

<https://doi.org/10.25208/vdv1193>

Значение генетических факторов метаболизма эндогенной гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи

© Шнайдер Н.А.^{1,2}, Дюжакова А.В.³, Вайман Е.Э.^{1*}, Никитина Е.И.⁴, Борзых О.Б.², Насырова Р.Ф.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ Красноярская межрайонная больница № 2
660119, Россия, г. Красноярск, ул. 40 Лет Победы, д. 2, стр. 3

⁴ Клиника на Комарова
690091, Россия, г. Владивосток, ул. Прапорщика Комарова, д. 7

Введение. Гиалуроновая кислота (гиалуронан, ГК) является самым популярным средством для внутрикожных инъекций с целью косметологической коррекции.

Цель. Анализ результатов исследований, отражающих геномику синтеза, деградации и рецепции ГК.

Материалы и методы. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах данных E-Library, PubMed, Springer, Clinicalkeys, Google Scholar, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов (гиалуроновая кислота, гиалуронан, синтез, деградация, рецепция, рецептор, генетика), за последнее десятилетие. Кроме того, в обзор включались более ранние публикации, имеющие исторический интерес.

Результаты. В обзоре рассмотрены: роль ГК в норме и при старении человека; гены, участвующие в синтезе (*HAS1*, *HAS2*, *HAS3*), деградации (*HYAL1*, *HYAL2*, *HYAL3*) и рецепции ГК (*CD44*, *HARE*, *RHAMM*), а также экспрессия кодируемых ими белков и ферментов в коже.

Заключение. Расширение наших знаний о фармакогеномике эндогенной ГК и увеличение на фармацевтическом рынке арсенала препаратов экзогенной ГК, применяемых в антивозрастной терапии и врачебной косметологии, с позиции персонализированной медицины требует учета индивидуальных, в том числе генетически детерминированных, особенностей организма каждого конкретного пациента для обеспечения оптимального баланса эффективности/безопасности экзогенной ГК.

Ключевые слова: гиалуронан, гиалуроновая кислота, кожа, синтез, рецепция, деградация, фармакогеномика, персонализированная медицина, антивозрастная терапия, косметическая дерматология.

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Шнайдер Н.А., Дюжакова А.В., Вайман Е.Э., Никитина Е.И., Борзых О.Б., Насырова Р.Ф. Значение генетических факторов метаболизма эндогенной гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(3):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1193>

The role of genetic factors of endogenous hyaluronic acid metabolism in maintaining skin homeostasis

© Natalia A. Shnayder^{1,2}, Anna V. Dyuzhakova³, Elena E. Vaiman^{1*}, Evgenia I. Nikitina⁴, Olga B. Borzykh², Regina F. Nasyrova¹

¹ St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute
Bekhterev str. 3, 192019, Saint Petersburg, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University
Partizan Zheleznyak str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

³ Krasnoyarsk Interdistrict Hospital № 2
40 Let Pobedy str., 2, bldg 3, 660119, Krasnoyarsk, Russia

⁴ Clinic on Komarova
Ensign Komarov str., 7, 690091, Vladivostok, Russia

Introduction. Hyaluronic acid (hyaluronan, HA) becomes nowadays the most popular means for intradermal injections to improve the skin condition during cosmetic corrections.

Objective. Analysis of the results of studies that reflect the genomics of the synthesis, degradation, and reception of endogeneous HA.

Materials and methods. We searched for full-text publications in Russian and English in the E-Library, PubMed, Springer, Clinical keys, Google Scholar databases, using keywords and combined word searches (hyaluronic acid, hyaluronan, synthesis, degradation, reception, receptor, genetics), over the past decade. In addition, the review included earlier publications of historical interest. Despite our comprehensive searches of these commonly used databases and search terms, it cannot be excluded that some publications may have been missed.

Results. The review devoted to the role of HA in normal and aging human; genes involved in the synthesis (*HAS1*, *HAS2*, *HAS3*), degradation (*HYAL1*, *HYAL2*, *HYAL3*) and reception of HA (*CD44*, *HARE*, *RHAMM*); as well as the expression of their encoded proteins and enzymes in the skin.

Conclusion. The expansion of our knowledge about the metabolism of endogenous HA and the increase in the pharmaceutical market of the arsenal of exogenous HA preparations used in anti-aging therapy and medical cosmetology, from the point of view of personalized medicine, requires taking into account the individual, including genetically determined, characteristics of the organism of each individual patient to ensure the optimal balance of effectiveness / safety of exogenous HA.

Keywords: hyaluronan, hyaluronic acid, skin, synthesis, reception, degradation, pharmacogenomics, personalized medicine, anti-aging therapy, cosmetic dermatology.

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that they have no conflict of interest to disclose.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Shnayder NA, Dyuzhakova AV, Vaiman EE, Nikitina EI, Borzykh OB, Nasyrova RF. The role of genetic factors of endogenous hyaluronic acid metabolism in maintaining skin homeostasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(3):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1193>

Введение

Эстетическая косметология — область медицины, направленная на улучшение внешнего вида лица, а также на профилактику и коррекцию возрастных изменений. Ключевая роль в эстетических процедурах принадлежит гиалуроновой кислоте (ГК, гиалуронан): она является «золотым» стандартом биоревитализации и anti-age (антивозрастной) мезотерапии, большинство препаратов для контурной пластики также произведены на основе ГК, кроме того, большое количество наружных средств для ухода за кожей (сыворотки, крема, маски и даже средства для очищения кожи) содержат ее в своем составе. В организме ГК (гликозаминогликан) представлена в разных органах, в коже входит в состав экстрацеллюлярного матрикса дермы, обеспечивая гидратацию, тургор и «наполненность» дермы [1]. При проведении различных эстетических процедур часто можно отметить некие индивидуальные различия у пациентов при ответе на инъекции: низкий или высокий ответ на внутрикожное введение ГК, что может быть обусловлено особенностями метаболизма ГК. Цель настоящей работы является обобщение современных сведений о метаболизме эндогенной ГК в коже.

Строение молекулы ГК изучено достаточно давно: это линейный гетерополисахарид, состоящий из двух сахаров — $\beta(1,3)$ -связанной D-глюкуроновой кислоты и $\beta(1,4)$ -связанной N-ацетил-D-глюкозамина [2], в зависимости от количества повтора сахаров может меняться молекулярная масса ГК (рис. 1). Образованный гетерополисахарид обладает высокой гидрофильностью — ГК способна удерживать большое количество молекул воды, обеспечивая свой вклад в формирование механических свойств дермы.

Обмен ГК в организме происходит достаточно быстро: сначала ГК расщепляется от крупных молекул (1000–10 000 кДа) до фрагментов промежуточного размера (10–100 кДа) во внеклеточной среде [3]. Затем большинство фрагментов ГК дренируются в лимфатические сосуды и катаболизируются в лимфатических узлах. Оставшиеся фрагменты ГК поступают в кровоток и окончательно разрушаются преимущественно в печени, почках и селезенке [3].

Примерно одна треть общего количества ГК в организме обновляется ежедневно, при этом кожа является самым крупным детерминантным органом для замещения ГК с метаболическим периодом полураспада 1–1,5

дня [3]. Таким образом, для этого оборота необходим точный контроль деградации и синтеза ГК, — считается, что он надежно уравнивает количество высокомолекулярной ГК в тканях.

Старение клеток, тканей, органов организма тесно связано с обменом ГК и других гликозаминогликанов [4]. Снижение концентрации ГК в процессе старения представляет клинический интерес. Во многих тканях организма снижается как количество, так и качество ГК, изменяется ее распределение между тканями. Старение кожи — это многофакторный процесс, состоящий из двух различных и независимых механизмов: внутреннего и внешнего старения. Молодая кожа сохраняет свой тургор, упругость и эластичность, в том числе благодаря высокому содержанию воды. Внешнее старение кожи, или фотостарение, в отличие от естественного старения кожи является результатом воздействия внешних факторов, в основном ультрафиолетового излучения. Гликозаминогликаны (ГАГ), и особенно ГК, являются основными компонентами внеклеточного матрикса кожи, участвующими в восстановлении тканей, но участие ГК во внешнем старении кожи остается неясным [4]. Ежедневное травмирование под воздействием факторов внешней среды помимо обычного процесса старения вызывает потерю влаги, а ключевой молекулой, участвующей в увлажнении кожи, является ГК, которая обладает уникальной способностью удерживать воду. Ферменты, которые синтезируют или катаболизируют ГК и рецепторы к ГК, ответственные за многие функции ГК, представляют собой мультигенные семейства с различными паттернами тканевой экспрессии. Понимание метаболизма ГК в различных слоях кожи и взаимодействия ГК с другими компонентами кожи облегчит способность рационально регулировать влажность кожи и замедлить процессы старения [5].

Синтез гиалуроновой кислоты

ГК синтезируется классом встроенных мембранных белков, называющихся гиалуронан-синтазами, на внутренней поверхности плазматической мембраны. Они удлиняют молекулу ГК, поочередно присоединяя к исходному полисахариду ГК и N-ацетилглюкозамин, при этом экструдируя («выдавливая») цепи полимера через пористые структуры клеточной мембраны в межклеточное пространство [6, 7]. В 1996 г. были идентифицированы три человеческих гена ги-

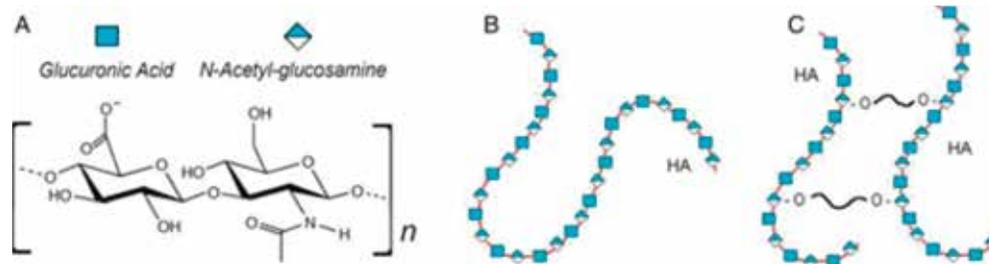


Рис. 1. Молекулярные структуры (А) дисахаридной субъединицы ГК, (В) нативной полисахаридной цепи ГК и (С) поперечно-сшитой ГК, используемой для тканевой имплантации [4]

Fig. 1. Molecular structures of HA disaccharide subunit (A), native HA polysaccharide chain (B) and cross-linked HA (C) used for tissue implantation [4]

алуронансинтазы (*HAS1*, *HAS2* и *HAS3*). Полученные аминокислотные последовательности показывают, что три изоформы имеют высокую степень гомологии (64,9–78,4%) и содержат предполагаемые каталитические сайты гликозилтрансферазы, семь предполагаемых областей, охватывающих мембрану, и UDP (уридиндифосфат)-связывающие мотивы [7]. Среди трех генов семейства *HAS* сообщалось, что *HAS1* и *HAS2* ответственны за выработку ГК в нормальных фибробластах кожи человека [8]. Обладая примерно одинаковой молекулярной массой около 63 кДа, они отличаются разной каталитической активностью и механизмами регуляции. Детальный молекулярный механизм инициации синтеза молекулы ГК выяснен совсем недавно [9]. В результате клеткой синтезируются фракции молекул ГК разного размера — от нескольких сотен килодальтон до нескольких миллионов дальтон. Каждой молекулярной фракции предназначена своя функциональная роль.

Ген *HAS1*, кодирующий гиалуронансинтазу 1, локализован на хромосоме 19q13.41, содержит 5 экзонов [10]. *HAS1* является членом недавно идентифицированного семейства генов позвоночных, кодирующих предполагаемые гиалуронансинтазы, и его аминокислотная последовательность демонстрирует значительную гомологию с продуктом гена *HAS* из *A Streptococcus pyogenes*, гликозаминогликансинтетазой (DG42) из *Xenopus laevis* и недавно описанной мышью гиалуронансинтазой. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскрипции. РНК-секвенирование, выполненное в образцах тканей 95 клинически здоровых людей, представ-

ляющих 27 различных тканей, с целью определения тканеспецифичности всех генов, кодирующих гиалуронансинтазу 1, продемонстрировали, что наиболее высокая экспрессия *HAS1* в аппендиксе (RPKM 1,7), яичнике (RPKM 1,2) и 14 других тканях (рис. 2). Средний уровень экспрессии *HAS1* в коже низкий и составляет $0,313 \pm 0,089$.

Ген *HAS2*, кодирующий гиалуронансинтазу 2, локализован на хромосоме 8q24.13, содержит 4 экзона [11]. *HAS2* является членом недавно идентифицированного семейства генов позвоночных, кодирующих предполагаемые гиалуронансинтазы, и его аминокислотная последовательность демонстрирует значительную гомологию с гликозаминогликансинтетазой (DG42) из *Xenopus laevis* и гиалуронансинтазой 1 человека и мыши. Наиболее высокая экспрессия *HAS2* — в аппендиксе (RPKM 7,0), желчном пузыре (RPKM 6,4), мочевом пузыре (RPKM 4,4) и других 18 тканях (рис. 3). Средний уровень экспрессии *HAS2* в коже выше, чем *HAS1*, и составляет $1,178 \pm 0,332$.

Ген *HAS3*, кодирующий гиалуронансинтазу 3, локализован на хромосоме 16q22.1, содержит 8 экзонов [12]. Этот ген является членом семейства генов NODC / HAS. По сравнению с белками, кодируемыми другими членами этого семейства генов, этот белок, по-видимому, в большей степени является регулятором синтеза ГК. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскрипции. Ген *HAS3* имеет наиболее высокую экспрессию в мочевом пузыре (RPKM 19,2), легких (RPKM 12,8) и 24 других тканях (рис. 4). Средняя экспрессия *HAS3* в коже (RPKM $4,67 \pm 0,81$) выше по сравнению с *HAS1* и *HAS2*.

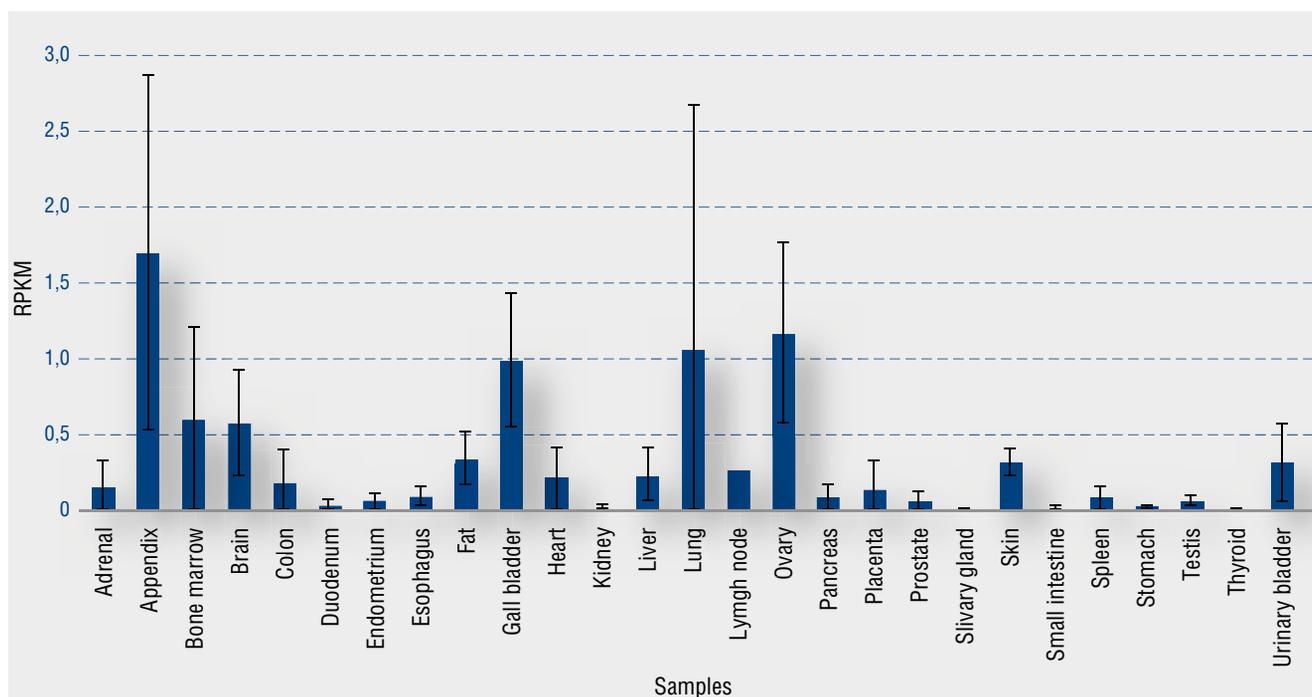
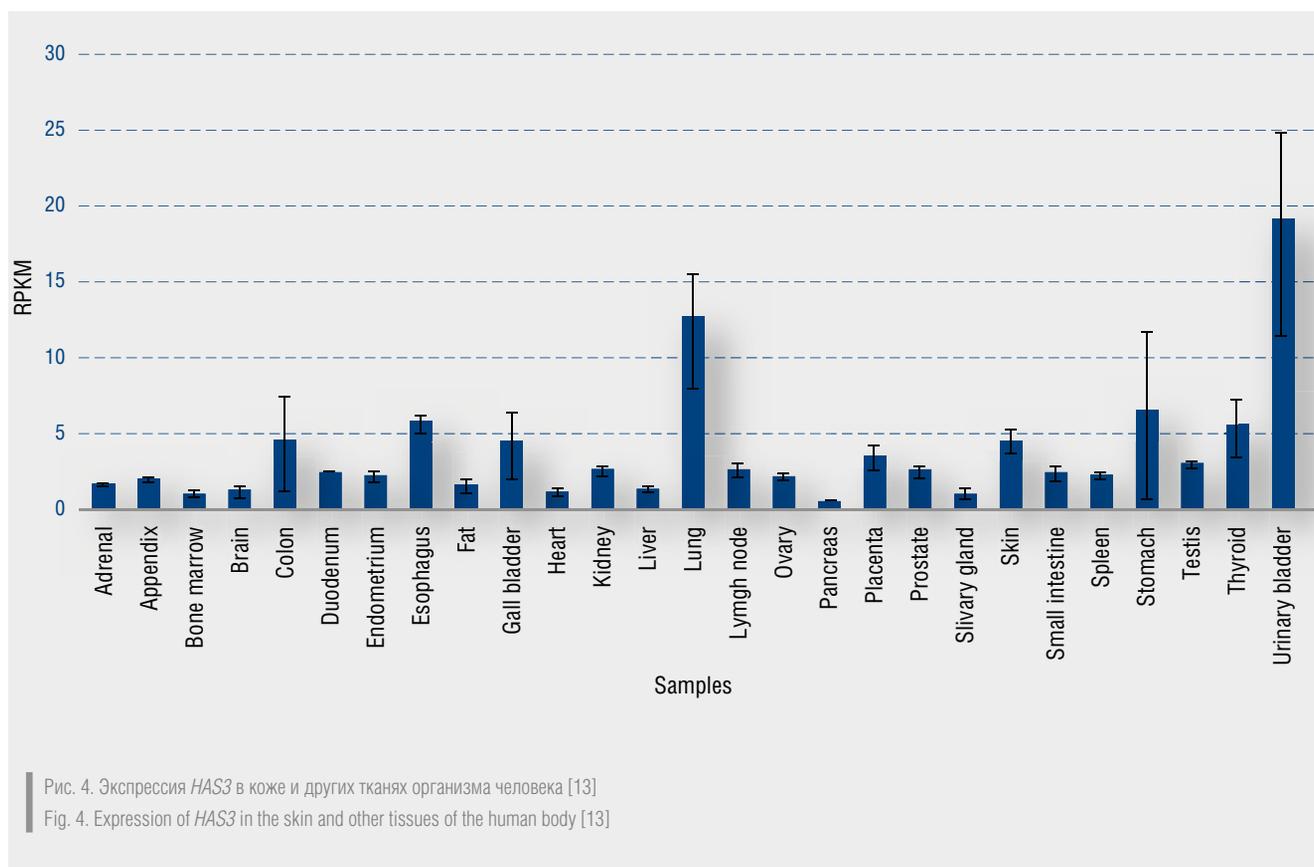
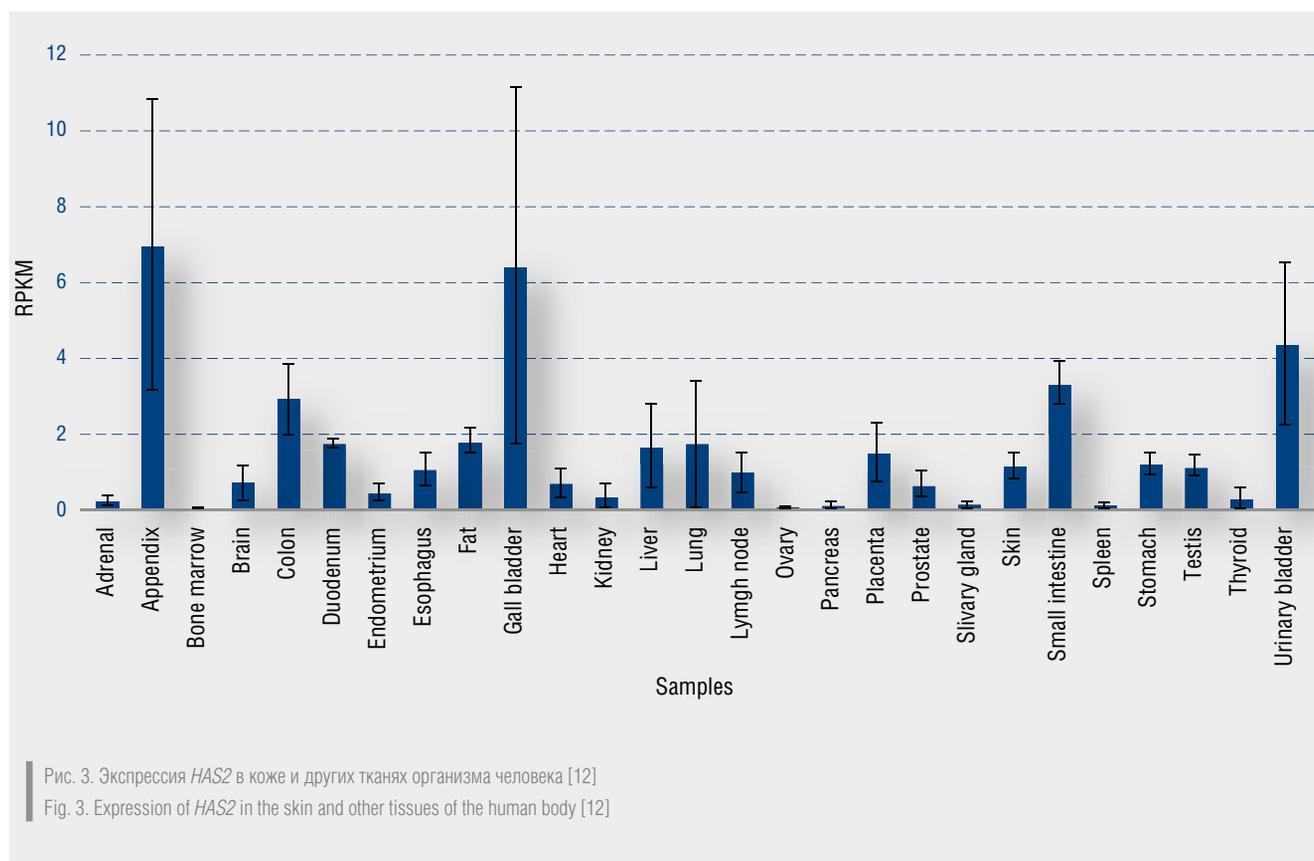


Рис. 2. Экспрессия *HAS1* в коже и других тканях организма человека [11]

Fig. 2. Expression of *HAS1* in the skin and other tissues of the human body [11]



Деградация гиалуроновой кислоты

Деградация ГК осуществляется семейством ферментов, называемых гиалуронидазами (HIAL). Три типа гиалуронидаз (HIAL1, HIAL2, HIAL3) человека расщепляют ГК на фрагменты различной молекулярной массы. Одна из современных моделей дегградации ГК заключается в том, что высокомолекулярная ГК захватывается на поверхности клеток *CD44* (рецептором для ГК) и сначала деполимеризуется HIAL2 на фрагменты промежуточного размера. Затем промежуточные фрагменты ГК расщепляются до олигосахаридов внутри клеток лизосомальным HIAL1 под действием β -N-ацетил-глюкурозаминидазы и β -глюкуронидазы [14]. Все эти ферменты расщепляют цепь ГК в местах β -D-(GlcNAc)GalNAc-(1→4)- β -DglcA-связей. Время полураспада усредненной по массе молекулы ГК составляет от 1–30 недель в суставах, до 1–2 дней в эпидермисе и дерме, и всего 2–5 мин в кровотоке. Продукты разложения ГК (олигосахариды и крайне низкомолекулярные гиалуронаты) проявляют проангиогенные свойства. Кроме того, фрагменты ГК, в отличие от исходного высокомолекулярного полисахарида, способны индуцировать воспалительный ответ в макрофагах и дендритных клетках [13, 14] при повреждениях тканей и отторжении трансплантированной кожи.

Гены, которые кодируют функционально активные гиалуронидазы, идентифицированы у множества организмов — от бактериофагов до человека [15]. У человека идентифицированы гены *HYAL1*, *HYAL2*, *HYAL3* и *HYAL4*.

Ген *HYAL1* локализован на хромосоме 3p21.31, содержит 6 экзонов [16]. Этот ген кодирует лизосомаль-

ную гиалуронидазу 1-го типа, которая внутриклеточно разрушает ГК. Этот фермент активен при кислом pH и является основной гиалуронидазой в плазме. Мутации в этом гене связаны с мукополисахаридозом типа IX или дефицитом гиалуронидазы. Ген является одним из нескольких родственных генов в области хромосомы 3p21.3, связанных с подавлением опухоли. Для гена *HYAL1* обнаружено несколько вариантов транскрипта, кодирующих разные изоформы. РНК-секвенирование, выполненное в образцах тканей 95 клинически здоровых людей, представляющих 27 различных тканей, с целью определения тканеспецифичности всех генов, кодирующих гиалуронидазу 1-го типа, продемонстрировало, что ген *HYAL1* преимущественно экспрессируется в печени (RPKM 19,6), селезенке (RPKM 16,7) и 10 других тканях (рис. 5). Экспрессия *HYAL1* в коже средняя (RPKM $3,19 \pm 1,105$).

Ген *HYAL2* локализован на хромосоме 3p21.31, содержит 6 экзонов [17]. Он кодирует слабую кислотно-активную гиалуронидазу 2-го типа. Кодируемый белок похож по структуре на другие более активные гиалуронидазы. Хотя ранее считалось, что это лизосомальная гиалуронидаза, активная при pH ниже 4, кодируемый белок, вероятно, является GPI-заякоренным белком клеточной поверхности. Ген является одним из нескольких родственных генов в области хромосомы 3p21.3, связанных с подавлением опухоли. *HYAL2* кодирует два альтернативно сплайсированных варианта транскрипта, которые отличаются только нетранслируемой 5' концевой областью гена (5' UTR). Ген *HYAL2* преимущественно экспрессируется в селезенке (RPKM 78,9), легких (RPKM 35,1) и 20 других тканях (рис. 6). Средняя

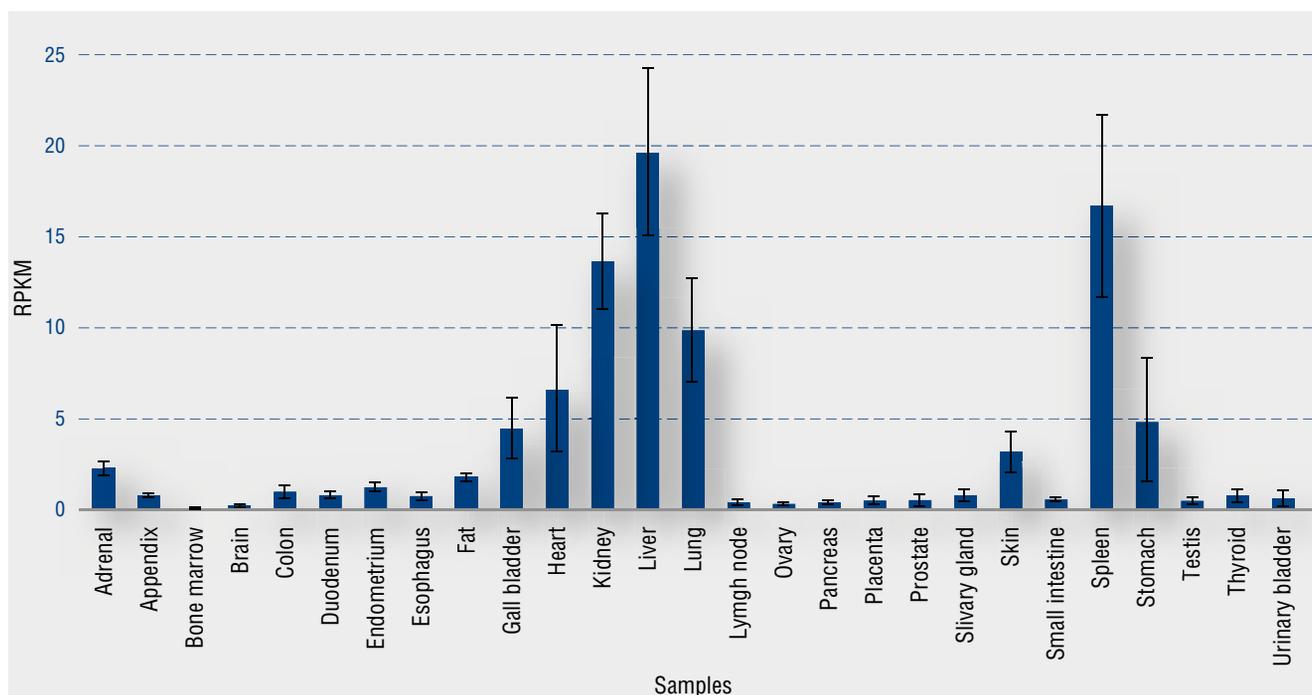


Рис. 5. Экспрессия *HYAL1* в коже и других тканях организма человека [17]

Fig. 5. Expression of *HYAL1* in the skin and other tissues of the human body [17]

экспрессия *HYAL2* в коже (RPKM $4,538 \pm 1,119$) несколько выше по сравнению с экспрессией *HYAL1*.

Ген *HYAL3* локализован на хромосоме 3p21.31, содержит 5 экзонов [18], кодирующий фермент гиалуронидазу 3-го типа, которая участвует в деградации ГК, а также может играть важную роль в функции сперматозоидов. Этот ген является одним из нескольких родственных генов в области хромосомы 3p21.3, связанных с подавлением опухоли, и экспрессия конкретных вариантов транскриптов может указывать на статус опухоли. Альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, кодирующие несколько изоформ фермента, описаны для этого гена, и некоторые изоформы приводят к потере активности гиалуронидазы 3-го типа. Этот ген перекрывается и находится на той же цепи, что и N-ацетилтрансфераза 6 (связанная с GCN5), и некоторые транскрипты каждого гена разделяют часть первого экзона. Ген *HYAL3* преимущественно экспрессируется в костном мозге (RPKM 11,6), семенниках (RPKM 6, 6) и 20 других тканях (рис. 7). Средняя экспрессия *HYAL3* в коже (RPKM $0,513 \pm 0,289$) в 6,2 и 8,8 раз ниже по сравнению с экспрессией *HYAL1* и *HYAL2*, соответственно.

Ген *HYAL4*, кодирующий фермент гиалуронидазу 4-го типа, локализован на хромосоме 7q31.32, содержит 10 экзонов [19]. Этот ген кодирует белок, сходный по структуре с гиалуронидазой, но лишенный гиалуронидазной активности. Гиалуронидаза 4-го типа действует как хондроитин-сульфат-специфическая эндо-бета-N-ацетилгалактозаминидаза, то есть она проявляет гидролитическую активность в отношении цепей хондроитинсульфата и разлагает их на олигосахариды.

Протеогликаны образуются за счет ковалентного связывания цепей хондроитинсульфата с белком. Протеогликаны являются повсеместными компонентами внеклеточного матрикса соединительных тканей, а также обнаруживаются на поверхности многих типов клеток, где они участвуют во множестве клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, миграция, распознавание клеток, отложение внеклеточного матрикса и морфогенез тканей. Экспрессия этого гена наиболее высока в плаценте (RPKM 0,99) и семенниках (RPKM 0,58) (рис. 8). В коже средняя экспрессия *HYAL4* низкая (RPKM $0,045 \pm 0,019$).

Хотя обнаружено, что нормальные фибробласты кожи человека обладают способностью деградировать экзогенно добавленную высокомолекулярную ГК (>1000 кДа) до фрагментов промежуточного размера (от 10 до 100 кДа), *HYAL2* и *HYAL1* вряд ли были вовлечены в деградацию экзогенной ГК по следующим причинам [20]. Во-первых, в проведенных фундаментальных исследованиях фибробласты кожи экспрессировали *HYAL2*, но не *HYAL1*. Во-вторых, нокадаун (снижение экспрессии при помощи изменения соответствующей последовательности нуклеотидов, либо при помощи короткого олигонуклеотида, комплементарного соответствующей молекуле мРНК) гена *HYAL2* с помощью малых интерферирующих РНК не оказывал никакого влияния на деполимеризацию экзогенной ГК. Поскольку эти данные предполагали наличие нового механизма деградации ГК, независимого от *HYAL2* или *HYAL1*, в фибробластах кожи, проведено всестороннее исследование генов-кандидатов, уровни экспрессии которых были параллельны актив-

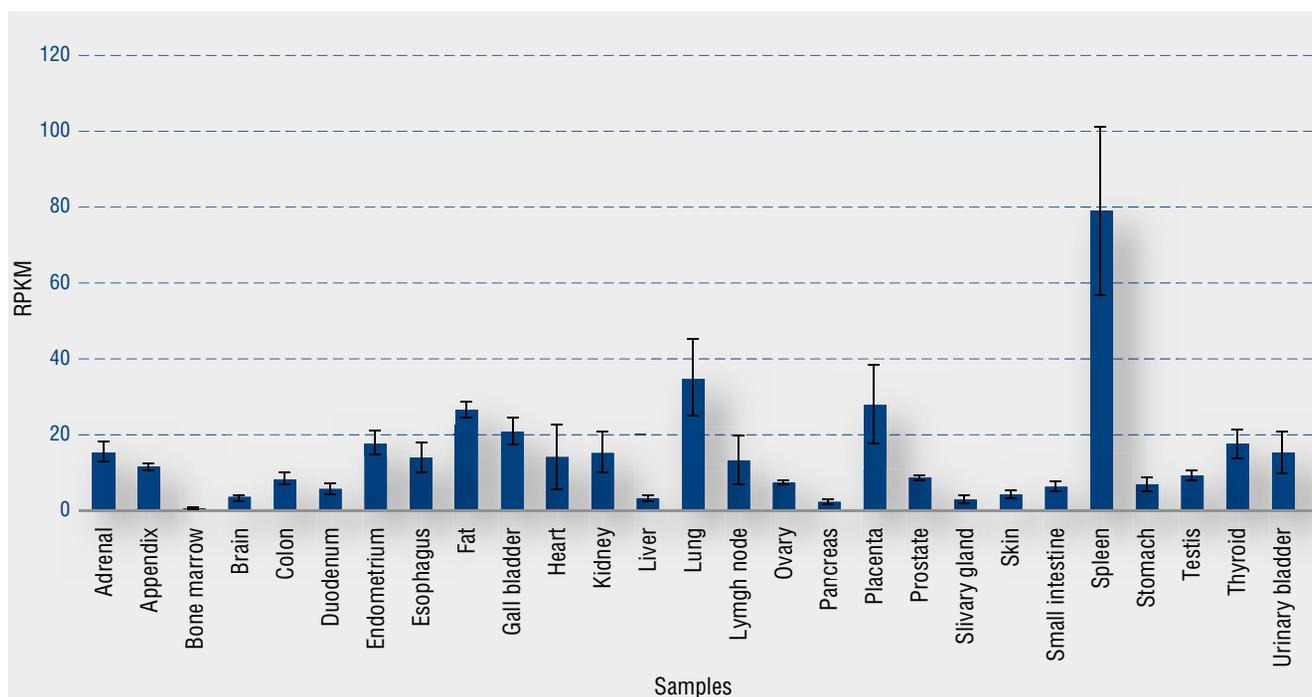
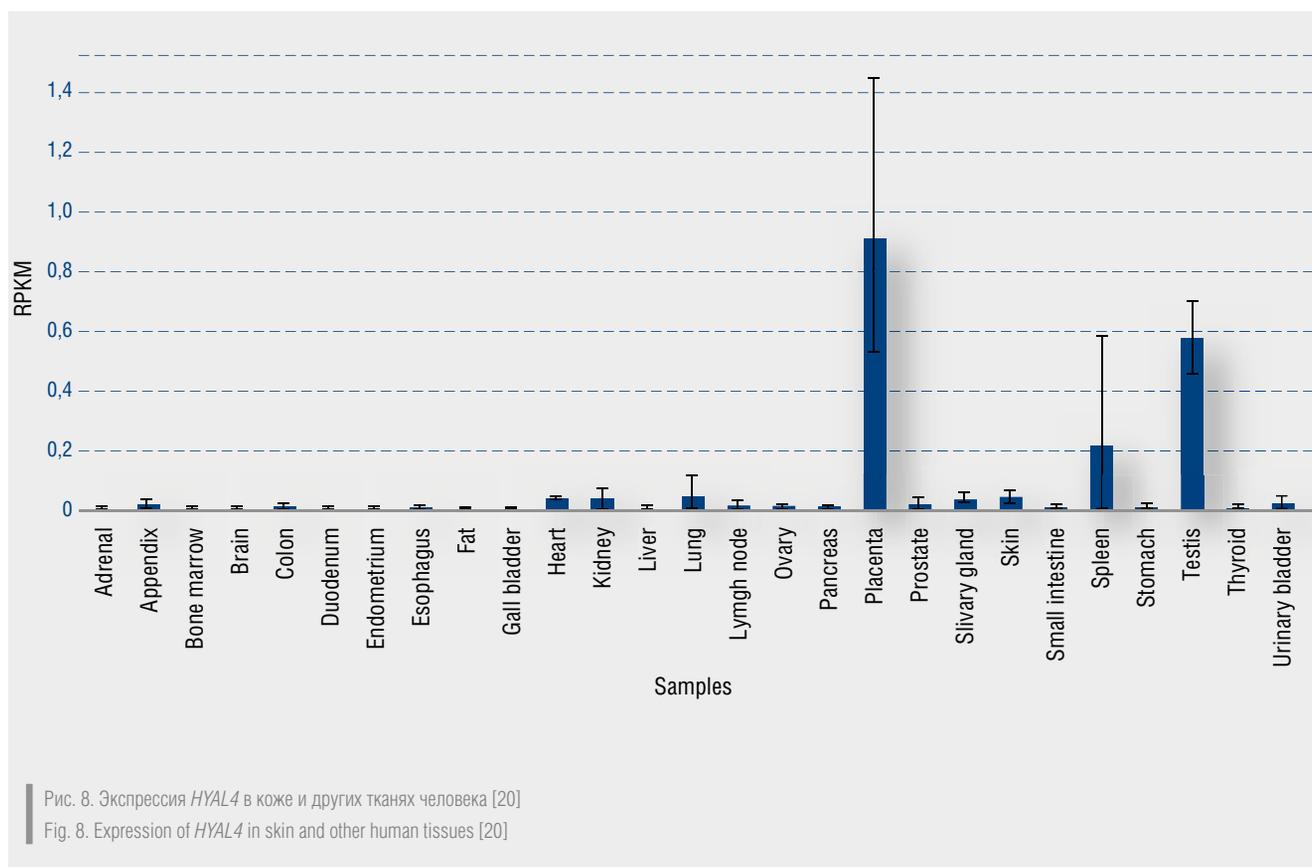
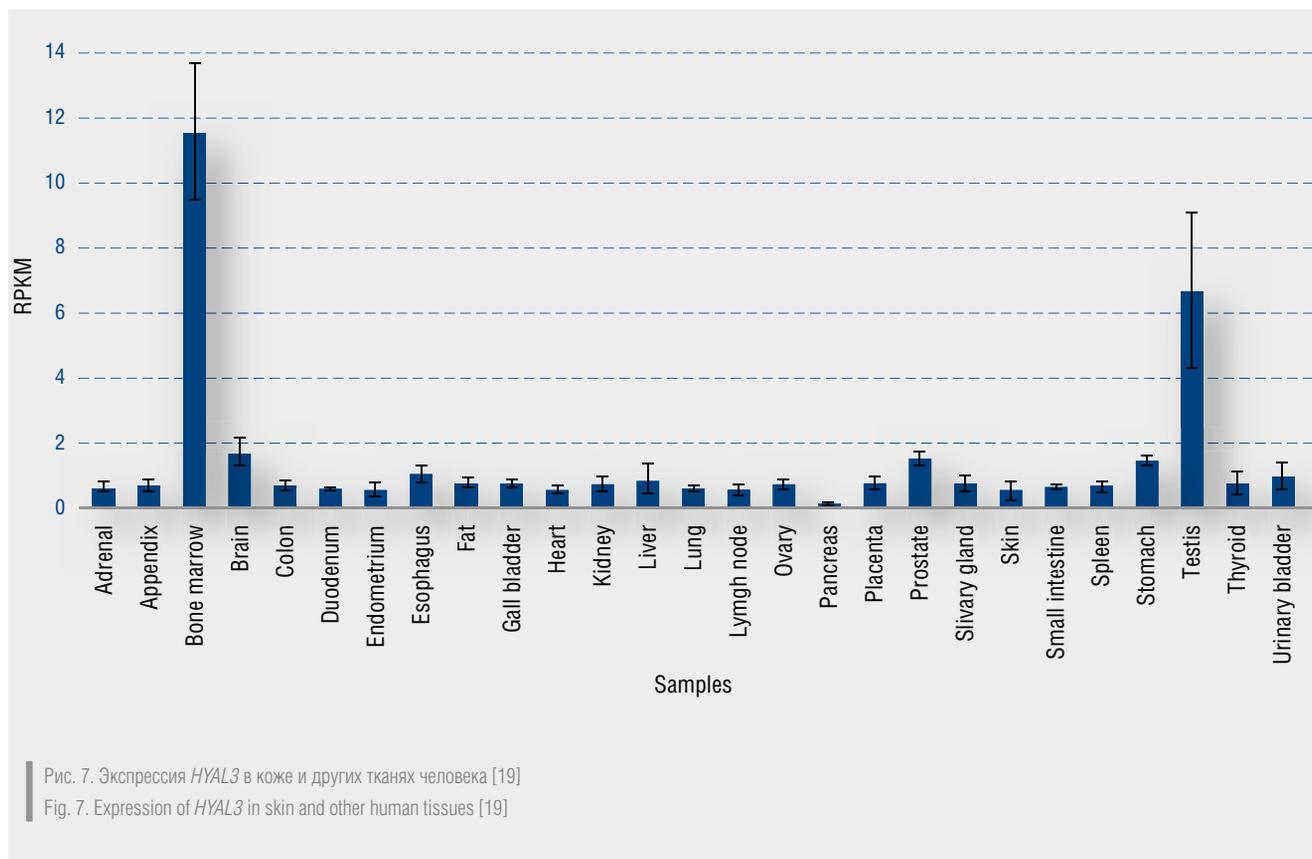


Рис. 6. Экспрессия *HYAL2* в коже и других тканях человека [18]

Fig. 6. Expression of *HYAL2* in skin and other human tissues [18]



ности деполимеризации ГК, и обнаружено, что нокдаун KIAA1199, который первоначально был зарегистрирован как ген глухоты неизвестной функции [21], отменяет активность деградации ГК в нормальных фибробластах кожи человека [20]. Так обнаружен новый механизм деградации ГК, опосредованный белком HYBID (hyaluron anbinding protein involved in hyaluronan depolymerization — гиалуронсвязывающий белок, участвующий в деполимеризации гиалуронана), псевдоним KIAA1199/CEMIP, в фибробластах кожи человека, и исследовано влияние HYBID на фотостарение кожи [22]. Считается, что HYBID-опосредованная деполимеризация ГК происходит путем быстрого эндоцитоза везикулы по покрытому клатрином пути и рециркуляции без интрацитоплазматического накопления или переваривания в лизосомах [22].

Недавно сообщалось, что трансмембранный белок 2 (transmembrane protein 2 — TMEM2), трансмембранный белок II типа с последовательностью, сходной с KIAA1199, является гиалуронидазой клеточной поверхности в органах мыши [23]. Однако доказательства деградации ГК с участием TMEM2 были получены в клетках, сверхэкспрессирующих *TMEM2*, путем трансфекции этого гена. Важно отметить, что хотя нормальные фибробласты кожи человека экспрессируют как *TMEM2*, так и *HYBID/KIAA1199*, нокдаун гена *TMEM2* с помощью малых интерферирующих РНК не отменял деградацию ГК [24]. Таким образом, в настоящее время имеется мало доказательств прямого участия *TMEM2* в деградации ГК в клетках человека, таких как фибробласты кожи.

Рецепторы гиалуроновой кислоты

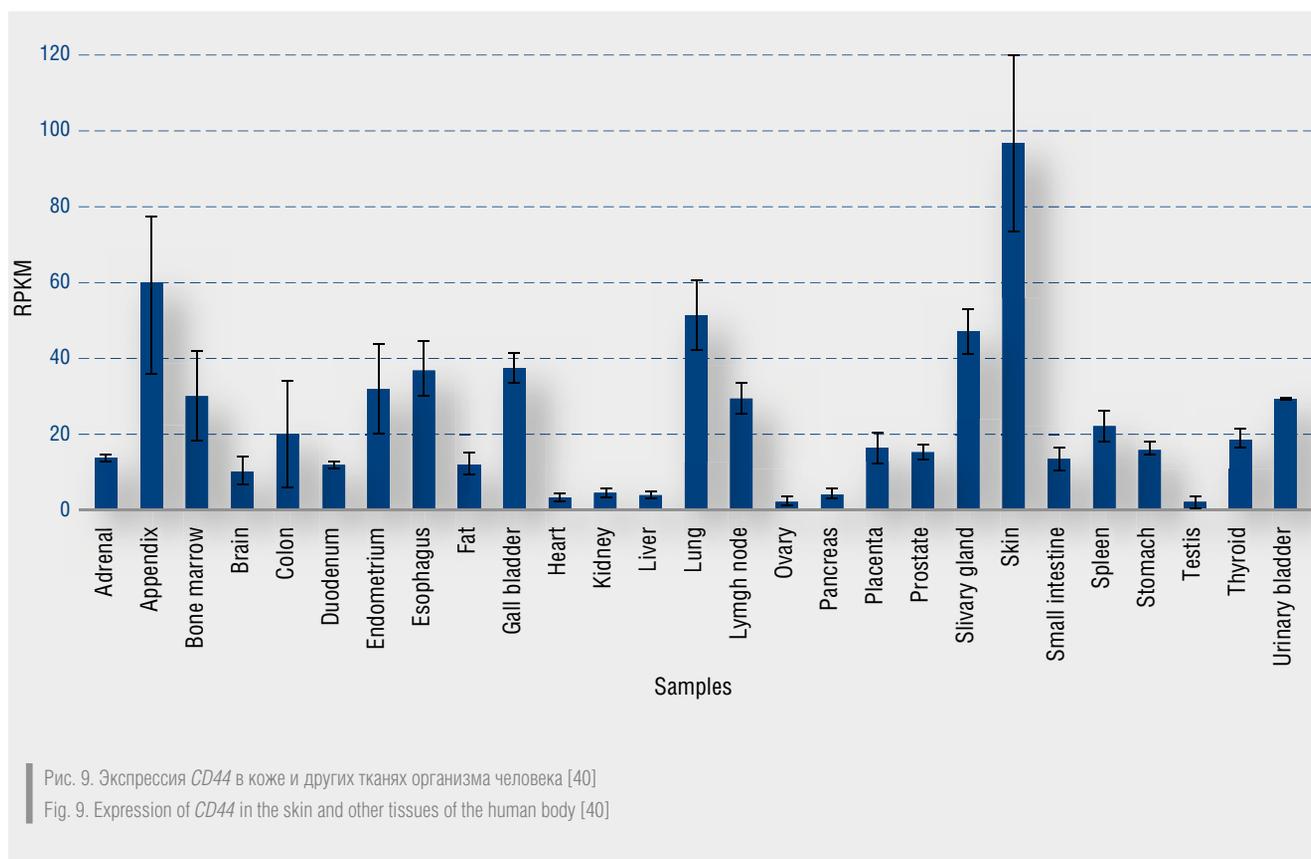
Изучение биологических эффектов, которые ГК может оказывать в организме, традиционно проводили на культурах клеток млекопитающих. Параллельно шло изучение ряда сульфатированных полисахаридов, аналогичных ГК по строению, — гепарина, гепарансульфата (который раньше назывался гепарин-односерной кислотой). Выяснилось, что ГК, в отличие от сульфатированных полисахаридов, ускоряет рост клеток, и это было одно из первых описаний взаимодействия ГК с живыми клетками. Было также замечено, что некоторые типы клеток начинают агрегировать при добавлении ГК. Это было первым указанием на специфическое связывание ГК с поверхностью клеток. Впоследствии действительно были идентифицированы белки-рецепторы на поверхности цитоплазматической мембраны клеток, которые связывают ГК: высокоаффинный рецептор *CD44* [25] и рецептор *RHAMM* (receptor for hyaluronan mediated motility), опосредующий подвижность клетки [26]. В 2015 г. появилось сообщение, что функции этих рецепторов связаны [27]. *RHAMM* взаимодействует со всеми типами клеток и их функциями, такими как межклеточная адгезия, миграция клеток, пролиферация клеток, дифференцировка клеток и метастазирование [28, 29]. *RHAMM* (*CD168*) был предложен в качестве биомаркера плохого прогноза для нескольких типов опухолей, включая рак легких, молочной железы, колоректального рака, желудка, протоков поджелудочной железы и яичников [30]. Повышенная экспрессия *RHAMM* связана с прогрессированием рака яичников [31, 32]. От взаимодействия гиалуронан-*CD44* / *RHAMM* зависит пролиферация и выживаемость клеток рака легких [33]. Более того, *RHAMM* усиливает эффект дефицита *CD44* на воспаление [34].

Активность рецептора *CD44* необходима для нормальной работы гиалуронидазы 2-го типа (*HYAL2*).

Обнаружен также рецептор *HARE*, необходимый для эндоцитоза (поглощения клеткой) ГК, который принципиально отличается по своей структуре от других ГК-связывающих рецепторов [35]. Начало изучения механизмов функционирования фрагментов ГК посредством взаимодействия со своим главным рецептором — *CD44* — по сути ознаменовало наступление новой и главной эпохи в истории изучения ГК [36]. В начале XXI века произошла переоценка роли ГК как пассивного структурного компонента матрикса соединительной ткани к пониманию первостепенной роли этой макромолекулы во многих жизненно важных физиологических процессах — от клеточной коммуникации, миграции и дифференциации до регуляции процессов, протекающих в межклеточном матриксе, и активации метаболизма клеточных структур [37]. В настоящее время считается твердо установленным, что ГК — не просто пассивная макромолекула соединительной ткани, а метаболически высокоактивный биополимер в своей нативной высокомолекулярной форме, но еще более — в виде низкомолекулярных фрагментов [38]. Большая часть ГК существует в межклеточном матриксе в свободной растворимой форме. Другая часть ГК ковалентно связывается с различными белками [47]. ГК-связывающие белки (гиаладгерины) могут быть двух типов: 1) белки, которые связывают ГК с другими молекулами внеклеточного матрикса (агрекан, версикан); 2) белки, которые действуют как клеточные рецепторы ГК (*CD44*, *RHAMM*, *HARE*, *TNFI6*, *SHAP*, *LYVE-1* и другие). Наиболее изученными являются белки-рецепторы ГК: *CD44*, *RHAMM*, *HARE*.

Ген *CD44* локализован на хромосоме 11p13, содержит 21 экзон [39]. Он кодирует одноименный белок, представляющий собой гликопротеин клеточной поверхности, участвующий в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. Этот рецептор ГК также может взаимодействовать с другими лигандами, такими как остеоопонтин, коллагены и матриксные металлопротеиназы (*MMP*). Кодированный этим геном белок-рецептор *CD44* участвует в широком спектре клеточных функций, включая активацию лимфоцитов, рециркуляцию и самонаведение, гематопозез и метастазирование опухоли. Транскрипты гена *CD44* подвергаются сложному альтернативному сплайсингу, в результате которого образуется множество функционально различных изоформ, однако полноразмерная природа некоторых из этих вариантов до настоящего времени не определена. Альтернативный сплайсинг является основной структурной и функциональной разнообразия белка *CD44* и может быть связан с метастазированием опухоли. Наибольшая экспрессия *CD44* отмечается в коже (RPKM 96,712 ± 23,086), аппендиксе (RPKM 60,6), легких (RPKM 51,7) и 19 других тканях (рис. 9).

Ген *STAB2* (предыдущее название *HARE*), кодирующий рецепторы *HARE*, локализован на хромосоме 12q23.3, содержит 73 экзона [40]. Этот ген кодирует большой трансмембранный рецепторный белок, который может функционировать в ангиогенезе, возвращении лимфоцитов, клеточной адгезии или поглощении рецепторов. Белок содержит 7 фасцилин, 15 эпидермального фактора роста (EGF)-подобных и 2 EGF-подобных домена ламинин-типа, а также лектин-подобный гиалуронановый связывающий модуль С-типа. Было показано, что рецептор связывает и эндоцитози-



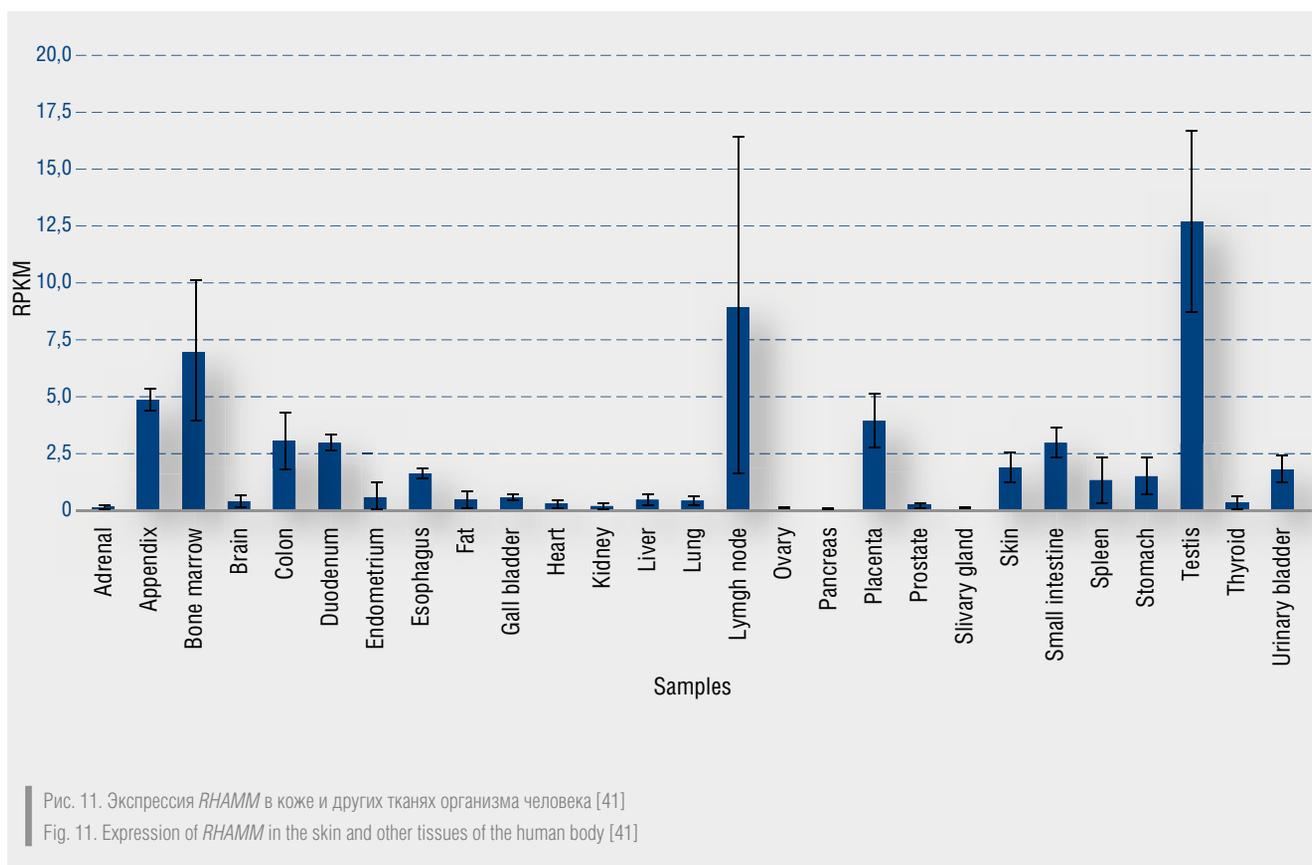
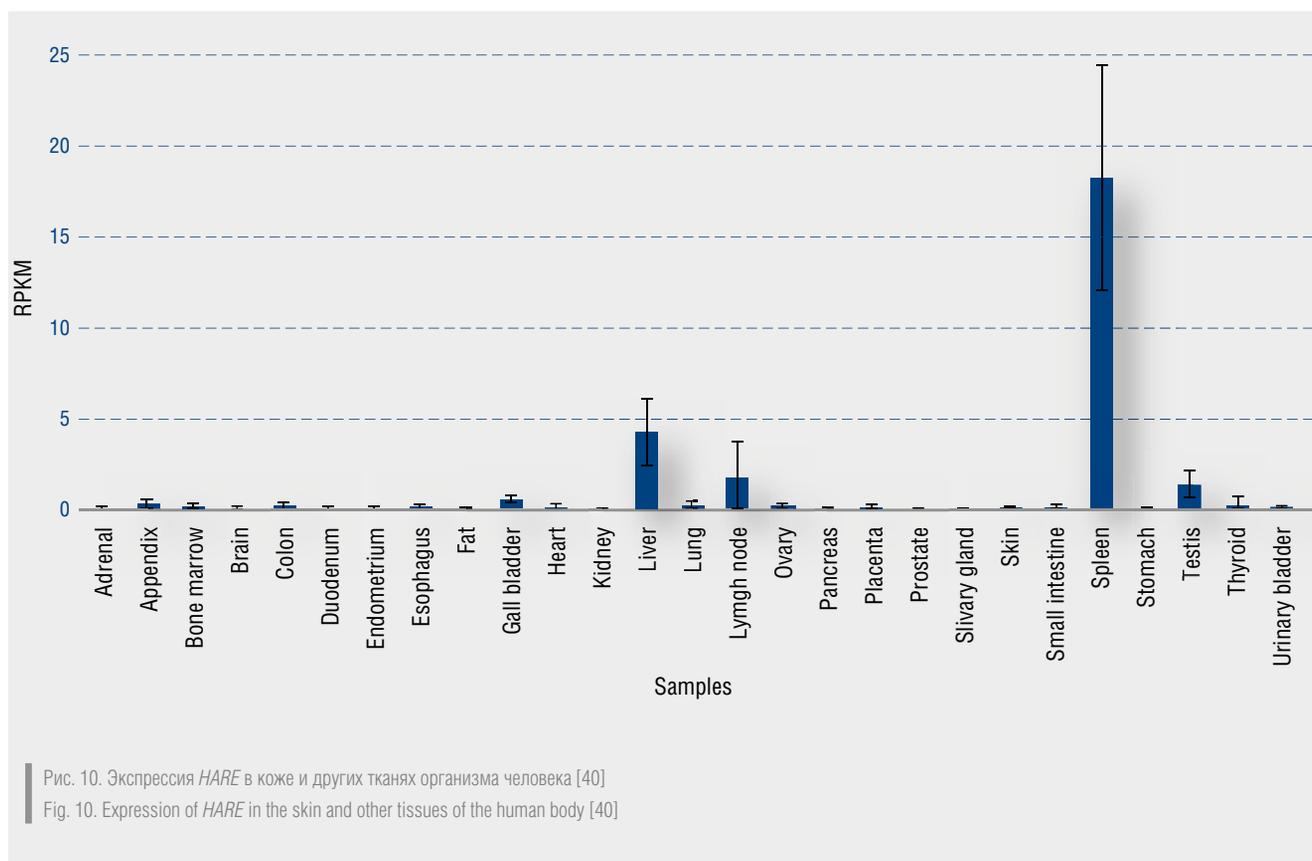
рует лиганды, такие как ГК, липопротеины низкой плотности, грамположительные и грамотрицательные бактерии, а также конечные продукты гликозилирования. Подтверждая свою возможную роль в качестве рецептора-мусорщика, было показано, что белок циклически перемещается между плазматической мембраной и лизосомами. Рецепторы *HARE* в основном экспрессируются на синусоидальных эндотелиальных клетках селезенки (RPKM 18,3), печени (RPKM 4,3) и лимфатических узлов (RPKM 1,8) (рис. 10). Экспрессия этих рецепторов в коже низкая (RPKM 0,121 ± 0,02).

Ген *HMMR* (преVIOUS названия: *CD168*; *INABP*; *RHAMM*), локализован на хромосоме 5q34, содержит 18 экзонов [41]. Белок *RHAMM*, кодируемый этим геном, участвует в подвижности клеток, опосредованной ГК. Он экспрессируется в ткани молочной железы и вместе с другими белками образует комплекс с *BRCA1* и *BRCA2*, таким образом потенциально связанный с более высоким риском рака груди. Для гена *HMMR* были отмечены альтернативно сплайсированные варианты транскриптов, кодирующие разные изоформы. Наибольшая экспрессия белка *RHAMM* отмечена в семенниках (RPKM 12,7), лимфатических узлах (RPKM 9,0) и 11 других тканях (рис. 11). В коже средняя экспрессия составляет 1,905 ± 0,656.

Обсуждение

Кожа — это многофункциональный орган, который постоянно подвергается воздействию многих биологических и экологических факторов. Кожа представляет собой механический и иммунологический барьер, обе-

спечивающий целостность внутренней среды организма, при этом механический барьер в большей степени обеспечивается роговыми чешуйками эпидермиса, а иммунологическая защита обеспечивается иммунокомпетентными клетками (такими как клетки Лангерганса, лимфоциты, кератиноциты, тучные клетки, эозинофилы, базофилы). ГК также обладает иммунотропными свойствами, связываясь с рецепторами иммунокомпетентных клеток, при этом низкомолекулярная ГК обладает провоспалительным и иммуностимулирующим действием, а высокомолекулярная — обладает противовоспалительным действием. Поэтому для поддержания кожного и глобального гомеостаза кожа наделена структурной целостностью и гомеостатическими механизмами адаптации, такими как кожная нейроэндокринная система [42]. Однако с возрастом способность регенерации снижается, как и возможность адаптивных реакций. Этот процесс может ускоряться под влиянием стрессоров окружающей среды, такими как ультрафиолетовое излучение, загрязняющие вещества и воздействия микроорганизмов. Многие биохимические и гистологические исследования при старении кожи продемонстрировали массивное накопление aberrантного эластичного материала, а также дезорганизованных и поврежденных коллагеновых волокон в дерме. Такие патологические изменения в фибриллярных компонентах приводят к образованию морщин и снижению эластичности кожи [43]. Однако коллагеновые и эластиновые волокна включены в сетевые структуры, состоящие из ГК и протеогликанов, таких как версикан, в дерме [44]. Деградация этих сетевых структур и ГК,



по-видимому, необходима до разрушения коллагеновых и эластиновых волокон в дерме [45]. Гиалуронидазы, такие как *HYAL2* и *HYAL1*, долгое время считались ключевыми ферментами для деградации ГК [13], однако в последние годы показано два альтернативных пути деградации ГК: *HYBID*-опосредованная деполимеризация ГК [22]; *TMEM2*-опосредованная деполимеризация ГК [23].

Механизмы синтеза ГК, регулируемые генами семейства *HAS*, серьезно нарушаются при старении, особенно при отклонениях от нормальных условий жизнедеятельности, например: при физико-химическом стрессе; воспалениях; патологиях или новообразованиях [46]. В коже уровень экспрессии гиалуронансинтаз, кодируемых одноименными генами семейства *HAS*, можно расположить следующим образом — *HAS3* (RPKM 4,7) > *HAS2* (RPKM 1,2) > *HAS1* (RPKM 0,3), а уровень экспрессии гиалуронидаз — *HYAL2* (RPKM 4,5) > *HYAL1* (RPKM 3,2) > *HYAL3* (RPKM 0,5). Экспрессия *HYAL4* в коже минимальная (RPKM 0,045), а сам фермент не имеет гиалуронидазной активности.

Взаимодействие ГК с рецепторами в коже сложное, а уровень экспрессии генов, кодирующих рецепторы к ГК, в коже варьирует в широком диапазоне: *CD44* (RPKM96,7) > *RHAMM* (RPKM1,9) > *HARE* (RPKM 0,12). *CD44* и *RHAMM*, представляющие собой два рецептора внеклеточного матрикса, основным лигандом которых является ГК. Несмотря на то что они участвуют в репарации кожных повреждений, их aberrантная регуляция способствует возникновению множества заболеваний, ассоциированных со старением. *RHAMM* способствует перемещению клеток через путь передачи сигнала протеинтирозинкиназы, нацеленный на очаговые адгезии, что может играть важную роль в старении и онкогенезе [47]. За последнее десятилетие был разработан и испытан на экспериментальных моделях болезней ряд терапевтических средств на основе пептидов, которые блокируют связывание *CD44* или *RHAMM*-специфичных лигандов [48].

С позиции бурно развивающейся персонализированной медицины вариативность изоформ белков, участвующих в синтезе, деградации и рецепции ГК, и уровень их экспрессии в коже важно учитывать при планировании фармакогенетических исследований, изучающих эффективность и безопасность синтетических препаратов ГК, применяющихся в антивозрастной терапии и косметической дерматологии (эстетической медицине) [49, 50]. Это обусловлено свойством ГК — способностью связывать большое количество воды, что выражается в формировании и поддержании объема содержащей его ткани. В коже полисахарид вырабатывается клетками фибробластов дермы и отчасти кератиноцитами эпидермиса, благодаря чему, в частности, поддерживается тургор кожи лица. С возрастом концентрация ГК в коже снижается [5]. Tzellos T.G. et al. (2009) обнаружили значительное увеличение экспрессии ГК с более низкой молекулярной массой в фотоэкспонированной коже по сравнению с фотозащитной кожей. Это увеличение было связано со значительным снижением экспрессии *HAS1* и увеличением экспрессии *HYAL1-3*. Кроме того, экспрессия рецепторов к ГК (*CD44* и *RHAMM*) значительно подавлялась при фотоэкспозиции по сравнению с фотозащитной кожей. Выяснение роли гоме-

остаза ГК во внешнем старении кожи может помочь разработать новые подходы к профилактике и лечению ее преждевременного старения [4]. Местное лечение стабилизированным ретинолом повышает экспрессию всех трех генов семейства *HAS* и продукцию ГК в коже человека *in vitro* (в нормальных монослойных культурах эпидермальных кератиноцитов человека) и *in vivo* (в клиническом исследовании с участием людей гистохимический анализ подтвердил повышенное накопление ГК в эпидермисе кожи человека, обработанной ретинолом, по сравнению с контролем) [51]. В тоже время витамин С в комбинации с ионами железа усиливает деградацию ГК и обеспечивает ее здоровый «кругооборот» [52].

Благодаря уникальному сочетанию биологических и физико-химических свойств [53] ГК находит все более широкое применение в биомедицине [54]. По современным оценкам, в настоящее время во всем мире на разных стадиях клинических испытаний находятся десятки препаратов, содержащих ГК как принципиально важный компонент. Одновременно идет поиск веществ, влияющих на физико-химические свойства ГК [55]. Изучаются возможности коррекции ее влияния при различных заболеваниях, связанных со старением организма человека [56–58]. Общая закономерность состоит в том, что пролиферирующие клетки синтезируют значительно больше ГК по сравнению с дифференцированными клетками. Вот почему, чем выше интенсивность физиологического самообновления ткани, тем больше в ней ГК [59–60]. Другая закономерность — снижение активности пролиферации клеток и самообновления тканей по мере старения приводит к уменьшению содержания ГК в тканях. Вместе с тем в стареющей ткани накапливаются нефункциональные ковалентно связанные соединения ГК с белками как результат реакции свободных радикалов, приводящих к ускорению гликозилирования белков, что и нарушает функционирование данных комплексов. У младенцев лишь 7% ГК имеет такие связи, а в стареющей коже это количество увеличивается до 23% [6].

Таким образом, представленный обзор демонстрирует роль ГК в физиологическом и преждевременном старении кожи и значение генетических факторов метаболизма эндогенной ГК в поддержании гомеостаза кожи.

Заключение

В эволюционном плане ГК считается весьма консервативным биополимером, поскольку его химическая структура оказалась полностью идентичной у всех известных видов живых организмов, стоящих на разных уровнях эволюционной лестницы. Такой эволюционно-химический консерватизм макромолекулы является признаком важности ее биологических функций. ГК входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей, является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса, принимает значительное участие в пролиферации и миграции клеток [61]. Хотя высокие концентрации ГК сохраняются во многих органах, примерно половина общего количества ГК в организме содержится в коже [62], где ГК участвует в регенерации ткани, играет важную роль в гидродинамике тканей, участвует в ряде взаимодействий с поверхностными рецепторами клеток, в особенности со своим

первичным рецептором *CD44*. Участие ГК в процессе развития опухолей может быть обусловлено именно ее взаимодействием с *CD44*.

В то же время расширение наших знаний о фармакогеномике эндогенной ГК и увеличение на фармацевтическом рынке арсенала препаратов экзогенной ГК, применяемых в антивозрастной терапии и косметической дерматологии, с позиции персонализированной медицины требует учета индивидуальных, в том числе генетически детерминированных, особенностей орга-

низма каждого конкретного пациента для обеспечения оптимального баланса эффективности / безопасности экзогенной ГК. Несомненно, этот вопрос требует еще дальнейшего изучения в клинических исследованиях, но уже сейчас можно увидеть, что пациенты обладают разной выраженностью отклика на внутривожное введение ГК, а также разную скорость биодеградации экзогенной ГК. Возможно, более детальные исследования на эту тему помогут в выборе тактики эстетической коррекции у таких пациентов. ■

Литература/References

1. Maytin EV. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. *Glycobiology*. 2016;26(6):553–9. doi: 10.1093/glycob/cww033
2. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J*. 1992;6(7):2397–2404.
3. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *JInternMed*. 1997;242(1):27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x
4. Tzellos TG, Klagas I, Vahtsevanos K, Triaridis S, Printza A, Kyrgidis A, et al. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. *Exp Dermatol*. 2009;18(12):1028–1035. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00889.x
5. Papakonstantinou E, Roth M, Karakioulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):253–258. doi: 10.4161/derm.21923
6. Хабаров В.Н. Гиалуроновая кислота в инъекционной косметологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. с. 240. [Habarov VN. Hyaluronic acid in injection cosmetology. Moscow: GEOTAR-Media. 2017. p. 240 (In Russ.)]
7. Itano N, Kimata K. Mammalian hyaluronan synthases. *IUBMB Life*. 2002;54(4):195–199. doi: 10.1080/15216540214929
8. Sugiyama Y, Shimada A, Sayo T, Sakai S, Inoue S. Putative hyaluronan synthase mRNA are expressed in mouse skin and TGF-beta upregulates their expression in cultured human skin cells. *JInvestDermatol*. 1998;110(2):116–121. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00093.x
9. Weigel PH. Hyaluronan synthase: The mechanism of initiation at the reducing end and a pendulum model for polysaccharide translocation to the cell exterior. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:367579. doi: 10.1155/2015/367579
10. *HAS1* hyaluronan synthase 1. URL:www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3036 (8 November 2020)
11. *HAS2* hyaluronan synthase 2. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3037 (8 November 2020)
12. *HAS3* hyaluronan synthase 3. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3038 (8 November 2020)
13. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *MatrixBiol*. 2001;20(8):499–508. doi: 10.1016/s0945-053x(01)00172-x
14. Олигосахариды и дендритные клетки. <https://medgel.ru/article/1000034/>. Дата обращения: 08 ноября 2020 [Oligosaccharides and dendritic cells. <https://medgel.ru/article/1000034/>. Available to: 08.11.2020 (In Russ.)]
15. Fiszser-Szafarz B, Szafarz D, Vannier P. Polymorphism of hyaluronidase in serum from man, various mouse strains and other vertebrate species revealed by electrophoresis. *Biol Cell*. 1990;68(2):95–100. doi: 10.1016/0248-4900(90)90293-c
16. *HYAL1* hyaluronidase 1. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3373 (8 November 2020)
17. *HYAL2* hyaluronidase 2. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8692 (8 November 2020)
18. *HYAL3* hyaluronidase 3. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8372 (8 November 2020)
19. *HYAL4* hyaluronidase 4. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23553 (8 November 2020)
20. Yoshida H, Nagaoka A, Kusaka-Kikushima A, Tobiishi M, Kawabata K, Sayo T, et al. KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(14):5612–5617. doi: 10.1073/pnas.1215432110
21. Abe S, Usami S, Nakamura Y. Mutations in the gene encoding KIAA1199 protein, an inner-ear protein expressed in Deiters' cells and the fibrocytes, as the cause of nonsyndromic hearing loss. *J HumGenet*. 2003;48(11):564–570. doi: 10.1007/s10038-003-0079-2
22. Yoshida H, Okada Y. Role of HYBID (Hyaluronan Binding Protein Involved in Hyaluronan Depolymerization), Alias KIAA1199/CEMIP, in Hyaluronan Degradation in Normal and Photoaged Skin. *IntJMolSci*. 2019;20(22):5804. doi: 10.3390/ijms20225804
23. Yamamoto H, Tobisawa Y, Inubushi T, Irie F, Ohya Y, Yamaguchi Y. A mammalian homolog of the zebrafish transmembrane protein 2 (TMEM2) is the long-sought-after cell-surface hyaluronidase. *JBiolChem*. 2017;292(18):7304–7313. doi: 10.1074/jbc.M116.770149
24. Yoshino Y, Goto M, Hara H, Inoue S. The role and regulation of TMEM2 (transmembrane protein 2) in HYBID (hyaluronan (HA)-binding protein involved in HA depolymerization/ KIAA1199/CEMIP)-mediated HA depolymerization in human skin fibroblasts. *BiochemBiophys Res Commun*. 2018;505(1):74–80. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.097
25. Scream GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U, Bell JI. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor *CD44* reveals at least 12 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(24):12160–12164. doi: 10.1073/pnas.89.24.12160
26. Hardwick C, Hoare K, Owens R, Hohn HP, Hook M, Moore D, et al. Molecular cloning of a novel hyaluronan receptor that mediates tumor cell motility. *J Cell Biol*. 1992;117(6):1343–1350. doi: 10.1083/jcb.117.6.1343
27. Veiseh M, Leith SJ, Tolg C, Elhayek SS, Bahrami SB, Collis L, et al. Uncovering the dual role of *RHAMM* as an HA receptor and a regulator of *CD44* expression in *RHAMM*-expressing mesenchymal progenitor cells. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:63. doi: 10.3389/fcell.2015.00063
28. Savani RC, Cao G, Pooler PM, Zaman A, 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
29. Choi S, Wang D, Chen X, Tang LH, Verma A, Chen Z, et al. Function and clinical relevance of *RHAMM* isoforms in pancreatic tumor progression. *Mol Cancer*. 2019;18(1):92. doi: 10.1186/s12943-019-1018-y

30. Chen YT, Chen Z, Du YN. Immunohistochemical analysis of *RHAMM* expression in normal and neoplastic human tissues: a cell cycle protein with distinctive expression in mitotic cells and testicular germ cells. *Oncotarget*. 2018;9(30):20941–20952. doi: 10.18632/oncotarget.24939
31. Buttermore ST, Hoffman MS, Kumar A, Champeaux A, Nicosia SV, Kruk PA. Increased *RHAMM* expression relates to ovarian cancer progression. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):66. doi: 10.1186/s13048-017-0360-1
32. Wang J, Li D, Shen W, Sun W, Gao R, Jiang P, et al. *RHAMM* inhibits cell migration via the AKT/GSK3 β /Snail axis in luminal A subtype breast cancer. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303(9):2344–2356. doi: 10.1002/ar.24321
33. 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
34. Nedvetzki S, Gonen E, Assayag N, Reich R, Williams RO, Thurmond RL, et al. *RHAMM*, a receptor for hyaluronan-mediated motility, compensates for *CD44* in inflamed *CD44*-knockout mice: a different interpretation of redundancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(52):18081–18086. doi: 10.1073/pnas.0407378102
35. Pandey MS, Harris EN, Weigel PH. *HARE*-Mediated endocytosis of hyaluronan and heparin is targeted by different subsets of three endocytic motifs. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:524707. doi: 10.1155/2015/524707
36. Mattheolabakis G, Milane L, Singh A, Amiji MM. Hyaluronic acid targeting of *CD44* for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J Drug Target*. 2015;23(7–8):605–618. doi: 10.3109/1061186X.2015.1052072
37. Simpson MA, de la Motte C, Sherman LS, Weigel PH. Advances in hyaluronan biology: signaling, regulation, and disease mechanisms. *Int J Cell Biol*. 2015;2015:690572. doi: 10.1155/2015/690572
38. Cyphert JM, Trempus CS, Garantziotis S. Size Matters: Molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *Int J Cell Biol*. 2015:563818. doi: 10.1155/2015/563818
39. *CD44* molecule (Indian blood group). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/960/?report=expression> (8 November 2020)
40. *STAB2* stabilin 2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55576> (8 November 2020)
41. *HMMR* hyaluronan mediated motility receptor. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3161> (8 November 2020)
42. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Steketee JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012;212:v,vii, 1–115. doi: 10.1007/978-3-642-19683-6_1
43. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241–251. doi: 10.1002/path.2098
44. Hasegawa K, Yoneda M, Kuwabara H, Miyaishi O, Itano N, Ohno A, et al. Versican, a major hyaluronan-binding component in the dermis, loses its hyaluronan-binding ability in solar elastosis. *J Invest Dermatol*. 2007;127(7):1657–1663. doi: 10.1038/sj.jid.5700754
45. Yoshida H, Nagaoka A, Komiya A, Aoki M, Nakamura S, Morikawa T, et al. Reduction of hyaluronan and increased expression of HYBID (alias CEMIP and KIAA1199) correlate with clinical symptoms in photoaged skin. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):136–144. doi: 10.1111/bjd.16335
46. Vigetti D, Passi A. Hyaluronan synthases posttranslational regulation in cancer. *Adv Cancer Res*. 2014;123:95–119. doi: 10.1016/B978-0-12-800092-2.00004-6
47. Hall CL, Turley EA. Hyaluronan: *RHAMM* mediated cell locomotion and signaling in tumorigenesis. *J Neurooncol*. 1995;26(3):221–229. doi: 10.1007/BF01052625
48. Turley EA, Naor D. *RHAMM* and *CD44* peptides-analytic tools and potential drugs. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17:1775–1794. doi: 10.2741/4018
49. Хабаров В. Н. Гиалуриновая кислота: применение в косметологии и медицине: монография/Хабаров В.Н., Михайлова Н.П. — Германия: LAP LAMBERT Acad. Publ, 2012. с. 164 [Khabarov VN. Hyaluronic acid: application in cosmetology and medicine: monograph / Khabarov VN, Mikhailova NP — Germany: LAP LAMBERT Acad. Publ, 2012. p. 164 (In Russ.)]
50. Highley CB, Prestwich GD, Burdick JA. Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2016;40:35–40. doi: 10.1016/j.copbio.2016.02.008
51. Li WH, Wong HK, Serrano J, Randhawa M, Kaur S, Southall MD, et al. Topical stabilized retinol treatment induces the expression of HAS genes and HA production in human skin in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(4):275–283. doi: 10.1007/s00403-017-1723-6
52. Эрнандес. Е.И. Новая косметология. Возрастная и гендерная косметология. Издательство: Косметика и медицина. 2017. с. 456 [Hernandez EI. New cosmetology. Age and gender cosmetology. Publisher: Cosmetics and Medicine. 2017. p. 456 (In Russ.)]
53. Cowman MK, Lee HG, Schwertfeger KL, McCarthy JB, Turley EA. The Content and size of hyaluronan in biological fluids and tissues. *Front Immunol*. 2015;6:261. doi: 10.3389/fimmu.2015.00261
54. Robert L. Hyaluronan, a truly "youthful" polysaccharide. Its medical applications. *Pathol Biol*. 2015;63(1):32–34. doi: 10.1016/j.patbio.2014.05.019
55. Conrozier T, Eymard F, Afif N, Balblanc JC, Legré-Boyer V, Chevalier X; Happyvisc Study Group. Safety and efficacy of intra-articular injections of a combination of hyaluronic acid and mannitol (HANOX-M) in patients with symptomatic knee osteoarthritis: Results of a double-blind, controlled, multicenter, randomized trial. *Knee*. 2016;23(5):842–848. doi: 10.1016/j.knee.2016.05.015
56. 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
57. Zhu Y, Hu J, Yu T, Ren Y, Hu L. High molecular weight hyaluronic acid inhibits fFibrosis of endometrium. *Med Sci Monit*. 2016;22:3438–3445. doi: 10.12659/msm.896028
58. Chanmee T, Ontong P, Itano N. Hyaluronan: A modulator of the tumor microenvironment. *Cancer Lett*. 2016;375(1):20–30. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.031
59. Musiime M, Chang J, Hansen U, Kadler KE, Zeltz C, Gullberg D. Collagen assembly at the Cell Surface: Dogmas Revisited. *Cells*. 2021;10(3):662. doi: 10.3390/cells10030662
60. Assunção M, Yiu CHK, Wan HY, Wang D, Ker DFE, Tuan RS, et al. Hyaluronic acid drives mesenchymal stromal cell-derived extracellular matrix assembly by promoting fibronectin fibrillogenesis. *J Mater Chem B*. 2021. doi: 10.1039/d1tb00268f
61. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol*. 2004;83(7):317–325. doi: 10.1078/0171-9335-00392
62. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242(1):27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x]

Участие авторов: анализ публикаций обсуждаемой темы, обсуждение дизайна и написание статьи — Н.А. Шнайдер; поиск публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — А.В. Дюжакова; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — Е.Э. Вайман; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — Е.И. Никитина; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — О.Б. Борzych; обсуждение дизайна и одобрение статьи для публикации — Р.Ф. Насырова.

Authors' participation: analysis of publications on the topic under discussion, discussion of design and writing an article — Natalia A. Shnyder; search for publications of the topic under discussion, writing an article — Anna V. Dyuzhakova; analysis of publications on the topic under discussion, writing an article — Elena E. Vaiman; analysis of publications on the topic under discussion, writing an article — Evgenia I. Nikitina; analysis of publications on the topic under discussion, writing an article — Olga B. Borzykh; discussion of the design and approval of the article for publication — Regina F. Nasyrova.

Информация об авторах

***Елена Эдуардовна Вайман** — невролог, младший научный сотрудник; адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6836-9590>; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Наталья Алексеевна Шнайдер — невролог, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; e-mail: nataliashnyder@gmail.com

Анна Владиславовна Дюжакова — дерматолог; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8720-6172>; e-mail: hamsterzoa@gmail.com

Евгения Ивановна Никитина — гинеколог-эндокринолог; e-mail: v205408@yandex.ru

Ольга Борисовна Борzych — дерматолог, к.м.н., научный сотрудник; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; e-mail: kurumchina@mail.ru

Регина Фаритовна Насырова — психиатр, клинический фармаколог, д.м.н., главный научный сотрудник; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; e-mail: nreginaf77@gmail.com

Information about the authors

***Elena E. Vaiman** — junior research associate; address: 3 Bekhterev street; 192019, Saint Petersburg, Russia; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6836-9590>; e-mail: vaimanelenadoc@gmail.com

Natalia A. Shnyder — MD, Dr. Sci. Med, Professor; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; e-mail: nataliashnyder@gmail.com

Anna V. Dyuzhakova — dermatologist; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8720-6172>; e-mail: hamsterzoa@gmail.com

Evgenia I. Nikitina — gynecologist-endocrinologist; e-mail: v205408@yandex.ru

Olga B. Borzykh — MD, Cand. Sci. (Med.), research associate; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; e-mail: kurumchina@mail.ru

Regina F. Nasyrova — MD, Dr. Sci. Med, Clinical Pharmacologist, senior research associate; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>; e-mail: nreginaf77@gmail.com

Статья поступила в редакцию: ??????

Принята к публикации: ??????

Дата публикации: ??????

Submitted: ??????

Accepted: ??????

Published: ??????