Изучение основных механизмов действия и оценка динамики ремоделирования внеклеточного матрикса при имплантации композиций микрогетерогенного коллагенсодержащего геля Сферо®ГЕЛЬ

1 ВВЕДЕНИЕ

Коллаген – наиболее распространенный белок в организме человека. Он обеспечивает механическую прочность и эластичность тканей, являясь естественным субстратом для адгезии, пролиферации и дифференцировки клеток, опосредуя множество молекулярных взаимодействий во время процессов воспаления, регенерации, ангиогенеза, гемостаза, канцерогенеза и метастазирования [1, 2]. Кроме того, коллаген может связывать и инактивировать избыточное количество металлопротеаз, образующихся при повреждении внеклеточного матрикса, его заболевании и старении [3]. Отличная биосовместимость, возможность к биорезорбции эндогенными коллагеназами и отсутствие токсичных свойств делают его идеальным компонентом для производства биоматериалов, применяемых в регенеративной медицине и тканевой инженерии [4].

Формы исполнения биоматериалов на основе коллагена могут быть самые разнообразные: гидрогели, мембраны, матриксы. Гидрогели представляют собой агрегаты гидрофильных полимеров, которые содержат или могут поглощать большое количество жидкостей [5]. Коллагеновые гидрогели часто включают в себя другие молекулы, такие как гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, гепарин, гепарансульфат, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат). Гидрогели обладают различными функциональными возможностями для использования *in vivo* [6]. Включение в состав гидрогеля упругой фазы в виде частиц сшитого коллагена значительно расширяет их биологический потенциал. Однако множество факторов, такие как размер частиц, соотношение жидкой и упругой фазы, условия производства, оказывают влияние на биосовместимость, сроки резорбции и регенеративный потенциал готового продукта [7].

Цель исследования – провести постмаркетинговую оценку биологических эффектов и регенеративного потенциала композиций гетерогенного имплантируемого Сферо®ГЕЛЬ *in vivo*.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные модели. Исследование проведено на лабораторных животных – нелинейном стоке самок крыс (n = 30) с массой тела 230 ± 30 г. Животных содержали в виварии в соответствии с действующими правилами и регламентами при свободном доступе к воде и корму со сменой светового режима день/ночь каждые 12 часов. Все болезненные манипуляции выполняли на фоне комбинированной анестезии и аналгезии (ксилазина

Ю. Пономарёва, *доктор медицинских наук, профессор, директор научно-инновационной компании «ООО «Артбио»*

Самара, Россия

гидрохлорида – 0,05 мг/кг; тилетамина – 2 мг/кг; золазепама – 2 мг/кг). Эвтаназию по окончании эксперимента осуществляли путем введения летальных доз анестезирующих веществ на фоне комбинированной анестезии и аналгезии.

Образцы. В качестве исследуемых образцов были выбраны стерильные гетерогенные имплантируемые гели Сферо®ГЕЛЬ (АО «Биомир сервис», Россия): Сферо®ГЕЛЬ Light, Сферо®ГЕЛЬ Medium, Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced, Сферо®ГЕЛЬ Long Fine. Контролем служил стерильный 0,9%-ный раствор натрия хлорида.

Содержание эксперимента. Композиции гелей и контрольный раствор были введены иглами 32 G, 4 мм и/или 25 G, 4 мм каждому животному в глубокие слои дермы по задней поверхности шейно-грудного отдела в объеме 0,03 мл (3 ЕД шприца U100) на площади 2 см^2. Границами зон инъекций служили: срединная позвоночная линия от VII шейного позвонка до I поясничного и горизонтальная линия, проведенная между двумя нижними углами лопаток. Эти линии образовывали четыре квадранта. В зону первого (левого верхнего) квадранта вводили Сферо®ГЕЛЬ Light; второго (правого верхнего) – Сферо®ГЕЛЬ Medium; третьего (правого нижнего) – Сферо®ГЕЛЬ Long Fine; четвертого (левого нижнего) – Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced. Контрольный раствор (V) аналогичным образом в таком же объеме вводили в глубокие слои дермы кожи поясничного отдела позвоночника по паравертебральной линии справа (рис. 1).

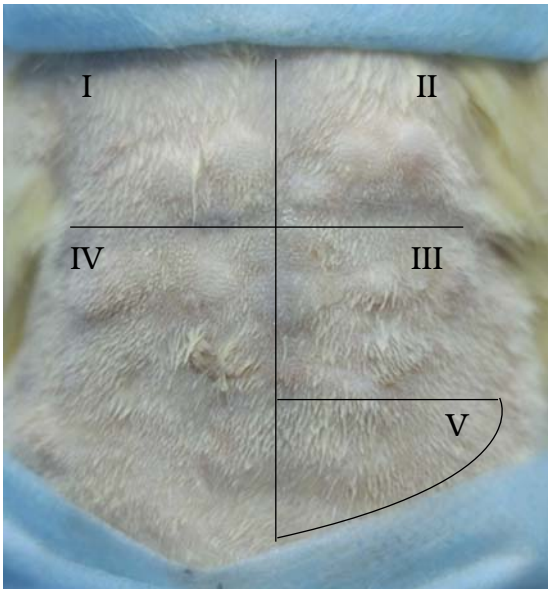

Рис. 1. *Кожа крысы после введения различных форм гетерогенной композиции Сферо®ГЕЛЬ и контрольного раствора в соответствии с квадрантами*

Сферо®ГЕЛЬ Light вводили пятикратно с интервалом один раз в неделю; Сферо®ГЕЛЬ Medium – двукратно с интервалом один раз в две недели; Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced и Сферо®ГЕЛЬ Long Fine инъецировали в первый день эксперимента и на 45-е сутки. Сроки наблюдения за животными составили 14, 28, 45, 90, 120 суток. По достижении контрольных сроков животных подвергали эвтаназии, выделяли фрагменты кожи (1 х 2 см), соответствующие зонам инъецируемых препаратов, которые расправляли и погружали в 10%-ный нейтральный раствор формалина. Через 10 часов выполняли стандартную гистологическую проводку, заливку в парафин и изготавливали гистологические срезы толщиной 3 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином.

ИГХ реакции в конечных точках на 14-е, 28-е и выборочно на 45-е сутки проведены с мышиными моноклональными антителами к ядерному негистоновому белку Ki-67 (клон MM1, разведение 1:100, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Германия); предшественникам гемопоэтических стволовых клеток и предшественникам эндотелиоцитов – CD34 (клон QBEnd/10, разведение 1:100; Cell Marque, США); нейротрофическому фактору – S100 протеин (клон 4C4.9 RTU, разведение 1:100; Ventana Medical Systems, США). В качестве системы детекции иммуногистохимических реакций применена полимерная система HiDef Detection™ HRP (Cell Marque, США). Оценку полученных гистологических препаратов проводили по цифровым сканам изображений с применением цифровой платформы с искусственным интеллектом OneCell (Россия).

3 ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента ни у одной из крыс не развились общие и локальные осложнения, связанные с инъекциями гетерогенной композиции. При секционном исследовании органов животных после эвтаназии не отмечено патологических изменений и новообразований в их органах. При осмотре зон инъекций уже к 28-м суткам отмечены значительные качественные изменения в состоянии кожи – улучшение цвета и равномерность окраски, ускорение восстановления волосяного покрова после сбривания, связанного с целями эксперимента.

На 14-е, 28-е и 45-е сутки после инъекций Сферо®ГЕЛЬ Light на гистологических препаратах гетерогенная композиция выглядела как фибриллоподобная эозинофильная субстанция, которая рас-

полагалась в глубоких слоях дермы и не прослеживалась на последующих сроках. На поверхности субстанции – множественные фибробластоподобные клетки. Толщина дермы незначительно увеличивалась к 45-м суткам: за счет формирования новых сосудов в глубоких слоях дермы (незначительная неравномерная экспрессия CD34 предшественниками эндотелиоцитов на 14-е сутки с сохранением экспрессии к 28-м суткам) и в поверхностных слоях дермы, в которых прослеживали уже зрелые сосуды (к 28-м и 45-м суткам), содержащие в своих просветах эритроциты. В дальнейшем, к 60-м суткам толщина дермы несколько уменьшалась, что, вероятно, было связано с процессами ремоделирования, и оставалась стабильной вплоть до 120 суток. Изменения после инъекций Сферо®ГЕЛЬ Light затрагивали и эпидермис: к 14-м суткам отмечено умеренное усиление пролиферативной активности кератиноцитов базального слоя (умеренная экспрессия Ki-67) по сравнению с контролем, которая снижалась к 28-м суткам. В гиподерме на 14-е и 28-е сутки отмечена умеренная экспрессия белка S100 и полное ее отсутствие в последующие сроки. Воспалительная реакция не выявлена ни на одном из сроков (рис. 2).

При введении гетерогенной композиции Сферо®ГЕЛЬ Medium элементы, входящие в ее состав, прослеживали в глубоких слоях дермы в виде слабоокрашивающихся эозинофильных, фибриллоподобных и полигональных структур вплоть до 90 суток. На их поверхности располагались многочисленные фибробластоподобные клетки, единичные гистиоциты. Отмечали значимое по сравнению с контролем увеличение толщины дермы за счет ангиогенеза и коллагеногенеза. Интенсивный ангиогенез происходил преимущественно в глубоких слоях дермы на границе с гиподермой, определяемый по выраженной экспрессии CD34 на 14-е сутки с сохранением интенсивности реакции к 28-м суткам. Зрелая сосудистая сеть формировалась в дерме к 45-м суткам. В гиподерме выявлены реактивные изменения за счет увеличения ее толщины, формирования групп адипоцитов, переходящих в глубокие слои дермы. Отмечена незначительная экспрессия белка S100 в этих клетках к 14-м суткам (менее выраженная по сравнению со Сферо®ГЕЛЬ Light) и практически полное ее отсутствие к 28-м суткам. Активные пролиферативные процессы (выраженная экспрессия Ki-67) до 28 суток имели место в кератиноцитах базального слоя эпидермиса, эпителиоцитах наружного слоя волосяного влагалища, предшественниках эндотелиоцитов глубоких слоев дермы. В интервале от 3 до 4 месяцев наблюдали некоторое уменьшение толщины дермы за счет нарастания толщины коллагеновых фибрилл и их компактизации. За счет этого по толщине она была сопоставима с толщиной дермы контрольных образцов, при этом сохранялась диффузная инфильтрация фибробластоподобными клетками поверхностных слоев дермы (рис. 3).

Микрочастицы сшитого коллагена, входящие в состав гетерогенного геля Сферо®ГЕЛЬ Long

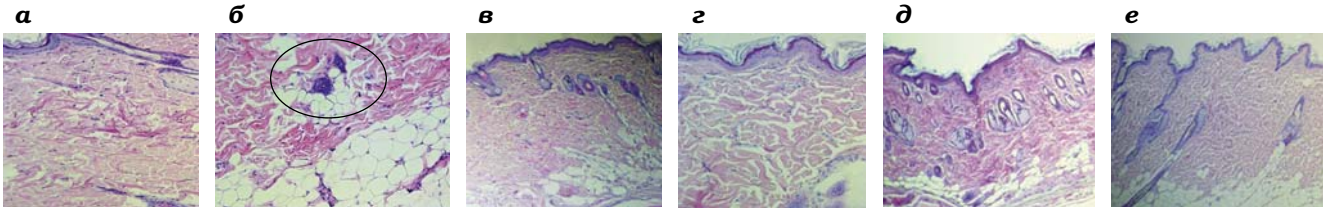

Рис. 2. *Динамика морфологических изменений в коже крыс после введения Сферо®ГЕЛЬ Light. Окраска гематоксилином и эозином: а – 14-е сутки, х40; б – 28-е сутки (выделена зона со скоплением частиц сшитого коллагена, х40); в – 45-е сутки, х10; г – 60-е сутки, х10; д – 90-е сутки, х10; е – 120-е сутки, х10*

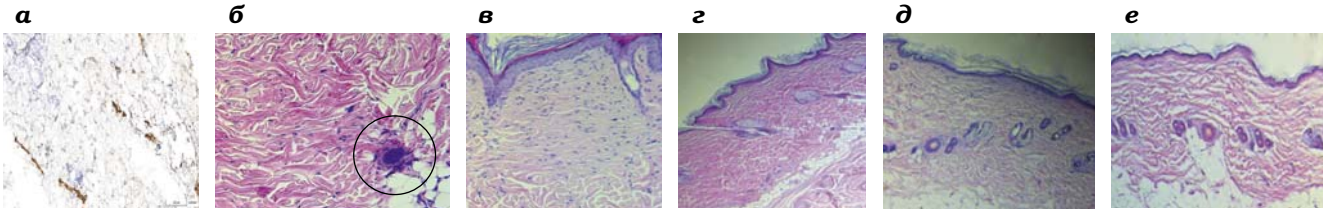

Рис. 3. *Динамика морфологических изменений в коже крыс после введения Сферо®ГЕЛЬ Medium. Окраска гематоксилином и эозином: а – 14-е сутки ИГХ. Экспрессия CD34 предшественниками эндотелиоцитов в формирующихся сосудах (неоангиогенез); х20; б – 28-е сутки. Выделена зона с частицей сшитого коллагена, х40; в – 45-е сутки, х40; г – 60-е сутки, х10; д – 90-е сутки, х10; е – 120-е сутки, х10*

Advanced в виде фибриллоподобных и полигональных, интенсивно окрашивающихся эозином структур, присутствовали в глубоких слоях дермы на протяжении всего эксперимента. На их поверхности компактно располагались фибробластоподобные клетки с примесью макрофагов (с 28-х суток). В дальнейшем клеточный состав вокруг микросфер не изменялся, признаков инкапсуляции и формирования гранулем инородного тела не выявлено. С 14-х суток наблюдали реактивные изменения в дерме за счет неравномерного, умеренно выраженного ангиогенеза в глубоких слоях дермы на границе с гиподермой (умеренная экспрессия CD34 и Ki-67 с быстрым их снижением к 28-м суткам), но в меньшей степени по сравнению со Сферо®ГЕЛЬ Medium. К 60-м суткам толщина дермы достигала максимума, а затем несколько снижалась к 120-м суткам, но оставалась наибольшей по сравнению с толщиной дермы после введения всех других форм гетерогенной композиции. В этот промежуток времени в дерме происходили значительные качественные изменения: появление незначительных прослоек жировой ткани; утолщение и компактизация коллагеновых волокон, при этом пул диффузно расположенных фибробластоподобных клеток сохранялся в сосочковом слое дермы. Характерной особенностью инъекций Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced стало изменение экспрессии белка S100 адипоцитами, расположенными в гиподерме. Выраженную экспрессию этого протеина наблюдали на 14-е сутки с ее сохранением до 45-х суток. Реакция со стороны клеток базального слоя эпидермиса была умеренной (положительная экспрессия Ki-67), но несколько более выраженной, чем в контрольных образцах, и менее интенсивной по сравнению с реакцией базальных кератиноцитов после введения Сферо®ГЕЛЬ Medium (рис. 4).

Оценка тканей после введения Сферо®ГЕЛЬ Long Fine не выявила каких-либо морфологических отличий в коже крыс в динамике по сравнению с результатами введения Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced (рис. 5).

Проведенное исследование показало, что различные формы гетерогенной композиции Сферо®ГЕЛЬ вызывают различные биологические эффекты в тканях. Это обусловлено компонентами, входящими в состав композиции. Жидкая фаза в виде смеси гликопротеинов, протеогликанов, пептидов, аминокислот, моносахаров и других веществ при введении создает гомеостатическую среду для ВКМ, улучшая трофику. Так, пятикратное введение Сферо®ГЕЛЬ Light с интервалом в 7 дней приводило к незначительному стимулированию неоангиогенеза, но не позволяло увеличить толщину дермы и изменить ее качественный состав. Естественные процессы ремоделирования соединительной ткани дермы уже к 60-м суткам способствовали уменьшению ее толщины, которая была сопоставима с контрольными образцами.

Более выраженный регенеративный потенциал отмечен у Сферо®ГЕЛЬ Medium в виде выраженной стимуляции пролиферативных процессов в пред-

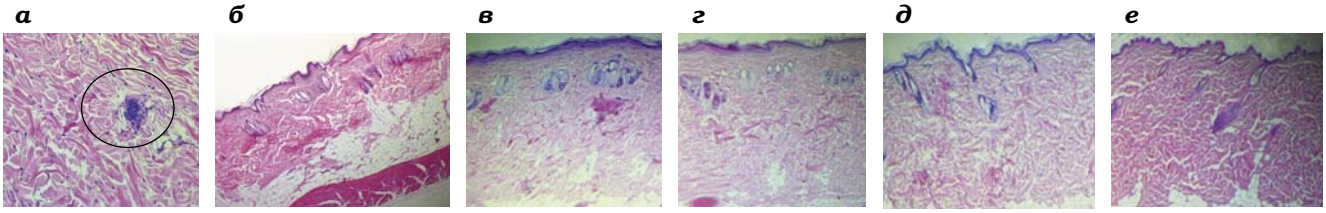

Рис. 4. *Динамика морфологических изменений в коже крыс после введения Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced. Окраска гематоксилином и эозином: а – 14-е сутки (выделена зона с частицей сшитого коллагена, х40); б – 28-е сутки, х10; в – 45-е сутки, х10; г – 60-е сутки, х10; д – 90-е сутки, х10; е – 120-е сутки, х10*

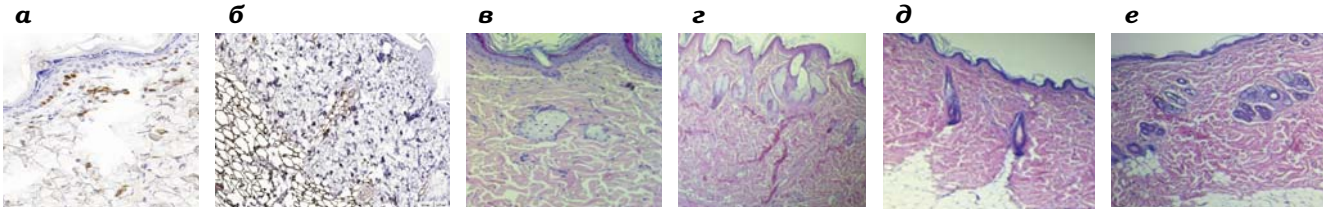

Рис. 5. *Динамика морфологических изменений в коже крыс после введения Сферо®ГЕЛЬ Long Fine. Окраска гематоксилином и эозином: а – 14-е сутки ИГХ (базальные кератиноциты с умеренной экспрессией Ki-67. Видимые оптические пустоты содержат гель, не восприимчивый к гематоксилину, х20); б – 28-е сутки (экспрессия S-100 клетками жировой ткани, х20); в – 45-е сутки, х10; г – 60-е сутки, х10; д – 90-е сутки, х10; е – 120-е сутки, х10*

шественниках эндотелиоцитов глубоких, а затем поверхностных слоев дермы; базальных кератиноцитах. Это способствовало формированию обширной сосудистой сети, а затем – увеличению объема соединительной ткани. За счет наличия упругой фазы процессы ремоделирования в дерме начинались позднее (с 90-х суток) и не сопровождались критическим уменьшением ее толщины.

Принципиальным отличием реакции тканей при малоинвазивном введении инъекционной формы микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced от введения Сферо®ГЕЛЬ (Light, Medium) является наличие на клеточном уровне границы раздела между сшитыми микрочастицами частично гидролизованного коллагена Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced и окружающими их тканевыми структурами. Это связано со значительно большей поверхностью микрочастиц сшитого коллагена I типа по сравнению со Сферо®ГЕЛЬ (Light, Medium), что необходимо для адгезии клеток в количестве, достаточном для межклеточного взаимодействия при наработке ВКМ и образованию тканевых структур. При имплантации Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced наблюдается типичная реакция тканей на биосовместимый резорбируемый материал как на инородное тело, которая проходит три фазы: I фаза, воспаление – не более 3 суток; II фаза, пролиферация (регенерация) – порядка 2–3 недель, и III фаза, ремоделирование – с восстановлением морфофункциональных свойств первоначальной ткани. Другими словами, после короткой макрофагально-лейкоцитарной реакции на биосовместимый имплантат образуется клеточно-инженерная конструкция из диспергированных в гомогенной гидрогелевой фазе микрочастиц Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced и адгезированных на них прогениторных клеток.

Механизм действия Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced будет зависеть от места его имплантации, технологии применения и степени повреждения тканевых структур. Аналогично Сферо®ГЕЛЬ (Light, Medium) он будет стимулировать физиологическую регенерацию тканей, но более продолжительно и интенсивно, благодаря более высокому содержанию активных веществ и меньшей скорости резорбции. Наличие триггерного механизма действия Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced на процессы физиологической регенерации было показано на модели остеоартроза коленных суставов кролика и подтверждено клиническими исследованиями. Кроме того, размер микрочастиц коллагена (200–400 мкм) позволяет Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced выполнять функции временного искусственного ВКМ, а именно – обеспечивать необходимое микроокружение для адгезии на микрочастицы коллагена прогениторных/стволовых клеток с последующей их пролиферацией и дифференцировкой в молодые тканеспецифические клетки. Большая поверхность микрочастиц коллагена обеспечивает адгезию клеток с дальнейшей их пролиферацией, скорость которой зависит не только от концентрации биоактивных компонентов гидролизата, но и от биоактивных компонентов коллагена, образующихся в результате его резорбции (те же пептиды, аминокислоты), т.е. микрочастицы коллагена играют роль подложки для адгезии клеток, индуктора (триггера) процессов пролиферации и дифференцировки, а также питательной среды [8–10].

Такой механизм формирования новых тканевых структур относится к репаративной регенерации, отличительным признаком которой является образование массы малодифференцированных клеток. Молодые клетки (например, фибробласты, хондроциты) начинают активно синтезировать собственные компоненты ВКМ, который постепенно замещает резорбируемый биомиметик Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced. В результате из клеточно-инженерных конструкций формируются тканеинженерные конструкции (биоэквиваленты тканей). В процессе резорбции Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced биоэквиваленты тканей превращаются в полноценные молодые тканевые структуры, которые постепенно замещают область дефектов. Длительность действия Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced на процессы репаративной регенерации определяется в основном временем резорбции микрочастиц сшитого коллагена. Для формирования полноценных тканевых структур *in vivo* необходима хорошая васкуляризация зоны (места) имплантации гидрогеля для обеспечения процессов клеточного метаболизма (питание и отвод продуктов их жизнедеятельности).

Композиции гетерогенного геля Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced и Сферо®ГЕЛЬ Long Fine по результатам нашего исследования продемонстрировали долгосрочный регенеративный потенциал. Вскоре после имплантации происходила стимуляция неоангиогенеза, преимущественно в глубоких слоях дермы. Микрочастицы частично гидролизованного коллагена, которые сохранялись даже на последнем сроке эксперимента (120 суток), поддерживали адгезию и пролиферацию фибробластоподобных клеток. Ни в одном из случаев присутствие частиц не привело к инкапсулированию и формированию гранулем инородного тела. Присутствие микрочастиц частично гидролизованного коллагена способствовало нарастанию толщины дермы, изменению ее качественного состава за счет увеличения толщины и компактизации коллагеновых фибрилл. Несмотря на развитие естественных процессов ремоделиро-

вания, через 60 суток с момента первой инъекции во всех случаях толщина дермы оставалась максимальной по сравнению с образцами тканей после введения остальных композиций.

Самым неоднозначным и сложно интерпретируемым наблюдением во время экспериментального исследования стала экспрессия белка S100. Наибольшая, но короткая по длительности экспрессия этого белка отмечена в адипоцитах после введения Сферо®ГЕЛЬ Medium. Низкое и практически полное отсутствие экспрессии белка S100 в динамике отмечено после инъекций Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced и Сферо®ГЕЛЬ Long Fine. Вероятно, причиной такой реакции могли стать микрочастицы частично гидролизованного коллагена, введенные в глубокие слои дермы и оказывающие стимулирующее влияние на стволовые/прогениторные клетки жирового происхождения. Повышение внеклеточных форм S100 происходит при ишемических повреждениях тканей головного мозга, миокарда, аутоиммунных заболеваниях, что активно применяется в клинике с диагностической целью. В регенеративной медицине внутриклеточный S100 известен как маркер миграции и пролиферации клеток, а также ингибитор апоптоза и дифференцировки. Снижение экспрессии S100 в клетках в определенном временном окне свидетельствует о процессах дифференцировки в клетках-предшественниках жировой ткани, кератиноцитах (в последних имеет место и развитие противовоспалительного эффекта) [11]. В нашем наблюдении отмечено значительное снижение уровня экспрессии данного маркера адипоцитами в ранние сроки. При этом, по сравнению с другими формами исполнения Сферо®ГЕЛЬ, форма Medium характеризовалась наибольшим снижением уровня экспрессии протеина S100 уже к первому контрольному сроку, что говорит о переходе регенеративных процессов от пролиферации к дифференцировке уже к 14-м суткам после инъекции этой формы гетерогенной композиции.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволило прояснить механизмы действия композиции гетерогенного имплантируемого геля Сферо®ГЕЛЬ, подтвердить наличие пролонгированного по времени регенеративного потенциала у Сферо®ГЕЛЬ Long Advanced и Сферо®ГЕЛЬ Long, выраженного регенеративного потенциала с наличием трофических свойств у Сферо®ГЕЛЬ Medium и выраженного трофического потенциала у Сферо®ГЕЛЬ Light.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Davison-Kotler E., Marshall W.S., García-Gareta E. Sources of Collagen for Biomaterials in Skin Wound Healing. Bioengineering. 2019;6:56. Doi: 10.3390/bioengineering6030056.*
2. *Manou D., Caon I., Bouris P., Triantaphyllidou I.-E., Giaroni C., Passi A., Karamanos N.K., Vigetti D., Theocharis A.D. The Complex Interplay between Extracellular Matrix and Cells in Tissues. Vol. 1952. Springer Nature; Berlin, Germany: 2019. P. 485.*
3. *Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance. J. Cell Sci. 2010; 123:4195–4200. Doi: 10.1242/jcs.023820.*
4. *Son Y.J., Tse J.W., Zhou Y., Mao W., Yim E.K.F., Yoo H.S. Biomaterials and controlled release strategy for epithelial wound healing. Biomater. Sci. 2019;7: 4444–4471. Doi: 10.1039/C9BM00456D.*
5. *Ramshaw J.A.M. Biomedical applications of collagens. J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. 2015; 104:665–675. Doi: 10.1002/jbm.b.33541.*
6. *Yu X., Tang C., Xiong S., Yuan Q., Gu Z.P., Li Z., Hu Y. Modification of Collagen for Biomedical Applications: A Review of Physical and Chemical Methods. Curr. Org. Chem. 2016; 20:1797–1812. Doi: 10.2174/1385272820666151102213025.*
7. *Walimbe T., Panitch A. Best of Both Hydrogel Worlds: Harnessing Bioactivity and Tunability by Incorporating Glycosaminoglycans in Collagen Hydrogels. Bioengineering. 2020; 7:156. Doi: 10.3390/bioengineering7040156.*
8. *Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. Biomed. Eng. Online. 2019; 18:1–74. Doi:10.1186/s12938-019-0647-0.*
9. *Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. «Вестник трансплантологии и искусственных органов». Т. XVII, № 2/2015, с. 127–130.*
10. *Biomimetics of Extracellular Matrices for Cell and Tissue Engineered Medical Products / Eds. Victor I. Sevastianov and Yulia B. Basok. – Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing, 2023. P. 339.*
11. *Севастьянов В.И., Перова Н.В. Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ – инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины. «Практическая медицина». № 8 (84), октябрь 2014 г. С. 110–116.*
12. *Donato R., Cannon B.R., Sorci G., Riuzzi F., Hsu K., Weber D.J., Geczy C.L. Functions of S100 proteins. Curr Mol Med. 2013 Jan;13(1):24–57.*

СФЕРО® ГЕЛЬ

ИНЪЕКЦИОННЫЕ БИОРЕГЕНЕРАНТЫ ДЛЯ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

- Любые проблемы, любая зона
- Запуск неоколлагеногенеза и неонейрогенеза за 14 дней
- Минимум противопоказаний

РУ № ФСР 2012/13033

РЕКЛАМА

+7 (916) 131-20-97 info@cellviderm.ru
www.cellviderm.ru @sferogel_official

CELLVIDERM