наиболее показателен этот факт для стимулированного варианта (НСТ ст., у.е. 13 [11;7] и11 [8;8], р=0.0003), тогда как спонтанная продукция активных форм кислорода меняется менее значимо (НСТ сп. до процедур 9.5 [7;10], после — 8.0 [7;9], р=0.035). Неоднозначный эффект курс мезотерапии ГК оказал на экспрессию разных вариантов Toll-подобных рецепторов клеток моноцитарного ряда. Так, для TLR 2 и TLR 9 зафиксировано увеличение числа моноцитов периферической крови, несущих данные структуры, как в относительном, так и в абсолютном вариантах определения:  $CD14^{+}282^{+}$ ,% 3.31 [2.44;4.72] и 3.92 [2.73;4.54], p = 0.016;  $CD14^{+}282^{+},10^{9}/\pi$  0.061 [0.045;0.11] и 0.069 [0.048; 0.11], p = 0.008; CD  $14^{+}289^{+}$ ,% 3.35 [2.8;5.6] и 3.9 [3.1;5.2], p = 0.003; CD  $14^{+}289^{+},10^{9}/\pi$  0.074 [0.06;0.11] и 0.091[0.067;0.12], р = 0.004. В то же время способность к распознаванию паттернов через TLR 4, наоборот, снижалась, о чём свидетельствует уменьшение значения относительного количества TLR 4<sup>+</sup>-моноцитов (CD14<sup>+</sup>284<sup>+</sup>,% 3.7 [2.2;5.1] и 3.15 [2.05;4.7], p = 0.016), хотя в абсолютном исчислении статистически достоверных отличий не зафиксировано.

Динамика изменений количественных и функциональных показателей факторов адаптивного иммунитета после курса мезотерапии ГК в сравнении с данными до манипуляций отмечена и для клеточного, и для гуморального компонентов. Так, у пациентов зафиксировано снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов (СD3+,% 69 [62;71] и 64.5 [57;70], р < 0.0001), однако изменения дифференцировки лимфоидного ростка обеспечили отсутствие достоверных различий в абсолютном количестве периферических Т-лимфоцитов  $(CD3^+,10^9/\pi 1.39 [1.11;1.66]$  и 1.38[1.12;1.6], p=0.9). Такая же особенность отличает и Т-хелперную субпопуляцию: статистически достоверное снижение относительного количества общего числа CD4+-лимфоцитов (37 [35;41]% до и 34 [32;37]% после, p = 0.0004) и отсутствие достоверных изменений в циркулирующем пуле иммунокомпетентных клеток (CD4 $^+$ ,10 $^9$ /л 0.76 [0.66;0.93] и 0.74 [0.62;0.91], р = 0.65). Заслуживает внимание факт значимого увеличения и в относительном, и в абсолютном исчислениях количества Т-лимфоцитов, составляющих CD8+-субпопуляцию, обеспечивающих реализацию цитотоксических эффектов клеточного звена адаптивной защиты: CD8+,% 32 [29;35] и 34 [32;37], p = 0.0001; CD8+, $10^9/\pi$  0.63 [0.53;0.84] и 0.74 [0.57;0.89], p =

0.004. Кроме отмеченных количественных изменений зафиксирована динамика функциональных показателей Т-клеточного иммунного ответа, а именно рост и в относительном (CD3+CD25+,% 6 [5;7] и 7 [7;8],p =0.002), и в абсолютном содержаниях (CD3+CD25+,109/л  $0.13\ [0.097;0.16]$  и  $0.15\ [0.12;0.19],$  p=0.001) количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, рецептор, ответственный за активацию внутриклеточных сигнальных путей, опосредованных универсальным иммуностимулятором ИЛ-2. Ещё один функциональный показатель, связанный с регуляцией активационного потенциала иммунного ответа, показал динамическое изменение в процессе мезотерапии ГК. Было зафиксировано увеличение относительного числа периферических Т-регуляторных лимфоцитов, имеющих фенотип CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> и, согласно современным представлениям, ответственных за иммуносупрессию (4.75[4.1;6.1] и 4.9[4.3;6.7], р = 0.038). Однако в абсолютном исчислении отмеченная динамика не получила статистического подтверждения, хотя тенденция прослеживается (CD4+CD25+Foxp3+,109/л 0.11 [0.071;0.12] и 0.11 [0.085; 0.14], р = 0.11). В гуморальном звене адаптивного иммунитета отмечалось увеличение в циркулирующем пуле иммунокомпетентных клеток и относительного (CD19+,% 22.5 [22; 24] и 25 [23; 26], p < 0.0001), и абсолютного (CD19+, $10^9$ /л 0.49 [0.4; 0.57] и 0.52 [0.42; 0.65], р = 0.001) содержания В лимфоцитов. Следует отметить не только усиление дифференцировки в сторону количества предшественников антителопродукции, но и активацию синтеза иммуноглобулинов классов М (IgM,г\л до 1.38 [1.13; 2.11], после — 2.13 [1.31; 2.76], р = 0.004) и G (IgG 15.4 [13.5; 18] и 17.1 [13.7; 19], p = 0.007). При этом обращает на себя внимание факт обнаружения статистически достоверного уменьшения сывороточных уровней IgA (IgA, г/л до — 2.42 [1.2;3.2], после — 1.39 [0.99;2.7], p = 0.0002) и IgE (IgE, ME/мл 12.8 [7;30] и 9[6;20], р = 0.0009). Следует также отметить и статистически достоверное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, у.е. 11.9 [10.8;16] и 12.9 [11.1;18.8], p = 0.019).

## Обсуждение

Мезотерапия представляет собой курсовое внутридермальное введение различных препаратов, в описываемом случае (низкомолекулярной ГК) для достижения косметического эффекта за счёт улучшения свойств кожи в месте воздействия. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все участники наблюдения достигли желаемых целей, это не только отразилось в субъективном улучшении внешнего вида, но и получило подтверждение в аппаратном анализе результатов дерматоскопии, зафиксировавшем повышение увлажнённости, выравнивание рельефа и уменьшение глубины морщин. Закономерно предположение об участи иммунной системы кожи в реализации полученного эффекта в связи с иммунотропными свойств ГК. Ввиду того что SALT (skin-associated lymphoid tissue — лимфоидная ткань, ас-

социированная с кожей) является одним из компонентов многоуровневого функционирования всей системы иммунного реагирования в целом, изменения, зафиксированные при изучении свойств иммунокомпететных клеток периферического кровотока, отражают эффекты мезотерапии ГК. Полученные данные позволяют подтвердить активное вовлечение факторов врожденного и адаптивного системных ответов. Так, через две недели по окончании всего курса процедур определяется перераспределение дифференцировки внутри лимфоидного ростка кроветворения в сторону натуральных киллеров и В-лимфоцитов. При этом усилена антителопродукция иммуноглобулинов классов М и G, некоторое снижение сывороточного содержания Ig A можно обосновать активацией местного мукозального иммунного ответа, а уменьшение продукции IgE связать с усилением цитокиновой регуляции Th1-направленности иммунных реакций. Последнее предположение подтверждается изме-

нениями внутри Т-клеточной популяции лимфоцитов, где увеличено число Т-эффекторов, а также отмеченным ранее усилением дифференцировки натуральных киллеров. Безусловный интерес представляют данные, подтверждающие сопряжение двух разнонаправленных реакций иммунорегуляции — усиление процессов активации Т-лимфоцитов и увеличение дифференцировки Т-хелперов в сторону CD4+CD25+Foxp3+-лимфоцитов с иммуносупрессивной активностью. Следует отметить, что и в показателях врожденного иммунного ответа на системном уровне одновременно регистрируются параметры, отражающие повышение и снижение функциональных потенций. Так, наряду с активацией натуральных киллеров, в системе нейтрофилов отмечено угнетение кислородпродуцирующей активности, а изменения в клетках моноцитарного ряда неоднозначны повышение экспрессии TLR 2 и TLR 9 сопряжено с тенденцией к снижению числа TLR4+-моноцитов (рис. 1).

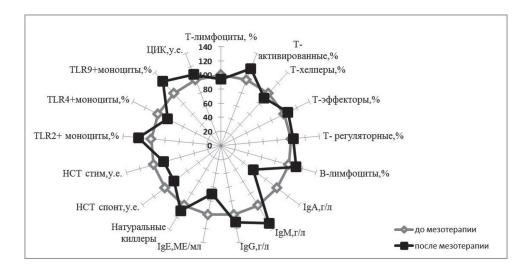


Рисунок 1. Изменения параметров функционирования иммунной системы пациентов после курса мезотерапии гиалуроновой кислотой. Данные до мезотерапии приняты за 100%.

Figure 1. Changes in the parameters of the functioning of the immune system of patients after a course of mesotherapy with hyaluronic acid. Data before mesotherapy are taken as 100%.

Следует отметить, что полученные данные согласуются с результатами других авторов, указывающими на последовательное вовлечение в ответ на воздействие ГК цитокинов про [6] и противовоспалительной [7] направленности, на важную роль Treg [8,9,10] в восстановлении и поддержании коллагена, на участие Tollподобных рецепторов в инициации иммунотропных эффектов ГК [11,12]. Представленные публикации посвящены характеристике отдельных параметров, тогда как настоящие данные подтверждают взаимную связь всех перечисленных факторов.

#### Заключение

Результаты исследования отражают динамику системных иммунных изменений сразу по окончании про-

цедур мезотерапии ГК. Дальнейшее наблюдение за развитием иммунных процессов у этих пациентов позволит определить период восстановления возникших дисрегуляторных изменений, а также установить связь характера и степени выраженности этих изменений с длительностью и качеством клинического эффекта.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. The study did not have sponsorship (mandatory section).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declares no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Караулов А. В., Юцковский А. Д. *Клиническая иммуно- погия в дерматовенерологии и косметологии.* Владивосток: Медицина ДВ; 2013.
- Ходаченко В.В., Сизякина Л.П., Сидоренко О.А. Эффекты ботулинического токсина А при инволюционных изменениях кожи (клинико-иммунологическое исследование). // Цитокины и воспаление. 2014. Т.13, № 3. С.140-142. eLIBRARY ID: 22840563
- Щёткина М. В. История возникновения инъекционного метода введения препаратов мезотерапии. Современная актуальность процедуры. // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2019. № 3 – С. 87-90. DOI: 10.33454/1728-1261-2019-3-87-90
- 4. Калюжная Л.Д., Шармазан С.И., Моисеева Е.В., Бондаренко И.Н. Место гиалуроновой кислоты в проблеме старения кожи. // Естетичная медицина. 2009. Т4, № 10. С. 44-46.
- 5. Михайлова Н. П., Базарный В. В., Кочурова И. В. Иммунотропные эффекты гиалуроновой кислоты в дерматологии. // Мезотерапия. 2012. Т 17, № 1. С. 5-7.
- Vistejnova L., Safrankova B., Nesporova K., Slavkovsky R., Hermannova M., et al. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response.// Cytokine.-2014 - Vol.70, №2. - P. 97-103. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.07.006
- Singampalli K.L., Balaji S., Wang X., Parikh U.M., Kaul A., et al. The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. // Front Cell Dev Biol. –2020. – Vol. 8. – Article 636. – P.1-15. doi: 10.3389/fcell.2020.00636.
- 8. Wang X., Balaji S., Steen E.H., Li H., Rae M.M., et al. T Lymphocytes Attenuate Dermal Scarring by Regulating Inflammation, Neovascularization, and Extracellular Matrix Remodeling. // Adv Wound Care (New Rochelle). 2019. Vol.8, №11. P. 527-537. doi: 10.1089/wound.2019.0981
- Zhang C., Li L., Feng K., Fan D., Xue W., Lu J. 'Repair' Treg Cells in Tissue Injury.// Cell Physiol Biochem. –2017. – Vol. 43, № 6– P. 2155-2169. doi: 10.1159/000484295.
- Lam A.J., MacDonald K.N., Pesenacker A.M., Juvet S.C., Morishita K.A., et al. Innate Control of Tissue-Reparative Human Regulatory T Cells. // J Immunol. –2019. – Vol. 202, №8 – P. 2195-2209. doi: 10.4049/jimmunol.1801330
- 11. Termeer C., Benedix F., Sleeman J., Fieber C., Voith U., et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. // *J Exp Med.* −2002.− Vol. 195, №1− P. 99-111. doi: 10.1084/jem.20001858.
- 12. Scheibner K.A., Lutz M.A., Boodoo S., Fenton M.J., Powell J.D., Horton M.R. Hyaluronan fragments act as an endogenousdanger signal by engaging TLR2. // *J Immunol.* −2006. − №177− P. 1272-1281. doi: 10.4049/jimmunol.177.2.1272.

# Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Сергеева Александра Игоревна, аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростовна-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8897-2386. E-mail: Aleksandra.sergeeva.87@mail.ru.

#### REFERENCES

- Karaulov A. V., Yutskovsky A. D. Clinical immunology in dermatovenerology and cosmetology. Vladivostok: Medicine of the Far East; 2013. (In Russ.).
- Khodachenko V.V., Sizyakina L.P., Sidorenko O.A. The effects of botulinum toxin A in involutional skin changes (clinical and immunological study). *Cytokines and inflammation*. 2014;13(3):140-142. (In Russ.). eLIBRARY ID: 22840563
- Shchetkina M.V. The history of the emergence of the injection method of introducing mesotherapy drugs. Modern actuality of the procedure. *Healthcare of the Far East*. 2019;3:87-90. (In Russ.). DOI: 10.33454/1728-1261-2019-3-87-90
- 4. Kalyuzhnaya L.D., Sharmazan S.I., Moiseeva E.V., Bondarenko I.N. The place of hyaluronic acid in the problem of skin aging. *Aesthetic medicine*. 2009;4(10):44-46. (In Russ.).
- 5. Mikhailova N.P., Bazarny V.V., Kochurova I.V. Immunotropic effects of hyaluronic acid in dermatology. *Mesotherapy*. 2012;17(1):5-7. (In Russ.).
- Vistejnova L, Safrankova B, Nesporova K, Slavkovsky R, Hermannova M, et al. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response. *Cytokine*. 2014;70(2):97-103. DOI: 10.1016/j. cyto.2014.07.006
- Singampalli KL, Balaji S, Wang X, Parikh UM, Kaul A, et al. The Role of an IL-10/Hyaluronan Axis in Dermal Wound Healing. Front Cell Dev Biol. 2020;8:636. doi: 10.3389/ fcell.2020.00636.
- 8. Wang X, Balaji S, Steen EH, Li H, Rae MM, et al. T Lymphocytes Attenuate Dermal Scarring by Regulating Inflammation, Neovascularization, and Extracellular Matrix Remodeling. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(11):527-537. doi: 10.1089/wound.2019.0981
- Zhang C, Li L, Feng K, Fan D, Xue W, Lu J. 'Repair' Treg Cells in Tissue Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(6):2155-2169. doi: 10.1159/000484295.
- Lam AJ, MacDonald KN, Pesenacker AM, Juvet SC, Morishita KA, et al. Innate Control of Tissue-Reparative Human Regulatory T Cells. *J Immunol*. 2019;202(8):2195-2209. doi: 10.4049/jimmunol.1801330.
- 11. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2002;195(1):99-111. doi: 10.1084/jem.20001858.
- 12. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, Fenton MJ, Powell JD, Horton MR. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol.* 2006;177(2):1272-81. doi: 10.4049/jimmunol.177.2.1272.

## Information about the authors

*Lyudmila P. Sizyakina*, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5716-4397. E-mail: msiziakina@mail.ru.

Alexandra I. Sergeeva, Postgraduate student of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8897-2386. Email: Aleksandra.sergeeva.87@ mail.ru.

**Андреева Ирина Ивановна,** д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

*Irina I. Andreeva*, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7735-4275. E-mail: iai3012@rambler.ru.

# Вклад авторов:

Л.П. Сизякина — разработка дизайна исследования; А.И. Сергеева — получение и анализ данных;

И.И. Андреева — написание текста рукописи.

Получено / Received: 17.11.2020

Принято к печати / Accepted: 15.12.2020

# **Authors contribution:**

L.P. Sizyakina — research design development; A.I. Sergeeva — obtaining and analysis of the data; I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript.