

СТАТТЯ ПРО ПЕРСПЕКТИВИ У ГАЛУЗІ

Гіалуронан при загоєнні ран: Повторне відкриття головного компонента

Кессієна Л. Айя, магістр; Роберт Стерн, доктор медичних наук

Кафедра фундаментальних біомедичних наук, Коледж остеопатичної медицини Туро, Нью-Йорк, Нью-Йорк

Запити на передрук:

Д-р Р. Стерн, кафедра
фундаментальних біомедичних наук,
Коледж остеопатичної медицини Туро,
230 West-125th
St., Нью-Йорк, Нью-Йорк 10027, США.
Тел.: 415 577 1735;
Факс: 212 678 1782;
Електронна пошта:
Robert.Stern@Touro.edu

Рукопис отримано: 29 серпня 2013р.
Прийнято в остаточному вигляді: 11
липня 2014р.

Дата опублікування: 10.1111/wrr.12214

АНОТАЦІЯ

Загоєння ран включає в себе ряд ретельно модульованих етапів, від початкової травми і утворення згустку крові до остаточного відновлення тканини або рубця. Між раною, елементами крові, позаклітинним матриксом і клітинами, які беруть участь у загоєнні, існує динамічна взаємність. Ці реакції регулюються численними цитокінами та шляхами передачі сигналів. Основним компонентом протягом більшої частини процесу є гіалуронан, вуглеводний полімер позаклітинного матриксу з прямим ланцюгом. Гіалуронан існує в різних формах, єдиною відмінною характеристикою між якими є довжина ланцюга. Рівень гіалуронану у високомолекулярній формі є помітним на ранніх стадіях загоєння ран. Поступово з'являються більш фрагментовані форми, які раніше не були оцінені. У цій статті ми описуємо етапи загоєння ран, в якому бере участь гіалуронан, а також надаємо огляд його метаболізму. Хоча процес загоєння з необхідністю описується серією квантових кроків, він являє собою плавний континуум реакцій, що накладаються одна на одну. На переважання гіалуронану в рані (який спочатку називали «гексозамінвмісним мукополісахаридом»), особливо на ранніх стадіях, звернув увагу ще понад півстоліття тому гарвардський хірург Джей Енгельберт Данфі. Схоже, ми повертаємося до того, з чого починали.

Загоєння ран - це серія складних реакцій, ініційованих порушенням архітектури тканин. Метою процесу є відновлення цілісності пошкодженої тканини. Хоча існують відмінності у загоєнні ран, що залежать від хазіяна, а також від локалізації та тяжкості рани, процес по суті однаковий для всіх ран. Це один з найскладніших біологічних процесів, що включає декілька синхронізованих біологічних шляхів, які відбуваються у декілька складних етапів, що частково перекривають один одного.

Реакція на поранення починається з руйнування тканин, розриву кровоносних судин і відкладення тромбоцитарного згустку, за яким слідує приплив гострозапальних клітин. За відсутності патобіології травма загоюється або регенерацією первинної тканини, або відкладенням фіброзного рубця.

Одним з компонентів, присутніх протягом усього процесу, є гіалуронан, або гіалуронова кислота (ГК).¹⁻³ Вона відіграє велику кількість різноманітних ролей, враховуючи її просту, неприкрашену молекулярну структуру. Зазвичай ГК знаходиться в крові в низьких концентраціях. Однак у місці рани рівень ГК швидко зростає, чому сприяють спочатку тромбоцити, а потім пошкоджені ендотеліальні клітини. Після досягнення пікового рівня в ділянці початкової рани ГК розпадається в результаті серії послідовних каталітичних етапів, які модулюються не тільки ферментами гіалуронідази, але й активними формами кисню (АФК). Під час фрагментації ГК полімери ГК організують специфічні функції, які часто залежать від розміру.⁴

Вперше на ранне збільшення вмісту гексозамінвмісного мукополісахариду в ранах звернув увагу понад півстоліття тому гарвардський хірург Джей Енгельберт Данфі.^{5,6} Основним компонентом цього неідентифікованого «гексозамінвмісного мукополісахариду», безумовно, була ГК.

Ми тільки зараз починаємо цінувати це пророчє спостереження. При загоєнні ран у дорослих рівень ГК швидко зростає, досягаючи максимуму на 3-й день, а потім знижується,^{5,9} як було задокументовано в роботі Данфі та Удупи.^{5,6} Наводимо рисунок з цієї оригінальної статті,⁶ (Рисунок 1). Також вказана міцність рани на розрив, що відповідає відкладенню колагену. Це, безумовно, колаген типу 1, хоча на той час не було відомо, що існують колагени, специфічні для певного типу.

Багато метаболічних шляхів складаються з низки ферментів, продукт кожного з яких є субстратом для наступної реакції.

ECM (ПКМ)	Позаклітинний матрикс
EGF (ЕФР)	Епідермальний фактор росту
GAG (ГАГ)	Глікозаміноглікан
HA (ГК)	Гіалуронан, гіалуронова кислота
HARE (РЕГК)	Рецептор ендодигітозу ГК
HAS (ГКС)	ГК-синтаза
HMW (ВММ)	Висока молекулярна маса
LMW (НММ)	Низька молекулярна маса
LYVE-1 (РЕЛС-1)	Рецептор ендотелію лімфатичних судин-1
MMP (ММП)	Матрична металопротеїназа
NHE-1	Фермент обміну Na ⁺ -H ⁺ 1
RHAMM (РГКОР)	Рецептор ГК-опосередкованої рухливості
ROS (АФК)	Активні форми кисню
SOD (СОД)	Супероксиддисмутаза
TLR (ТПР)	Толл-подібний рецептор
TNF-α (ФНП-α)	Фактор некрозу пухлин альфа

Ця стаття з відкритим доступом на умовах ліцензії «Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License», яка дозволяє використання та розповсюдження на будь-якому носії за умови належного посилання на оригінальну роботу, некомерційного використання та відсутності будь-яких змін або адаптацій.

Wound Rep Reg (2014) 22 579-593 © 2014 Стаття «Відновлення та регенерація ран» опублікована видавництвом «Wiley Periodicals, Inc.»

Товариство загоєння ран (The Wound Healing Society).

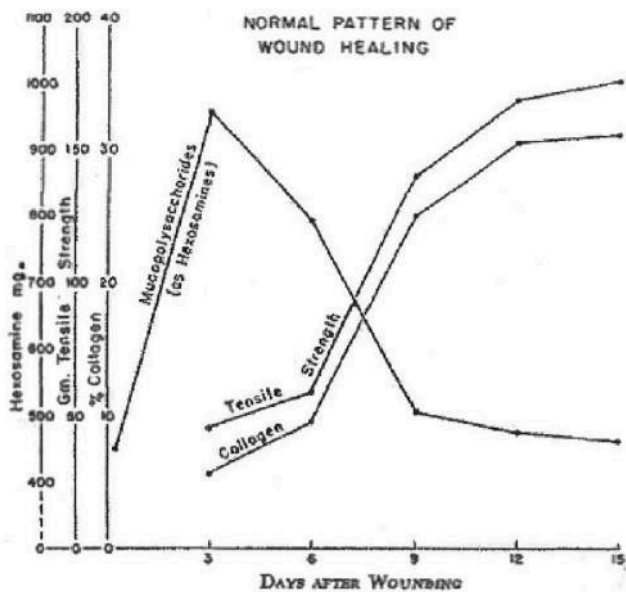


Рисунок 1. Схема загоєння ран, взята з роботи Дж.Е. Данфі та К.Н.Удупа⁶, що демонструє рівні відкладення мукополісахаридів (виміряні у вигляді гексозамінів) як функцію часу після поранення. Тепер ми можемо визначити, що цей матеріал складається переважно з гіалуронану. Також вказана міцність рани на розрив, яка тісно пов'язана з рівнем відкладення колагену. Тепер відомо, що це переважно колаген I типу. Пророче розуміння, сформульоване майже 60 років тому цими хірургами і першими дослідниками загоєння ран, тепер можна оцінити по достоїнству. Передрук з дозволу *New England Journal of Medicine* (<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM195511172532002>).

Такі каскади характеризують численні біологічні цикли, але особливо актуальні для загоєння ран. Один з таких каскадів включає різні форми ГК у загоєнні ран. У цій статті ми надаємо огляд метаболізму ГК, а також висвітлюємо сучасні уявлення про роль ГК у загоєнні ран. Було б цікаво згадати про каскад постійно зменшуваних розмірів фрагментів ГК у міру загоєння рани. Однак наразі немає прямих доказів існування такого шляху. Частково це може бути пов'язано з постійним додаванням новосинтезованої високої молекулярної маси (ВММ) ГК в процесі загоєння. Метаболічні шляхи зазвичай розглядаються як лінійний потік реакцій. У випадку з ГК може виникнути необхідність сформулювати процес у трьох вимірах.

Незважаючи на те, що було досягнуто значних успіхів у розумінні відновлення ран на клітинному та молекулярному рівнях, сучасні обмеження в лікуванні ран дають зрозуміти, що потрібні нові концепції. Лікування таких патологічних ситуацій, як надмірні фіброзні реакції, контрактури, гіпертрофічні рубці, келоїди, шлунково-кишкові спайки, хронічні виразки та дегісценція ран залишаються основними клінічними перешкодами в лікуванні ран. Ми пропонуємо привернути увагу до участі ГК у загоєнні ран, яку часто ігнорують. Знання численних ролей ГК сприятиме кращому розумінню відновлення ран і, можливо, призведе до появи нових методів лікування.

На додаток до новаторської роботи Данфі та його колег, роль ГК у загоєнні ран періодично переглядається.^{10,11} Завдяки швидкому прогресу, якому частково сприяв проєкт «Геном людини», нова інформація стала дуже важливою.

МЕТАБОЛІЗМ ГІАЛУРОНАНУ

Тут наведено короткий огляд сучасних концепцій метаболізму ГК, щоб дати уявлення про перспективу дискусії. Крім того, нещодавно було представлено гіпотетичну схему метаболізму ГК.¹²

Гіалуронан

ГК - це вуглеводний полімер з прямим ланцюгом глікозаміногліканів (ГАГ), який є основним компонентом позаклітинного матриксу (ПКМ).¹⁻³ Він особливо важливий під час загоєння ран, ембріогенезу та у всіх випадках, коли відбувається швидкий обмін та відновлення тканин. Структурно ГК є надзвичайно простою молекулою. Вона складається зі строго повторюваних дисахаридних одиниць D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну, з'єднаних β-зв'язками. Останні відносно не піддаються деградації, за винятком специфічних ферментів, на відміну від α-зв'язаних вуглеводних полімерів, таких як крохмаль і глікоген, які легко розщеплюються під дією повсюдно поширених ферментів. β-зв'язані цукри, як правило, виконують структурні функції, в той час як α-зв'язані цукри служать в основному як харчові продукти. Контраст між целюлозою і глікогеном, кожен з яких є полімером глюкози, є прикладом відмінності між цими двома типами зв'язків.

ГК може існувати в різних формах. Вона може бути вільною, зв'язаною з ГК-зв'язуючими білками, відомими як гіаладгерини,¹³ або інтеркальованою в складні структури, як, наприклад, в ПКМ. Прикладом такої складної структури є присутність ГК в оточенні численних агрегатів у конфігурації пляшкової щітки в структурі хряща.

ГК має важливі гігроскопічні, реологічні та в'язкопружні властивості, які змінюються при зміні температури, рН, іонного середовища та партнерів по зв'язуванню. Однак ці властивості також сильно залежать від довжини ланцюга. Молекулярна маса ГК може сягати понад 10⁷ Да (ВММ ГК), але також існує в декількох менших формах, так званих низькомолекулярних ГК (НММ ГК).

ГК має й інші унікальні властивості. Це єдиний ГАГ, який не пов'язаний з основним білком і не синтезується за допомогою шляху Гольджі. Це також єдиний ГАГ, який не зазнає постсинтетичних модифікацій, таких як сульфонування, епімеризація або вставка α-зв'язків.

Висока молекулярна маса молекул гіалуронану

ГК має імуносупресивну дію у формі ВММ.^{3,14,15} Великі молекули ГК захищають від цитолізу, опосередкованого лімфоцитами,¹⁴ пригнічують септичні реакції на ліпополісахариди,¹⁶ підтримують імунну толерантність,¹⁷ індують вироблення імуносупресивних макрофагів,¹⁸ і, в цілому, модулюють імунну відповідь.¹⁹ Вони також зменшують експресію запальних цитокінів.²⁰ Таким чином, молекули ВММ-ГК є не тільки імуносупресивними, але й антиангіогенними²¹ та протизапальними. ВММ-форма ГК додатково має внутрішні антивікові та протиракові ефекти.²²

Види ВММ-ГК підтримують цілісність клітин у ряд інших способів. Вони викликають зупинку клітинного циклу, опосередковану трансмембранною асоціацією між кластером диференціювання 44 (CD44) і внутрішньоклітинним білком мерліном.²³ Вони також захищають від апоптозу за допомогою механізму, опосередкованого ядерним фактором каппа-В (NF-κB).^{3,24} Таким чином, ВММ-ГК широко експресуються в нормальних здорових тканинах.

Низька молекулярна маса фрагментів гіалуронану

На відміну від них, короткі або низькомолекулярні фрагменти ГК мають високу ангіогенну,²⁵ імуностимулюючу,²⁴ та запальну дію.³ Наявність малих форм ГК є відображенням стану тканин у стані стресу.²⁶ Навіть найменший фрагмент, тетрасахарид, має специфічні функції, зокрема, здатність індукувати білки теплового шоку та пригнічувати апоптоз.²⁷ Найменші фрагменти, вочевидь, мають здатність зменшувати інтенсивність реакцій, індукованих малими та середніми фрагментами ГК. Ці невеликі тетрамерні та гексамерні полісахариди ідентифікують пошкодження тканин через Toll-подібні рецептори (ТПР). Вони також мають здатність пригнічувати ріст пухлинних клітин.²⁸

ГК є інформаційно багатогою полімерною системою, яка базується виключно на розмірі фрагментів.⁴ Інша важлива концепція полягає в тому, що компоненти ПКМ, на які спіраються клітини, і особливо ГК, виконують не тільки структурну роль, але й регуляторні функції.

Внутрішньоклітинна ГК

Існує внутрішньоклітинна форма ГК,²⁹ роль якої в запаленні та загоснні ран не визначена. Однак важливі спостереження були зроблені в культивованих клітинах. Утворення цієї форми ГК є внутрішньоклітинною реакцією на стрес, що узгоджується із зовнішніми фрагментами ГК, які також відображають клітинний стрес. У клітинах, що діляться, культивованих у середовищі з високим вмістом глюкози, внутрішньоклітинна ГК у поєднанні з комплексом зв'язуючих білків, включаючи циклін D3 і маркер аутофагії, екструдується в кабелеподібні структури, до яких прилипають моноцити.³⁰ Можливо, ці клітини, прикріплені до кабелів ГК, перебувають у стані очікування, щоб бути вивільненими контрольованим чином під час запальної реакції.

Синтез гіалуронану

Оскільки виробництво ГК, на відміну від усіх інших ГАГ, не потребує синтезу білка, його відкладення відбувається швидко після поранення. Він синтезується трьома ГК-синтазами (HAS1, HAS2 і HAS3) - мембранозв'язаними ферментами, гени яких знаходяться в трьох хромосомних ділянках. Вони виробляють полімери ГК різного розміру і знаходяться під окремим контролем.^{31,32} ГК секретується через плазматичну мембрану в процесі синтезу. В іншому випадку величезний розмір полімеру зруйнував би клітину. HAS2 є найважливішою синтазою, єдиною, яка асоціюється з ембріональною летальністю при генетичному видаленні.³³

Різноманітні фактори росту, включаючи фактор росту фібробластів, трансформуючі фактори росту альфа і бета (TGF-α і TGF-β), тромбоцитарний фактор росту та епідермальний фактор росту (ЕФР), стимулюють синтез ГК шляхом збільшення мРНК для специфічних ГК-синтаз.^{34,35}

Катаболізм гіалуронану

ГК надзвичайно швидко руйнується, з періодом напіврозпаду в крові 2-5 хвилин.³⁶ В організмі людини вагою 70кг міститься приблизно 15г гіалуронової кислоти, третина якої руйнується щодня.³⁷ Незрозуміло, чому організм витрачає стільки енергії на вироблення полімеру, лише для того, щоб швидко його розщепити. Більша частина деградації ГК відбувається за допомогою сімейства ферментів, які називаються гіалуронідазами. Цим класом ферментів довгий час нехтували, оскільки не було доступних аналізів їхньої активності. На відміну від прокариотичних гіалуронідаз, гіалуронідази еукаріотів каталізують реакцію гідролізу, за якою неможливо стежити за допомогою спектрофотометрії. Потрібно було розробити методи, які б дозволили проводити їх аналіз.³⁸ З того часу накопичилася велика кількість інформації.

У геномі людини є шість гіалуронідазоподібних послідовностей: два набори з трьох генів, тісно згрупованих на плечі хромосоми 3p, і ще три - на 7q. Продукти цих генів були детально вивчені³⁹, так само як і їхня еволюція.⁴⁰

Гіалуронідази 1 і 2

Серед продуктів сімейства генів гіалуронідаз є лише два, які мають важливе значення в обміні ГК в соматичних тканинах - гіалуронідази 1 і 2 (HYAL1 і HYAL2).⁴¹ З них HYAL2 є першою, з якою стикається ГК. Молекула HYAL2 пов'язана із зовнішньою поверхнею плазматичної мембрани клітини за допомогою глікозилфосфатидилінозитолової ланки, вбудованої в клатринові ямки. Він зв'язує ГК разом з CD44 в асоціації з ферментом Na⁺ -H⁺ обміну 1 (NHE-1).⁴² Фермент NHE-1 створює кислі осередки на поверхні клітини. Цей кластер молекул координує розщеплення полімеру ГК на фрагменти по 20кДа, що відповідає приблизно 50 дисахаридам. Потім відбувається ендоцитоз таких фрагментів ГК.

Ендоцитована ГК доставляється до ранніх ендосом, а потім до лізосом, де кислотоактивний HYAL1 продовжує розщеплювати ГК. Переважними продуктами перетравлення є тетрасахариди - молекули правильного розміру, які точно підходять до активного центру ферменту HYAL1.³⁹ Додаткові лізосомальні ферменти екзоглікозидази, β-глюкуронідаза і β-N-ацетил-глюкозамінідаза, розщеплюють фрагменти до моносахаридів. Ці окремі цукри можуть виходити з лізосоми в цитоплазму, де вони беруть участь у подальших метаболічних реакціях. Оскільки в організмі середньостатистичної людини щодня обертається 5г ГК, очевидно, що це активний шлях.

Гіалуронанові рецептори

На поверхні клітин зустрічається складна серія рецепторів ГК, деякі з яких є специфічними для ГК, інші - з додатковими лігандами, багато з яких ще не ідентифіковані. Ці різні за розміром ліганди ГК індукують цілий спектр сигнальних шляхів.^{3,11,43} Однак кореляція між точними розмірами фрагментів ГК і розмірами різних рецепторів тільки зараз починає вивчатися.⁴⁴

CD44

CD44 є основним рецептором для ГК,⁴⁵ хоча ГК не є його єдиним лігандом. Це трансмембранний глікопротеїн, що складається з 10 постійних екзонів у людини, з 10 варіабельними екзонами, вставленими в різних комбінаціях в одну екстрамембранну ділянку.

Гіалуронан при загоснні ран

Константна ізоформа, що позначається як CD44S, складається лише з інваріантних екзонів (1-5 і 16-20). Вона залишається експресованою на поверхні клітин, в той час як багато молекул, що містять варіанти, також зустрічаються внутрішньоклітинно.

Може утворюватися величезна кількість варіантів сплайсингу, що несуть різні екзони.⁴⁶ Важливою метою є документування специфічних молекул варіантів CD44, що виникають на кожному етапі загосння рани. Складність полягає в тому, що інші ліганди також зв'язуються з CD44, такі як колагени, остеопоптин і матриксні металопротеїнази (ММП).

Багато функцій ГК здійснюються у поєднанні з CD44 або в той час, коли ГК зв'язана з ним. CD44 також має вирішальне значення для видалення продуктів деградації ГК з ушкоджених ділянок. Макрофагальний CD44 є негативним регулятором запалення легенів.⁴⁷ Блокування CD44 призводить до порушення кліренсу і затримки загосння ран.⁴⁸ Таким чином, CD44 стимулює запалення, але також може стримувати запальну реакцію.

Важливою концепцією взаємодії ГК з рецепторами, такими як CD44, є те, що один і той самий рецептор може мати протилежні функції залежно від стадії загосння рани. Це може залежати від того, які саме варіанти сплайсингу CD44 експресуються.

RHAMM (РГКОР)

Рецептор ГК RHAMM (рецептор ГК-опосередкованої рухливості), або CD168, спрямовує рух клітин, утворюючи зв'язки з білками цитоскелету та активуючи протеїнази, що призводить до локомоції.^{49,50} Точна роль РГКОР у запаленні та загоснні ран не настільки зрозуміла, але пептид, подібний до РГКОР, блокував ГК-сигналізацію та зменшував запалення і фіброгенез у моделі ексцизійної шкірної рани.⁵¹ Крім зв'язування ГК, РГКОР виконує ще декілька функцій: Внутрішньоклітинний РГКОР асоціюється з мікротрубочками, регулюючи мітоз.⁵²

Толл-подібні рецептори 2 і 4

ТПР 2 і 4 мають дуже маленькі запальні фрагменти ГК в якості лігандів.⁵³⁻⁵⁵ Це група давніх, висококонсервативних білків, які розпізнають молекули, що асоціюються з серйозними загрозами. Вони забезпечують здатність відчувати вторгнення патогенних організмів та інші подібні загрози для виживання. Ці молекули ТПР сигналізують про експресію низки генів запалення, включаючи вироблення хемокінів у макрофагах.²⁴

HARE (РЕГК) та LYVE-1 (РЕЛС-1)

HARE (рецептор ендцитозу ГК), також відомий як стабільін 2, опосередковує системний кліренс ГК.⁵⁶ Цей рецептор міститься на внутрішній поверхні ендотеліальних клітин як у судинних, так і в лімфатичних каналах. LYVE-1 (ендотеліальний рецептор лімфатичних судин 1), однак, зустрічається тільки в лімфатичному ендотелі.⁵⁷

Системний кліренс ГК за допомогою РЕГК відбувається у відповідь на експресію генів, опосередковану NF-κB. Це відбувається, однак, у дуже вузькому діапазоні розмірів - з фрагментами ГК від 40 до 400 кДа.⁵⁸ Таким чином, РЕГК може контролювати обіг ГК в усьому організмі, хоча це не було досліджено безпосередньо. Участь LYVE-1 за таких умов також не досліджувалася.

Айя та Стерн

Участь РЕГК і LYVE-1 у процесі місцевого загосння ран ще не була задокументована, але було б цікаво встановити, чи зазнає експресія цих рецепторів значних змін під час масивних поранень, великих хірургічних втручань, сепсису, глибокої кровотрати або інших травм, що спричиняють стрес. Дуже ймовірно, що існує певна координація між місцевим загоснням ран і системним кліренсом ГК.

ЕТАПИ ЗАГОСННЯ РАН

Утворення початкового згустку і тромбоцитарної пробки

Порушення структури тканин, кровотеча і перехід рідкої крові у твердий згусток, багатий на тромбоцити, ініціюють процес загосння рани. Тромбоцити містять велику кількість ГК у своїй цитоплазмі, як і мегакаріоцити.⁵⁹ Ця ГК має великий молекулярний розмір. Вважається, що мегакаріоцит є великою клітиною саме через вміст ГК і пов'язану з ним об'ємну водну оболонку. Жодна інша кровотворна клітина кісткового мозку не містить ГК.⁵⁹

Тромбоцити також містять HYAL2 у мембраноподібній формі. HYAL2 також можна ідентифікувати в мегакаріоцитах. HYAL2 тромбоцитів розрізає ГК на полімери запального розміру. Однак тромбоцити, на відміну від усіх інших клітин, не мають HYAL1 і не здатні здійснювати подальше розщеплення. Це може частково пояснювати, чому тромбоцити є запальними.⁵⁹

Також видається ймовірним, що реакція HYAL2 повинна бути призупинена на короткий період після утворення тромбоцитарної пробки. Молекули ГК, що накопичуються в місці рани, беруть участь у локальному набряку, функцію, яку найефективніше виконує ВММ-ГК.

Фібриноген депонується тромбоцитами під час формування початкового згустку крові. Фібриноген є ГК-зв'язуючим білком і разом зі своїм продуктом фібрином допомагає підтримувати локальну концентрацію ГК. ВММ-ГК формує архітектурну матрицю для осадження фібрину, що згущується.⁶⁰

Неперевірена гіпотеза полягає в тому, що фібриноген або фібрин може бути інгібітором гіалуронідази. Це може пояснювати початкову відсутність активності HYAL2, коли тромбоцити активуються або вивільняють свій вміст. Ця модель ранньої стадії загосння ран - взаємодія ГК і фібрину з утворенням тривимірної матриксу, який виконує як структурні, так і регуляторні функції - була запропонована понад 30 років тому.⁶⁰⁻⁶²

Підвищена проникність судин і набряк на ранніх стадіях загосння ран

Набряк, або «пухлина», є однією з п'яти основних ознак запалення. ГК є основним компонентом набрякової рідини, що заповнює і розширює тканини, які оточують свіжу рану.

ГК має чудовий заряд при нейтральному рН; це, ймовірно, найбільш негативно заряджений аніон у біології. Води для сольватації ГК насправді досить мало, але через її великий негативний заряд молекулу супроводжує величезний водний домен. Це розширення тканини являє собою набряк раннього загосння рани та «пухлину» запальної реакції. Велике накопичення ГК задокументовано в набряковій рідині, яка спостерігалася на тваринних моделях запалення.^{63,64} ГК здатна розширювати область розчинника до 10 000 разів більше фактичного об'єму полімеру.⁶⁵

Айя та Стерн

Створений таким чином простір сприяє інфільтрації перших залучених запальних клітин, нейтрофілів. Фрагменти ГК запального розміру є одним із сигналів для залучення цих клітин. Ці клітини фагоцитують уламки, видаляють мертві тканини та стерилізують простір, відкритий набряком, спричиненим ГК.

Підвищена проникність судин бере участь у формуванні набряку — білки плазми є ще одним компонентом набрякової рідини, особливо на пізніх стадіях. ГК відіграє вирішальну роль у підтримці цілісності судин. Вона модулює ендотеліальний глікокалікс. Збагачені кавеоліном мікродомени взаємодіють з ендотеліальними ГК-зв'язуючими білками. Підвищена активність гіалуронідази та АФК розщеплюють ВММ-ГК до фрагментів НММ, які пошкоджують ендотеліальний глікокалікс. Фрагменти ГК активують специфічні білки, що зв'язують ГК, які сприяють реорганізації актинового цитоскелету та інгібування контактів ендотеліальної клітини між клітинами.^{66,67} Навпаки, НММ ГК сприяє цілісності ендотелію та фактично пригнічує негерметичність судин.⁶⁸ Нещодавно ідентифікованим гравцем у цьому сценарії є ГК- зв'язуючий білок 2 (НАВР2).⁶⁹ НАВР2 регулює цілісність судин за допомогою Rho-кінази.

Початкова реакція клітин запалення

Першими реагуючими є клітини гострого запалення, поліморфноядерні лейкоцити. Вони беруться з кровотоку та кісткового мозку. Ці клітини становлять вроджену імунну відповідь, першу лінію захисту від мікробної інфекції. Добре встановлено, що відкладення ГК передують цій відповіді лейкоцитів.⁷⁰ Залучення відбувається через зв'язування ГК,⁵⁸ з CD44, що модулює зовнішній вигляд клітин. Посилений синтез ГК зруйнованими або ушкодженими ендотеліальними клітинами може бути одним із джерел ГК, що бере участь у механізмі залучення.⁷¹ Нейтрофіли мають короткий період напіврозпаду 6-7 годин.⁷² Потім вони швидко зникають з рани.

Ферментна реакція мієлопероксидази, пов'язана з нейтрофілами на ранніх стадіях запалення, також є механізмом деградації ГК. Утворюються вільні радикали, зокрема АФК.⁷³ Це може бути основним катаболічним механізмом, але відносні частки ГК, що розщеплюються ферментативним і вільним радикальним катаболізмом, невідомі. Однак їх було б легко визначити. Розщеплення, яке каталізується гіалуронідазою, генерує фрагменти ГК, ідентичні за структурою вихідному полімеру, тоді як деградація на основі АФК дає полімери ГК з окисленими кінцями. Визначити співвідношення між цими двома класами молекул було б просто, але поки що це не було зроблено.

Мієлопероксидаза є найбільш поширеним білком у нейтрофілах, що становить понад 5% їх сухої маси. Залізовмісний фермент гем є причиною того, що гній і слиз мають зелений відтінок.⁷⁴

Мононуклеарний інфільтрат

Лімфоцити та моноцити, разом звані мононуклеарними клітинами, надходять до місця рани, коли нейтрофіли зникають. Це являє собою хронічний запальний інфільтрат. Моноцити також містять фермент мієлопероксидазу, але лише на одну третину рівня нейтрофілів. Фермент втрачається, коли ці клітини дозрівають у тканинні макрофаги. Деяке вільнорадикальне розщеплення ГК продовжується під час фази хронічного запалення.

Гіалуронан при загоєнні ран

Рецептори TLR2 і TLR4, реагуючи на невеликі фрагменти ГК, індують експресію гена запалення в макрофагах. У культивованих людських макрофагах ГК індукує експресію фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α),⁷⁵ а також багатьох інших хемокинів, які беруть участь у хронічній фазі запалення.^{76,77}

Саме моноцит/макрофаг є головною клітиною всієї реакції загоєння рани. Якщо рана стерильна, загоєння рани може відбуватися за відсутності нейтрофілів або лімфоцитів. Однак процес загоєння рани негайно припиняється за відсутності макрофагів. Подібним чином ГК є «ключовою» молекулою в запальному середовищі та в імунній регуляції запальної відповіді.⁷⁸ ГК є посередником перехресного зв'язку між ПКМ рани та вхідними запальними клітинами, і саме моноцит є ключовою клітиною.

Ангіогенез

Полімери ВММ-ГК пригнічують ангіогенез завдяки своїй здатності інгібувати гени ранньої відповіді, такі як *c-fos*, *c-jun* і *Krox-20*, в ендотеліальних клітинах.⁷⁹ Однак ГК, синтезована зруйнованими ендотеліальними клітинами, швидко розщеплюється. Низькомолекулярні фрагменти ГК мають високу ангіогенність,^{25,80} забезпечуючи кровопостачання ділянки загоєння. Міриади сигнальних шляхів, що включають як проліферацію, так і клітинну міграцію, індуються фрагментами ГК.^{81,82}

Початковий етап ангіогенезу включає ММП, що розчиняють базальну пластинку існуючих судин. Це забезпечує вихід і ріст клітин у напрямку до зони загоєння. Моноцити та макрофаги співпрацюють з ендотеліальними клітинами-попередниками в процесі неоваскуляризації, особливо в просторовій організації та локалізації.⁸³ Експресія васкулярного ендотеліального фактора росту також частково контролюється фрагментованим ГК.⁸⁴ Обидва сигнальні шляхи, опосередковані CD44- і RHAMM-рецепторами, залучені до цієї ангіогенної відповіді.^{85,86}

Розвиток міофібробластів і відкладення грануляційної тканини

Грануляційна тканина — комплекс ендотеліальних клітин, фібробластів, міофібробластів і запальних клітин — є найскладнішою та найдинамічнішою тканиною загоєння ран. Певній популяції фібробластів призначено стати міофібробластами.⁸⁷ Вони починають експресувати гладком'язовий актин і міозин. Грануляційна тканина багата на ГК і CD44.⁸⁸ Існує також постійний ГК-опосередкований перехресний зв'язок між фібробластами та міофібробластами, який тільки починає розумітися.

Хоча рівні ГК високі, спостерігається зниження швидкості чистого обороту ГК, оскільки фібробласти диференціюються в міофібробласти, що свідчить про наявність деякої невідомої інгібіторної активності гіалуронідази, пов'язаної з грануляційною тканиною.

ГК керує появою та підтримкою фенотипу міофібробластів. Це відбувається за допомогою етапів, залежних від TGF- β 1.^{89,90} Організація перичелюлярної оболонки фібробластів, багатої на ГК, передують диференціюванню в міофібробласт.⁹¹ TGF- β 1-залежна індукція ферменту ГК-синтази HAS2 і гіалагерину TSG-6 (ген 6, стимульований TNF- α) забезпечує перичелюлярну збірку оболонки ГК. Крім того, ряд моноцитів-макрофагів набуває вигляду епітеліоїдних клітин під час утворення грануляційної тканини.

Гіалуронан при загоєнні ран

У грануляційній тканині виникає маса клітин, що супроводжується кількома цитокинами, закладаючи основу для подальшого фіброзу.⁹² Розуміння ролі кожної з них більш детально може зробити можливим модифікувати фіброзну реакцію.

Інвазія та проліферація фібробластів

Фібробласти є основними гравцями на останніх стадіях процесу загоєння. Інвазія та проліферація фібробластами є передумовою для відкладення колагену. Вони є основними клітинами для структури ранової ділянки. Фібронектин, глікопротеїн, який міститься в ПКМ, а також у високих концентраціях у кровообігу, зв'язує колаген і фібрин. Інвазія фібробластів у фібриновий матрикс залежить від фібронектину,⁹³ який у поєднанні з ГК стимулює загоєння ран.⁹⁴ Таким чином, ГК разом із фібронектином можна сприймати як напрямну смугу для міграції фібробластів, забезпечуючи ПКМ для закриття рани.

Існують історичні аргументи, що деякі з макрофагів рани можуть розвинути у фібробласти,⁸³ але це не є загально визнаним. Вироблення ГК стимулюється у фібробластах TGF- β і передачею сигналів Smad. Smads — це внутрішньоклітинні білки, які передають позаклітинні сигнали від TGF- β до ядра, де вони активують транскрипцію генів. Фібробласти стимулюються до поділу, і виробництво ГК посилюється.⁹⁵ Це аутокринна, самостимулююча система, оскільки ГК також є мітогенною для фібробластів.

ГК постійно виробляється у формі ВММ і повинна постійно розщеплюватися на всіх стадіях загоєння ран, включаючи заключну фазу проліферації фібробластів. Максимальний розмір ГК для такої стимуляції становить 70кДа.⁹⁶ Нативна ВММ ГК, навпаки, пригнічує проліферацію за цих умов *in vitro*. Саме з цієї причини шлях загоєння ран на основі ГК може бути сформульований за нелінійною схемою.

Відкладення колагенів III і I типу

Відкладення колагену фібробластами слідує за стадією грануляції загоєння рани. Фібробласти проліферують, оскільки ангіогенез сповільнюється. Колаген типу III, м'який пластичний колаген, відкладається першим — тимчасовий пластир, який не забезпечує міцності на розтягнення рани.

Культивовані дермальні фібробласти зазвичай синтезують колагени типу I і типу III одночасно в приблизному співвідношенні від 3:1 до 4:1. ГК, однак, спеціально стимулює вироблення колагену типу III.⁹⁷ Цікаво, що як природна ВММ-ГК, так і полімери з 12 одиниць сахаридів здатні посилювати синтез колагену типу III.

Також можливий інший сценарій — що зовсім інша популяція фібробластів відповідає за колаген типу III і типу I. Фібробласти грануляційної тканини синтезують переважно тип III, а фібробласти ранового відкладення, що дозріває, переважно тип I, що свідчить про те, що зміна типу клітин може бути відповідальною за перехід від переважно колагену типу III до типу I.

Інша гіпотеза полягає в тому, що фетоподібні фібробласти можуть бути захоплені з кісткового мозку, багатого на ГК, під час загоєння рани.⁹⁸ Це також пояснює клінічні спостереження про те, що опромінені ділянки погано заживають. Судинна система в раніше опроміненій ділянці порушена до такої міри, що клітини кісткового мозку можуть не мати здатності ефективно мігрувати в місце рани.

Айя та Стерн

Повторна епітелізація

Половина з 15г ГК в організмі людини міститься в шкірі. Навіть там обмін відбувається швидко, з періодом напіврозпаду 2–3 дні.³⁶ ВММ-ГК багато в позаклітинних просторах між кератиноцитами по всьому епідермісу, як і CD44.⁸⁸ Його особливо багато в базальному шарі, де він захищає проліферуючі клітини, сприяє мітозу та стимулює міграцію нещодавно розділених клітин вгору від їх базального походження.

ГК також є компонентом базальної пластинки, на якій знаходяться кератиноцити. Вони залежать від цього положення для поділу клітин. Функція та точна структурна роль ГК у базальних мембранах не визначені, але добре відомо, що належне відновлення та регенерація тканини залежить від інтактною основи базальної пластинки. Вміст ГК у структурах базальної пластинки зменшується з віком, і в різних базальних мембранах ока він не виявляється після 50 років.⁹⁹ Це може частково пояснити погіршення якості загоєння ран зі старінням.

У рані, що загоюється, гістологічно ГК стикається з краєм рани разом із CD44. Цей комплекс регулює проліферацію кератиноцитів під час процесу реепітелізації, а також підтримує місцевий гомеостаз ГК.¹⁰⁰ Крім того, гепарин-зв'язуюча форма ЕФР активує синтез ГК, а також сприяє відновленню кератиноцитів під час епітелізації.¹⁰¹

Цікаве спостереження, добре відоме хірургам, полягає в тому, що якщо грануляційна тканина в ложі рани розростається над поверхнею шкіри (дике м'ясо), епітелій не здатний рости і покривати цю область. Тоді це вимагає видалення зайвої тканини. Що заважає росту епітелію, невідомо.

Остаточний ремонт та перепланування

Зазвичай ГК очищається з місця рани на 10-й день після травми. Міцність рани на розтягування повністю залежить від колагену типу I і корелює з часом, коли можна зняти шви. Колаген типу I тепер переважає у фіброзному рубці, оскільки колаген типу III видаляється. Теоретично має існувати колагенолітичний ММП, який спеціально руйнує колаген типу III і зберігає тип I, але жодного ММП із такою активністю ніколи не було виявлено. Гіпотеза, яку можна перевірити, але вона на сьогоднішній день не перевірена, полягає в тому, що одночасна присутність ГК керує субстрат-специфічністю активності ММП.

Остаточний зрілий рубець продовжує реконструюватися, процес, який може тривати місяцями й роками. Остаточний рубець зменшується в розмірах і в більшості випадків остаточно стає непомітним.

ІНШІ АСПЕКТИ МЕТАБОЛІЗМУ ГІАЛУРОНАНУ ПРИ ЗАГОЮВАННІ РАН

Лактатний ефект

Початкова рана порушує кровопостачання цієї ділянки тканини, викликаючи анемію. Це, у свою чергу, генерує лактат, продукт анаеробного метаболізму. Синтез ГК фібробластами та ендотеліальними клітинами значно посилюється в присутності лактату.^{102,103} Це дуже важливе явище, коли маємо справу з низьким рівнем кисню, який виникає особливо на краях рани.

Айя та Стерн

Лактат також посилює експресію CD44 і змінює варіанти сплайсингу в цій дуже варіабельній молекулі. Аналіз послідовності промоторних ділянок генів CD44, кавеоліну-1 та HYAL1 і HYAL2 виявив численні елементи відповіді AP-1 і ets-1.¹⁰² РНК з фібробластів, оброблених лактатом, проаналізована за допомогою ланцюгової реакції зворотної транскриптази-полімерази, виявила збільшення транскриптів *c-fos*, *c-jun*, *c-ets*, *HYAL1* і *HYAL2*, *CD44* і кавеолін 1. Усі вони є активованими лактатом генами, критичними для реакції загоєння ран. Подібна відповідь виникає при прогресуванні пухлини і відома як ефект Варбурга.¹⁰²

Крім того, лактат впливає на місцевий рН. Зниження рН, яке відбувається в присутності лактату, збільшує доступність кисню, що особливо важливо на краю рани. Це результат ефекту Бора, зниження здатності гемоглобіну зв'язувати кисень при нижчому рН. Це збільшення доступного кисню мінімізує пошкодження клітин і некроз на краях рани.

Цікавий компенсаторний ефект виникає при діабеті. Фібробласти з ран хворих на цукровий діабет виробляють на 30% більше лактату, а отже, більше ГК, ніж рани з контрольної групи відповідного віку.^{103,104} Навіть фібробласти з неушкоджених ділянок виробляють більше лактату, ніж контрольні. Фібробласти хворих на цукровий діабет демонструють вищі рівні експресії CD44, більшу чутливість до лактату та значне збільшення ВММ-ГК. Усі ці спостереження можуть стосуватися хронічних виразок, що спостерігаються при цукровому діабеті, зниженої здатності до фрагментації ранової ГК та погіршення якості загоєння ран. Таким чином, також можна припустити, що помітно збільшені розміри немовлят, народжених від матерів-діабетиків, пов'язані з вищими рівнями лактату та ГК, а також пов'язаним із цим збільшенням рідини набряку тканин.

Гіалуронан, фактори росту та перешкоди між позаклітинним матриксом і клітинами

Фактори росту ран є надзвичайно потужними. Найкращим прикладом цього є спостереження про те, що у курчат пухлини, викликані вірусом саркоми Рауса, виникають лише на місці інюкації вірусу, навіть якщо на мілілітр крові можуть бути мільйони одиниць, що утворюють бляшки. Лише на місці рани, утвореної проколом голки, виникає пухлина.¹⁰⁵

Модуляція реакції на загоєння рани

Оскільки запалення, пов'язане з реакцією на загоєння ран, може бути надмірним, реакції розвинулися, щоб зменшити інтенсивність реакції та зробити її самообмежуючою. Деякі з них включають ГК. Зв'язування CD44 є невід'ємною частиною ГК при запаленні, але водночас воно має вирішальне значення для процесу усунення запалення, як було елегантно охарактеризовано при запаленні легень.⁴⁸ Вільні радикали та АФК можуть розщепити ГК, але ГК також є поглиначем для цих радикалів. Фрагменти ГК діють як поглиначі вільних радикалів, захищаючи клітини грануляційної тканини, зокрема, від пошкодження АФК.^{106,107} ГК також діє в циклі негативного зворотного зв'язку з іншими компонентами запалення. TNF- α , який експресується в процесі запалення, стимулює вироблення TSG-6. TSG-6 — це ГК-зв'язуючий білок, який утворює стабільний комплекс із циркулюючим інгібітором протеази інтер- α -інгібітором (I α I), який сприяє інгібіторній активності плазміну.

Гіалуронан при загоєнні ран

Плазмін є частиною протеолітичного каскаду ММП та інших протеаз, які пошкоджують тканини під час запалення. Таким чином, комплекс TSG-6-I α I-ГК обмежує запалення та стабілізує грануляційну тканину в міру дозрівання рани. Це відбувається паралельно з розробкою TSG-6, який обмежує тяжкість запального артрити.^{108,109}

Супероксиддисмутази (СОДи) також відіграють полегшувальну роль у запаленні ран.⁸⁵ СОДи присутні в ПКМ, всередині клітин, а також у мітохондріях, які каталізують дисмутацію супероксиду (O $_2^-$) на кисень і перекис водню. Таким чином, вони є важливими механізмами антиоксидантного захисту. Вони пригнічують окислювальний вибух, пов'язаний з мієлопероксидазною реакцією. Позаклітинний СОД має полікатіонний матрикс-зв'язуючий домен, який зв'язується з ГК. СОД може частково пригнічувати запалення, запобігаючи опосередкованій супероксидом фрагментації ГК.

Виявляється, природа наділила організм протилежними механізмами, які допомагають обмежити інтенсивність запалення, потенційно дуже руйнівну систему, яку необхідно постійно контролювати. Також очевидно, що ці фактори, які модулюють загоєння ран, є потенційним джерелом фармакологічних агентів, багато з яких ще належить ідентифікувати.

Утворення рубців, спайок та інших патологій загоєння ран

У більшості людей загоюються рани з мінімальними рубцями, але у деяких пацієнтів рани заживають із надмірною рубцевою тканиною. Існує континуум, у якому формувачі гіпертрофічного рубця відображають один крайній кінець спектру. Деякі з цих варіацій мають генетичну основу, але причини надмірного фіброзу є складними та включають численні клітинні механізми.

Існує безліч запальних цитокінів, які можуть сприяти утворенню надмірних рубців. Схоже, що система є дегенеративною — той самий ефект може здійснюватися кількома цитокінами. Процес загоєння ран настільки важливий для виживання організму, що природа забезпечила безліч безвідмовних механізмів. Це ускладнює експериментальне визначення залучених гравців.

Однією з форм надмірного рубця є келоїд, реакція тканини, яка різко відрізняється від утворення гіпертрофічного рубця. Вміст ГК у келоїдах набагато нижчий, ніж у звичайних рубцях, як визначено гістохімічними спостереженнями та дослідженнями келоїдних фібробластів.¹¹⁰ Розміри ланцюгів ГК, що утворюються в системі культивованих фібробластів, мають нормальну довжину, що свідчить про те, що не надлишок активності гіалуронідази відповідає за зниження рівня ГК. Активність ГКС і HYAL також знижується в келоїдах, що підтверджує попередні спостереження.¹¹¹ Гіпертрофічні рубці також мають знижене відкладення ГК, особливо в папілярній дермі, але це проміжне значення між нормальними рубцями та келоїдами.¹¹²

Інгібітори гіалуронідази

Ідентифікація та характеристика інгібіторів гіалуронідази, незважаючи на їхню важливість, є практично недоторканою сферою біології людини. Були зроблені спроби узагальнити цю область.¹¹³ Брак інформації частково пов'язаний з відсутністю швидких і надійних аналізів для виявлення інгібіторної активності гіалуронідази, проблема, яка зараз вирішується.^{114,115}

Гіалуронан при загоєнні ран

Рівень ГК дуже швидко підвищується в крові та інших тканинах у відповідь на сильний стрес. Вони збільшуються з надзвичайною швидкістю після обширних опіків,¹¹⁶⁻¹¹⁹ масивної крововтрати, серйозних хірургічних процедур, інфекцій і септичного шоку.^{120,121} Можливо, з його величезною хмарою розчинної води, що ГК є екстремним розширювачем внутрішньосудинного об'єму – механізм виживання в екстремальних умовах. Для миттєвого реагування на надзвичайну ситуацію швидше загальмувати деградацію ГК, ніж вдатися до підвищення швидкості синтезу ГК. Останній за своєю суттю є більш повільним процесом. Інгібітори гіалуронідази є одними з білків гострої фази, що виробляються печінкою в таких екстремних умовах. Встановлено існування одного такого інгібітора.¹²²

Дефіцит вітаміну С ставить під загрозу ефективне загоєння ран. Вважається, що основним механізмом є відсутність гідроксилування пролінів і лізинів у колагені. Однак вітамін С також є інгібітором гіалуронідази та стимулює чисте відкладення ГК, а також інших ГАГ у культурах фібробластів.¹²³ Похідне жирної кислоти вітаміну С виявилось дуже потужним інгібітором гіалуронідази.^{124,125} Можливо, однією з основних функцій вітаміну С у загоєнні ран є інгібітор гіалуронідази; це гіпотеза, яка потребує подальшого аналізу.

Дефіцит вітаміну С також погіршує якість загоєння ран. Аскорбат виконує кілька функцій у процесі загоєння. Це необхідний кофактор для реакції гідроксилування пролінів і лізинів колагену. Він також має інгібуючу дію на ГК, сприяючи її відкладенню, частково шляхом пригнічення активності гіалуронідази. Вітамін С має здатність стимулювати відкладення ГАГ в цілому.¹²³

Гіаладгерин TSG-6 має потужну протизапальну дію. Комплекс TSG-6, ІαІ та ГК, очевидно, функціонує як регулятор негативного зворотного зв'язку на запальну реакцію, стабілізуючи процес загоєння, частково завдяки своїй інгібіторній активності гіалуронідази.^{108,109,122} Комплекс TSG-6–ІαІ забезпечує подвійну дію на загоєння ран: компонент TSG-6 функціонує як протизапальна молекула, а частина ІαІ виступає як інгібітор гіалуронідази.

Безліч інгібіторів низькомолекулярної гіалуронідази походять із галузі етнофармакології. Багато трав і рослинних екстрактів, які з давніх часів використовуються як мазі для ран, мають інгібіторну дію на гіалуронідазу. Більшість із них, однак, мають низьку інгібіторну активність.

Системний та місцевий вплив на загоєння ран

Вплив місцевої рани, особливо великої рани, на системний метаболізм ГК недостатньо вивчений. Обмін ГК відбувається не тільки локально, але й системно в лімфатичних вузлах, печінці та нирках.¹²⁶⁻¹²⁸ Перець зв'язки печінкових або ниркових артерій спричиняють миттєве збільшення циркулюючої ГК.¹²⁶ Системний вплив на вираження судинних і лімфатичних рецепторів ГК LYVE-1 і HARE після загоєння ран у великому масштабі, наприклад, після великої травми або обширної операції, слід дослідити.

Серед хірургів добре відомо, що попередні рани скорочують час загоєння наступних розрізів. Системний вплив цього загадкового явища заслуговує на дослідження; цілком ймовірно, це включає метаболізм ГК та цитокіни та фактори росту, які він індукує. Особливо цікаво, що ця «пам'ять про загоєння ран» триває певний період часу.

Айя та Стерн

дані з контрольних ділянок на протилежній стороні пораненої тварини постійно були проміжними між тими, що отримані з експериментальних ділянок, і ексцизіями, взятими у непідготовлених тварин^{129,130} (деякі спостереження неопубліковані). Циркулюючі фактори загоєння ран існують, і їх потрібно ідентифікувати.

Загоєння ран плода

Загальновідомо, що плід заживає без утворення рубця. Існує велика кількість літератури, що описує це явище.^{7-9,131} Це загоєння ран без рубців триває до кінця другого триместру, коли загоєння ран стає схожим на доросле. ГК викликається як механізм, який підтримує це відновлення без рубців.⁸

Амніотична рідина та ембріональні тканини багаті ГК. Багато в чому прогресивні етапи загоєння ран повторюють ембріогенний розвиток. Високі концентрації ГК на ранніх етапах відновлення рани паралельні багатому ГК середовищу розвитку плода. Це обмежує відкладення ПКМ і, зокрема, колагену. ГК затримує диференціацію тканин під час ембріогенезу, таким чином запобігаючи фіброзу та утворенню рубців у плода та на ранніх фазах загоєння ран. Застосування амніотичної рідини в ранах експериментальних тварин сприяє більш ранньому закриттю ран і зменшує рівень рубців. Однак це пов'язано зі зниженням міцності на розрив.¹²⁹

TGF-β3, помітний під час ембріогенезу та раннього розвитку, також регулюється ГК.¹¹⁶ ГК міститься у великій кількості у плода, а також у амніотичній рідині. Наявність колагену III типу на ранній стадії загоєння рани нагадує колагеновий профіль плода. Наявність ГК і персистенція типу III у внутрішньоутробному середовищі можуть пояснити загоєння без рубців, яке спостерігається в ньому, як обговорюється нижче. Це також підтверджує концепцію того, що загоєння ран у дорослих повторює послідовні етапи розвитку.

Нещодавно було визначено, що інтерлейкін 10 є ключовим фактором у виробленні ГК і безшрамовому загоєнні плода в середньому терміні. Зниження його рівня під час вагітності відбувається паралельно з початком утворення рубця, як це спостерігалось під час операції на плоді.¹³²

Загоєння ран у літніх людей

Рани у людей похилого віку погано гояться. Гістохімічно рівень ГК у шкірі, здається, знижений, і дуже мало виявляється після 60 років.¹³³ Однак біохімічні дані цьому суперечать. Рівні ГК залишаються постійними протягом усього життя. Вміст ГК у шкірі стає все тісніше пов'язаним із тканинами та недоступним для метаболізму, а отже, недоступним для виявлення за допомогою процедур фарбування¹³⁴, оскільки зв'язуючі білки постійно покривають місце, яке використовується для виявлення за допомогою гістохімічних та імуногістохімічних методів.

Погіршення загоєння ран із віком частково пояснюється порушенням кровообігу. У літніх людей серйозною клінічною проблемою є хронічні рани, які не заживають, особливо на нижніх кінцівках. Погіршення загоєння ран зі старінням частково пов'язане з порушеннями метаболізму ГК¹³⁵ і, зокрема, зниженням здатності переробляти ГК.¹³⁶ Дослідження розподілу ГК за розміром у шкірі шурів як функції віку підтверджує велику кількість ВММ-ГК у старих тварин, що, можливо, відображає нездатність генерувати фрагменти з меншим молекулярним розміром.¹³⁷ Пригнічення

Пов'язане спостереження полягає в тому, що в експериментах із загоєнням ран, пов'язаних із ГК, які проводилися з доктором Ненсі Біл, колишнім керівником кафедри фізичної терапії та реабілітації Каліфорнійського університету в Сан-Франциско,

здатності генерувати такі маленькі фрагменти може порушити процес загоєння рани.

Айя та Стерн

Існує також пов'язане з віком зниження організації ГК навколоклітинної оболонки фібробластів, оскільки вони диференціюються в міофібробласти, що є ключовим етапом у відкладенні грануляційної тканини рани.⁹¹ Старіючі фібробласти також протистоять диференціюванню в міофібробласти через порушення ГК-залежної передачі сигналів ЕФР-рецепторів.¹³⁸

Старі кератиноцити також, здається, порушують процес загоєння ран.¹³⁹ Взаємодія ГК з CD44 сприяє функціонуванню кератиноцитів і може подолати вікову епідермальну дисфункцію.

Діабетичні рани

Порушення регуляції метаболізму ГК є ознакою діабету і може лежати в основі поганого загоєння ран і багатьох ускладнень, що спостерігаються у діабетиків. Основною причиною цього явища вважається підвищення рівня глюкози. Прогресивні продукти глікації та збагачення ПКМ ВММ-ГК під дією високого рівня глюкози відбуваються в гладком'язових клітинах судин, фібробластах шкіри, ендотеліальних і мезангіальних клітинах. Цей ефект прискорює проліферацію гладком'язових клітин судин і фібробластів, сприяючи трансформації гострих ран у хронічні виразки.

Інгібування утворення колагенових фібрил і подальшого зшивання глюкозою можна продемонструвати *in vitro*.¹⁴⁰ Незшитий колаген є нестабільним і більш чутливим до колагенолітичної атаки. Втручання в перехресне зв'язування колагену та його швидка деградація можуть пояснити зменшення кількості інтерстиціального колагену та погане загоєння ран, пов'язаних із діабетом, а також розкриття ран, які можуть виникнути після операцій у хворих на цукровий діабет, особливо ран черевної порожнини.

Стероїди та загоєння ран

Загоєння ран, як відомо, погане у пацієнтів, які приймають стероїди, зокрема кортизон. Як місцеве, так і системне лікування несуть такі ризики. Відбувається як зниження синтезу, так і посилення деградації ГК, як було показано в системах культури тканин і органів.¹⁴¹ Місцеве лікування шкіри глюкокортикоїдами швидко знижує рівень ГК.¹⁴² Глюкокортикоїди мають специфічний ефект пригнічення активності HAS2.¹⁴³ Вплив стероїдів на зменшення вмісту ГК у тканинах є ймовірною основою пов'язаного поганого загоєння ран. Оскільки половина ГК тіла міститься в шкірі, вода-розчинник ГК забезпечує вологість шкіри; те, що стероїди знижують рівень ГК, ймовірно, пояснює атрофічний вигляд шкіри, обробленої стероїдами.

Екзогенне нанесення гіалуронової кислоти на рани

У минулому основним напрямком лікування ран було застосування колагену, результати якого були дуже різними. Усі колагени є ксеногенними, з великими відмінностями між видами. Однак перевага матеріалів на основі ГК полягає в тому, що ГК є висококонсервативною молекулою, яка в очищеній формі є ідентичною для всіх видів і навіть для типів.

Існує велика кількість літератури, в якій описується застосування екзогенної ГК для покращення загоєння

Гіалуронан при загоєнні ран

В експериментальних моделях загоєння ран у шурів додавання розчинів ГК до поверхневих ран шкіри стимулює епітеліальну міграцію та прискорює процес загоєння.¹⁴⁷ В отоларингології застосування ГК прискорює загоєння перфорованих барабанних перетинок.¹⁴⁸ Високі рівні ГК експресуються в шкірі нокаутної миші *Hoxb13*, що покращує загоєння ран.¹⁴⁹

Нові технології дослідження гіалуронану в загоєнні ран

Точний розмір полімерів ГК і те, як вони розпізнаються та використовуються клітинами загоєння ран, потребують подальшого визначення. На щастя, специфічні за розміром фрагменти ГК тепер комерційно доступні для тестування на різних стадіях загоєння ран. Крім того, генетично модифіковані миші з умовними делеціями генів доступні для кожного з основних гравців у сценарії одужання: ГК-синтаза, різних гіалуронідаз, а також спектру ГК-рецепторів і ГК-зв'язуючих білків. Інгібітори гіалуронідази стають визначними, і тепер доступний специфічний інгібітор синтезу ГК, 4-метилумбелліферон. Маноза, інший інгібітор синтезу ГК, пригнічує інвазію дермальних фібробластів і запобігає зв'язуванню лейкоцитів з ГК, яке відбувається в клітинах, оброблених медіаторами запалення, такими як інтерлейкін 1 β . Маноза також зменшує ГК у підшкірній губчастій грануляційній тканині, моделі шкірних ран, і пригнічує залучення лейкоцитів. Таким чином, маноза пригнічує запалення, викликане пораненнями, послаблюючи синтез ГК.¹⁵⁰ Це всі доступні на даний момент реагенти та методи, які можна використовувати для дослідження етапів загоєння ран. Тепер їх можна зібрати в експериментальні моделі, перевіряючи послідовні кроки процесу, щоб глибше зрозуміти участь ГК у загоєнні ран.

ВИСНОВОК

Ми продовжуємо рухатися траєкторією, започаткованою гарвардським хірургом д-ром Дж. Енгельбертом Данфі, першим, хто вказав, що кислотні мукополісахариди займають важливе місце в матриці загоєння ран, особливо на ранніх фазах процесу. Багато параметрів метаболізму ГК ще потрібно дослідити, перш ніж ми повністю зрозуміємо цей динамічний процес і те, як його аспекти можна використовувати для покращення догляду за ранами. Розуміння багатьох способів, за допомогою яких функції ГК можуть надавати як прямі, так і непрямі сигнали тонкому акту балансування, який відбувається під час процесу загоєння ран.

Головний висновок полягає в тому, що ГК присутня на всіх етапах загоєння ран. Це не лише продукт запалення, але, що більш важливо, стимулятор запалення та всього процесу загоєння рани. Він є дозорним для пошкодження тканин через зміни розміру полімеру та керує як запальним, так і репаративним процесами загоєння ран.

Рана у людини заживає з великою швидкістю, маючи здатність швидко відкладати велику кількість фіброзного рубця. Надмірне утворення рубців у людей може відображати давній механізм виживання. Ми заживаємо швидше й агресивніше, ніж навіть наші найближчі родичі-примати. Визнання та розуміння ролі ГК на різних етапах загоєння забезпечить механізм для фармацевтичного покращення

ран.^{130,144,145} У пацієнтів з опіками застосування ГК значно скорочує час до реепітелізації.¹⁴⁶

загоєння ран і навіть полегшення руху до загоєння з меншою кількістю рубців.
Інформація про деякі етапи загоєння ран, у яких бере участь ГК, представлена в таблиці 1. Багато з них є дуже гіпотетичними, але їх можна перевірити.

Гіалуронан при загоєнні ран

Айя та Стерн

Таблиця 1. Таблиця участі гіалуронану в загоєнні ран

День	Участь гіалуронової кислоти в загоєнні ран
0	Утворення тромбу. ГК зв'язується з фібриногеном, послаблюючи тромб, а також стабілізуючи його. ГК виливається в область з тромбоцитів, а також з пошкоджених ендотеліальних клітин.
0.1	ВММ-ГК містить більшу частину набряклої рідини, «пухлинного» компонента запальної реакції, що утворює набряк раннього загоєння рани. Аноксія в рані стимулює вироблення лактату, що посилює місцевий синтез ГК. Знижений рН у результаті виробництва лактату легше вивільняє кисень із гемоглобіну, відомий як ефект Бора. Це особливо важливо на краях рани та для виживання тканини.
0.2	Гіалуронідаза тромбоцитів (HYAL2) звільняється від інгібування невідомим інгібітором. Тромбоцитарна гіалуронідаза генерує фрагменти ГК середнього розміру, які приваблюють поліморфноядерні лейкоцити. Простір, утворений набряком, сприяє проникненню поліморфноядерних лейкоцитів і видаленню ними відмерлих тканин, уламків і бактерій. ВММ-ГК обмежує інтенсивність мієлопероксидазної реакції та вільнорадикальне ураження тканин. Це пригнічує інтенсивність запальної реакції.
1	Притягнення мононуклеарних клітин до рани може бути викликано подальшою фрагментацією ГК. TLR2 і TLR4 реагують на невеликі фрагменти ГК, індуюючи експресію гена запалення в макрофагах, включаючи експресію TNF- α та інших хемокинів.
3-5	Передача сигналів фрагментами ГК індукуює мітоз, проростання та тропізм ендотеліальних клітин, забезпечуючи ангиогенез та неоваскуляризацію. Стимуляція ММП за допомогою ГК допомагає регулювати ангиогенез. Експресія фактора росту ендотелію судин частково контролюється ГК. Організація перичелюлярної оболонки фібробластів, багатої на ГК, передує диференціюванню фібробластів у міофібробласти. Грануляційна тканина утворюється з матриксом, багатим ГК. Це забезпечує амортизацію рани та структурну організацію матриці, що розвивається.
6	ГК стимулює міграцію та проліферацію фібробластів. ГК також стимулює переважний синтез колагену III типу фібробластами, а також іншими компонентами позаклітинного матриксу. ГК разом із фібронектином забезпечує напрямну смугу для міграції фібробластів і ПКМ для закриття рани.
8	Переважна деградація колагену III відбувається зі збереженням колагену типу I.
9-14	Тривале відкладення колагену типу I відбувається зі збільшенням міцності рани на розтяг, можливо, ініційоване зниженням рівня ГК. Це велика частина волокнистої сполучної тканини рани. У рані, що загоєється, ГК стикається з краєм рани разом із CD44. Цей комплекс регулює проліферацію та міграцію кератиноцитів у процесі реепітелізації

Це лише неповний перелік імовірних реакцій, залежних від ГК. Це дуже спекулятивне формулювання реакцій ГК, але містить кілька перевірених гіпотез. Діапазон розмірів полімерів ГК та наступних фрагментів, які беруть участь у цих реакціях, не визначено. Множинні варіанти екзонів CD44, що експресуються на стадіях загоєння ран, не встановлені. Імовірно, антитіла проти окремих варіантів екзонів дозволять контролювати з високою специфічністю окремі кроки у відповіді на загоєння ран. Не виявлено жодної ММП, яка переважно розкладає колаген типу III, але теоретично ММП у присутності ГК може мати таку особливість. Зазначений вище проміжок часу є ідеалізованим. Фасціальні рани з рясним кровопостачанням заживають швидше, іноді протягом 5 днів, тоді як рани нижніх кінцівок, особливо у людей похилого віку, гояться значно довше, іноді кілька тижнів.

Мета полягала в тому, щоб стимулювати інтерес до фундаментальних досліджень загоєння ран.

Джерело фінансування: немає.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ми дуже вдячні доктору Лілі Бургігон і доктору Ненсі Біл з Каліфорнійського університету в Сан-Франциско за корисні коментарі та критичне прочитання рукопису.

1. Лі Ю, Спайсер А.П. Гіалуронан: багатофункціональна, мегадальтонна, стелс-молекула. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 581–6.

Айя та Стерн

Гіалуронан при загоєнні ран

2. Макдональд Дж., Хасколл В.К. Гіалуронова серія мініоглядів. *J Biol Chem* 2002; 277: 4575–9.
3. Jiang D, Liang J, Noble PW. Гіалуронан як імунний регулятор при захворюваннях людини. *Physiol Rev* 2011; 91: 221–64.
4. Стерн Р., Асарі А.А., Сугахара К.Н. Фрагменти гіалуронової кислоти: інформаційно насичена система. *Eur J Cell Biol* 2006; 85: 699–715.
5. Данфі Дж.Е. Загоєння ран. *Surg Clin North Am* 1978; 58: 907–16.
6. Данфі Дж.Е., Удупа К.Н. Хімічні та гістохімічні послідовності при нормальному загоєнні ран. *N Engl J Med* 1955; 253: 847–51.
7. Маст Б.А., Флуд Л.С., Хейнс Дж.Х., ДеПальма Р.Л., Коен І.К., Дігельманн Р.Ф. та ін. Гіалуронова кислота є основним компонентом матриксу шкіри та ран плода кролика: вплив на загоєння шляхом регенерації. *Matrix* 1991; 11: 63–8.
8. ДеПальма Р.Л., Круммель Т.М., Дурхам Л.А. III, Міхна Б.А., Томас Б.Л., Нельсон Дж.М. та ін. Характеристика та кількісне визначення матриксу рани у плода кролика. *Matrix* 1989; 9: 224–31.
9. Лонгейкер М.Т., Чіу Е.С., Адзук Н.С., Стерн М., Гаррісон М.Р., Стерн Р. Дослідження загоєння ран у плода. V. Тривала присутність гіалуронової кислоти характеризує ранову рідину плода. *Ann Surg* 1991; 213: 292–6.
10. Чень В.Й., Абатангело Г. Функції гіалуронану в загоєнні ран. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 79–89.
11. Джанг Д., Лянг Дж., Нобль П.В. Гіалуронан при пошкодженні та відновленні тканин. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 435–61.
12. Стерн Р. Розробка шляху для катаболізму гіалуронану. Ми вже досягли? *Glycobiology* 2003; 13: 105–15.
13. Дей А.Дж., Прествіч Дж. Д. Білки, що зв'язують гіалуронан: зв'язування гіганта. *J Biol Chem* 2002; 277: 4585–8.
14. Макбрайд В. Х., Бард Дж. Б. Чутливі до гіалуронідази ореоли навколо приклеєних клітин: їх роль у блокуванні цитолізу, опосередкованого лімфоцитами. *J Exp Med* 1979; 149: 507–15.
15. Дельмадж Дж.М., Поварс Д.Р., Джейнс П.К., Аллerton С.Е. Селективне пригнічення імуногенності гіалуроновою кислотою. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 303–10.
16. Муто Дж., Ямасакі К., Тейлор К.Р., Галло Р.Л. Залучення CD44 гіалуронаном пригнічує передачу сигналів TLR4 і септичну відповідь на LPS. *Mol Immunol* 2009; 47: 449–56.
17. Боллики П.Л., Фальк Б.А., Ву Р.П., Бакнер Дж.Х., Вайт Т.Н., Непом Г.Т. Неушкоджений позаклітинний матрикс і підтримка імунної толерантності: гіалуронан з високою молекулярною масою сприяє персистенції індукованих CD4+ CD25+ регуляторних Т-клітин. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 567–72.
18. Куанг Д.М., Ву Й., Хен Н., Чень Дж., Жуан С.М., Жень Л. Пухлинний гіалуронан індукує утворення імносупресивних макрофагів через тимчасову ранню активацію моноцитів. *Blood* 2007; 110: 587–95.
19. Муммерт М.Е., Муммерт Д., Едельбаум Д., Гуї Ф., Мацу Х., Такашіма А. Синтез і поверхнева експресія гіалуронану дендритними клітинами та його потенційна роль у презентації антигену. *J Immunol* 2002; 169: 4322–31.
20. Накамура К., Йокогама С., Йонеда М., Окамото С., Тамакі Й., Іто Т та ін. Гіалуронан з високою, але не низькою молекулярною масою запобігає опосередкованому Т-клітинами пошкодженню
23. Моррісон Х., Шерман Л.С., Легг Дж., Банін Ф., Ісак Ц., Хайпек К.А. та ін. Продукт гена-супресора пухлини NF2, мерлін, опосередковує контактне пригнічення росту через взаємодію з CD44. *Genes Dev* 2001; 15: 968–80.
24. Джанг Д., Лянг Дж., Фен Дж., Йу С., Хен С., Луо Й. та ін. Регуляція пошкодження та відновлення легенів за допомогою Toll-подібних рецепторів і гіалуронану. *Nat Med* 2005; 11: 1173–9.
25. Вест Д.К., Кумар С. Вплив гіалуронату та його олігосахаридів на проліферацію ендотеліальних клітин і цілісність моношару. *Exp Cell Res* 1989; 183: 179–96.
26. Пауелл Дж.Д., Хортон М.Р. Матриця загрози: низькомолекулярний гіалуронан (ГК) як сигнал небезпеки. *Immunol Res* 2005; 31: 207–18.
27. Ксу Х, Іто Т, Тавада А, Маеда Х, Ямаокучі Х, Ісахара К та ін. Вплив олігосахаридів гіалуронану на експресію білка теплового шоку. *J Biol Chem* 2002; 277: 17308–14.
28. Гатак С, Місра С, Тул Б.П. Олігосахариди гіалуронану пригнічують незалежний від закріплення ріст пухлинних клітин шляхом пригнічення шляху виживання клітин фосфоінозитид-3-кінази/Akt. *J Biol Chem* 2002; 277: 38013–20.
29. Хаскол В.К., Мейджорс А.К., Де ля Мот К.А., Еванко С.П., Ванг А., Дражба Дж.А. та ін. Внутрішньоклітинний гіалуронан: новий кордон для запалення? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1673: 3–12.
30. Ванг А, Де ля Мот К, Лауер М, Хаскол В. Гіалуронанові матриці в патобіологічних процесах. *FEBS J* 2011; 278: 1412–18.
31. Вайгель П.Х., ДеАнджеліс П.Л. Гіалуронансинтази: більше десятиліття нових глікозилтрансфераз. *J Biol Chem* 2007; 282: 36777–81.
32. Ітано Н., Савай Т., Йосіда М., Ленас П., Ямада Ю., Імагава М. та ін. Три ізоформи гіалуронансинтази ссавців мають відмінні ферментативні властивості. *J Biol Chem* 1999; 274: 25085–92.
33. Каменіш Т.Д., Спайсер А.П., Бретем-Гібсон Т., Бістерфельд Дж., Августин М.Л., Калабро А. мл. та ін. Порушення гіалуронансинтази-2 скасовує нормальний морфогенез серця та опосередковану гіалуронан трансформацію епітелію в мезенхіму. *J Clin Invest* 2000; 106: 349–60.
34. П'єнімакі Дж.П., Рілла К., Фулоп К., Сіронен Р.К., Карвінен С., Пасонен С. та ін. Епідермальний фактор росту активує гіалуронансинтазу 2 в епідермальних кератиноцитах і збільшує перичелюлярний і внутрішньоклітинний гіалуронан. *J Biol Chem* 2001; 276: 20428–35.
35. Лі Л, Астеріу Т, Бернерт Б, Хелдін Ч., Хелдін П. Регуляція фактором росту синтезу та деградації гіалуронану в дермальних фібробластах людини: важливість гіалуронану для мітогенної відповіді PDGF-BB. *Biochem J* 2007; 404: 327–36.
36. Рід Р.К., Лоран У.Б., Фрейзер Дж.Р., Лоран Т.К. Швидкість виведення [3H] гіалуронану, введеного підшкірно кроликам. *Am J Physiol* 1990; 259 (ч. 2): 532–5.
37. Маккорт П.А. Як працює звалище гіалуронової кислоти? *Matrix Biol* 1999; 18: 427–32.
38. Фрост Г.І., Стерн Р. Тест на основі мікروتитрації для активності гіалуронідази, який не потребує спеціальних реагентів. *Anal Biochem* 1997; 251: 263–9.
39. Стерн Р., Єдржеяс М. Гіалуронідази: їх геноміка, структури та механізми дії. *Chem Rev* 2006; 106: 818–39.

печінки шляхом зниження прозапальних цитокінів у мишей. *J Gastroenterol* 2004; 39: 346–54.

21. Фейнберг Р.Н., Бібі Д.К. Гіалуронат у васкулогенезі. *Science* 1983; 220: 1177–9.

22. Тіан Х., Азпура Дж., Хін Ц., Вайдя А., Мякішев-Ремпель М., Аблаєва Дж. та інші. Гіалуронан з високою молекулярною масою опосередковує стійкість голого землекопа до раку. *Nature* 2013; 499: 346–9.

40. Чока А.Б., Стерн Р. Гіпотези про еволюцію гіалуронану: високозализна кислота. *Glycobiology* 2013; 23: 398–411.

Гіалуронан при загоєнні ран

41. Харада Х., Такахаші М. CD44-залежний внутрішньоклітинний і позаклітинний катаболізм гіалуронової кислоти гіалуронідазою-1 і -2. *J Biol Chem* 2007; 282: 5597–607.

42. Бургіньйон Л.Й.В., Сінглтон П.А., Дідріх Ф., Стерн Р., Гілад Е. Взаємодія CD44 Na⁺-H⁺ обмінник 1 (NHE 1) створює кисле мікрооточення, що призводить до активації гіалуронідази-2 і катепсину В та інвазії клітин пухлини молочної залози. *J Biol Chem* 2004; 279: 26991–7007.

43. Турлей Е.А., Нобл П.В., Бургіньйон Л.Й. Сигнальні властивості рецепторів гіалуронової кислоти. *J Biol Chem* 2002; 277: 4589–92.

44. Пандей М.С., Баггенштосс Б.А., Вашбурн Дж., Гарріс Е.Н., Вайгель П.Г. Рецептор гіалуронану для ендцитозу (HARE) активує опосередковану NF-κB експресію гена у відповідь на 40–400 кДа, але не менше чи більше, гіалуронан. *J Biol Chem* 2013; 288: 14068–77.

45. Аруффо А., Стаменковіч І, Мельнік М, Андерхілл К.Б., Сід Б. CD44 є основним рецептором клітинної поверхні для гіалуронату. *Cell* 1990; 61: 1303–13.

46. Леслі Дж., Хайман Р. Структура та функція CD44. *Front Biosci* 1998; 3: d616–30.

47. Лян Дж, Цзян Д, Гріффіт Дж, Ю С, Фан Дж, Чжао Х та інші. CD44 є негативним регулятором гострого легеневого запалення та сигналізації ліпополісахариду-TLR у макрофагах миші. *J Immunol* 2007; 178: 2469–75.

48. Тедер П., Вандівсьєр Р.В., Цзян Д Лян Дж, Кон Л, Пюре Е. та ін. Припинення запалення легень за допомогою CD44. *Science* 2002; 296: 155–8.

49. Холл К.Л., Колліс Л.А., Бо А.Дж., Ланг Л, МакНіколь А, Джеррад Дж.М. та ін. Фіброласти потребують активації протейнінази С, щоб відповісти на гіалуронан посилення руху. *Matrix Biol* 2001; 20: 183–92.

50. Холл К.Л., Ланге Л.А., Пробер Д.А., Чжан С., Терлі Е.А. pp60 (c-src) необхідний для пересування клітин, що регулюється рецептором гіалуронану RHAMM. *Oncogene* 1996; 13: 2213–24.

51. Толг К., Гамільтон С.Р., Залінська Е., МакКаллох Л., Амін Р., Акентьєва Н. та ін. Пептид-міметик RHAMM блокує передачу сигналів гіалуронану та зменшує запалення та фіброгенез у ранах шкіри. *Am J Pathol* 2012; 181: 1250–70.

52. Толг К., Гамільтон С.Р., Морнінгстар Л, Чжан Дж., Чжан С., Есгерра К.В. та ін. RHAMM сприяє міжфазній нестабільності мікротрубочок і цілісності мітотичного веретена через активність MEK1/ERK1/2. *J Biol Chem* 2010; 285: 26461–74.

53. Тейлор К.Р., Труубридж Дж.М., Рудісілл Дж.А., Термір К.К., Саймон Дж.К., Галло Р.Л. Фрагменти гіалуронової кислоти стимулюють ендотеліальне розпізнавання пошкодження через TLR4. *J Biol Chem* 2004; 279: 17079–84.

54. Тейлор К.Р., Ямасаки К., Радек К.А., Ді Нардо А., Гударзі Х., Голенбок Д. та ін. Розпізнавання гіалуронану, що виділяється під час стерильного ушкодження, включає унікальний рецепторний комплекс, що залежить від толл-подібного рецептора 4, CD44 і MD-2. *J Biol Chem* 2007; 282: 18265–75.

55. Термер К., Бенедікс Ф., Сліман Дж., Фібер К., Фойт У., Аренс Т. та ін. Олігосахариди гіалуронану активують дендритні клітини через толл-подібний рецептор 4. *J Exp Med* 2002; 195: 99–111.

Айя та Стерн

58. Прево Р., Банерджі С., Фергюсон Д.Дж., Класпер С., Джексон Д.Г., Маус ЛАЙВ. 1 є ендцитичним рецептором для гіалуронану в лімфатичному ендотелі. *J Biol Chem* 2001; 276: 19420–30.

59. Шіралі А.С., Гольдштейн Д.Р. Активация вродженої імунної системи ендогенним лігандом гіалуронаном. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 20–5.

60. де ля Мотт К., Нігро Дж., Васанджі А, Ро Г., Кесслер С., Бандйонадай С. та ін. Тромбоцитарна гіалуронідаза 2 розщеплює гіалуронан на фрагменти, які запускають опосередковане моноцитами виробництво прозапальних цитокінів і хемокінів. *Am J Pathol* 2009; 174: 2254–64.

61. Вайгель П.Х., Фрост С.Дж., Макгері К.Т., Лебеф Р.Д. Роль гіалуронової кислоти в запаленні та загоєнні ран. *Int J Tissue React* 1988; 10: 355–65.

62. Вайгель П.Х., Фуллер Г.М., ЛеБеф Р.Д. Модель ролі гіалуронової кислоти та фібрину в ранніх подіях під час запальної відповіді та загоєння ран. *J Theor Biol* 1986; 119: 219–34.

63. Фрост С. Дж., Вайгель П. Х. Зв'язування гіалуронової кислоти з фібриногенами ссавців. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 39–45.

64. Мікеч К., Бреннан Ф.Р., Кім Дж.Х., Глант Т.Т. Лікування анти-CD44 усуває набряк тканин і лейкоцитарну інфільтрацію при мишачому артриті. *Nat Med* 1995; 1: 558–63.

65. Тедер П, Хелдін П. Механізм порушення місцевого обороту гіалуронану при пошкодженні легень, спричиненому блеоміцином, у щурів. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 376–85.

66. Грейнджер Х.Дж., Лейн Г.А., Барнс Г.Е., Льюїс Р.Е. Динаміка та контроль трансмікросудинного обміну рідини. In: Staub NC, Taylor AE, редактори. *Edema*. Нью-Йорк: Raven Press, 1984: 189–228.

67. Леннон Ф.Е., Сінглтон П.А. Гіалуронова регуляція цілісності судин. *Am J Cardiovasc Dis* 2011a; 1: 200–13.

68. Леннон Ф.Е., Сінглтон П.А. Роль гіалуронану та гіалуронанзв'язуючих білків у патобіології легень. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011b; 301: L137–47.

69. Сінглтон П.А., Мірзапоязова Т., Гуо Ю., Саммані С., Мамбецарієв Н., Леннон Ф.Е. Високомолекулярний гіалуронан є новим інгібітором негерметичності легневих судин. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 299: L639–51.

70. Мамбецарієв Н., Мірзапоязова Т., Мамбецарієв Б., Саммані С., Леннон Ф.Е., Гарсія Дж.Г. та ін. Білок 2, що зв'язує гіалуронову кислоту, є новим регулятором цілісності судин. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 483–90.

71. Кесслер С., Ро Х., Вест Дж., Фіоччі К., Дражба Дж., де ля Мотт К. Відкладення гіалуронової кислоти (ГК) передує та сприяє рекрутуванню лейкоцитів при запаленні кишечника. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 57–61.

72. Батлер Л.М., Райнгер Г.С., Неш Г.Б. Роль ендотеліального глікозаміноглікану гіалуронану в щалученні нейтрофілів ендотеліальними клітинами, культивованими протягом тривалого часу. *Exp Cell Res* 2009; 315: 3433–41.

73. Саммерс К., Ранкін С.М., Кондліфф А.М., Сінгх Н., Пітерс А.М., Чілверс Е.Р. Кінетика нейтрофілів при здоров'ї та хворобі. *Trends Immunol* 2010; 31: 318–24.

56. Чжоу Б, Вайгель Дж.А., Фаусс Л., Вайгель П.Х. Ідентифікація рецептора гіалуронової кислоти для ендцитозу (HARE). *J Biol Chem* 2000; 275: 37733–41.

57. Банерджі С., Ні Дж., Ван С.Х., Класпер С., Су Дж., Таммі Р. та ін. LYVE-1, новий гомолог глікопротеїну CD44, є лімфатичним рецептором гіалуронану. *J Cell Biol* 1999; 144: 789–801.

74. Стерн Р., Коган Г., Йедржезас М.Дж., Шольтес Л. Багато способів розщеплення гіалуронану. *Biotechnol Adv* 2007; 25: 537–57.

75. Арнгольд Дж., Флемміг Дж. Міелопероксидаза людини у вродженому та набутому імунітеті. *Arch Biochem Biophys* 2010; 500: 92–106.

76. Бойс Д.Е., Томас А., Харт Дж., Мур К., Хардінг К. Гіалуронова кислота індукуює виробництво фактора некрозу пухлини-альфа макрофагами людини in vitro. *Br J Plast Surg* 1997; 50: 362–8.

Айя та Стерн

77. Нобл П.В., Лейк Ф.Р., Генсон П.М., Річез ДВГ. Гіалуронова активація CD44 індукуює прояв інсуліноподібного фактора росту-1 за допомогою альфа-залежного механізму некрозу пухлини в мишачих макрофагах. *J Clin Invest* 1993; 91: 2368–77.

78. МакКі К.М., Пенно М.Б., Каумен М., Бьордік М.Д., Стрітер Р.М., Бао К. та ін. Фрагменти гіалуронану (ГК) індукують прояв гена хемокіну в альвеолярних макрофагах. Роль розміру ГК та CD44. *J Clin Invest* 1996; 98: 2403–13.

79. Боллики П.Л., Богдані М., Боллики Дж.Б., Халл Р.Л., Вайт Т.Н. Роль гіалуронану та позаклітинного матриксу в запаленні острівців та імунній регуляції. *Curr Diab Rep* 2012; 12: 471–80.

80. Дід Р, Руні П, Кумар П, Нортон Дж. Д., Сміт Дж., Фрімонт А. Дж. та ін. Передача сигналу гена ранньої відповіді індукуються ангіогенними олігосахаридними фрагментами гіалуронану в ендотеліальних клітинах. Інгібування неангіогенним гіалуронаном з високою молекулярною масою. *Int J Cancer* 1997; 71: 251–6.

81. Вест Д.К., Хемпсон І.Н., Арнольд Ф., Кумар С. Ангіогенез, індукований продуктами деградації гіалуронової кислоти. *Science* 1985; 228: 1324–6.

82. Слевін М., Крупінські Дж., Гаффні Дж., Мату С., Вест Д., Деліссер Г. та ін. Ангіогенез, опосередкований гіалуронаном при судинних захворюваннях: розкриття сигнальних шляхів рецепторів RHAMM і CD44. *Matrix Biol* 2007; 26: 58–68.

83. Слевін М., Кумар С., Гаффні Дж. Ангіогенні олігосахариди гіалуронану індукують численні сигнальні шляхи, що впливають на мітогенні реакції ендотеліальних клітин судин і загоєння ран. *J Biol Chem* 2002; 277: 41046–59.

84. Ангеліна М, Крішнан П, Молдован Л, Молдован Н.І. Моноцити/макрофаги співпрацюють з клітинами-попередниками під час неоваскуляризації та відновлення тканин: перетворення клітинних стовпчиків у фіброваскулярні пучки. *Am J Pathol* 2006; 168: 529–41.

85. Роджерс Л.С., Лалані С., Харді К.М., Сян Х., Брока Д., Антін П.Б. та ін. Деполімеризований гіалуронан індукуює фактор росту ендотелію судин, негативний регулятор трансформації епітелію в мезенхіму розвитку. *Circ Res* 2006; 99: 583–9.

86. Гао Ф., Коенітзер Дж.Р., Тоболескі Дж.М., Джанг Д., Ланг Дж., Нобл П.В. та ін. Позаклітинна супероксиддисмутаза пригнічує запалення, запобігаючи окислювальній фрагментації гіалуронану. *J Biol Chem* 2008; 283: 6058–66.

87. Гао Ф., Ян С.Х., Мо В., Лю Ю.В., Хе Ю.К. Олігосахариди гіалуронану є потенційними стимуляторами ангіогенезу за допомогою сигнального шляху, опосередкованого RHAMM, під час загоєння ран. *Clin Invest Med* 2008; 31: E106–16.

88. Дженкінс Р.Х., Томас Г.Дж., Вільямс Дж.Д., Стедмен Р. Міофібробластна диференціація призводить до накопичення гіалуронану через зниження обміну гіалуронану. *J Biol Chem* 2004; 279: 41453–60.

89. Оксала О., Сало Т., Таммі Р., Хаккінен Л., Ялканен М, Інкі П. та ін. Прояв протеогліканів і гіалуронану під час загоєння ран. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 125–35.

Гіалуронан при загоєнні ран

93. Кобаяші Х, Терао Т. Специфічне регулювання цитокінів гіалуронової кислоти фібробластами матки людини. *Am J Physiol* 1990; 273: 1151–9.

94. Грейлінг Д., Кларк Р.А. Фібронектин забезпечує канал для трансміграції фібробластів з колагенової стромы в тимчасову матрицю фібринового згустку. *J Cell Sci* 1997; 110 (ч.7): 861–70.

95. Гош К, Рен Х.Д., Шу Х.З., Прествіч Г.Д., Кларк Р.А. Функціональні домени фібронектину, з'єднані з гіалуронаном, стимулюють реакцію дермальних фібробластів дорослої людини, критичну для загоєння ран. *Tissue Eng* 2006; 12: 601–13.

96. Меран С., Томас Д.В., Стівенс П., Енох С., Мартін Дж., Стедман Р. та ін. Гіалуронан полегшує проліферацію фібробластів, опосередковану трансформуючим фактором росту β1. *J Biol Chem* 2008; 283: 6530–45.

97. Фергюсон Е.Л., Робертс Дж.Л., Мозлі Р., Гріффітс П.К., Томас Д.В. Оцінка фізико-біологічних властивостей гіалуронану та гіалуронанових фрагментів. *Int J Pharm* 2011; 420: 84–92. 25.

98. Девід-Рауді М, Траншепейн Ф, Дешрвелл Б, Вінсент Дж.К., Богдановіч П, Бумедін К. та ін. Диференційні ефекти гіалуронану та його фрагментів на фібробласти: зв'язок із загоєнням ран. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 274–87.

99. Кларк Б.Р., Кітінг А. Біологія стромы кісткового мозку. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 770: 70–8.

100. Тейт Ді Джей молодший, Олівер П.Д., Міцеллі М.В., Стерн Р., Шустер С., Ньюсом Д.А. Вікова зміна вмісту гіалуронової кислоти в хоріоретинальному комплексі людини. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 963–7.

101. Кайа Г., Родрігез І, Джоркано Дж.Л., Вассаллі П., Стаменковіч І. Селективне пригнічення CD44 в кератиноцитах мишей, що несуть антисмисловий трансген CD44, керований тканинспецифічним промотором, порушує метаболізм гіалуронату в шкірі та погіршує проліферацію кератиноцитів. *Genes Dev* 1997; 11: 996–1007.

102. Монслоу Дж., Сато Н., Мак Дж.А., Майтін Е.В. Індукований ранами синтез гіалуронової кислоти в органотипових епідермальних культурах вимагає вивільнення гепарин-зв'язуючого ЕФР і активації EGFR. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2046–58.

103. Стерн Р., Шустер С., Нойдекер Б.А., Формбі Б. Лактат стимулює експресію гіалуронану та CD44 у фібробластах: ефект Варбурга знову розглянутий. *Exp Cell Res* 2002; 276: 24–31.

104. Євдокимова Н.Ю., Подпрятів С.Є. Продукція гіалуронової кислоти та експресія CD44 у культивованих дермальних фібробластах пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом з хронічними виразками на нижніх кінцівках та без них. *Wound Repair Regen* 2005; 13: 181–8.

105. Формбі Б., Стерн Р. Лактат-чутливі елементи відповіді в генах, які беруть участь у катаболізмі гіалуронану. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 305: 203–8.

106. Долберг Д.С., Холлінгсворт Р., Гертл М., Бісселл М.Дж. Поранення та його роль у опосередкованому RSV утворенні пухлини. *Science* 1985; 230: 676–8.

90. Веббер Дж., Меран С., Седман Р., Філіпс А. Гіалуронан керує трансформуючим фактором росту beta1-залежним підтриманням фенотипу міофібробластів. *J Biol Chem* 2009; 284: 9083–92.
91. Веббер Дж., Дженкінс Р.Х., Меран С., Філіпс А., Седман Р. Модуляція TGF-залежної диференціювання міофібробластів гіалуронаном. *Am J Pathol* 2009; 175: 148–60.
92. Сімпсон Р.М., Меран С., Томас Д., Стівенс П., Боуен Т., Седман Р. та ін. Вікові зміни в перичелюлярній організації гіалуронану призводять до порушення диференціювання фібробластів шкіри до міофібробластів. *Am J Pathol* 2009; 175: 1915–28.
107. Фоші Д., Кастолді Л., Радаеллі Е., Абеллі П., Кальдеріні Г., Растреллі А. та ін. Гіалуронова кислота запобігає пошкодженню грануляційної тканини вільними радикалами кисню: дослідження на щурах. *Int J Tissue React* 1990; 12: 333–9.
108. Трабукі Е., Паллотта С., Моріні М., Корсі Ф., Франческіні Р., Касирагі А. та ін. Низькомолекулярна гіалуронова кислота запобігає пошкодженню грануляційної тканини вільними радикалами кисню під час загоєння ран. *Int J Tissue React* 2002; 24: 65–71.
109. Вішневські Х.Г., Сніткін Е.С., Міндречу К., Світ М.Х., Вілчек Дж. Зв'язування білка TSG-6 з глікозаміногліканами: утворення стабільних комплексів з гіалуронаном і зв'язування з хондроїтинсульфатами. *J Biol Chem* 2005; 280: 14476–84.

Гіалуронан при загоєнні ран

Айя та Стерн

Посилання на оригінальну версію статті:

<https://drive.google.com/file/d/1CjLZNUNEmkaXC6DoGMDxksZ0oTfLSAt/view>

110. Вішневські Х.Г., Вілчек Дж. Цитокін-індукована експресія генів на перехресті вродженого імунітету, запалення та фертильності: TSG-6 та PTX3/TSG-14. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 129–46.
111. Мейер Л.Ж., Рассел С.Б., Рассел Дж.Д., Трупін Дж.С., Егберт Б.М., Шустер С. та ін. Зменшення гіалуронану в келоїдній тканині та культивованих келоїдних фібробластах. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 953–9.
112. Сідгвік Г.П., Ікбал С.А., Байат А. Змінена експресія мРНК гіалуронансинтази та гіалуронідази може вплинути на розподіл гіалуронової кислоти при келоїдній хворобі порівняно з нормальною шкірою. *Exp Dermatol* 2013; 22: 377–9.
113. Бертхайм У., Хеллштром С. Розподіл гіалуронану в шкірі людини та зрілих, гіпертрофічних і келоїдних рубцях. *Br J Plast Surg* 1994; 47: 483–9.
114. Гіріш К.С., Кемпараджу К., Нагараджу С., Вішванат Б.С. Інгібітори гіалуронідази: біологічна та терапевтична перспектива. *Curr Med Chem* 2009; 16: 2261–88.
115. Міо К, Стерн Р. Зимографія гелю зворотного субстрату гіалуронану для виявлення інгібіторів гіалуронідази. *Glycoconj J* 2000; 17: 761–6.
116. Наві С.С., Чока А.Б., Міо К, Стерн Р. Активність гіалуронідази та інгібітори гіалуронідази. Аналіз за допомогою системи на основі мікротитрації. *Methods Mol Biol* 2001; 171: 383–9.
117. Онархейм Х., Міссадедж А.Е., Гюнтер Р.А., Крамер Г.К., Рід Р.К., Лоран Т.К. Помітне підвищення рівня гіалуронану в плазмі після значного термічного ураження та інфузійної терапії. *J Surg Res* 1991; 50: 259–65.
118. Онархейм Х., Рід Р.К., Лоран Т.К. Підвищені концентрації гіалуронану в плазмі після сильного термічного ушкодження у щурів. *Circ Shock* 1992; 37: 159–63.
119. Онархейм Х., Рід Р.К., Лоран Т.К. Підвищені концентрації гіалуронової кислоти в крові у пацієнтів із сильними опіками. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 693–7.
120. Феррара Дж.Дж., Рід Р.К., Дайсс Д.Л., Таунслі М.І., Онархейм Х., Лоран Т.К. та ін. Підвищений потік гіалуронану зі шкіри після опікової травми. *J Surg Res* 1991; 50: 240–4.
121. Берг С. Обмін гіалуронану у зв'язку з інфекцією та сепсисом. *J Intern Med* 1997; 242: 73–7.
122. Берг С, Бродін Б., Гессельвік Ф., Лоран Т.К., Маллер Р. Підвищені рівні гіалуронану в плазмі при септицемії. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 727–32.
123. Міо К, Каретт О, Майбах Х.І., Стерн Р. Сироватковий інгібітор гіалуронідази: докази члена сімейства інгібіторів інтер-альфа трипсину. *J Biol Chem* 2000; 275: 32413–21.
124. Као Дж., Гуей Г., Као Р., Стерн Р. Аскорбінова кислота стимулює виробництво глікозаміногліканів у культивованих фібробластах. *Exp Mol Pathol* 1990; 53: 1–10.
125. Боцкі А., Рігден Д.Дж., Браун С., Нукуй М., Сальмен С., Хьохстеттер Дж., та ін. 6-гексадеканоат l-аскорбінової кислоти, потужний інгібітор гіалуронідази. Рентгенівська структура та молекулярне моделювання комплексів фермент-інгібітор. *J Biol Chem* 2004; 279: 45990–7.
126. Хофінгер Е.С., Шпікенрайтер М, Ошманн Дж, Бернхардт Г., Рудольф Р., Бушауер А. Рекombінантна людська гіалуронідаза Hyal-1: клітини комах проти *Escherichia coli* як системи експресії та ідентифікація інгібіторів низької молекулярної маси. *Glycobiology* 2007; 17: 444–53.
127. Енгшторм-Лоран А, Хеллштром С. Роль печінки та нирок у виведенні циркулюючого гіалуронану. Експериментальне дослідження на щурах. *Connect Tissue Res* 1990; 24: 219–24
128. Лоран УБГ, Даль Л.Б., Рід Р.К. Катаболізм гіалуронану в шкірі кролика відбувається локально, в лімфатичних вузлах і печінці. *Exp Physiol* 1991; 76: 695–703.
129. Лоран Т.К., Лоран УБГ, Фрейзер ДжРЕ. Сироватковий гіалурон як маркер захворювання. *Ann Med* 1996; 28: 241–53.
130. Бил Н.Н., МакКензі А, Вест Дж., Стерн М., Холлідей Б, Стерн Р, та ін. Амніотична рідина покращує загоєння ран: рандомізоване контрольоване тритижневе дослідження на міні-свинях Юкатану. *Eur J Phys Med Rehab* 1993; 3: 105–13.
131. Бил Н.Б., МакКензі А.Л., Лонгакер М.Т., Вест Дж., Стерн Р. Застосування гіалуронової кислоти покращує раннє загоєння різаних ран. *Eur J Phys Med Rehab* 1992; 2: 184–7.
132. Гарг Г. Г., Лонгакер М. Т., редактори. *Безрубцеве загоєння ран*. Нью-Йорк: Marcel Dekker, Inc., 2000.
133. Кінг А., Баладжи С., Ле Л.Д., Марш Е., Кромблхольм Т.М., Кесвані С.Г. Інтерлейкін-10 регулює вироблення гіалуронану позаклітинного матриксу плода. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 1211–17.
134. Герзетіх І, Лотті Т, Кампаніль Г, Граппоне К, Діні Г. Гіалуронова кислота при шкірному внутрішньому старінні. *Int J Dermatol* 1994; 33: 119–22.
135. Мейер Л.Дж.М., Стерн Р. Вікові зміни гіалуронану в шкірі людини. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 385–9.
136. Стерн Р., Майбах Х.І. Гіалуронан у шкірі: аспекти старіння та його фармакологічна модуляція. *Clin Dermatol* 2008; 26: 106–22.
137. Рід М.Дж., Дамодарасамі М., Чан К.К., Джонсон М.Н., Вайт Т.Н., Вернон Р.Б. Розщеплення гіалуронану порушується в застарілих ранах шкіри. *Matrix Biol* 2013; 32: 45–51.
138. Міямото І, Нагасе С. Вікові зміни молекулярної маси гіалуронової кислоти шкіри щурів. *Jikken Dobutsu* 1984; 33: 481–5.
139. Сімпсон Р.М., Уеллс А., Томас Д., Стівенс П., Стедмен Р., Філіпс А. Старіючі фібробласти протистоять фенотиповому дозріванню через порушення гіалуронан-залежної сигналізації CD44/епідермального фактора росту. *Am J Pathol* 2010; 176: 1215–28.
140. Бургіньйон Л.Й., Вонг Г., Ся В., Ман М.К., Холлеран В.М., Еліас П.М. Взаємодія селективної матриці (гіалуронан) із передачею сигналів CD44 і Rho GTPase сприяє функціонуванню кератиноцитів і долає вікову епідермальну дисфункцію. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 32–44.
141. Ліен Ю.Х., Стерн Р., Фу Дж.К., Сігел Р.К. Інгібування утворення колагенових фібрил *in vitro* та подальше перехресне зшивання глюкозою. *Science* 1984; 225: 1489–91.
142. Агрєн У.М., Таммі М, Таммі Р. Гідрокортизонова регуляція метаболізму гіалуронану в культурі органів шкіри людини. *J Cell Physiol* 1995; 164: 240–8.
143. Гебхардт К, Авербек М, Діденхофен Н, Вілленберг А, Андерегг У, Сліман Дж.П, та ін. Дермальний гіалуронан швидко знижується при місцевому застосуванні глюкокортикоїдів. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 141–9.
144. Авербек М., Гебхардт К., Андерегг У., Саймон Дж.К. Пригнічення експресії гіалуронансинтази 2 відображає атрофогенний потенціал глюкокортикоїдів. *Exp Dermatol* 2010; 19: 757–9.
145. Кінг С.Р., Хікерсон В.Л., Проктор К.Г. Сприятлива дія екзогенної гіалуронової кислоти на загоєння ран. *Surgery* 1991; 109: 76–84.
146. Ортонн Дж.П. Порівняльне дослідження активності гіалуронової кислоти та декстраномеру при лікуванні виразок гомілки венозного походження. *Ann Dermatol Venereol* 2001; Mar (Suppl.): 13–6.

147. Костагліола М, Агросі М. Опіки другого ступеня: порівняльне, багаточентрове, рандомізоване дослідження гіалуронової кислоти плюс сульфадіазин срібла проти одного сульфадіазину срібла. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1235–40.
148. Абатанджело Г, Мартеллі М, Веккіа П. Загоєння ран, збагачених гіалуроновою кислотою: гістологічні спостереження. *J Surg Res* 1983; 35: 410–16.
149. Хеллштрём С, Лоран К. Гіалуронан і загоєння перфорацій барабанної перетинки. Експериментальне дослідження. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987; 442: 54–61.
150. Мак Дж., Абрамсон С., Бен І., Коффін Дж.К., Ротрок Дж.К., Майтін Е.В. та ін. Доросла шкіра нокауту Нохb13 має високий рівень гіалуронану та покращує загоєння ран. *FASEB J* 2003; 17: 1352–4.