

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ШИРОТА ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ



О. А. Квятковская¹, А. В. Людчик², Н. С. Сердюченко³, В. С. Аносов⁴, А. Ю. Коваленко⁵

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²ООО «ГиалСин Технолоджи», Минск, Беларусь

³Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

⁴Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь

⁵Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

Учитывая тот факт, что на сегодняшний день эффекты применения гиалуроновой кислоты сужают лишь до внутрисуставных инъекций или косметологического средства, цель данной статьи – выполнение анализа современной литературы, посвященной вопросам механизма действия гиалуроновой кислоты на организм на разных уровнях (молекулярном, клеточном и тканевом), для расширения кругозора и демонстрации возможностей применения гиалуроновой кислоты в научной и практической медицинской деятельности.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, гиалуронан, клеточный рецептор, механизм действия.

Для цитирования: Механизмы действия и широта применения гиалуроновой кислоты / О. А. Квятковская, А. В. Людчик, Н. С. Сердюченко, В. С. Аносов, А. Ю. Коваленко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 3. С. 203-210. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-3-203-210>.

Введение

Гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой углевод, мукополисахарид, встречающийся в природе во всех живых организмах. ГК обнаруживается главным образом во внеклеточном и перичеллюлярном матриксе, но может встречаться и внутриклеточно. Биологические функции ГК заключаются не только в поддержании эластичности и вязкости «жидких» соединительных тканей, таких как синовиальная жидкость, стекловидное тело, гидратации и транспорте воды. ГК – важный компонент, участвующий в супрамолекулярной сборке протеогликанов во внеклеточном матриксе, отвечает за многочисленные рецепторно-опосредованные процессы в жизни клетки, такие как митоз, миграция, пролиферация, дифференцировка и морфогенез [1].

Зачастую эффекты применения ГК сужают до суставного лубриканта или косметологического средства. Тем не менее, понимание патогенетических механизмов локального проявления процессов атрофии и тканевой дегенерации позволяет оценить универсальность и широту клинического применения разных препаратов гиалуроновой кислоты. Мало кто задумывается об участии молекул ГК в сигнальных путях управления клетками, которые требуют от молекул ГК состояния «активной формы», т. е. способности к контакту с рецепторами клеточной мембраны. Таким образом, актуальным остается вопрос о клеточных и субклеточных механизмах воздействия ГК на ткань, перспективах применения препаратов на основе ГК в разных отраслях медицины, что и послужило основанием для данной научно-исследовательской работы.

Цель исследования – выполнение анализа современной литературы, посвященной вопросам механизма действия ГК на организм на разных уровнях (молекулярном, клеточном и тканевом), для расширения кругозора и демонстрации воз-

можностей применения ГК в научной и практической медицинской деятельности.

Материал и методы

Выполнен анализ зарубежной литературы, на основании которого проведено обобщение полученной информации и написана данная статья.

Результаты и обсуждение

У человека со средним весом 70 кг имеется около 15 граммов ГК, которая присутствует в суставах, коже, глазах и в других органах и тканях (соединительных, эпителиальных и нервных) организма [2-5]. Из 15 г общей ГК ежедневно перерабатывается 5 г [2, 6]. Наибольшее количество ГК присутствует в коже (около половины от общего количества ГК [2, 7], синовиальной жидкости, стекловидном теле и пуповине [2]).

В 1934 г. Карл Мейер и его коллега Джон Палмер из стекловидного тела глаз крупного рогатого скота впервые выделили ранее неизвестное химическое вещество, содержащее две молекулы, одной из которых была уроновая кислота. Для полученной субстанции было предложено название «гиалуроновая кислота», которое происходит от «hyalos», что в переводе с греческого означает «стекло» и уроновая кислота. В 1986 г. введен термин «гиалуронан» в соответствии с международной номенклатурой полисахаридов для того, чтобы унифицировать разные формы, которые может принимать молекула, например, кислотную форму – гиалуроновая кислота или соли – гиалуронат натрия, который образуется при физиологическом pH [1].

Гиалуронан, компонент внеклеточного матрикса, представляет собой высокомолекулярный гликозаминогликан, состоящий из дисахаридных повторов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Данная относительно простая структура сохраняется как у бактерий, так и у позвоночных, в том числе у всех млеко-

питающих, что позволяет предположить, что ГК – важная биомолекула. Так, уроновая кислота и аминсахарид в дисахаридах представляют собой глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин, связаны друг с другом чередующимися бета-1,4 и бета-1,3 гликозидными связями, что придает энергетическую стабильность структуре дисахарида [1, 2].

В физиологическом растворе остов молекулы ГК укрепляется за счет сочетания химической структуры дисахарида, внутренних водородных связей и взаимодействия с растворителем. Аксиальные атомы водорода образуют неполярную, относительно гидрофобную поверхность, в то время как экваториальные боковые цепи образуют более полярную, гидрофильную поверхность, формируя таким образом растянутую спираль. В зависимости от концентрации ГК данные спирали, переплетаясь друг с другом, обеспечивают исключительные реологические свойства растворов, делая их идеальными в качестве «смазочных материалов» между контактирующими поверхностями. ГК действует как амортизатор, стабилизатор структуры, регулятор водного баланса, а также обладает антиадгезивными свойствами [1, 2, 8-10].

Клеточный синтез ГК в организме – уникальный и строго контролируемый процесс. Большинство гликозаминогликанов производится в аппарате Гольджи. ГК естественным образом синтезируется классом интегральных мембранных белков, называемых гиалуронатсинтазами, из которых у позвоночных имеются три типа: HAS1, HAS2 и HAS3. Эти 3 изофермента HAS продуцируют полимеры ГК разного размера и по-разному регулируются на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, включая альтернативный сплайсинг, субклеточную локализацию и эпигенетические процессы. Эти изоферменты удлиняют ГА путем многократного добавления глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина к образуемому полисахариду. Три гена расположены на трех разных хромосомах, хотя их идентичность составляет 50-71%. Они встречаются в 19q13.4; 8q24.12 и 16q22.1, соответственно [1, 2, 11].

У млекопитающих ферментативная деградация ГК происходит в результате действия трех типов ферментов: гиалуронидаза, β -глюкуронидаза и N-ацетил-гексозаминидаза. Во всем организме эти ферменты содержатся в разных формах, внутриклеточно и в сыворотке крови. Как правило, гиаза расщепляет высокомолекулярную ГК на более мелкие олигосахариды, в то время как β -глюкуронидаза и N-ацетил-гексозаминидаза дополнительно разрушают фрагменты олигосахаридов путем удаления невосстанавливаемых концевых сахаров. Продукты распада гиалуронана, олигосахариды и гиалуронан с очень низкой молекулярной массой проявляют проангиогенные свойства [1].

ГК может связываться с основными классами рецепторов клеточной поверхности: CD44 (мембранный гликопротеин), рецептор опосредованной гиалуронаном подвижности (RHAMM)

и молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая выполняют разные функции [2, 3, 12]. CD44 представляет собой структурно изменчивый и многофункциональный гликопротеин клеточной поверхности, экспрессируемый большинством типов клеток [1]. На сегодняшний день это наиболее подробно изученный трансмембранный рецептор клеточной поверхности, способный связываться с ГК [1, 2, 13-15]. В дополнение к этим рецепторам были идентифицированы другие рецепторы для связывания ГК: гиалуроновый рецептор эндотелия лимфатических сосудов (LYVE-1), рецептор гиалуроновой кислоты для эндоцитоза (HARE), также известный как Стабилин [2, 11], Toll-подобный рецептор (TLR) и другие [16].

ГК участвует в активации и дифференцировке мультипотентных клеток, инициируя контакт с CD44 [16], запуская сигнальный каскад, который способствует процессу роста клеток и их подвижности [17], что выступает ключевым фактором для запуска процессов ресинтеза элементов внеклеточного матрикса, что приводит к восстановлению тканевого гомеостаза и поддержанию функции, также ГК регулирует адгезивные свойства клеток путем взаимодействия с данным рецептором [16, 18]. При взаимодействии ГК с рецептором подвижности, опосредованной гиалуроновой кислотой (RHAMM), который имеет множество изоформ, может измениться поведение мигрирующих клеток, что способствует ускорению процессов регенерации [16]. Существует также взаимодействие между CD44, RHAMM клеточной поверхности со взаимным регулированием передачи сигнала, движения клеток и, соответственно, процессов ресинтеза при контакте с ГК [17, 19]. Доказано, что RHAMM играет ключевую роль в транслокации CD44 на поверхность клетки, что важно для запуска путей, активируемых ГК [17, 20]. Хотя оба клеточных рецептора могут действовать независимо друг от друга, считается, что они способны выполнять несколько перекрестных функций [17].

ГК также обладает бактериостатическим действием и антиадгезивной способностью, опосредованной взаимодействием с Toll-подобными рецепторами (TLR), которые играют жизненно важную роль в активации реакций иммунных клеток. Фрагменты ГК могут связываться с TLR-4 и действовать как инициаторы защиты от бактериальной инфекции [16, 21]. Кроме того, ICAM-1 (молекула внутриклеточной адгезии-1) – это член суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется лимфоцитами и макрофагами [16, 22], а контакт ГК с данным рецептором обуславливает опосредованное антимикробное действие гиалуронана на *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, β -гемолитический стрептококк, *Prevotella oris*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Кроме того, ГК, взаимодействуя с описанными выше рецепторами, может препятствовать бактериальной адгезии и образованию бактериальной биопленки [16, 23].

В литературе описаны взаимодействия и воздействия ГК на иные сигнальные пути.

На сегодняшний день наиболее активно препараты на основе ГК применяются в косметологии и травматологии в виде инъекционных форм, хотя не меньший интерес к данному препарату проявляется со стороны других специальностей: неврология, офтальмология, стоматология, гинекология, урология, хирургия и других.

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) перечислен ряд показаний для применения препаратов на основе ГК. Внутрисуставная инъекция: для облегчения боли у пациентов с остеоартрозом (ОА) коленных суставов легкой и средней степени тяжести, у которых не наблюдается эффекта от консервативных нефармакологических мер и/или анальгетиков. FDA не оценивало применение препаратов на основе ГК при дегенеративно-дистрофической патологии иных суставов. Внутрικοжные инъекции: инъекции в средние и глубокие слои дермы для коррекции мимических морщин или складок, а также периоральных складок. Пациенты должны быть старше 21 года. Подкожная инъекция: коррекция дефицита объема тыльной стороны рук у пациентов старше 21 года. Коррекция возрастной потери объема и увеличение щек в средней части лица у пациентов старше 21 года. Поднадкостничная инъекция: коррекция возрастной потери объема и увеличение щек в средней части лица у пациентов старше 21 года. Подслизистая инъекция: инъекции в губы для увеличения губ пациентам старше 21 года. Крем/гель для местного применения: лечение ран, язв кожи; облегчение симптомов (жжения, зуда и боли) при дерматозах, таких как атопический дерматит, радиодерматит и аллергический контактный дерматит. Применение в офтальмологии: экстракция катаракты, имплантация интраокулярных линз, трансплантация роговицы, фильтрация глаукомы, хирургия прикрепления сетчатки и хирургия переднего сегмента [24].

Учитывая тот факт, что большее число внутрисуставных инъекций, в том числе с препаратами ГК, выполняется в коленный сустав при ОА, был проведен комплексный поиск современной литературы с использованием баз данных MEDLINE, EMBASE и PubMed с отбором фундаментальных научных статей (104), посвященных лечению ОА коленного сустава [25].

В большинстве статей описаны хондропротекторные эффекты внутрисуставного введения ГК [25-28]. В представленных литературных источниках указано, что интраартикулярно введенная ГК снижает апоптоз хондроцитов, одновременно увеличивая их пролиферацию [25, 29, 30]. Хондропротекторный эффект ГК описан как результат связывания последней с рецепторами кластера дифференцировки CD44 и заключается не только в активации миграции, пролиферации и дифференцировке клеток, но и в ингибировании экспрессии интерлейкина (IL)-1 β , что приводит к снижению продукции матриксных металлопротеиназ (ММР)-1, 2, 3, 9,

13 и ADAMTS [25, 31,32], что в свою очередь препятствует активности катаболических ферментов в суставном хряще [25, 33]. Производство активных форм кислорода, таких как оксид азота (NO), приводит к дегенерации хряща за счет увеличения апоптоза хондроцитов [25, 34]. Интраартикулярное введение ГК продемонстрировало снижение окислительного стресса, вызванного IL-1 β , за счет ингибирования выработки NO в синовиальной оболочке [25, 35]. Дополнительные эффекты связывания ГК с CD44, приводящие к хондропротекторным эффектам, упомянутые в современной литературе, включают снижение синтеза простагландина E2 (PGE2) [25, 36] и увеличение сверхэкспрессии белка теплового шока 70 (Hsp70) [25, 37]. Эти эффекты аналогичным образом обеспечивают терапевтический эффект за счет уменьшения апоптоза хондроцитов [25, 38].

Во многих исследованиях сообщалось об усилении синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, замедляющих прогрессирование ОА, связанного с внутрисуставным введением ГК [25, 35, 36]. Агрекан – это основной протеогликан в суставном хряще, было доказано, что ГК, с одной стороны, подавляет деградацию агрекана, с другой – способствует развитию данного протеогликана. Отмечено, что биологический путь, по которому ГК изменяет уровни агрекана, заключается в эффектах связывания с CD44 и молекулами межклеточной адгезии (ICAM)-1 [25, 38]. Установлено также, что лечение ОА с применением ГК увеличивает выработку эндогенных гликозаминогликанов [25, 39].

В проанализированных исследованиях сообщалось о противовоспалительных эффектах после интраартикулярного введения [25, 30, 37, 39, 40]. Известно, что IL-1 β демонстрирует провоспалительные эффекты, а вышеупомянутое подавление экспрессии IL-1 β с помощью ГК обеспечивает противовоспалительный эффект. Подавление IL-1 β приводит к снижению регуляции MMP, как упоминалось ранее, что также способствует противовоспалительному эффекту ГК [25, 41]. Подавление таких провоспалительных медиаторов, как IL-8, IL-6, PGE2 и фактора некроза опухоли (TNF α), также обеспечивает противовоспалительный эффект лечения ГК [25, 42].

В десятках включенных исследований описаны механические эффекты ГК при лечении ОА коленного сустава [25, 43]. Показано, что, благодаря вязкой природе, ГК смазывает суставные поверхности, предотвращая дегенерацию за счет уменьшения трения [25, 44]. ГК дополнительно защищает капсулу сустава за счет эффекта амортизации, который обеспечивается поглощением давления и вибрации внутри сустава, что становится предрасполагающим фактором деградации хондроцитов [25, 43].

В ряде включенных исследований выявили влияние инъекций ГК на субхондральную кость при ОА [25, 31, 45, 46] путем подавления MMP-13 и IL-6 посредством связывания CD44, что потенциально предотвращает аномальный мета-

болизм костной ткани [25, 47]. ГК эффективно изменяет плотность и толщину субхондральной кости посредством изменений трабекулярной структуры, что приводит к большей податливости субхондральной кости и снижает нагрузку на хрящ во время ходьбы [25, 45].

В некоторых работах описывался анальгетический эффект ГК, опосредованный воздействием на механочувствительные ионные каналы, активируемые растяжением, где активность каналов значительно снижалась при связывании с ГК [25, 48].

Таким образом, на примере применения ГК при ОА коленного сустава представлены доказательства многочисленных механизмов эффективного воздействия и лечебного эффекта от инъекций ГК.

На сегодняшний день существует большое количество преимущественно зарубежных публикаций, посвященных вопросу изучения механизмов воздействия ГК на организм, на определенные процессы, происходящие в нем. На территории Республики Беларусь также активно проводится научная деятельность, выполняются научно-исследовательские работы, направленные в первую очередь на разработку способов потенцирования лечебных эффектов ГК. На сегодняшний день в Республике Беларусь сотрудниками научно-практического центра «ГиалСин Технолоджи» разработана и применяется технология фотоиндукционного структурирования биополимеров в растворе ГК, что позволяет доставлять в ткани молекулы ГК в «активном» состоянии для быстрого взаимодействия с рецепторами клеточной мембраны, что гораздо быстрее запускает процессы регенерации и восстановления гомеостаза. Проведенные доклинические исследования фотоиндуцированного раствора гиалуроната с использованием моделей лоскутных ран, трофических язв, перитонеального спаечного процесса и клеточных культур показали выраженные репаративно-регенераторные и противовоспалительные эффекты, полное восстановление слоев и тканевых структур в зоне повреждения, быстрое заживление (репарацию) без излишнего фиброобразования или возникновения рубцов и спаек (антиадгезивное действие). Изучению механизмов действия препаратов на основе гиалуроновой кислоты посвящен ряд научных трудов наших соотечественников. Так, в марте 2023 г. успешно прошла защита докторской диссертации Г. Р. Семак «Клиническое и экспериментальное обоснование патогенетиче-

ских методов лечения хронических дистрофических заболеваний роговицы», где была доказана и обоснована клиническая эффективность субконъюнктивального введения ГК на этапах до и после кератопластики, а также применение ГК субконъюнктивально в качестве предоперационной подготовки и в постоперационном периоде при других хирургических вмешательствах на глазном яблоке, для профилактики болезней сухого глаза, при лечении блефаритов. Активно проводятся исследования по применению ГК в гинекологии для биоревитализации вульвы и влагалища (Пацев С. В.), в урологии при циститах разного генеза, в хирургии при трофических язвах, для предотвращения спаечного процесса (Климук С. А.), в травматологии и ортопедии как при дегенеративно-дистрофической патологии, так и с целью активации хондро- и остеогенеза, а также при патологии сухожилий травматического генеза (Гитова А. Д.), в стоматологии при осложненной челюстной патологии, в неврологии как препарат для паравертебрального введения, а также в нейрохирургии и пластической хирургии при лечении патологии спинно-мозговых оболочек и для устранения дефектов. Представленная информация указывает на достойный уровень ученых нашей страны [49].

Выводы

С одной стороны, ГК, связываясь с рецепторами клеточной поверхности, принимает активное участие в разных клеточных взаимодействиях (адгезия, миграция, пролиферация, дифференцировка клеток и др.) и опосредует ряд эффектов (противовоспалительный, бактериостатический, анальгезирующий), с другой стороны, ГК определяет физиологические свойства и функции тканей (смазка, баланс гидратации, матричная структура и др.). Таким образом, действие ГК на организм многогранно, что позволяет использовать препараты на основе ГК в разных сферах. Хочется также отметить работу наших белорусских ученых, которые на мировом уровне активно занимаются исследованием и поиском новых методов лечения с применением ГК, а также разработкой способов потенцирования лечебных эффектов препаратов ГК.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотрудникам научно-практического центра компании «ГиалСин Технолоджи» за предоставленную информацию о проводимой научно-исследовательской работе относительно ГК на территории Республики Беларусь.

Литература

1. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical / transdermal delivery : A review / J. Zhu [et al.] // Int. J. Pharm. – 2020. – Vol. 578. – Art. 119127. – doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119127.
2. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory / R. C. Gupta [et al.] // Front. Vet. Sci. – 2019. – Vol. 6. – Art. 192. – doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
3. Chen, W. Y. Functions of hyaluronan in wound repair /

- W. Y. Chen, G. Abatangelo // Wound Repair Regen. – 1999. – Vol. 7, № 2. – P. 79-89. – doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.
4. Fraser, J. R. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover / J. R. Fraser, T. C. Laurent, U. B. Laurent // J. Intern. Med. – 1997. – Vol. 242, № 1. – P. 27-33. – doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.
5. Stern, R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway / R. Stern // Eur. J. Cell Biol. – 2004. – Vol. 83, № 7. – P. 317-325. – doi: 10.1078/0171-9335-00392.

6. McCourt P. A. How does the hyaluronan scrap-yard operate? / P. A. McCourt // *Matrix Biol.* – 1999. – Vol. 18, № 5. – P. 427-432. – doi: 10.1016/s0945-053x(99)00045-1.
7. Juhlin, L. Hyaluronan in skin / L. Juhlin // *J. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 242, № 1. – P. 61-66. – doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00175.
8. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives / L. Liu [et al.] // *Microb. Cell Fact.* – 2011. – Vol. 10. – Art. 99. – doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
9. Conrozier, T. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis / T. Conrozier, X. Chevalier // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9, № 10. – P. 1797-1804. – doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
10. Strom, A. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels / A. Strom, A. Larsson, O. Okay // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2015. – Vol. 132, № 29. – doi: 10.1002/app.42194.
11. Csoka, A. B. Hypotheses on the evaluation of hyaluronan; A highly ionic acid / A. B. Csoka, R. Stern // *Glycobiology.* – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 398-411. – doi: 10.1093/glycob/cws218.
12. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis / R. C. Savani [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 39. – P. 36770-36778. – doi: 10.1074/jbc.M102273200.
13. Liang, J. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases / J. Liang, D. Jiang, P. W. Noble // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. – Vol. 97. – P. 186-203. – doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017.
14. Hyaluronic Acid in the Third Millennium / A. Fallacara [et al.] // *Polymers.* – 2018. – Vol. 10, № 7. – Art. 701. – doi: <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
15. Isacke, C. The hyaluronan receptor, CD44 / C. M. Isacke, H. Yarwood // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 34, № 7. – P. 718-721. – doi: 10.1016/s1357-2725(01)00166-2.
16. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions / F. Xing [et al.] // *Nanotechnol. Rev.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1059-1079. – doi: 10.1515/ntrev-2020-0084.
17. Dovedytis, M. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review / M. Dovedytis, Z. J. Liu, S. Bartlett // *Eng. Regen.* – 2020. – Vol. 1. – P. 102-113. – doi: 10.1016/j.engreg.2020.10.001.
18. High levels of the adhesion molecule CD44 on leukemic cells generate acute myeloid leukemia relapse after withdrawal of the initial transforming event / R. Quere [et al.] // *Leukemia.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 515-526. – doi: 10.1038/leu.2010.281.
19. Hyaluronic acid, CD44 and RHAMM regulate myoblast behavior during embryogenesis / Y. Leng [et al.] // *Matrix Biol.* – 2019. – Vol. 78-79. – P. 236-254. – doi: 10.1016/j.matbio.2018.08.008.
20. Hyaluronan-CD44/RHAMM interaction-dependent cell proliferation and survival in lung cancer cells / J. M. Song [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 2019. – Vol. 58, № 3. – P. 321-333. – doi: 10.1002/mc.22930.
21. Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of skin epithelium by induction of β -Defensin 2 via TLR2 and TLR4 / S. Gariboldi [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 3. – P. 2103-2110. – doi: 10.4049/jimmunol.181.3.2103.
22. Leppilahti, M. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis / M. Leppilahti, P. Hellström, T. L. J. Tammela // *Urology.* – 2002. – Vol. 60, № 1. – P. 46-51. – doi: 10.1016/S0090-4295(02)01613-8.
23. Antiadhesive and antibiofilm activity of hyaluronic acid against bacteria responsible for respiratory tract infections / L. Drago [et al.] // *APMIS.* – 2014. – Vol. 122, № 10. – P. 1013-1019. – doi: 10.1111/apm.12254.
24. Hyaluronic Acid / K. Walker [et al.] // *StatPearls* [Electronic resource]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>. – Date of access: 24.05.2024.
25. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review / R. D. Altman [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2015. – Vol. 16. – Art. 321. – doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
26. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model / S. Elmorsy [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – Vol. 22, № 1. – P. 121-127. – doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005.
27. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment / L. Diaz-Gallego [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2005. – Vol. 23, № 6. – P. 1370-1376. – doi: 10.1016/j.orthres.2005.05.003.1100230619.
28. Intra-articular injection of hyaluronan diminishes loss of chondrocytes in a rat immobilized-knee model / A. Ando [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 215, № 4. – P. 321-331. – doi: 10.1620/tjem.215.321.
29. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes / P. Brun [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 208-216. – doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7.
30. In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500-730 kDa hyaluronan amide derivative / P. Brun [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. Part B, Appl. Biomater.* – 2012. – Vol. 100, № 8. – P. 2073-2081. – doi: 10.1002/jbm.b.32771.
31. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage / S. M. Julovi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, № 2. – P. 516-525. – doi: 10.1002/art.20004.
32. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of beta1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes / E. Karna [et al.] // *Mol. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 308, № 1-2. – P. 57-64. – doi: 10.1007/s11010-007-9612-5.
33. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue / D. D. Waddell [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2007. – Vol. 465. – P. 241-248. – doi: 10.1097/BLO.0b013e31815873f9.
34. Effects of hyaluronan on nitric oxide levels and superoxide dismutase activities in synovial fluid in knee osteoarthritis / A. Kalaci [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 26, № 8. – P. 1306-1311. – doi: 10.1007/s10067-006-0504-y.
35. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes *in vitro* / H. Peng [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2010. – Vol. 59, № 7. – P. 519-530. – doi: 10.1007/s00011-010-0156-x.
36. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: the importance of molecular weight / E. Maneiro [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 307-312.

37. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee / L. Galois [et al.] // *Biomed. Mater. Eng.* – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 235-242. – doi: 10.3233/BME-2012-0713.
 38. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes / T. Yatabe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 6. – P. 1051-1058. – doi: 10.1136/ard.2007.086884.
 39. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis / D. D. Greenberg [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. – Vol. 14, № 8. – P. 814-822. – doi: 10.1016/j.joca.2006.02.006.
 40. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts / D. Lajeunesse [et al.] // *Bone.* – 2003. – Vol. 33, № 4. – P. 703-710. doi: 10.1016/S8756-3282(03)00206-0.
 41. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells / A. Sasaki [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 204, № 2. – P. 99-107. – doi: 10.1620/tjem.204.99.
 42. Hyaluronan regulates PPAR γ and inflammatory responses in IL-1 β -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis / C.-C. Chang [et al.] // *Carbohydr. Polym.* – 2012. – Vol. 90, № 2. – P. 1168-1175. – doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.071.
 43. Injectable hyaluronic-acid-doxycycline hydrogel therapy in experimental rabbit osteoarthritis / H.-T. Lu [et al.] // *BMC Vet. Res.* – 2013. – Vol. 9. – Art. 68. – doi: 10.1186/1746-6148-9-68.
 44. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model / R. W. Forsey [et al.] // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 27, № 26. – P. 4581-4590. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.018.
 45. Ding, M. Effects of hyaluronan on three-dimensional microarchitecture of subchondral bone tissues in guinea pig primary osteoarthrosis / M. Ding, C. Christian Danielsen, I. Hvid // *Bone.* – 2005. – Vol. 36, № 3. – P. 489-501. – doi: 10.1016/j.bone.2004.12.010.
 46. Different changes in the biomarker CTX-II following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with knee osteoarthritis: a multi-center randomized controlled study / M. Ishijima [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2013. – Vol. 21, suppl. – P. S292. – doi: 10.1016/j.joca.2013.02.612.
 47. 164 Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and Il-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone / N. Hiraoka [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2009. – Vol. 17, № 1. – P. S97. – doi: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
 48. Dougados, M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect / M. Dougados // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 30, iss. 2 (suppl. 1). – P. 19-25. – doi: 10.1053/sarh.2000.0246.
 49. ГИАЛЦИН [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gial.by>. – Дата доступа: 24.05.2024.
- References**
1. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho CT, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery : A review. *Int J Pharm.* 2020;578:119127. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119127.
 2. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
 3. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999;7(2):79-89. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.
 4. Fraser JR, Laurent JR, Laurent TC. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997;242(1):27-33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.
 5. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol.* 2004;83(7):317-325. doi: 10.1078/0171-9335-00392.
 6. McCourt PA. How does the hyaluronan scrap-yard operate? *Matrix Biol.* 1999;18(5):427-432. doi: 10.1016/S0945-053X(99)00045-1.
 7. Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med.* 1997;242(1):61-66. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00175.
 8. Liu L, Liu Y, Li J, Du G, Chen J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. *Microb. Cell Fact.* 2011;10:99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
 9. Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(10):1797-1804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
 10. Strom A, Larsson A, Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *J Appl Polym Sci.* 2015;132(29). doi: 10.1002/app.42194.
 11. Csoka AB, Stern R. Hypotheses on the evaluation of hyaluronan: A highly ionic acid. *Glycobiology.* 2013;23(4):398-411. doi: 10.1093/glycob/cws218.
 12. Savani RC, Cao G, Zamabn A, Pooler PM, Zhou Z, DeLisser HM. Differential involvement of the hyaluronan(HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem.* 2001;276(39):36770-36778. doi: 10.1074/jbc.M102273200.
 13. Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:186-203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017.
 14. Fallacara A, Baldind E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers.* 2018;10(7):701. doi: <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
 15. Isacke CM, Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34(7):718-721. doi: 10.1016/S1357-2725(01)00166-2.
 16. Xing F, Zhou C, Hui D, Du C, Wu L, Wang L, Wang W, Pu X, Gu L, Liu L, Xiang Z, Zhang X. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions *Nanotechnol Rev.* 2020;9(1):1059-1079. doi: 10.1515/ntrev-2020-0084.
 17. Dovedytis M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. *Eng Regen.* 2020;1:102-113. doi: 10.1016/j.engreg.2020.10.001.
 18. Quéré R, Andradottir S, Brun ACM, Zubarev RA, Karlsson G, Olsson K, Magnusson M, Cammenga J, Karlsson S. High levels of the adhesion molecule CD44 on leukemic cells generate acute myeloid leukemia relapse after withdrawal of the initial transforming event. *Leukemia.* 2011;25(3):515-526. doi: 10.1038/leu.2010.281.
 19. Leng Y, Abdullah A, Wendt MK, Calve S. Hyaluronic acid, CD44 and RHAMM regulate myoblast behavior during embryogenesis. *Matrix Biology.* 2019;78-79:236-254. doi: 10.1016/j.matbio.2018.08.008.
 20. Song JM, Im J, Nho RS, Han YH, Upadhyaya P, Kassie F. Hyaluronan-CD₄₄/RHAMM interaction-dependent

- cell proliferation and survival in lung cancer cells. *Mol Carcinog.* 2019;58(3):321-333. doi: 10.1002/mc.22930.
21. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Selleri S, Sommariva M, Sfondrini L, Cavicchini S, Balsari A, Rumio C. Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of skin epithelium by induction of β -Defensin 2 via TLR2 and TLR4. *J Immunol.* 2008;181(3):2103-2110. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.2103.
 22. Leppilahti M, Hellström P, Tammela TLJ. Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2002;60(1):46-51. doi: 10.1016/S0090-4295(02)01613-8.
 23. Drago L, Cappelletti L, De Vecchi E, Pignataro L, Torretta S, Mattina R. Antiadhesive and antibiofilm activity of hyaluronic acid against bacteria responsible for respiratory tract infections. *APMIS.* 2014;122(10):1013-1019. doi: 10.1111/apm.12254.
 24. Walker K, Basehore BM, Goyal A, Zito PM. Hyaluronic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482440/>
 25. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
 26. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, Todoh M, Tadano S, Iwasaki N. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(1):121-127. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005.
 27. Diaz-Gallego L, Prieto JG, Coronel P, Gamazo LE, Gimeno M, Alvarez AI. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment. *J Orthop Res.* 2005;23(6):1370-1376. doi: 10.1016/j.orthres.2005.05.003.1100230619.
 28. Ando A, Hagiwara Y, Chimoto E, Hatori K, Onoda Y, Itoi E. Intra-articular injection of hyaluronan diminishes loss of chondrocytes in a rat immobilized-knee model. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215(4):321-331. doi: 10.1620/tjem.215.321.
 29. Brun P, Panfilo S, Daga Gordini D, Cortivo R, Abatangelo G. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(3):208-216. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7.
 30. Brun P, Zavan B, Vindigni V, Schiavinato A, Pozzuoli A, Iacobellis C. In vitro response of osteoarthritic chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes to a 500-730 kDa hyaluronan amide derivative. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012;100(8):2073-2081. doi: 10.1002/jbm.b.32771.
 31. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T. Inhibition of interleukin-1 β -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):516-525. doi: 10.1002/art.20004.
 32. Karna E, Milyk W, Surazynski A, Palka JA. Protective effect of hyaluronic acid on interleukin-1-induced deregulation of β 1-integrin and insulin-like growth factor-I receptor signaling and collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Mol Cell Biochem.* 2008;308(1-2):57-64. doi: 10.1007/s11010-007-9612-5.
 33. Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1 β -induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;465:241-248. doi: 10.1097/BLO.0b013e31815873f9.
 34. Kalaci A, Yilmaz HR, Aslan B, Söğüt S, Yanat AN, Uz E. Effects of hyaluronan on nitric oxide levels and superoxide dismutase activities in synovial fluid in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1306-1311. doi: 10.1007/s10067-006-0504-y.
 35. Peng H, Zhou JL, Liu SQ, Hu QJ, Ming JH, Qiu B. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro. *Inflamm Res.* 2010;59(7):519-530. doi: 10.1007/s00011-010-0156-x.
 36. Maneiro E, de Andres MC, Fernandez-Sueiro JL, Galdo F, Blanco FJ. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: the importance of molecular weight. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(3):307-312.
 37. Galois L, Etienne S, Henrionnet C, Scala-Bertola J, Grossin L, Mainard D, Gillet P, Pinzano A. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee. *Biomed Mater Eng.* 2012;22(4):235-242. doi: 10.3233/BME-2012-0713.
 38. Yatabe T, Mochizuki S, Takizawa M, Chijiwa M, Okada A, Kimura T, Fujita Y, Matsumoto H, Toyama Y, Okada Y. Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):1051-1058. doi: 10.1136/ard.2007.086884.
 39. Greenberg DD, Stoker A, Kane S, Cockrell M, Cook JL. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(8):814-822. doi: 10.1016/j.joca.2006.02.006.
 40. Lajeunesse D, Delalandre A, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone.* 2003;33(4):703-710. doi: 10.1016/S8756-3282(03)00206-0.
 41. Sasaki A, Sasaki K, Konttinen YT, Santavirta S, Takahara M, Takei H, Ogino T, Takagi M. Hyaluronate inhibits the interleukin-1 β -induced expression of matrix metalloproteinase(MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004;204(2):99-107. doi: 10.1620/tjem.204.99.
 42. Chang CC, Hsieh MS, Liao ST, Chen YH, Cheng CW, Huang PT, Lin YF, Chen CH. Hyaluronan regulates PPAR γ and inflammatory responses in IL-1 β -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2012;90(2):1168-1175. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.071.
 43. Lu HT, Sheu MT, Lin YF, Lan J, Chin YP, Hsieh MS, Cheng CW, Chen CH. Injectable hyaluronic-acid-doxycycline hydrogel therapy in experimental rabbit osteoarthritis. *BMC Vet Res.* 2013;9:68. doi: 10.1186/1746-6148-9-68.
 44. Forsey RW, Fisher J, Thompson J, Stone MH, Bell C, Ingham E. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials.* 2006;27(26):4581-4590. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.018.
 45. Ding M, Christian Danielsen C, Hvid I. Effects of hyaluronan on three-dimensional microarchitecture of subchondral bone tissues in guinea pig primary osteoarthrosis. *Bone.* 2005;36(3):489-501. doi: 10.1016/j.bone.2004.12.010.
 46. Ishijima M, Nakamura T, Shimizu K, Hayashi K, Kikuchi H, Soen S, Omori G, Yamashita T, Uchio Y, Chiba J,

- Ideno Y, Kurosawa H, Kaneko K. Different changes in the biomarker CTX-II following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with knee osteoarthritis: a multi-center randomized controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(Suppl):S292. doi: 10.1016/j.joca.2013.02.612.
47. Hiraoka N, Takahashi Y, Arai K, Honjo S, Nakawaga S, Tsuchida S, Sakao K, Kubo T. 164 Hyaluronan and intermittent hydrostatic pressure synergistically suppressed MMP-13 and Il-6 expressions in osteoblasts from OA subchondral bone. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(1):S97. doi: 10.1016/S1063-4584(09)60186-2.
48. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(2 Suppl 1):19-25. doi: 10.1053/sarh.2000.0246.
49. GIALSIN [Internet]. Available from: <https://gial.by> (Russian).

THE MECHANISMS OF ACTION AND THE SCOPE OF APPLICATION OF HYALURONIC ACID

O. A. Kvyatkovskaya¹, A. V. Ludchik², N. S. Serdyuchenko³, V. S. Anosov⁴, A. Yu. Kovalenko⁵

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²GialSin Technologies Ltd., Minsk, Belarus

³National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

⁴Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus

⁵Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Given the fact that today the use of hyaluronic acid is limited only to intra-articular injections or cosmetic products, the purpose of this article was to analyze modern literature concerning the mechanism of action of hyaluronic acid on the body at various levels (molecular, cellular and tissue) in order to increase awareness and demonstrate the possibilities of using hyaluronic acid in medical research and practical medicine.

Keywords: hyaluronic acid, hyaluronan, cellular receptor, mechanism of action.

For citation: Kvyatkovskaya OA, Ludchik AV, Serdyuchenko NS, Anosov VS, Kovalenko AYU. The mechanisms of action and the breadth of application of hyaluronic acid. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(3):203-210. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-3-203-210>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Квятковская Ольга Анатольевна / Kvyatkovskaya Olga, e-mail: olgasergey89@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8973-6879

Людчик Андрей Владимирович / Ludchik Andrey

Сердюченко Николай Сергеевич / Serdyuchenko Nikolay

Аносов Виктор Сергеевич / Anosov Viktor, ORCID: 0000-0002-7835-3231

Коваленко Александр Юрьевич / Kovalenko Alexander

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.12.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.05.2024