

© Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., Яковлева Н. Ю., Рубан О. І.

УДК 577.154.365+001.3+616.31

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., *Яковлева Н. Ю.,

****Рубан О. І.**

АСПЕКТИ ФАРМАКОДИНАМІКИ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

***НМАПО імені П. Л. Шупика (м. Київ)**

****Національний фармацевтичний університет (м. Харків)**

gorchakovan@ukr.net

Представлена стаття виконана в плані наукової тематики кафедри «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротекторної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження» (№ державної реєстрації 0115U004156).

Останні роки характеризуються підвищеною увагою експериментаторів, клініцистів і косметологів до гіалуронової кислоти та комплексних препаратів, що містять у своєму складі гіалуронову кислоту. В 1918 році П. Левін та Дж. Лопес-Буарес виділили з пуповинної крові та скловидного тіла полісахарид, що вміщував глюкозаміноглікан та гіалуронову кислоту з незначними домішками сульфатованих ланцюгів [50]. Гіалуронову кислоту як високомолекулярний біополісахарид визначив в скловидному тілі в 1934 році Карл Мейер та його асистент Джон Палмер [74]. Назва гіалуронової кислоти походить від грецького слова *hualos* (скловидний) та *уронова* кислота. Дійсно, гіалуронові кислота являє високополімерний глюкозаміноглікан, який містить N-ацетил- β -D-глюкозамін та β -D-глюкуронової кислоти, що з'єднана між собою 1-3 та 1-4 O-глікозидними зв'язками. Гіалуронову кислоту головним чином ідентифікують в екстрацелюлярному та перичелюлярному матриксі, але вона також існує внутрішньоклітинно. Молекули глюкоуронової кислоти характеризуються гнучкістю та жорсткістю, здібна змінювати форму внаслідок внутрішньомолекулярного теплового руху та зовнішніх факторів [50]. Гіалуронові кислота – природний полімер, який виконує біологічні функції у бактерій, вищих тварин та організмі людини. Молекулярна маса гіалуронової кислоти варіює в широких межах в залежності від джерела отримання. Гіалуронові кислота, що виявлена в природних об'єктах, має молекулярну масу від 5000 до 20000000. Середня молекулярна маса гіалуронової кислоти в синовіальній рідині людини складає з 140000 [42]. Низькомолекулярна гіалуронові кислота добре проникає в шкіру, діє на генерегуючу функцію білків, включаючи ті, що відповідають за диференціацію кератоцитів, формування міжклітинних комплексів, продукція яких з віком знижується. Високомолекулярна гіалуронові кислота впливає на незначну кількість генів, гірше проникає в шкіру, запобігає сухості шкіри, її вводять шляхом ін'єкцій та електрофорезу. Розчини гіалуронової кислоти мають особливі реологічні властивості, що дозволяють по-

лімеру бути в'язкопружним гелем. Мала рухливість ланцюгів гіалуронової кислоти обумовлена наявністю внутрішньоланцюгових водневих зв'язків. Молекула гіалуронової кислоти є енергетично стабільною завдяки стереохімії дисахаридів, що входять до її складу. За рахунок міжмолекулярної взаємодії гнучкі молекули гіалуронової кислоти утворюють трьохвимірну структуру, яка грає роль «сита», а дисперсний матрикс формує каналці для селективної дифузії водорозчинних молекул. В макромолекулі регулярно повторюються гідрофобні ділянки, що сприяють взаємодії з клітинними мембранами та білками гідрофобного типу [35]. Гіалуронові кислота перебуває в багатьох органах та тканинах. В хрящах вона зв'язана з білком та бере участь в утворенні протеогліканових агрегатів не тільки в суглобній рідині, а також в скловидному тілі ока та інших тканинах. Встановили, що саме в суглобах гіалуронові кислота грає роль зв'язувальної речовини, що зменшує тертя між суглобними поверхнями [40]. Препарати гіалуронової кислоти можна вводити перорально та в порожнину суглоба. Гіалуронові кислота може контролювати репаративну регенерацію, клітинну диференціацію, морфогенез, ангиогенез, запалення. Важливою функцією гіалуронової кислоти є зв'язування води, тому міжклітинна речовина стає драглистою. Гіалуронові кислота має здібність як головний структуроутворювальний глікозаміноглікан концентрувати навколо себе інші глікозаміноглікани і утворювати агрегати протеоглікану, які мають більшу гідрофільність і еластичність порівняно з вільними протеогліканами. Завдяки зв'язку з колагеновими, волокнистими, іншими білками і компонентами міжклітинної речовини створюється буферний об'єм, який визначає міцність та пружність механічних тканин. Завдяки в'язкопружним властивостям гіалуронові кислота може покривати тканини, які були пошкоджені при хірургічних втручаннях [42].

Відомо, що система глюкоуронової кислоти – гіалуронідаза – грає важливу роль у проникності тканини, тому що гіалуронідаза веде до деполімеризації глікозаміногліканів, гідролізу глюкоуронової кислоти та білку, підвищуючи проникність сполучної тканини. Тому важливою функцією глюкоуронової кислоти є підтримка еластов'язкості в сполучній тканині в синовіальній рідині суглобу, рідині ока, контроль за процесами гідратації та переміщення водню, утво-

рення супрамолекулярних сполук протеогліканів в екстрацелюлярному матриці. Була також визначена рецептор-модуюча роль гіалуронової кислоти в порушеннях клітинної взаємодії, мітозі, міграції, розвитку пухлин, метастазів, запалення [74]. При високих концентраціях колоїдно-осмотичний тиск розчинів глюкоуронової кислоти стає вищим ніж у альбумінів, що може бути застосовано для підтримки гомеостазу. В той же час одноклітинний шар глюкоуронової кислоти може захищати клітини від впливу інших макромолекул, що пов'язано з формуванням дифузних бар'єрів в тканинах. Пізніше визначили, що ендогенна гіалуронова кислота підтримує гемопоез і функцію імунної системи. Деградація гіалуронової кислоти гіалуронідазою веде до значного пониження кількості зрілих мієлоїдних лімфоїдних клітин, а також їх попередників, пригнічує функціональну активність лімфоцитів, макрофагів. Ендогенна гіалуронова кислота здатна відновлювати гемопоез після хіміотерапії [51]. В експериментах на культурах клітин уротелію встановили, що вплив гіалуронової кислоти на імунну систему може бути пов'язаний з пониженням продукції цитокінів [79]. При цьому понижується вміст фактору некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну 1 β , лейкотриєнів, простагландинів, деяких матричних металопротеаз, що грають роль в деградації хрящової тканини [1]. Існують дослідження, що стверджують захисний вплив гіалуронової кислоти та її дію на імунну систему [69]. Сучасно проводять дослідження створення біосумісних матриць, на підставі яких можна культивувати та трансплантувати клітини (в тому числі і стовбурові). Найбільш оптимальною основою клітинної біоматриці вважають біополімер гіалуронової кислоти. Завдяки унікальним реологічним властивостям, які дозволяють полімеру утворювати в'язкопружний гель при низьких концентраціях при біологічній сумісності та неімуногенній природі створюються умови для забезпечення адгезії. Вважають, що біоматрикс на основі гіалуронової кислоти може мати унікальні біоінженерні якості для клітинної адгезії, міграції та мітотичної активності [39]. З літератури відомо, що боротьбі зі старінням присвячено багато роботи протягом десятиріччя [5]. В процесі безперервного оновлення шкіри важливу роль грає метаболізм гіалуронової кислоти завдяки структурній та регуляторній функціям, тобто властивостям взаємодіяти з іншими глікозаміногліканами, зв'язувати воду, солі, вступати у зв'язок з білками, ліпідами, ліпопротеїдами, рецепторами. Головними клітинними елементами середнього шару шкіри є фібробласти і тому досліджували вплив препаратів гіалуронової кислоти Гіалуаль (1,8%) та Гіалуваль (2,2%) саме на показники стійкості фібробластів. Встановлено, що препарати сприяють значному росту клітин, синтезу колагену та амінокислот неструктурованого матриксу головної речовини сполучної тканини шкіри. Більший ефект проявляв Гіалуаль (2,2%) як для редермалізації, так і профілактики старіння. Значна кількість робіт присвячена дослідженню впливу гіалуронової кислоти у вигляді кремів, гелей, лосьонів, серветок-плівок на різні типи шкіри в косметології. Можливо застосування гіалуронової кислоти

для внутрішньо-шкірних ін'єкцій з метою корекції вікових змін шкіри, усунення рубців, стимуляції обмінних процесів. Одним із способів застосування гіалуронової кислоти є лазерофорез, що ефективно прискорює мікроциркуляцію обміну крові, підвищує ефективність кисневого клітин шкіри, частково відновлює колаген-еластиновий матрикс дерми у жінок 48-55 років, зберігаючи цей ефект тривалий час [2].

Приймаючи до уваги той факт, що гіалуронова кислота є одним з найбільш розповсюджених компонентів різних видів сполучної тканини, які грають роль в розвитку дистрофічних процесів при старінні саме їй відводять роль гальмування деградації при старінні. Адже це обумовлено здатністю утворювати високов'язкі розчини, брати участь в транспорті і розподілі води в іонному обміні, утворенні позаклітинного матриксу, забезпечувати вибірну проникність тканин, підтримувати мігруючі клітини в стані дисперсії, брати участь в заміщенні клітин, підтримці клітинного гомеостазу [49]. В шкірі, що старіє, гідратовані ланцюги гіалуронової кислоти сприяють організації шунта для клітинного руху, понижують дифузю білків електролітів. Незважаючи на те, що макроскопічно при порівнянні впливу на шкіру кислоти гіалуронової та комбінації з сукцинатом, обидва препарати підвищують пружність, композиція з сукцинатом мала більший позитивний ефект [26]. Саме разом з антиоксидантом натрію сукцинатом гіалуронова кислота має більший вплив на механізми старіння за участю біохімічних систем [15,54]. Тому інноваційною є розробка крему косметичного з гідратантним ефектом на основі гіалуронової кислоти завдяки інактивації вільних радикалів блокуванню протеаз, усуненню зневоднення, поновлення дефіциту води в тканинах, стимуляції проліферації фібробластів, регуляції синтезу ендогенної гіалуронової кислоти [25]. Перспективним вважають розробку косметичних засобів комбінуючи комплекси біологічно активних речовин природних антиоксидантів, таких як мальва лісна, з гіалуроновою кислотою, які можна застосовувати для всіх типів шкіри [31]. Комплекс біологічно активних речовин мальви лісної стимулює синтез колагену в фібробластах і тому потенціює вплив гіалуронової кислоти при розробці антивікових косметичних засобів. Стабілізована гіалуронова кислота при проведенні ін'єкційної контурної пластики губ (препарат NASHA) підвищувала вологість губ, корегувала носогубну зморшку, позитивно впливала на в'язкоеластичні властивості шкіри [14]. Для реконструкції та укріплення дерми за рахунок посилення метаболічних процесів, стимуляції репарації, відновлення клітинного метаболізму ока, санації шкіри, підвищення енергетичного потенціалу клітин, відновлення гідробалансу дерми, активації мікроциркуляції, створення оптимального фізіологічного середовища для клітин шкіри 1 раз на 2 тижні доцільним є призначення 3-5 процедур препарату Гіалуаль, що зменшує кількість дрібних зморшок, згладжує крупні, підвищує тургор та колір шкіри [48]. Гіалуронова кислота також має ефект ліфтингу форми обличчя завдяки корекції в'язкості та еластичності шкіри [66]. Проведені дослідження встановили добру переносимість препаратів гіалуронової

кислоти, модифікованих вітаміном С, амінокислотами (гліцин, пролін, лізин), тому що всі вони підвищують еластичність шкіри, зменшують вираженість мимічних, статичних зморшок, відновлюють колір шкіри обличчя, нівелюють прояви некрозу, нормалізують вологість, жирність, рН [29]. Встановлена ефективність гелей, кремів, сироваток, що були виготовлені не тільки на основі високомолекулярної гіалуронової кислоти, а також на основі наногіалуронової кислоти, які поліпшували структуру шкіри через 2 тижні застосування [68].

Відомо, що застосування гіалуронової кислоти в офтальмології сприяє не тільки прояві фармакологічної дії, але також реалізації косметологічного ефекту. Так, гіалуронат натрію, як поліелектроліт, затримує воду і тому може бути застосований як штучні сльози [50]. Розчин гіалуронату натрію вважається природним замінником, його концентрація в сльозній рідині зростає у відповідь на пошкодження ока і протягом загоєння виразок рогівки. Результати експериментально-морфологічного дослідження свідчать, що застосування наноструктурованого біопластичного матеріалу гіалуронової кислоти при механічних пошкодженнях рогівки прискорює епітелізацію ерозії на 3-4 добу. При цьому скорочується течія ексудативної фази запалення, прискорюється закриття дефекту, формується менше помутніння та спостерігається швидке відновлення після опіку рогівки [21]. Гіалуронова кислота, яку вводять у вигляді гелю під повіку кролям, зберігається під шкірою у вигляді комірчатої структури різних форм та розмірів, при цьому збільшуючи об'єм повік [13]. В останні роки з метою корекції патологічного лагофталму стали застосовувати гель гіалуронової кислоти, що має тривалий ефект (6-12 місяців) та добре прогнозування. Застосування гелю можливо разом з введенням ботулотоксину [20].

Зважаючи на те, що інтимна зона людини може старіти не менше ніж обличчя, руки, шия, декольте, сучасна медична наука виконує корекцію виду та стану статевих органів, одним зі способів впливу є ін'єкція гелю гіалуронової кислоти між уретрою і вагіною, а також забезпечує жінці чутливість статевих органів, форму і розмір, повертає психологічний комфорт [47].

Сучасно визначили доцільність препаратів гіалуронової кислоти, для індукції пологів та переривання вагітності застосовують препарати, які сприяють созріванню шийки матки. Під час вагітності гіалуронова кислота деполімеризується під впливом гіалуронідази, що веде до розчеплення колагенових волокон та підвищенню гідрофільності тканин шийки матки [56]. Вважають доцільним призначення гіалуронової кислоти для лікування неінфекційних вагінітів, які вважають проблемою 21 сторіччя [28]. Саме першою лінією лікування атрофічних вагінітів вважають препарати, які створюють тривалу вологість, до яких належить саме гіалуронова кислота. Гінодек – препарат, що містить 0,5% розчин гіалуронової кислоти та бактерицидний засіб диметилсульфоксид. Препарат має регенеруючий, зволожуючий ефект і показаний при інфекційних процесах статевих органів, застосовується інтравагінально у вигляді гелю [81]. При цьому взаємодія гіалуронової кислоти з

водою сприяє утворенню дисперсійного матриксу, що має значення для підтримки еластичності слизових оболонок, в зв'язку зі створенням оптимальних умов для активації, міграції, проліферації клітин, які беруть участь в регенерації слизових оболонок. Гіалуронова кислота при вагініті посилює ангиогенез, місцеву мікроциркуляцію, поліпшує гідродинаміку тканин, сприяє прискоренню клітинної проліферації, регенерації тканин вагіни, заповнюючи простір між клітинами, захищаючи їх, утримуючи воду. Однією з оптимальних лікарських форм лікування вагінітів вважають вагінальні супозиторії [81]. Вагінальні супозиторії рекомендують для лікування доброякісної мікрогландулярної гіперплазії у жінок при фертильності віку з порушеннями вегетативного гомеостазу. Вважають доцільним також додавати в ці супозиторії екстракти рослин [34]. При істміко-цервікальній недостатності хірургічні методи корекції сприяють розвитку патологічних змін в мікроциркуляторному руслі цервікального каналу. Терапія за допомогою філерів на основі гіалуронової кислоти не порушує функціональний стан мікроциркуляторного русла шийки матки, понижує ризик розвитку ускладнень після корекції істміко-цервікальної недостатності. Вищезазначене лікування є бажаним в плані профілактики можливих ускладнень вагітності [55]. У випадку ризику розвитку істміко-цервікальної недостатності, жінкам до вагітності необхідна корекція методом біоревіталізації з застосуванням філерів на основі гіалуронової кислоти [55].

Гіалуронова кислота стабілізує ендотеліальний глікокалікс, забезпечує цілісність і регенерацію при пошкодженні, тобто підтримує судинний гомеостаз та забезпечує бар'єрну функцію ендотелію. Тому кислота гіалуронова важлива під час вагітності, в першу чергу для плацентарного морфогенезу, а подруге для функціонування кардіоваскулярної системи, в тому числі утероплацентарної циркуляції. В зв'язку з тим, що гіалуронова кислота регулює системні запальні відповіді, гіалуронова кислота різної молекулярної маси може мати різноспрямований ефект на вагітність. Саме тому рецептний характер впливу гіалуронової кислоти на плаценту досліджується [84]. Гіалуронову кислоту також застосовують для лікування чоловічого безпліддя, для збереження функції сперматозоїдів з подальшим їх застосуванням з метою інтрацитоплазматичної ін'єкції в ооцит з метою надалі екстракорпорального запліднення [16].

Гіалуронову кислоту пропонують застосовувати в переважувальних засобах в якості головної діючої речовини і в комбінації з іншими засобами. Відома ефективність захисних плівок для лікування ран, які вміщують гіалуронову кислоту та альгінати. Вони мають гарні механічні властивості, низьку адгезивність до ранової поверхні, добру проникність для газів. В той же час ці плівки непроники для рідини і бактерій. Хімічно модифіковані похідні гіалуронової кислоти застосовують також для виробництва штучної шкіри і шкірних імплантів для подальшого використання у хірургії [50]. Вибір методу коригувального втручання і закриття дефекту покривних тканин залежить від розміру, глибини рани, гемодинамічних пошкоджень. Новий метод лікування наслідків трав-

матичного пошкодження з застосуванням препарату гіалуронової кислоти дозволив розширити перспективи лікування пацієнтів з приводу дефектів покривних тканин [36]. Гіалуронова кислота сприяє формуванню грануляційної тканини навколо елементів сітчастого імпланту м'язово-ангіоневротичного шару передньої черевної стінки, тому що збільшує об'єм та щільність колагенових волокон, укріплюючи передню черевну стінку, а також зменшує запальні процеси в тканинах, спричинених операційною травмою [30]. Сучасно впроваджуються в клініці бар'єрні методи утворення післяопераційних спайок. Поширення отримали також препарати на основі гіалуронової кислоти завдяки дезінфікуючому, ранозагоючому впливу, що веде до регенерації епітелію. Застосування плівки з модифікованої гіалуронової кислоти разом з аміносаліциловою дозволяє понизити частоту утворення спайок в черевній порожнині завдяки відновленню цілісності тканин, обмеженню ранової поверхні, створенню умов для скорішої регенерації [45]. Плівка має виражену протизапальну дію завдяки введенню нестероїдного протизапального препарату, що сприяє відновленню цілісності черевини, обмеженню ранової поверхні, створенню оптимальних умов для прискорення регенерації клітин мезотелію [46]. На початку 90-х років минулого сторіччя відкрили механізм зв'язування гіалуронової кислоти з бензиловим спиртом (процес естерифікації), що дозволило застосовувати її у людей в таких формах як тампони, плівки без втрати властивостей або функцій шкіри і слизових оболонок для лікування шкірних та підшкірних ран різної етіології. Це відбувається за рахунок того, що гіалуронова кислота утворює тимчасовий матрикс в рані, що сприяє дифузії живих речовин та очищенню рани. При цьому гіалуронова кислота приймає активну участь в проліферації та міграції кератиноцитів, які складають головну масу епідерміса. Завдяки тому, що гіалуронова кислота є гігроскопічною макромолекулою, має високу осмолярність, можливий контроль гідrataції на етапах загоєння рани. При созріванні грануляційної тканини гіалуронова кислота деградує [82]. Загоювальний вплив гіалуронової кислоти проявляється при лікуванні синдрому діабетичної стопи. Через 12 тижнів показник повного загоєння у пацієнтів при призначенні аплікації з гіалуроновою кислотою був вищим порівняно з особами, які отримували стандартну терапію [59]. Гіалуронова кислота також призначається в отоларингології, а саме її застосування дозволяє уникнути хірургічних втручань при корекції дефектів носа [64]. Раннє введення гіалуронової кислоти при однобічному паралічі голосових зв'язок, хоча не поліпшує регенерацію нервової тканини, але значно впливає на якість життя хворого [78]. Разом з тим, ін'єкційне введення гіалуронової кислоти в голосову складку крізь електрод шляхом ларингіальної електроміографії є ефективним методом лікування парезів та паралічей голосових зв'язок [83]. Ін'єкцію гіалуронової кислоти в голосову зв'язку при невралгічній аміотрофії вважають більш ефективним методом лікування порівняно з фоніатричними вправами [58]. Гіалуронову кислоту в останні роки рекомендують для інсти-

ляції в складі комплексної терапії хронічного циститу разом з протизапальними, обволікаючими, пригрікаючими, протимікробними засобами.

Гіалуронова кислота сприяє укріпленню тканинного каркасу стінки сечового міхура, полегшуючи відновленню фізіологічних бар'єрних властивостей уротелію. Гіалуронова кислота забезпечує цілісність та головні фізико-хімічні властивості особистої пластівки слизової оболонки та підслизової основи, а також входить до складу епітеліальних клітин (уротелію) і приймає участь в процесах проліферації клітин. Вітчизняний препарат Інстилан, що містить гіалуронову кислоту і фосфатний буфер при введенні в сечовий міхур 1 раз на тиждень перериває запалення каналу, має здібність підвищувати вологість, сприяє загоєнню, заповнює простір дефектів і тому відновлює бар'єрну функцію сечового міхура, підвищує ефективність комплексної терапії, звільнює хворих від болю [18,60,71,79]. Встановлено, що призначення Інстилану пацієнтам з хронічним циститом сприяє захисту і відновленню слизових оболонок сечового міхура при різних маніпуляціях (уретроскопії, променевої терапії, після трансуральної резекції сечового міхура), а також препарат є складовою схеми лікування пацієнтів з хронічним рецидивуючим циститом, гіперактивним сечовим міхуром. Інстилан може протезувати стінку сечового міхура, допомагати полегшенню болю і пониженню імперативних покликів, частому сечовиділенню, є ефективним методом попередження інфекції сечового міхура. Інстилан також знижує токсичність променевої терапії у пацієнтів з раком шийки матки, придатків, сечового міхура, передміхурової залози [44].

Серед препаратів повільної дії для лікування артрозів (за англійською номенклатурою SYSADOA) певне місце також належить препаратам гіалуронової кислоти. В суглобі гіалуронової кислоти належить роль лубриканту та речовини, яка зменшує ударний вплив при механічному навантаженні. Адже при запаленні в синовіальній рідині знижується рівень гіалуронової кислоти, що порушує нормальну механіку суглобу, в той час як внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти спрямовано на відновлення ендогенної концентрації гіалуронової кислоти та синтезу, стимуляції та синтезу хондроїтин сульфату, попередженню втрати глікозаміноглікану та хондроїтинсульфату хрящевим матриксом, зменшуючи площу пошкодження, стабілізуючи кількість хондроцитів, поліпшуючи морфологічні показники суглобу [57]. Взаємодіючи з клітинними рецепторами CD-44 на поверхні хондроцитів, гіалуронова кислота впливає на проліферацію і функціональну активність [70]. Призначення препаратів гіалуронової кислоти в комплексному лікуванні суглобів при остеоартрозі суттєво зменшує біль, має протективний вплив на різні показники деградації хрящової тканини попереджає проведення ендопротезування [1,72]. Додавання до стандартної терапії остеоартрозу НПВС препаратів гіалуронової кислоти знижує потребу в прийомі НПВС, слід зазначити, що більш виражений не тільки аналгетичний, але модифікуючий хворобу ефект у високомолекулярних препаратів гіалуронової кислоти [4,67]. Ефект гіалуронової кислоти не

тільки обумовлений лубрикативною дією, тому що речовина після ін'єкції швидко видаляється з суглобу, а ефект зберігається [73]. Показано, що в регуляції, експресії, функції гіалуронату беруть участь 3 гена з родини гіалуронан-синтази, що контролюють синтез гіалуронану з різною молекулярною масою. Глюкурогани зв'язуються один з одним в позаклітинній рідині під впливом глюкуроган-зв'язуючих білків – гіалалгеринів. Зв'язок гіалуронана на поверхні клітин є складним процесом, на який впливають молекули полівалентного гликованліганду, щільність та активація поверхневих рецепторів CD 44, CD 54. Гіалуронан синовіальної рідини проникає в капсулу суглобу, забезпечуючи механічні властивості, захисний вплив на колагенові волокна та клітинні структури [33]. Використання натуральних компонентів хрящового внутрішньоклітинного матриксу – гіалуронової кислоти не тільки зменшують больовий синдром, але також поліпшує функцію суглобів, зменшуючи прогресування остеоартриту [41].

Розроблена тактика сумісного застосування пролонгованих кортикостероїдів та солей гіалуронової кислоти в лікуванні артрозу колінного суглобу, що дозволяє отримати стійкий клінічний ефект [22]. Саме гіалуронова кислота не тільки нормалізує в'язко-еластичні, амортизувальні та зм'яцувальні властивості синовіальної рідини, але впливає на концентратори проміжного шару синовіальної оболонки та знижує індукцію медіаторів болю, що обумовлює знеболюючий ефект [7]. Призначення препарату гіалуаль-артро в комплексному лікуванні хворих на артроз показало, що зниження в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини підвищує чутливість хряща до uszkodження. Хондропротекторна дія гіалуронової кислоти передбачає відновлення синовіального балансу суглобу. Вплив гіалуронової кислоти збільшується при введенні в суглоб з сукцинатом натрію, який забезпечує нормалізацію внутрішньоклітинного обміну та тканинного дихання, відновлення НАД⁺ через механізми зворотного переносу електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, приймає участь у монооксигеназній системі біотрансформації ксенобіотиків ендоплазматичного ретикулуму, нормалізує показники кислотно-лужної рівноваги, електролітний баланс прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз [8]. Отримані клінічні дані також показали ефективність при остеоартрозі внутрішньосуглобного введення комплексу гіалуронової кислоти та сорбітолу у вигляді препарату SynolisV-a. Саме сорбітол сприяє наявності у лікарського засобу антиоксидантних властивостей, потенціюючи благодійний ефект на суглоб гіалуронової кислоти [24,65]. Слід зазначити, що ефективність препаратів гіалуронової кислоти не знижувалась при остеоартрозі на різних стадіях захворювання [3]. При порівнянні біохімічних показників сироватки крові у хворих з гонартрозом, що отримували терапію препаратом гіалуронової кислоти, встановлено значне пониження протікання запальних процесів, про що свідчило пониження вмісту сіалових кислот і лізомальних ферментів, а також сіркоглікоїдів в сироватці [12]. При коксартрозі проведено співставні дослідження щодо призначення

низькомолекулярної гіалуронової кислоти у вигляді синохрома форте та аутологічної кондиціонованої сироватки при внутрішньосуглобовому введенні. Незважаючи на співставні результати, препарат гіалуронової кислоти мав більш виражений поліпшувальний вплив на функціональний стан за індексом WOMAC на ранній стадії спостереження [32].

Проблема лікування запальних процесів пародонту є актуальною в світі і потребує нових підходів до лікування. В зв'язку з тим, що в розвитку запалення пародонту грає роль дезінтеграція глікозаміногліканів, внаслідок чого змінюється проникність судин, важливим було застосування простих і високомолекулярних препаратів гіалуронової кислоти при пародонтиті. Призначення хворим на пародонтит препарату куріозину, що містить гіалуронан цинку в складі пародонтальної пасти куродонт разом з димексидом, анестезином, оксидом цинку в передопераційний період дозволило скоротити тривалість цього періоду, а в післяопераційний період – уникнути ускладнень [38]. Виявлений лікувальний ефект сполучення гіалуронової кислоти з кверцетином в оральному гелі на ясна при запаленні, що викликано ліпополісахаридом, завдяки впливу на неспецифічний і імунітет та антиоксидантний захист [52]. Гістологічно підтверджена регенерація кісткової тканини нижньої щелепи, призначено трикальцій фосфату і гіалуронової кислоти завдяки впливу на остеогенез [6]. Під час дослідження фітогелю з гіалуроновою кислотою при застосуванні у вигляді аплікації спостерігається пониження активності ферменту еластази, що свідчить про протизапальну дію лікувального засобу [27]. Клінічну ефективність при пародонтиті мала також лікувальна паста, яка вміщувала гіалуронову кислоту і сорбент силікс [53]. Для лікування пародонтиту, гінгівіту був запропонований оральний гель з гіалуроновою кислотою та кверцетином. Гіалуронова кислота грала роль пародонтопротектору і понижала бактеріальну інвазію шляхом стабілізації міжклітинних речовин. А додавання кверцетину забезпечило пригнічення активності гіалуронідази та тканинної проникності після застосування комплексу. У хворих на гінгівіт спостерігали пригнічення показників перекидного окиснення ліпідів, активності еластази, уреазі, дизбіозу та підвищення рівня антиоксидантних ферментів і лізоциму в ротовій порожнині пацієнтів [43]. Експериментально встановлена доцільність застосування пластикостимуляторів на основі сполук гіалуронової кислоти, гідролізатів колагену поєднаних з гідролізатами еластану при внутрішньослизивому введенні щурам 0,1 мл, що не викликало місцевих негативних реакцій у тварин. При морфологічному дослідженні виявлене рівномірне включення платкостимуляторів у міжклітинний матрикс, їх здатність збільшувати кількість і активність фібробластів, сприяти ангиогенезу та трофіці тканин, формуванню сполучної тканини [17]. Тому гіалуронова кислота успішно застосовується в сучасній стоматологічній імплантології завдяки позитивному впливу на загоєння ран і кісткової тканини. Вона є хорошим носієм для імплантаційних матеріалів та підвищує швидкість утворення нових остеобластів завдяки впливу на в'язкість

мембрани і забезпеченню оптимального прикриття операційного поля, що допомагає попередити бактеріальну контамінацію [61]. Встановлено, що механічні властивості тканини (хрящ, кістка, канали серця, вен, шкіри судини) забезпечує склад і просторова структура комплексів гіалуронової кислоти з білками, від цього залежить міцність, пружність та обсяг тканин. Гіалуронова кислота є важливим компонентом суглобового хряща, зокрема, скронево-нижньощелепного суглоба, оскільки є оболонкою кожного хондроцита, входить до складу компонентів основної речовини хрящової тканини – хондромукоїду разом з білками та ліпідами. Під час з'єднання гіалуронової кислоти з мономерами агрегану за наявності білка в хрящі формуються великі негативно заряджені агрегати, що поглинають воду та відповідають за пружно-еластичні властивості хряща, його стійкість до компресії [11,62,76]. Застосування препаратів гіалуронової кислоти стало невід'ємною частиною артроскопічної діагностики та хірургії захворювань скронево-нижньощелепного суглоба, оскільки артроцентез супроводжується лаважем, що призводить до зменшення об'єму власної синовіальної рідини [11,63]. Останні позитивні результати застосування гіалуронової кислоти пов'язані з пульмологією. Було встановлено, що у немовлят застосування сольового 7% розчину з гіалуроновою кислотою 0,1% гіпертонного розчину з бронхіолітом легкого та помірного ступеню важкості за допомогою педіатричного аерозольного небулайзера попереджало появу небажаних явищ базисної терапії та підвищувало схильність до терапії. Гіалуронова кислота також сприяє адекватній корекції ремоделювання бронхіального дерева, підвищуючи просвіт бронхів. В досліджах *in vitro* встановили, що гіалуронова кислота активна проти людської нейтрофіл-еластази і макрофаг-металоеластази [75]. Останні дослідження стверджують, що ін'єкції гіалуронової кислоти всередину суглобів – коліна, нижньої щелепи та інших, особливо високомолекулярної гіалуронової кислоти, значно підвищує ефективність базової терапії. При цьому значно скорочується доза нестероїдних протизапальних засобів, зростає безпечність застосування і знижуються вимоги до проведення оперативних втручань [80].

Лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань скронево-нижньощелепного суглоба є актуальною сучасною проблемою, незважаючи на існуючі результати клінічних досліджень, встановлена генеричність дегенеративних захворювань суглоба. Встановили, що більшість тканин суглобу мезенхімального походження з вмістом колагену різних типів і наявністю синовіальної рідини в порожнині суглоба. Саме при остеоартрозі порушуються в суглобі зв'язки між об'ємом синовіальної рідини, механічними характеристиками і концентрацією гіалуронової кислоти, що потребує введення в схеми лікування саме препаратів гіалуронової кислоти. Дослідниками доведена ефективність застосування препаратів кислоти гіалуронової при захворюваннях скронево-нижньощелепного суглоба, що вело до зменшення больового синдрому та покращенню структури і функції суглоба [10]. У хворих з нейро-

трофічними виразками після травм спинного мозку та периферичних нервів, застосування нового способу лікування препаратом гіалуронової кислоти з натрію сукцинатом дозволило досягнути повної епітелізації ранових дефектів, що утворилися внаслідок пошкодження центральної та периферичної нервової систем [37]. Гіалуронова кислота володіє антиоксидантними властивостями і її включення до складу препаратів сприяє зменшенню їх токсичних властивостей. Відомо, що для проведення борнейтралізуючої терапії є створення препаратів, які накопичуються в злоякісних пухлинах, не впливаючи шкідливо на навколишні тканини.

Створення комплексних матеріалів, які включають нанокатіони металів (цинк, срібло, золото) з гіалуроновою кислотою дозволило створити комплекси, що не мають токсичного впливу на здорові тканини [23]. З метою розвитку фотонзахоплюючої терапії, був створений золотовміщуючий нанокмпозит на основі гіалуронової кислоти, який, маючи проканцерогенну дію, не проявляв цитотоксичного ефекту [19]. Гіалуронову кислоту можна застосовувати в якості матрикса в системах транспорту лікарських засобів. Так, гіалуронова кислота може бути впроваджена в отоларингології для переносу генетичної інформації, в офтальмології з компонентами штучних сліз та інгібувати накопичення бактерій на штучних лінзах. Крім того, гіалуронова кислота сприяє транспорту протипухлинних засобів (цисплатину, доксорубіцину, мітаміцину) та протизапальних лікарських засобів. Крім того, гіалуронову кислоту вважають ідеальним переносником генів та антиоксидантів (аскорбіну, глутатіону), де вона грає роль скавенджера вільних радикалів [77]. На фармацевтичному ринку світу існує біля 20 препаратів з гіалуроновою кислотою, що мають співставиму ефективність та безпечність [9]. Препарати гіалуронової кислоти широко призначають в Україні та країнах СНД: в офтальмології – гіалгін, гіарал, гіарал плюс, для загоєння рогівки – гіаматрикс, для лікування акне – куріозин, при захворюваннях суглобів, в тому числі нижньої щелепи – синокрон, синокрон форте, сингал, кліпдент-ГЛ, гіалуаль-артро, синоліс-VA, хіопат, остеніл, Пептосак, Русвікс, адекван. Для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота відомі препарати сюрджидерм 18, гіалуформ, генгігель, гелі що готують *ex tempore*. З метою введення в порожнину сечового міхура при хронічному циститі призначають інстилан. Для естетичної медицини застосовують препарат гіалуаль, гелі і розчини гіалуронової кислоти, що готують *ex tempore*. В кокранівському систематичному огляді згадують наступні препарати гіалуронової кислоти – Adant, Arthrum H, Artz, ByoHy, Durolane, Fermathron, Hyalgan, Hylan6-F-20, Suvenyl, Orthovisc, Ostenil, Suplasyn, Synject, Go-On.

Дослідження лікувальних властивостей гіалуронової кислоти та її сполук не закінчені, вони продовжуються, при цьому встановлюються нові біохімічні та фармакологічні аспекти дії, що робить гіалуронову кислоту перспективним джерелом створення лікарських засобів і біологічно активних речовин майбутнього.

Література

1. Аникин С.Г. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов / С.Г. Аникина, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 4. – С. 439-455.
2. Антипова Е.В. Лазерофорез гиалуроновой кислоты в коррекции возрастания изменений микроциркуляции и кислородного обмена клеток кожи: автореф. дисс. канд. биол. наук / Е.В. Антипова. – М., 2013. – 23 с.
3. Апанасович В.Г. Эффективность применения препаратов гиалуроновой кислоты в комплексном лечении при остеоартрозе коленных суставов на разных стадиях заболевания / В.Г. Апанасович, С.В. Хидченко, А.В. Старостина // Укр. ревматол. журнал. – 2013. – № 3. – С. 102-103.
4. Балабанова Р.М. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. – 2014. – № 3. – С. 73-76.
5. Березовский В.А. К вопросу об экзогенной регуляции физиологической регенерации кожи человека / В.А. Березовский, О.В. Богомолец, Н.Н. Деркач [и др.] // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2011. – № 3. – С. 9-14.
6. Борисенко А.В. Гистологическое исследование регенерации костной ткани нижней челюсти при воздействии трикальций фосфата и гиалуроновой кислоты / А.В. Борисенко, Ю.Ю. Кодлубовский, В.В. Вим // Вісник стоматології. – 2013. – № 1. – С. 6-10.
7. Бур'янов О.А. Гілуаль-артро в комплексному і патогенетично обгрунтованому лікуванні хворих на остеоартроз / О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко, Ю.П. Соболевський // Укр. хіміотер. журнал. – 2012. – № 3. – С. 31-38.
8. Бур'янов О.А. Гілуаль-артро в системі патогенетично обгрунтованого лікування остеоартрозу / О.А. Бур'янов, І.С. Чекман, А.Т. Бруско [та ін.] // Фармакологія, лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 40-41.
9. Васькова Н.В. Отечественный препарат Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза / Н.В. Васькова, О.М. Лесняк // Научно-практ. ревматол. – 2014. – Т. 52, № 5. – С. 538-544.
10. Воловар О.С. Гіалуринова кислота: будова, функції, можливості застосування в комплексній терапії захворювань скронево-нижньощелепного суглоба / О.С. Воловар, В.О. Маланчук, О.О. Кришталівська // Лікарська справа. – 2014. – № 9-10. – С. 24-33.
11. Воловар О.С. Лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба препаратами гіалуринової кислоти / О.С. Воловар, В.О. Маланчук, О.О. Крижановський // Новини стоматології. – 2014. – № 2. – С. 76-81.
12. Головаха М.Л. Биохимические исследования результатов лечения больных с гонартрозом внутрисуставным введением препаратов гиалуроновой кислоты / М.Л. Головаха, Ф.С. Леонтьева, В.А. Туляков // Запорожский мед. журнал. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 43-48.
13. Груша Я.О. Экспериментально-морфологическое исследование тканей век после введение геля гиалуроновой кислоты / Я.О. Груша, А.А. Федоров, J.U. Prause, В.А. Шептулин // Вестник офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 69-74.
14. Губанова Е.И. Влияние инъекций стабилизированной гиалуроновой кислоты на состояние кожи губ / Е.И. Губанова, А.А. Шарова, Н.Г. Лапанина // Врачебная косметология и эстетическая медицина. – 2008. – № 6. – С. 99-108.
15. Деркач Н.Н. О возможности коррекции некоторых биохимических процессов в коже при старении / Н.Н. Деркач, М.В. Коржов, В.И. Коржов // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3. – С. 45-49.
16. Дударова А.Х. Достижения и перспективы в преодолении мужского бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий с использованием различных методик селекции сперматозоидов / А.Х. Дударова, В.Ю. Смольникова, А.В. Зобова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 2. – С. 28-34.
17. Зубачок В.М. Клінічно-морфологічні зміни слизової оболонки порожнини рота щурів при місцевому одноразовому застосуванні пластичностимуляторів на основі сполук природного походження / В.М. Зубачок, М.О. Ісоків, Т.В. Гац, А.М. Ященко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2. – С. 34-38.
18. Иванов Д.Д. Применение препаратов гиалуроновой кислоты в терапии хронического цистита / Д.Д. Иванов, Я.А. Домбровский // Почка. – 2016. – № 3. – С. 85-89.
19. Исаева Е.В. Исследования золотосодержащего нанокompозита на основе гиалуроновой кислоты в экспериментах in vitro / Е.В. Исаева, Е.Е. Бекетов, С.Н. Корякина [и др.] // Рос. биотерапевт. журнал. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 44.
20. Искусных Н.С. Коррекция паралитического лагофтальма / Н.С. Искусных, Я.О. Груша // Вестник офтальмологии. – 2015. – № 2. – С. 105-109.
21. Каныков В.Н. Применение наноструктурированного биопластичного материала при травматических повреждениях роговицы / В.Н. Каныков, А.А. Спяднюков, О.М. Трубана, О.М. Яхина // Вестник офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 43-48.
22. Каплунов О.П. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава / О.А. Каплунов, С.Н. Бирюков, В.Х. Берсанов // Хирургия. – 2015. – № 1. – С. 58-62.
23. Карамышев А.В. Экспериментальное исследование биохимического действия гелевого материала «Боргиал» / А.В. Карамышев, Г.В. Сон, И.А. Маклакова [и др.] // Токсикол. вестник. – 2013. – № 5. – С. 25-28.
24. Коваленко В.Н. Применения препаратов гиалуроновой кислоты для лечения при остеоартрозе / В.Н. Коваленко, О.В. Борткевич, Н.С. Бойчук // Укр. ревматол. журнал. – 2015. – № 1. – С. 51-54.
25. Кулдыркаева Е.В. Актуальные аспекты разработки крема косметического с гидратантным эффектом на основе гиалуроновой кислоты / Е.В. Кулдыркаева, А.Э. Акадрна // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т. 16, № 1 (додаток). – С. 145-146.
26. Лискина И.В. Сравнительное клинико-морфологическое исследование влияния на кожу двух препаратов на основе гиалуроновой кислоты / И.В. Лискина, Н.Н. Деркач, С.Д. Кузовкина // Укр. журнал дерматології, венерології, косметології. – 2016. – № 2. – С. 64-69.
27. Макаренко О.А. Влияние орального фитогеля с гиалуроновой кислотой на развитие экспериментального стоматита / О.А. Макаренко, И.И. Соколова, Н.Л. Хлестун, К.В. Скидан // Вісник стоматології. – 2013. – № 1. – С. 24-26.
28. Медведев М.В. Неинфекционные вагиниты – проблема 21 века / М.В. Медведев // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 45-48.
29. Михайлова Н.П. Влияние интрадермального введения модифицированной гиалуроновой кислоты на морфофункциональное состояние кожи пациенток с инволюционными изменениями / Н.П. Михайлова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 152-159.

30. Морар І.К. Особливості формування грануляційної тканини навколо елементів сітчастої тканини передньої черевної стінки при застосуванні гіалуронової кислоти в експерименті / І.К. Морар, О.І. Івашук, І.С. Давиденко [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 120-126.
31. Немятых О.Д. Перспектива разработки косметических средств на основе комбинации комплекса БАВ *Malva Sylvestris* и гиалуроновой кислоты / О.Д. Немятых, А.А. Максименко // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т. 16, № 1 (додаток). – С. 148.
32. Носков С.М. Сравнительная оценка применения низкомолекулярной гиалуронової кислоти и аутологичной кондиционированной сыворотки при коксартрозе / С.М. Носков, Л.Ю. Широкова, Т.П. Бахтиярова [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Григорова. – 2011. – № 4. – С. 38-41.
33. Оганесян О.В. Применение препаратов гиалуронової кислоти при лечении остеоартроза / О.В. Оганесян, Л.А. Семенова, А.П. Хапилин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Григорова. – 2007. – № 2. – С. 41-45.
34. Подольський В.В. Лікування доброякісної мікрогландулярної гіпертлазії у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу / В.В. Подольський, В.В. Подольський // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 137-142.
35. Понеделькина Н.Ю. Кислые аминокислоты и их химическая модификация / Н.Ю. Понеделькина, Е.С. Лукина, В. Н. Финочков // Биоорг. химия. – 2008. – Т. 34, № 1. – С. 5-28.
36. Пономаренко О.В. Диференційований підхід до закриття ранових поверхонь тулуба та кінцівок після механічного пошкодження / О.В. Пономаренко // Клінічна хірургія. – 2015. – № 7. – С. 55-57.
37. Пономаренко О.В. Корекція нейротрофічних розладів у хворих з наслідками травми спинного мозку та периферичних нервів / О.В. Пономаренко // Клінічна хірургія. – 2014. – № 8. – С. 62-64.
38. Пюрлик В.П. Гиалуронової кислота в сучасній медицині та стоматології / В.П. Пюрлик, Л.В. Тарнавська, В.С. Домбрович, М.Г. Гончар // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 3. – С. 134-137.
39. Рахматуллина Л.Р. Разработка клеточных биоматриц на основе гиалуронової кислоти / Л.Р. Рахматуллина, Е.С. Барышева, Р.Р. Рахматуллина // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 2. – С. 111-112.
40. Родичкин П.В. Клиническая фармакология хондропротекторов / П.В. Родичкин, Н.С. Шаламалов // Обзоры по лекарственной фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 18-27.
41. Свінціцький А.С. Місцеве застосування гіалуронової кислоти при остеоартрозі / А.С. Свінціцький, Н.П. Козак, О.В. Барабанчик, Л.О. Циганенко // Наук. вісник. нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2009. – № 25. – С. 252-255.
42. Сигаева Н.Н. Химическая модификация гиалуронової кислоти и её применение в медицине / Н.Н. Сигаева, С.В. Колесов, П.В. Назаров, Р.Р. Вильданова // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 1220-1241.
43. Соколова И.И. Лечебное действие оральных гелей с гиалуронової кислотою и кверцетином на состояние полости рта у больных гингивитом / И.И. Соколова, Н.Л. Хлестун // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 5. – С. 110-123.
44. Стусь В.П. Роль препаратов гиалуронової кислоти в комплексном лечении хронического цистита / В.П. Стусь, И.М. Русинко, Е.П. Украинец [и др.] // Урология. – 2016. – № 2. – С. 331-332.
45. Суджаров И.Ф. Применения модифицированной гиалуронової кислоти для профилактики послеоперационных спаек / И.Ф. Суджаров, Р.Ш. Хасанов, Р.М. Хасанов, Р.Х. Шсейхиноуров // Казан. мед. журн. – 2008. – Т. 89, № 3. – С. 355-356.
46. Суджаров И.Ф. Экспериментальное обоснование применения пленки на основе модифицированной гиалуронової кислоти для профилактики образования послеоперационных спаек / И.Ф. Суджаров // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2007. – Т. 144, № 5. – С. 238-240.
47. Татузян Е.Г. Решение деликатных проблем без хирургического вмешательства / Е.Г. Татузян, А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко // Дерматология та венерология. – 2015. – № 1. – С. 75-79.
48. Татузян Е.Г. Рациональная терапия возрастных изменений кожи лица / Е.Г. Татузян, А.Н. Беловол, С.Г. Ткаченко // Дерматология та венерология. – 2014. – № 4. – С. 100-107.
49. Турашев А.Д. Состояния деструкции и реконструкции околоклеточной углеводной оболочки лингвальной сосудистой поверхности в атерогенезе / А.Д. Турашев, Е.Г. Тищенко, А.В. Максименко // Кардиол. вестник. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 64-68.
50. Федорищев И.А. Гиалуронової кислота: монография. Книга 1 / И.А. Федорищев. – ТулГУ, 2011. – 237 с.
51. Халдояниди С.К. Роль гиалуронової кислоти в регуляції іммуно-4-мнелопоза: автореф. дисс. докт. мед. наук / С.К. Халдояниди. – Новосибирск, 2011. – 32 с.
52. Хлестун Н.Л. Лікувальний ефект кверцетину і гіалуронової кислоти при дії на ясна ліпополісахариду / Н.Л. Хлестун // Вісник стоматології. – 2014. – № 1. – С. 9-12.
53. Чепель Л.І. Використання лікувальної композиції з гіалуроновою кислотою для лікування пародонтиту / Л.І. Чепель, В.М. Барвінченко, В.В. Туров // Вісник стоматології. – 2013. – № 4. – С. 27-28.
54. Шармазан С.І. Стимулювання репаративних процесів шкіри шляхом застосування комбінації сукцинату та гіалуронової кислоти / С.І. Шармазан, Л.Д. Калюжна // Medix Anti-aging. – 2011. – № 1. – С. 57-58.
55. Щербина Н.А. Оценка эффективности методов коррекции истмико-цервикальной недостаточности с помощью лазерной доплеровской флоуметрии / Н.А. Щербина, Му Авия Салем Насер Альмарадат // Меж. мед. журнал. – 2015. – № 2. – С. 43-46.
56. Энкин М. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах / М. Энкин, М. Кейрс, М. Ренфрю [и др.]: перевод с англ. под редакцией А.П. Михайлова, П.П. Синтрцевой, Е.С. Некрасовой. – СПб, 2003. – 455 с.
57. Bagga N. Long-term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee / N. Bagga, D. Burkhardt, R. Sambrook, L. Mardr // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33. – P. 946-950.
58. Celber K. Neuralgic amyotrophy associated with temporary vocal fold paralysis: successful treatment by vocal fold ergumentation with hyaluronic acid / K. Celber, С.М. Kihnner, O. Guntinas-Lichius, T. Bitter // Вестник отоларингологии. – 2015. – № 4. – P. 102.
59. Chen С.Р. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis / С.Р. Chen, W. Huns, S.H. Lin // Dermatologie. – 2014. – Vol. 27, № 6. – P. 331-336.
60. Cicione A. Restoring the glycosamini noglycane layer in recurrent aystitis: experimental and clinical foundations / A. Cicione, F. Cantello, G. Ucciero [et al.] // Int. J. Urol. – 2014. – Vol. 21, № 8. – P. 763-768.
61. Claar M. Гиалуронової кислота в імплантології. Перспективний матеріал для удешевлення результатів лікування / М. Claar // Новое в стоматологии. – 2015. – № 1. – С. 20-24.

62. El-Hakim L.E. Preliminary evaluation of histological changes found in a mechanical arthropathic temporomandibular joint exposed to an intraarticular hyaluronic acid injection, in a rat model / L.E. El-Hakim, A.O. Elyamani // *Journal of Cranio-Maxillofacial surgery*. – 2011. – Vol. 39, № 8. – P. 610-614.
63. Guarda-Nardini L. Predictive factors of hyaluronic acid injection short-term effectiveness for TMJ degenerative joint disease / L. Guarda-Nardini, E. Ferronato, L. Favero, D.L. Mandfelini // *Oral Rehabil.* – 2011. – Vol. 38, № 5. – P. 315-320.
64. Heden P. Nasal reshaping with hyaluronic acid: an alternative or complement to surgery / P. Heden // *Peast Reconstr. Surg. Glob. Open.* – 2016. – Vol. 4. – P. 11-20.
65. Heisel J. Hyaluronic acid with sorbitol-efficacy and tolerability of intra-articular treatment for osteoarthritis of the knee / J. Heisel, C. Kipshoven // *Deutscher Azzte-Verlay OHP.* – 2012. – Vol. 1, № 6. – P. 2-7.
66. Ho D. Biological properties of a new volumizing hyaluronic acid filler: a systemic review / D. Ho, J. Jaddeo // *Journal of drugs in dermatology.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 50-54.
67. Hoehberg M.C. ACR recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapy in osteoarthritis of the hand, hip and knee / M.C. Hoehberg, R.D. Altman, K.T. April [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64, № 4. – P. 465-479.
68. Jegasothy S.M. Efficiency of a new topical nano-hyaluronic acid in humans / S.M. Jegasothy, V. Zabolotniak, S. Biel // *Clinical aesthetic.* – 2014. – Vol. 7, № 31. – P. 27-29.
69. Jiang D. Hyaluronic acid as an immune regulator in human diseases / D. Jiang, J. Liang, P.W. Noble // *Physopl. Rev.* – 2011. – Vol. 91, № 1. – P. 221-264.
70. Khudson W. CD44 and integrin matrix receptors participate in cartilage homeostasis / W. Khudson, R.E. Loeser // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2002. – Vol. 59. – P. 36-44.
71. Kim A. Pretreatment features to influence effectiveness of intravesical hyaluronic acid instillation in refractory interstitial cystitis. Painful bladder syndrome / A. Kim, B. Lim, M. Song, M.S. Choo // *Int. Neurol. J.* – 2014. – Vol. 18. – P. 163-167.
72. Kingslurg S. Current osteoarthritis treatment prescribing influences and barriers to implementation in primary care / S. Kingslurg, G. Conaghan // *Primary Health Care research and development.* – 2012. – Vol. 13. – P. 373-381.
73. Navarro-Sarabia F. Исследование эффективности повторных внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты и плацебо в коленный сустав у больных остеоартрозом / F. Navarro-Sarabia, F. Coronel, E. Collantes [et al.] // *Вісник ортопедії, травматології і протезування.* – 2012. – № 3. – С. 59-63.
74. Necas J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review / J. Necas, L. Bartosikova, P. Brauner, J. Kolar // *Veterinarni Medicina.* – 2008. – Vol. 53, № 8. – P. 397-411.
75. Nenna R. Seven percent hypertonic saline 0,1% hyaluronic acid in infants with mild to moderate bronchitis / R. Nenna // *Pediatric pulmonology.* – 2014. – Vol. 49. – P. 919-925.
76. Nesgenes B.V. Hyaluronic acid and extracellular matrix: a primitive molecule / B.V. Nesgenes // *Ann Dermatol Venerol.* – 2010. – Vol. 137, № 17. – P. 3-8.
77. Omer A.M. High molecular weight of biopolymer / A.M. Omer, T.M. Tamer, M.S. Monyeldin // *Вестн. Волггр. гос. унив.* – 2014. – № 3. – С. 56-70.
78. Pei Y.C. Early hyaluronate injection improves quality of life but not neural recovery in unilateral vocal fold paralysis: an open-label randomized controlled study / Y.C. Pei, T.J. Fang, L.J. Hsin [et al.] // *Вестник отоларингологии.* – 2015. – № 4. – С. 103-107.
79. Rooney P. Hyaluronic acid decreases IL-6 and IL-8 secretion and permeability in an inflammatory model of interstitial cystitis / P. Rooney, A. Srivastava, L. Watson [et al.] // *Acta Biomater.* – 2015. – Vol. 19. – P. 66-75.
80. Santilli V. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovation / V. Santilli, M. Paoloni, M. Mangone [et al.] // *Clin Cases Miner Bone Metab.* – 2016. – Vol. 13, № 2. – P. 131-134.
81. Tersigni C. Non-hormonal treatment of vulvovaginal atrophy-related symptoms in post-menstrual women / C. Tersigni, N. Di Samone, E. Tempestilli [et al.] // *J. Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 835-838.
82. Voight J. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds and chronic wounds. A systematic mized controlled trials / J. Voight, V.R. Driver // *Wound repair and regeneration.* – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 317-331.
83. Wang C.C. Laryngeal electromyography-guided hyaluronic acid fold injection for unilateral vocal fold paralysis: a prospective long-term follow up outcome report / C.C. Wang, M.H. Chang, R.S. Jiang [et al.] // *Вестник отоларингологии.* – 2015. – № 4. – P. 102.
84. Ziganshina M.M. Hyaluronic acid in vascular and immune homeostasis during normal pregnancy and preeclampsia / M.M. Ziganshina, S.V. Pavlovich, N.N. Bovin, T. Sukhikh // *Acta natural.* – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 59-71.

УДК 577.154.365+001.3+616.31

АСПЕКТИ ФАРМАКОДИНАМІКИ ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Стрига О. А., Яковлева Н. Ю., Рубан О. І.

Резюме. В оглядовій статті наведені дані літератури щодо фізико-хімічних, біохімічних, фармакологічних властивостей гіалуронової кислоти. Зазначені механізми реалізації лікувальної дії гіалуронової кислоти при застосуванні в ортопедії, гінекології, урології, офтальмології, отоларингології, хірургії, дерматології та косметології. Показані шляхи створення комбінацій гіалуронової кислоти з іншими лікарськими засобами. Надано фармакологічну характеристику лікарським засобам гіалуронової кислоти, що застосовують в Україні та інших країнах.

Ключові слова: гіалуронова кислота, механізм дії, призначення в медичній практиці.

УДК 577.154.365+001.3+616.31

АСПЕКТЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Стрига Е. А., Яковлева Н. Ю., Рубан Е. И.

Резюме. В обзорной статье приведены данные литературы о физико-химических, биохимических, фармакологических свойствах гиалуронової кислоти. Обозначены механизмы реализации, лечебного действия гиалуронової кислоти при применении в ортопедии, гинекологии, урологии, офтальмологии,

отоларингології, хірургії, дерматології і косметології. Показані шляхи створення комбінацій гіалуронової кислоти з іншими лікарськими засобами. Представлена фармакологічна характеристика лікарських засобів на основі гіалуронової кислоти, які застосовують в Україні та інших країнах.

Ключевые слова: гіалуронова кислота, механізми дії, фармакологічні властивості та застосування в медичній практиці.

UDC 577.154.365+001.3+616.31

ASPECTS OF GIALURONIC ACID PHARMACODYNAMICS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Striga E. A., Yakovleva N. Yu., Ruban E. I.

Abstract. Review is devoted to physico-chemical, biochemical, pharmacological properties of hyaluronic acid. It was shown the difference between its molecular mass. Hyaluronic acid may control the reparative regeneration of cells differentiation, morphogenesis, angiogenesis, inflammation. Hyaluronic acid is one of the main glycosaminoglycans. It can connect with collagen and other proteins to cover damage tissues. Possibility of the exogenous regulation of rate of physiological regeneration of fibroblasts of the human skin that are cultivated in vitro with a different compound of succine and hyaluronic acid are described. Probable increasing of fibroblasts in the culture of 45% of Hyalual (2,2%) and 182% of Hyalyal (1,8%) in comparison with control. Hyalual (2,2%) after the adding of fibroblasts to the culture assisted to the valid increasing of the free amino acids concentration. Hyaluronic acid dermal filler demonstrated volumizing ability and maintaining viscosity and free-flowing characteristics for easy injection, tissue lifting, and molding. Hyaluronic acid is degradable molecule of glycosaminoglycans, which in the past several years has been actively used in medicine and esthetic in the form of injectable gel for volumising and refilling of deep wrinkles. Complications after the use of hyaluronic acid gel that used to be rare and transitory, have become more frequent and clinically more diverse. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid could be a treatment option on osteoarthritis. It is stated the mechanisms of curative effects' realization of hyaluronic acid and its therapeutic uses in orthopedya, gynecology, urology, ophthalmology, otolaryngology, surgery, dermatology, cosmetology. It was marked the directions of hyaluronic acid combinations with other drugs creation. It was enumerated hyaluronic acid drugs that are used in Ukraine and other countries.

Keywords: hyaluronic acid, mechanisms of action, prescription for the medical practice.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 19.01.2017 року

© Кривецький В. В., Ротар Г. П.

УДК 611.94.013-053.13/.31

Кривецький В. В., Ротар Г. П.

ТОПОГРАФІЯ ОРГАНІВ НИЖНЬОГО СЕРЕДОСТІННЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці)

rotar_gabriella@yahoo.com

Робота є фрагментом планової комплексної наукової роботи кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статевих особливостей будови і топографо-анатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини» (№ 01100003078).

Вступ. Розвиток неонатальної медицини і фетальної хірургії потребує підвищених вимог до знань з анатомії і топографії внутрішніх органів людини в пренатальному періоді онтогенезу. В даний час досить детально описана морфологія новонароджених, дітей та осіб зрілого віку, в той час як відомості з анатомії плода розрізнені і базуються на даних ультразвукового дослідження [19]. Однією з причин перинатальної та ранньої неонатальної смертності є природжені вади, частота яких в Україні становить 20,3 на 1000 новонароджених, які

потребують хірургічної корекції, виявляються в 3% новонароджених. Смертність від природжених вад внутрішніх органів посідає 3-тє місце у загальній структурі дитячої смертності протягом першого року життя [4,34,36,38].

Актуальним у наш час є дослідження морфогенезу складових нижнього середостіння, а саме: внутрішні грудні артерії та вени, пригруднинні та передсердні лімфатичні вузли, нижня частина загруднинної залози, серце, перикард, грудна лімфатична протока, стравохід, парна та півнепарна вени, блукаючі нерви, симпатичний стовбур [5,9,13].

За даними Чернівецької обласної комунальної медичної установи «Патологоанатомічне бюро», природжених вад на Буковині за періодом 2001-2008 рр. становить 20,4%. У нозологічній структурі переважають вади нервової, кровоносної систем та множинні природжені вади [28]. Природжені вади серця складають 30% серед всіх вад розвитку у дітей, посідаючи третє місце після патології опорно-