

Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза: от молекулярных механизмов к клиническому применению

Е.Н. Карева^{✉1,2}, С.В. Донсков³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ООО «НПО Петровакс Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Гиалуроновая кислота (ГК) – ключевой компонент внеклеточного матрикса, участвующий в регуляции процессов воспаления, фиброза и репарации тканей. Ее биологические свойства зависят от молекулярной массы: высокомолекулярная ГК обладает противовоспалительным действием, тогда как низкомолекулярные фрагменты индуцируют воспаление и фиброз через активацию рецепторов CD44, Toll-like рецепторы, RHAMM (Receptor for Hyaluronic Acid-Mediated Motility) и др. Дисбаланс между этими формами может способствовать развитию хронических воспалительных и фибротических процессов. Метаболизм ГК контролируется гиалуронансинтазами (HAS) и гиалуронидазами (HYAL). При хроническом воспалении HYAL-2 расщепляет высокомолекулярную ГК до низкомолекулярной ГК, которая накапливается и поддерживает воспалительный ответ. Препараты нативной гиалуронидазы имеют ограниченную эффективность из-за быстрой инактивации. Конъюгация фермента с азоксимером повышает его устойчивость к ингибиторам и протеазам, а также пролонгирует действие препарата. Бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) разрушает провоспалительную низкомолекулярную ГК до безопасных ультранизкомолекулярных фрагментов, подавляя воспаление и фиброз. Препарат активен в кислой среде очага воспаления, не повреждает здоровые ткани. Противофиброзные и противовоспалительные свойства препарата показаны в экспериментальных работах и клинических исследованиях. Результаты клинических исследований подтверждают эффективность препарата в различных областях в виде профилактики формирования спаек после хирургических вмешательств, снижения выраженности фиброзных изменений.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, метаболизм, биосинтез, деградация, гиалуронидаза, внеклеточный матрикс, бовгиалуронидаза азоксимер, Лонгидаза

Для цитирования: Карева Е.Н., Донсков С.В. Гиалуроновая кислота и гиалуронидаза: от молекулярных механизмов к клиническому применению. Гинекология. 2025;27(2):157–171. DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203308

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Pharmacological aspects of hyaluronic acid metabolism: A review

Elena N. Kareva^{✉1,2}, Sergey V. Donskov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³NPO Petrovax Pharm LLC, Moscow, Russia

Abstract

Hyaluronic acid (HA) is a key component of the extracellular matrix involved in regulating inflammation, fibrosis, and tissue repair. Its biological properties depend on molecular weight: high-molecular-weight HA (HMW-HA) exhibits anti-inflammatory effects, whereas low-molecular-weight fragments (LMW-HA) induce inflammation and fibrosis by activating CD44, TLR, and RHAMM receptors. An imbalance between these forms may contribute to chronic inflammatory and fibrotic processes. HA metabolism is regulated by synthases (HAS) and hyaluronidases (HYAL). During chronic inflammation, HYAL-2 degrades HMW-HA into LMW-HA, which accumulates and sustains the inflammatory response. Native hyaluronidase preparations have limited efficacy due to rapid inactivation. Conjugation of the enzyme with azoximer enhances its resistance to inhibitors and proteases while prolonging its action. Bovhyaluronidase azoximer (Longidaza) breaks down pro-inflammatory LMW-HA into safe ultra-low-molecular-weight fragments, suppressing inflammation and fibrosis. The drug is active in the acidic environment of inflamed tissues without damaging healthy tissue. Its anti-fibrotic and anti-adhesive properties have been confirmed experimentally and clinically. Clinical studies demonstrate the drug's efficacy in various fields: preventing postoperative adhesions, treating fibrotic changes in pulmonology, and correcting scars in dermatology. Thus, modulation of HA metabolism using conjugated hyaluronidase represents a promising approach for managing chronic inflammatory and fibrotic conditions.

Keywords: hyaluronic acid, metabolism, biosynthesis, degradation, hyaluronidase, extracellular matrix, bovyhyaluronidase azoximer, Longidaza

For citation: Kareva EN, Donskov SV. Pharmacological aspects of hyaluronic acid metabolism: A review. Gynecology. 2025;27(2): 157–171.

DOI: 10.26442/20795696.2025.2.203308

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)», проф. каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования живых систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru

Донсков Сергей Владимирович – врач-хирург, мед. советник ООО «НПО Петровакс Фарм»

✉ **Elena N. Kareva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kareva_e_n@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

Sergey V. Donskov – surgeon, Medical Adviser, NPO Petrovax Pharm LLC. ORCID: 0009-0004-8909-8805

Введение

Гиалуроновая кислота (ГК) является основным компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ) всех тканей позвоночных и в наибольшем количестве содержится в хряще, коже, головном мозге, стекловидном теле, пуповине и синовиальной жидкости. ГК представляет собой линейный неразветвленный полимер, состоящий из повторяющегося дисахарида молекулярной массой (ММ) 400 Да: D-глюкуроновой кислоты (GlcA), связанной с N-ацетил-D-глюкозамином (GlcNAc) глюконовой β (1–3) связью и гексозаминидной β (1–4) связью.

ГК – самый крупный полисахарид позвоночных, который может достигать ММ более 10 млн Да и длины цепи 25 мкм (около 25 тыс. дисахаридных мономеров); рис. 1 [1, 2]. Благодаря широкому диапазону размеров ГК обладает множеством физиологических свойств, зависящих от ее ММ и концентрации, которые регулируются балансом биосинтеза и деградации ГК [3]. У позвоночных динамический метаболизм ГК жестко контролируется тремя синтазами и несколькими гиалуронидазами.

Свойства ГК

ГК обладает уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, которые отличают этот полисахарид от других гликозаминогликанов, благодаря чему она является одной из важных регуляторных молекул в организме. ГК играет ключевую роль в таких физиологических процессах, как дифференцировка, миграция, пролиферация клеток, формирование ВКМ и заживление ран [4]. Содержание ГК в ткани и ее ММ варьируют при различных процессах и патологиях, таких как воспаление [5], фиброз и образование спаек, рак [6], диабет и вирусные инфекции [7]. ГК обладает замечательной способностью к гидратации – каждая дисахаридная единица может связывать до 15 молекул воды, что помогает удерживать воду в тканях [8]. Высокомолекулярная ГК (ВМГК) отличается значительной вязкоупругостью и относительно низкой диффузионной способностью. Помимо выполнения функции структурообразующего каркаса ВКМ, ГК активирует внутриклеточную передачу сигналов от рецепторов клеточной поверхности и регулирует пролиферацию, адгезию и миграцию клеток, определяющих морфогенез ВКМ и процессы заживления ран [9].

Рецепторы ГК

Лигандами, взаимодействующими с ГК и называемыми гиаладгеринами, являются рецепторы CD44, LYVE-1 (LYmphatic VEssel endothelial receptor 1), Layilin, Stablin 1,

Stablin 2 (Hyaluronic Acid Receptor for Endocytosis – HARE), RHAMM, Toll-like рецепторы (TLR)-2 и 4, которые запускают специфическую внутриклеточную передачу сигналов или опосредуют эндоцитоз ГК и ее деградацию [1]. Наиболее распространенным рецептором ГК является CD44, который представляет собой трансмембранный гликопротеин. Взаимодействие CD44 с ГК зависит от размера молекулы: ВМГК приводит к блокирующей кластеризации данного рецептора, в то время как низкомолекулярная ГК (НМГК) активирует рецептор с последующей индукцией специфических сигнальных путей и клеточных функций (рис. 2) [10], таких как дифференцировка и миграция миофибробластов, выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-6, 8, фактора некроза опухоли α – TNF- α) [11, 12]. Минимальная длина цепи, способная вызывать провоспалительную и профибротическую активацию клеток, – гексасахарид ГК (3 дисахарида) [13].

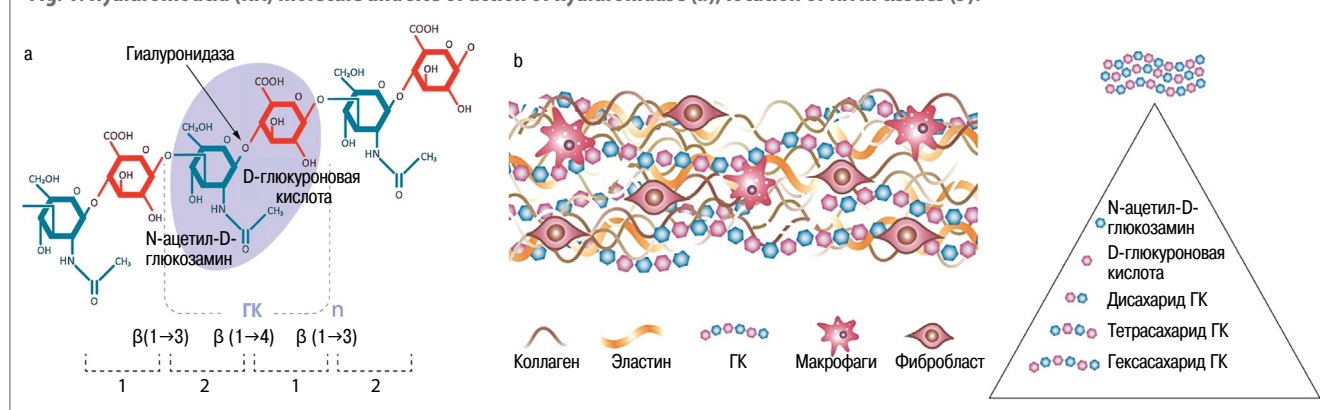
Рецепторы ГК TLR-2 и 4 отвечают за активацию синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов клетками [14]. Установлено, что НМГК (менее 250 дисахаридов) приводит к стойкой TLR-зависимой активации сигнального пути ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) и высвобождению медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6, 1β и TNF- α [10]. При этом тетрасахарид ГК (2 дисахарида) способен блокировать TLR-2, 4 и, соответственно, подавлять выработку ИЛ- 1β , оказывая противовоспалительное действие [15]. Аналогичную активность в отношении TLR-4 продемонстрировала ВМГК (6300 дисахаридов), которая предотвращает липополисахарид-зависимую активацию макрофагов путем прямого связывания с рецептором [16].

Другим важным рецептором ГК является RHAMM (Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility), также известный как CD168 или HMMR, который отвечает за трансформацию, пролиферацию и подвижность различных типов клеток. В частности, активация макрофагов под действием гексасахарида ГК (как и в случае с CD44) через стимуляцию RHAMM приводит к пролонгированному воспалению и последующему фиброзу ткани [17]. Данный рецептор на клеточной поверхности функционирует как корецептор, влияя на передачу сигналов факторов роста [18]. Отмечено, что комплекс ГК и RHAMM способен активировать трансформирующий фактор роста β (TGF- β)/Smad2-сигнальный путь и индуцировать эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток эпителия [1, 19].

Рецептор LYVE-1 структурно близок к CD44, влияет на миграцию иммунных клеток в лимфатические узлы, а также отвечает за метаболизм ГК в лимфе [20]. Рецептор HARE

Рис. 1. Молекула ГК и точка приложения гиалуронидазы (а), расположение ГК в тканях (b).

Fig. 1. Hyaluronic acid (HA) molecule and site of action of hyaluronidase (a), location of HA in tissues (b).



обнаружен на эндотелиальных клетках лимфатических узлов, селезенки, печени и связывает ГК, гепарин, хондроитинсульфат, способствуя выведению их из кровотока [21].

Из перечисленных рецепторов ГК наиболее вовлеченными в процессы контроля воспаления и фиброза (включая образование спаек) являются CD44, TLR-2 и 4, RHAMM, результаты взаимодействия с которыми напрямую зависят от размера молекулы ГК.

Классификация полимеров ГК по длине полимерной цепи

Полимеры ГК можно классифицировать в зависимости от их ММ, которая и определяет направление про- или противовоспалительного клеточного ответа. Различают следующие виды ГК:

- 1) ВМГК (масса более 100 кДа, длина цепи – 250–25 тыс. дисахаридов), которая проявляет противовоспалительное действие;
- 2) НМГК (масса – 1,2–100 кДа, длина цепи – 3–250 дисахаридов), проявляющая провоспалительное и профиброгенное действие;
- 3) ультра-НМГК – уНМГК (масса – менее 1,2 кДа, длина цепи – менее 3 дисахаридов), не проявляющая/утратившая провоспалительное действие.

Изменение длины полимера ГК парадоксальным образом меняет направление сигнала на противоположное: если высокомолекулярные фрагменты поддерживают противовоспалительный ответ ткани, то деполимеризация молекулы на низкомолекулярные фрагменты провоцирует и поддерживает воспалительную реакцию, и, наконец, ультракороткие (тетра- и дисахариды) могут блокировать воспалительные сигналы, тем самым создавая условия для полноценной репарации ткани.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту своей линейной структуры, ГК способна выполнять разнообразные функции, которые включают не только каноническую роль в формировании структуры ВКМ, но и регулирующее влияние ГК на клеточный метаболизм. В свою очередь количественное содержание ГК в тканях и длина ее цепи определяются ее локальным метаболизмом.

Метаболизм ГК

Обмен ГК – весьма динамичный процесс. Так, показано, что ежедневно 30% ГК подвергается распаду и ресинтезу [22].

ГК синтезируется из внутриклеточного пула UDP-глюкуроновой кислоты (UDP-GlcUA) и UDP-N-ацетил-D-глюкозамина (UDP-GlcNAc) с помощью трех изоформ трансмембранной гиалуронансинтазы (Hyaluronic Acid Synthase – HAS): HAS1, HAS2 и HAS3, которые синтезируют ГК непосредственно в ВКМ [23, 24]. Изоформы HAS различаются по активности, скорости удлинения продукта и стабильности. Длина цепи ГК, синтезируемой каждым ферментом *in vitro* и *in vivo*, также варьирует. HAS1 и HAS2 отвечают за синтез цепей с ММ около 2000 кДа, в то время как HAS3 синтезирует цепь ГК с меньшей ММ (>100 кДа). Эндогенно синтезируется исключительно ВМГК. Различные изоформы HAS функционально дополняют друг друга. Активность ферментов регулируется некоторыми цитокинами, в частности ТФР- β , который повышает экспрессию HAS и, как следствие, синтез ВМГК [25].

ГК расщепляется специфическими эндогликозидазами, называемыми гиалуронидазами (HYAL), или неспецифически разлагается в результате окислительного повреждения, вызванного активными формами кислорода (АФК).

В настоящее время у человека идентифицировано шесть типов гиалуронидаз: HAYAL-1, HYAL-2, HYAL-3, HYAL-4,

HYAL-P1, PH20 (человеческая тестикулярная гиалуронидаза). Так называемые кислые гиалуронидазы – HYAL-1, HYAL-2, HYAL-3 и HYAL-4 – активны при уровне кислотности (pH) 3–4. PH20 является «нейтральной гиалуронидазой», активной при pH 5–8 [8]. Развитие локального тканевого ацидоза в очаге воспаления повышает активность местных гиалуронидаз, что вызывает распад ВМГК на НМГК, поддерживая воспалительный ответ ткани.

Другая гиалуронидаза – PH20, известная как тестикулярная гиалуронидаза (HYAL-5, Sperm Adhesion Molecule-1 – SPAM-1, молекула адгезии сперматозоидов-1), выполняет специфическую функцию. Она расположена в мембране акросомы головки сперматозоидов и необходима для разрушения богатой ГК оболочки яйцеклетки и проникновения сперматозоидов [26, 27] в яйцеклетку в процессе оплодотворения [28]. HYAL-1 и HYAL-2 являются основными гиалуронидазами, присутствующими в тканях.

Метаболизм ГК происходит главным образом внутриклеточно. Транспорт больших молекул ВМГК внутрь клетки невозможен, поэтому сначала HYAL-2, локализованная на поверхности клетки, расщепляет ВМГК до НМГК. Важно, что HYAL-2 производит фрагменты ГК с ММ около 20 кДа (или приблизительно 50 дисахаридных единиц), которые, накапливаясь во внеклеточной среде, способны провоцировать воспалительные и профибротические клеточные реакции через связывание со своими рецепторами. Механизмы этих эффектов будут рассмотрены далее. После транспорта НМГК внутрь клетки дальнейшая ее деполимеризация осуществляется гиалуронидазой HYAL-1 в лизосомах, в результате чего образуются ди- и тетрасахариды ГК [29]. В дальнейшем катаболизм ГК происходит при участии внутриклеточной лизосомальной глюкуро니다зы и N-ацетилглюкозаминидазы, которые расщепляют ди- и тетрасахариды до моносахаридов, снова вступающих в клеточный метаболизм.

Помимо деградации ГК под влиянием ферментов, она может расщепляться АФК (Reactive Oxygen Species – ROS, супероксидным анионом, пероксидом водорода и гидроксильным радикалом) с образованием фрагментов с неопределенной ММ и измененной структурой [30], что имеет важное значение в условиях патологического воспаления.

Свойства ГК в зависимости от ее ММ

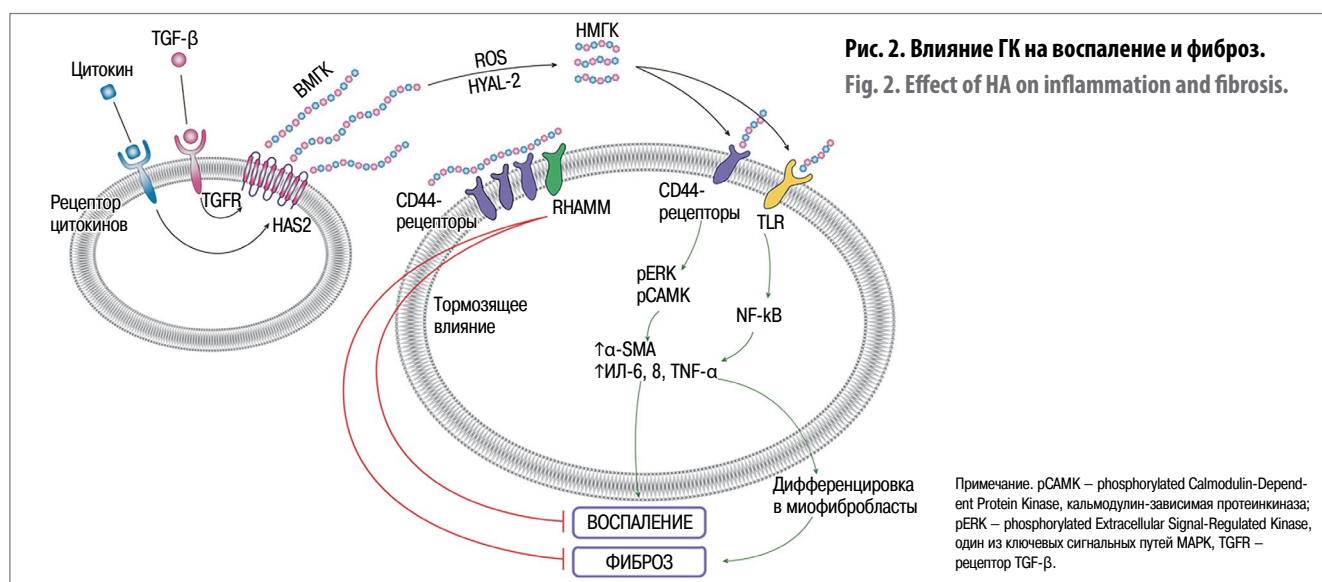
Многообразие физиологических и патологических функций ГК основано на том, что реакция рецепторов клеточной поверхности различается в зависимости от длины цепи и ММ взаимодействующего с ними фрагмента ГК.

ВМГК обладает противовоспалительным действием благодаря следующим механизмам [16, 31, 32]:

1) лигандное регулирование: ВМГК, в отличие от НМГК, формирует блокирующий комплекс нескольких рецепторов CD44 (кластеризацию), что маскирует их от связывания с активирующими лигандами и препятствует проведению воспалительного/профибротического сигнала внутрь клетки. В результате происходит:

- блокада рекрутинга нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления за счет снижения уровня воспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β и 6, CCL2);
- снижение ангиогенеза;
- стимуляция «альтернативного» перехода макрофагов к фенотипу M2, что способствует разрешению воспаления и сопровождается повышением уровня противовоспалительных цитокинов (TGF- β 1, ИЛ-10, 11);

2) структурное регулирование: механически заполняет межклеточное пространство, удерживает воду, препятствует ангиогенезу.



НМГК, напротив, обладает провоспалительным действием. Это связано с тем, что молекула меньшего размера не блокирует, а стимулирует воспалительные рецепторы (CD44, RHAMM и TLR-2, 4). НМГК участвует в контроле клеточной пролиферации, миграции, дифференцировке, ангиогенезе, фиброгенезе за счет таких механизмов, как:

- повышение продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности TNF-α и RANTES [33], ИЛ-8 и MCP-1 [Monocyte Chemoattractant Protein 1] (в мезотелиальных клетках [МК] брюшины через NF-κB, протеинкиназу C [PKC] и сигнальный путь MAPK);
- увеличение уровня TGF-β1 – ключевого фактора фиброгенеза, образования спаек за счет повышения продукции PAI-1 и накопления коллагена [34];
- стимуляция «классического» пути активации макрофагов в воспалительный фенотип M1, что сопровождается повышением количества провоспалительных цитокинов: TNF-α, ИЛ-1β, 6, CCL2 [16];
- активация циклооксигеназы-2, повышение продукции простагландина-E2 в моноцитах и макрофагах человека через сигнальный путь TLR4/MYD88 [35].

Как отмечалось ранее, НМГК образуется при расщеплении ВМГК тканевыми гиалуронидазами (HYAL) и в норме быстро поглощается клетками для дальнейшего метаболизма. Однако при хроническом воспалении повышенная активность HYAL и АФК приводит к накоплению НМГК, которая запускает воспалительные и фибротические процессы. Основную роль в формировании воспаления и фиброза играет HYAL-2, которая, расщепляя ВМГК в ВКМ, не может производить фрагменты с длиной цепи менее чем 50 дисахаридных мономеров [36]. Это приводит к стойкой TLR-зависимой активации сигнального пути NF-κB и продолжающемуся высвобождению медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1β, 6 и TNF-α [10], что сопровождается продолжающимся воспалением и фиброзом. Понимание этого факта крайне важно для объяснения механизма провоспалительных эффектов НМГК, которая, по сути, относится к так называемым DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) – «молекулам паттерна, ассоциированного с повреждением», образующимся при повреждении тканей и способным через стимуляцию выработки медиаторов воспаления, АФК и ферментов, усиливать воспалительную реакцию [36]. Интенсивность воспалительного процесса зависит от количества высвобождаемых поврежденными клетками молекул

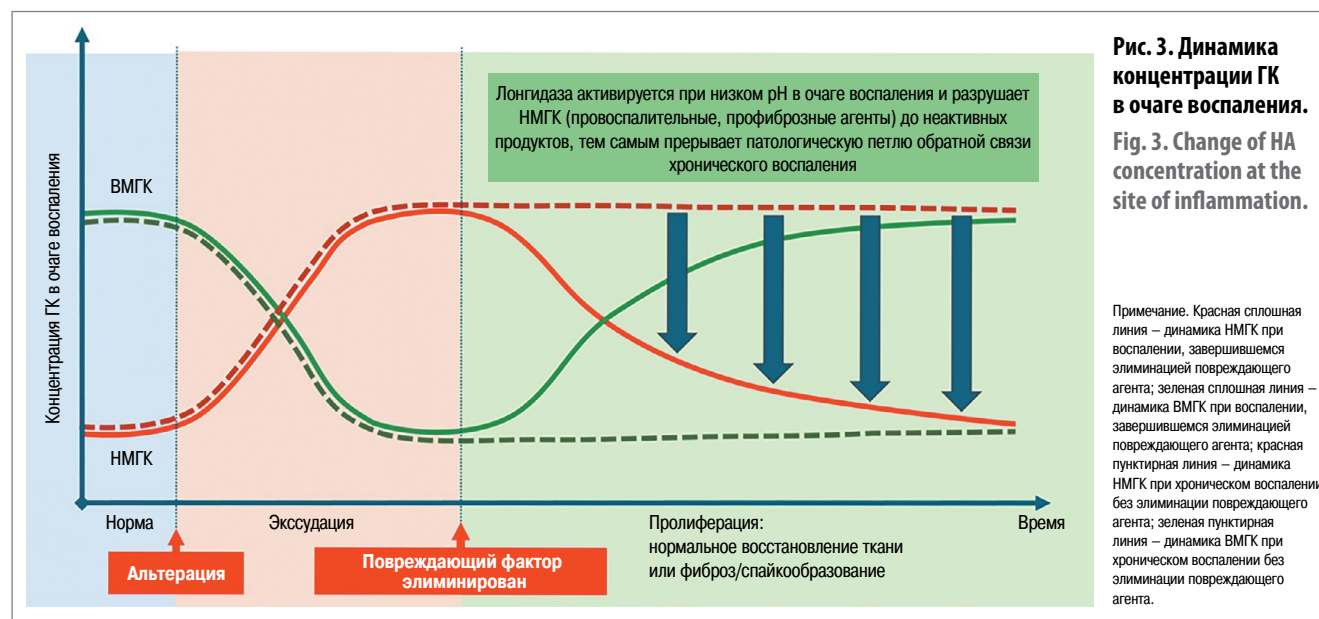
DAMPs. Существуют две категории DAMPs: IA (или алармины) и IIA. DAMPs IA – молекулы внутриклеточного происхождения: ДНК, гистоны, белок группы высокой мобильности B1, белки теплового шока, АТФ, ИЛ-1α и пр. [37, 38]. DAMPs IIA – индуцированные TGF-β1 молекулы ВКМ: фрагменты ГК (НМГК), бигликан, декорин, версикан, тенасцин С, фибронектин с экстрадоменом А (FnEDA) [39–43].

Основной механизм влияния различных видов ГК на процессы воспаления и фиброза приведен на рис. 2. Результат активации сигнальных путей при связывании ГК с ее рецепторами зависит от ММ фрагмента ГК.

Сигнал, полученный от TGF-β и других цитокинов, влияет на экспрессию и активность гиалуронансинтазы (HAS2), производящей ВМГК, которая в условиях неэффективного воспаления (когда повреждающий фактор не элиминирован) расщепляется при участии HYAL-2 и ROS (АФК) на мелкие фрагменты НМГК. Впоследствии НМГК способна влиять на профиброзную конверсию мезотелиоцитов и связанные с ними воспалительные процессы посредством взаимодействия с рецепторами CD44 и TLR-2. Связывание НМГК с CD44 приводит к активации pERK и pCAM-киназы, которые регулируют экспрессию α-SMA и дифференцировку миофибробластов, выработку провоспалительных цитокинов. Связывание НМГК и CD44 также способствует TLR-зависимой индукции NF-κB-зависимых провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, 8 и TNF-α. Минимальная длина цепи, способная вызывать провоспалительную и профиброзную активацию клеток, активировать CD44-рецепторы, – гексасахарид ГК (3 дисахарида, 6 мономеров, ММ 1,2 кДа) [13].

Следует отметить, что уНМГК с длиной цепи менее 6 мономеров (тетра- и дисахариды) оказывает противовоспалительное действие, которое связано с тем, что уНМГК не может активировать CD44-рецепторы. Тетрасахарид (2 дисахарида), как конечный субстрат работы фермента бычьей тестикулярной гиалуронидазы, способен блокировать TLR и связанную с этим выработку провоспалительных цитокинов, купируя воспаление и предотвращая фиброз. В частности, тетрасахарид ГК способен блокировать TLR-2, 4 и, соответственно, подавлять воспалительный сигнал NF-κB и последующую выработку ИЛ-1β [15].

Таким образом, разнообразие эффектов ГК определяется специфической регуляцией разноразмерными фрагментами ГК собственных рецепторов: в одном случае – стиму-



ляцией (НМГК), в другом – блокадой провоспалительных сигналов (ВМГК и уНМГК).

Баланс ВМГК/НМГК и воспалительный процесс

В тканях имеет место динамическое равновесие ВМГК и НМГК, которое определяется стадией воспаления. Динамика концентрации ГК в очаге воспаления представлена на рис. 3. Воспаление протекает в виде последовательной смены трех фаз: альтерации, экссудации и пролиферации. В фазу экссудации происходит активное разрушение ВМГК под действием АФК и собственных тканевых гиалуронидаз (активирующихся в кислой воспалительной среде) до провоспалительных фрагментов НМГК. В условиях нормальной элиминации повреждающего агента, в завершение фазы экссудации, разрушение ВМГК и образование НМГК прекращаются за счет снижения содержания АФК и активности собственных гиалуронидаз (при нормализации pH). Фибробласты синтезируют ВМГК, коллаген и эластин. Накопление ВМГК приводит к кластеризации и блокированию рецепторов CD44 на поверхности фибробластов, что является сигналом для прекращения синтеза ВМГК, в результате чего происходит нормальная репарация тканей. При нарушении элиминации повреждающего агента (например, при неэффективности антибиотиков, разрастании эндометриальных гетеротопий с продолжающимся перифокальным повреждением тканей или вследствие других причин) накапливается НМГК, которая активирует CD44-рецепторы фибробластов, что является сигналом к продолжению синтеза коллагена и эластина, создается петля обратной связи, в результате чего усиливается процесс фиброобразования, формируются спайки.

В норме при разрешении процесса воспаления НМГК подвергается деградации внутри макрофагов под действием лизосомальных ферментов. Однако при хроническом воспалении может иметь место нарушение гомеостаза ГК как важного компонента его регуляции. ГК описывается как ключевая молекула в профибротической триаде наряду с TGF- β и фибронектином [12].

В воспалительный ответ вовлечены воспалительные индукторы (инфекция или повреждение тканей), воспалительные сенсоры (тучные клетки и макрофаги) и воспалительные медиаторы (цитокины, хемокины и др.) [44]. Хронические воспалительные состояния, при которых

индуктор не определен, становятся все более распространенными, а по биохимическим параметрам они совпадают с такими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, рак [45]. НМГК может рассматриваться как ключевой медиатор, уровень которого коррелирует с активностью воспаления – увеличивается параллельно с интенсивностью воспаления, персистирует при хронизации и снижается при затухании процесса.

Образование перитонеальных спаек

Заживление повреждений брюшины происходит в непрерывном чередовании перекрывающихся фаз – воспаления/коагуляции и фибринолиза/репарации. Результаты заживления определяются процессами синтеза, накопления, реорганизации и деградации компонентов ВКМ в месте повреждения за счет активированных МК, резидентных фибробластов и рекрутированных перитонитов. Нарушение этих процессов может повлечь за собой чрезмерное спайкообразование [46].

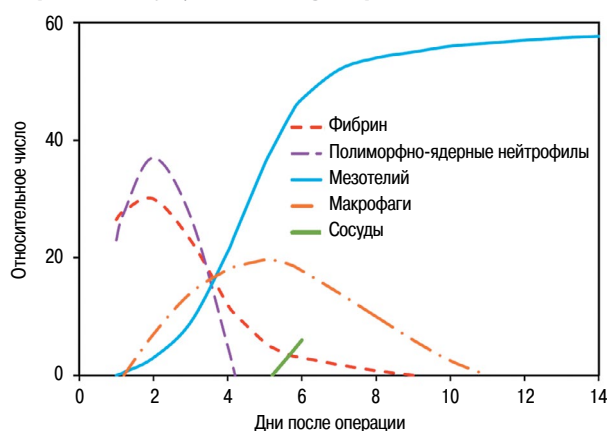
Решающую роль в профиброзных процессах в брюшине играют МК, синтезирующие молекулы ВКМ, формирующие гидрофильный защитный барьер «гликокаликс», состоящий в основном из гликозаминогликанов, включая ВМГК [47–50]. Профибротическая активация МК и перитонеальных фибробластов реципрокно связана с воспалительными процессами в брюшине и с метаболизмом ГК [51]. МК модулируют воспаление за счет синтеза и высвобождения ВМГК, которая способна инициировать реакцию восстановления тканей [52]. Однако ВМГК под действием макрофагальных ферментов и ROS фрагментируется на НМГК, которая проявляет свойства DAMPs, т.е. способна сама вызывать воспаление [34].

Накопление НМГК в месте повреждения приводит к незавершенному воспалению за счет активации CD44- и TLR-сигнальных путей, стимуляции NF- κ B и продолжающегося высвобождения медиаторов воспаления – ИЛ-1 β , 6 и TNF- α [53, 54]. Поскольку НМГК участвует в инициации воспалительной реакции, удаление НМГК из мест повреждения тканей имеет решающее значение для начала репаративного процесса [53].

Еще один участник процесса, влияющий на ограничение распространения инфекции и восстановления поврежден-

Рис. 4. Динамика клеточного состава и уровня фибрина в месте повреждения брюшины у крыс во время повторной эпителизации [54].

Fig. 4. Change of cellular composition and fibrin level at the site of peritoneal injury in rats during re-epithelialization [54].



Примечание. Полиморфно-ядерные нейтрофилы появляются в ране первыми и сохраняются в течение 1–2 дней. Впоследствии макрофаги становятся основными клетками в месте повреждения, а их количество достигает пика через 5–6 дней после травмы. В течение первых 24 ч макрофаги адгезируются на поверхности раны и начинают проникать в нее примерно на третий день. МК активируются воспалительными сигналами, размножаются и образуют островки, которые пролиферируют до слияния друг с другом и завершения восстановления мезотелия, что обычно занимает 5–7 дней.

ной ткани, – фибрин, которым богат экссудат брюшины. Чрезмерное отложение фибрина может инициировать формирование перитонеальных спаек [54] (рис. 4).

Сразу после повреждения брюшины активируются процессы воспаления и коагуляции. Гистамин и другие сигнальные молекулы расширяют кровеносные сосуды и повышают их проницаемость, что приводит к инфильтрации тканей фибриногеном, нейтрофилами и макрофагами. Тромбин, образующийся из тромбиногена, вызывает агрегацию тромбоцитов и превращение фибриногена в фибрин, формируя сгустки. Цитокины (например, ИЛ-6) и продукты распада тромбов привлекают дополнительные иммунные клетки, включая макрофаги, моноциты, нейтрофилы, Т-клетки, тучные клетки и МК [55]. Отложения фибрина служат основой для развития избыточного ВКМ. Даже после разрушения фибрина ВКМ и главный его компонент коллаген могут остаться на месте первоначального образования фибринозного сгустка.

Моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги (более 60% в первые 24 ч), секретируют провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ-1, 6), тканевый активатор плазминогена, напрямую связанные со степенью спайкообразования [56]. Различают два функциональных фенотипа макрофагов: M1 и M2. Макрофаги фенотипа M1 (классические макрофаги) усиливают воспаление через секрецию ИЛ-1 α , 1 β , 6 и TNF- α , активируют синтазу оксида азота (NOS) и вызывают окислительный стресс. Избыточные анионы перекиси водорода и супероксида, образующиеся при окислительном стрессе, участвуют в разрушении ГК и могут повреждать эндотелиоциты, фибробласты, тромбоциты и другие клетки [57]. Цитолиз и перекисное окисление липидов клеточных мембран приводят к дальнейшему повышению проницаемости сосудов и утечке экссудата, тем самым ускоряя процесс спайкообразования [58]. Известно, что секретируемые макрофагами M1 провоспалительные факторы через собственные рецепторы на МК активируют сигнальный путь NF- κ B и способствуют усилению воспаления. В то же время активируется сигнальный путь Rho-киназы, что приводит к

увеличению экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), который подавляет активность системы перитонеального фибринолиза [59]. Макрофаги M2, известные и как альтернативно активированные макрофаги, играют противовоспалительную роль на поздних стадиях воспаления, способствуя заживлению ран и фиброгенезу.

ГК и ее метаболиты регулируют функциональную активность макрофагов. Так, НМГК стимулирует дифференцировку макрофагов в провоспалительный фенотип M1, а ВМГК активирует альтернативный путь активации макрофагов, переводя их в противовоспалительный фенотип M2.

Фибринолиз. Поддержание равновесия между фибрин-образующей и фибрин-растворяющей системами (т.е. коагуляцией и фибринолизом) имеет решающее значение для нормального восстановления перитонеальной ткани, без образования перитонеальных спаек. В норме фибрин на короткое время накапливается в месте повреждения и растворяется после заживления. Если фибринолиз нарушен, миофибробласты начинают вырабатывать коллаген и депонировать его внутри фибриновой матрицы, образуя постоянные спайки. Соответственно, активация плазмина (основного фибринолитического фермента) необходима для профилактики формирования постоянных спаек.

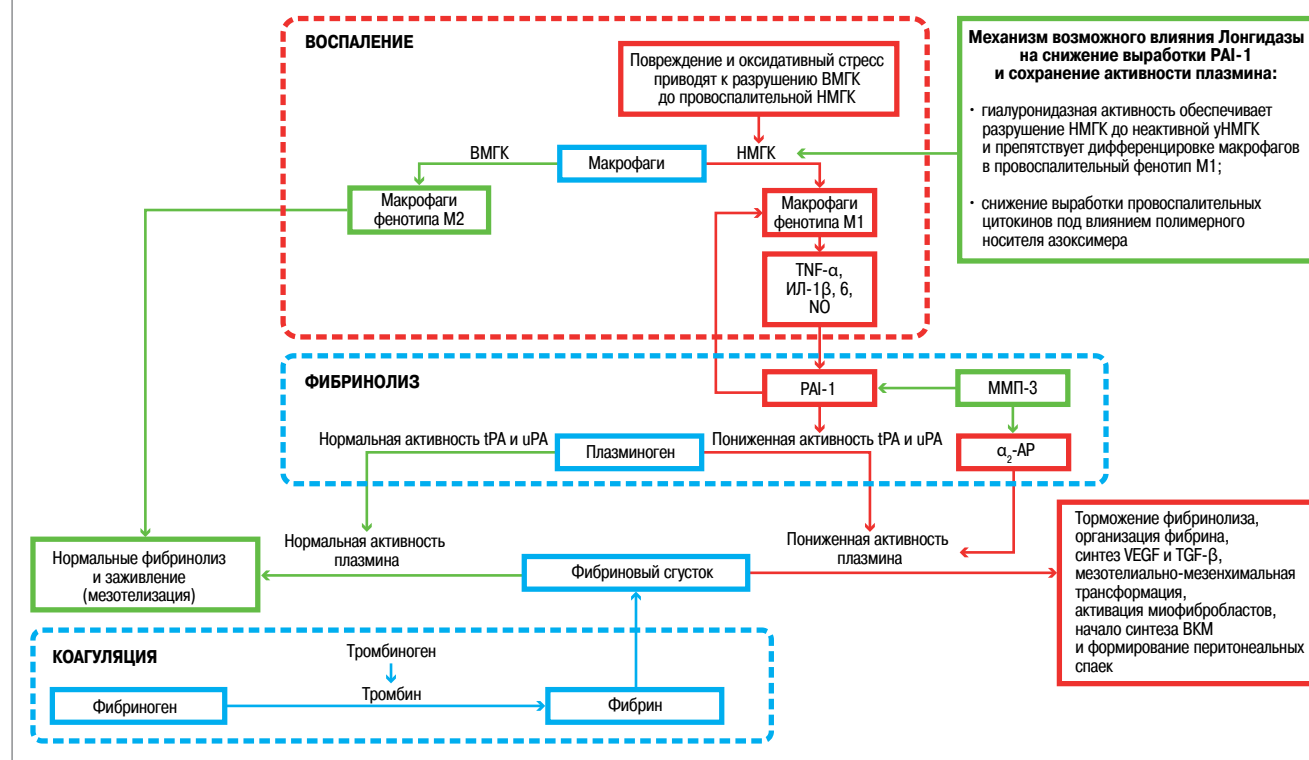
Важным периодом для формирования постоянных спаек и, следовательно, для профилактики спайкообразования считаются 5–7-е сутки после травмы [60]. Система фибринолиза активируется через сутки после травмы [54]. Фибринолитическая система состоит из самого плазминогена, активаторов плазминогена (tPA, uPA), ингибиторов фибринолиза (PAI-1, α 2-AP); рис. 5. Плазмин гидролизует пептидную связь между аргинином и лизином в фибриногене и фибрине. Неактивный предшественник плазминоген превращается в плазмин под действием tPA и uPA. Источником tPA служат эндотелий, МК, тромбоциты и макрофаги [61]. Обладая высоким сродством к фибрину, tPA образует с ним комплекс (фибрин-tPA) и быстро активирует плазминоген в фибриновом сгустке. Активация плазминогена в брюшной полости на 95% зависит от tPA. Основная функция плазмина – деградация фибрина в сгустке. Активность плазмина может быть подавлена альфа-2-антиплазмином (α 2-AP), вырабатываемым в печени, и ингибитором tPA (PAI-1), который высвобождается из МК и эндотелиальных клеток под действием провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β). Кроме того, PAI-1 стимулирует макрофаги с усилением воспаления в зоне повреждения, что усиливает образование спаек [62].

Существует синергизм между системой фибринолиза и матриксными металлопротеиназами (ММП), основной функцией которых является разрушение ВКМ. ММП-3 может блокировать PAI-1 и α 2-AP, поддерживая активность плазмина. В свою очередь плазмин активирует ММП-9, задействованный в ремоделировании ВКМ [59, 64]. Предполагается, что фрагменты ГК также влияют на фибринолиз, подтверждением чего является повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) фрагментами ГК при перитонеальном диализе.

Роль МК брюшины в формировании спаек. МК обладают эпителиальными и мезенхимальными свойствами и могут трансформироваться в миофибробласты (фибробласты к профиброзному фенотипом) в физиологических и патологических условиях, что может приводить к образованию перитонеальных спаек. Профибротическая конверсия МК связана с изменением клеточного метаболизма и завершается интенсификацией отложения ВКМ в виде фиброзной ткани в поврежденных участках брюшины. Подобный типо-

Рис. 5. Схема взаимодействия между системами воспаления, коагуляции и фибринолиза, мишени действия гиалуронидазы (препарат Лонгидазы).

Fig. 5. The scheme of interaction between the inflammation, coagulation, and fibrinolysis systems, the target of hyaluronidase (Longidase).



вой патологический процесс протекает в условиях повреждения ткани и хронического воспаления (рис. 6) [66].

Для обеспечения адекватной репарации ткани без формирования спаек абсолютно необходимо нормальное функционирование МК, которые поставляют нужное количество tPA. Любые факторы, нарушающие функции мезотелия с чрезмерным отложением фибрина и несбалансированным фибринолизом, увеличивают риск развития спаек.

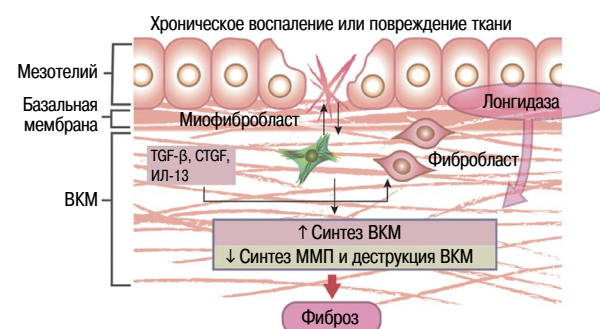
Дисфункция МК. Для поддержания баланса фибринолитической системы и предотвращения образования постоянных спаек в физиологических условиях МК секретируют активирующие и ингибирующие фибринолитическую систему молекулы, такие как активатор плазминогена тканевого типа (tPA), активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), ингибитор активатора плазминогена 2-го типа (PAI-2) и плазмин [52].

При дисфункции МК происходит снижение активации плазминогена с недостаточной выработкой плазмина, соответственно, уменьшается фибринолиз и образуются спайки [66] (рис. 7). Дисфункция МК приводит к чрезмерному отложению фибрина, который может индуцировать экспрессию ИЛ-1, 6, TNF- α и фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A), способствуя воспалению брюшины и образованию спаек [47]. Локальная продукция VEGF МК играет центральную роль в перитонеальном ангиогенезе, который создает условия для врастания в спайку нервов [67]. В экспериментальных исследованиях показано, что потеря мезотелием исходной фибринолитической активности после повреждения может вызвать образование спаек [68].

ВМГК может инициировать программы репарации [52], реализуя свою противовоспалительную активность. Однако при деградации до НМГК происходит индукция продолжающейся воспалительной реакции [34, 52], повышается

Рис. 6. Фиброгенез как результат хронического воспаления [66].

Fig. 6. Fibrogenesis resulting from chronic inflammation [66].



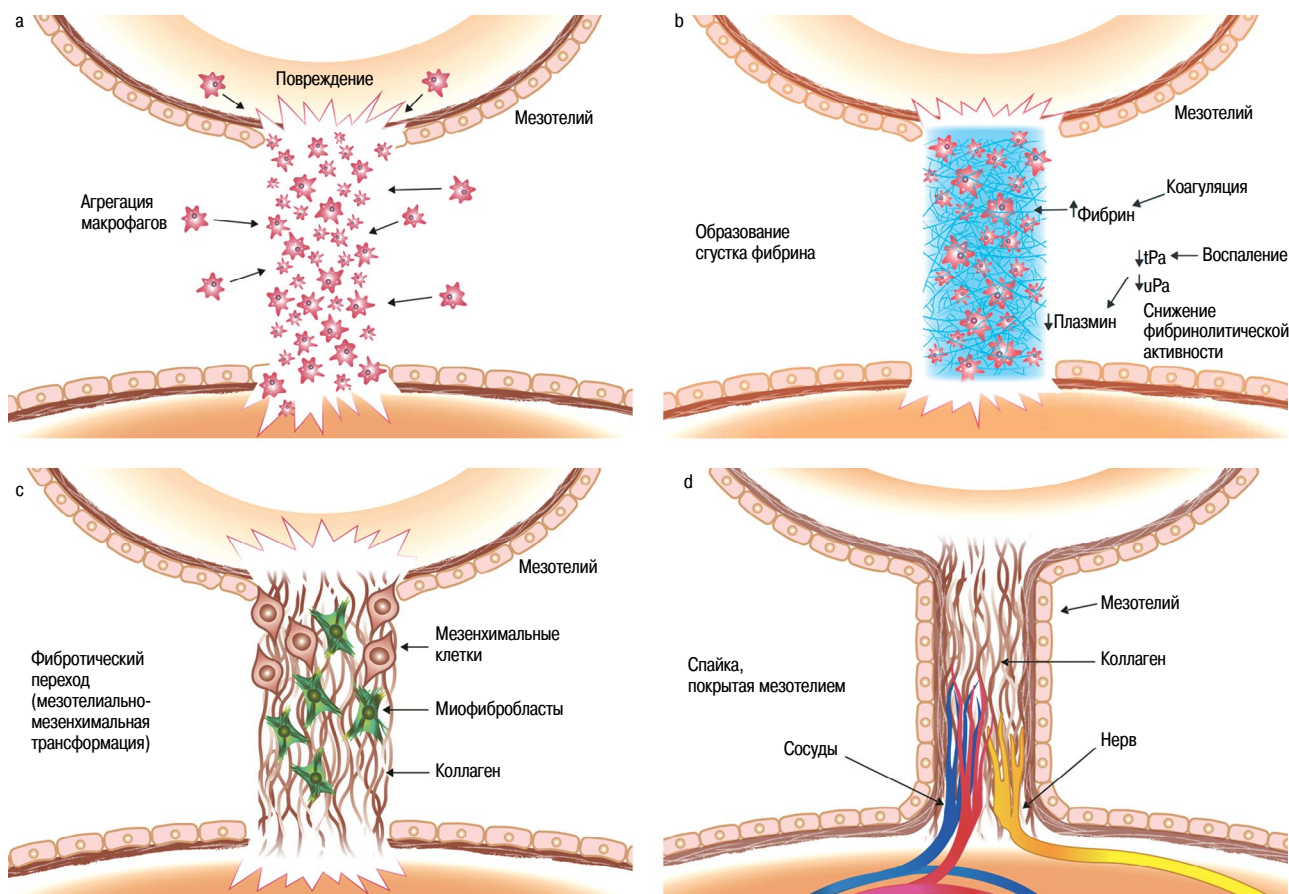
Примечание. В результате хронического воспаления или повреждения тканей иммунокомпетентные клетки секретируют провоспалительные цитокины: TGF- β , фактор роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor – CTGF), ИЛ-13 и другие факторы, стимулирующие фибробласты и миофибробласты, которые вырабатывают избыточное количество ВКМ, что приводит к патологическому фиброзу. Избыток ВКМ (в частности, НМГК) дополнительно стимулирует фибробласты продолжать вырабатывать компоненты ВКМ, образуя петлю положительной обратной связи. Кроме того, при фиброзе снижается концентрация MMP – ферментов, вовлеченных в распад ВКМ.

экспрессия TGF- β и TNF- α , что приводит к нарушению репарации и усилению воспаления [33]. Факторы воспаления и медиаторы фиброза, такие как TGF- β 1 и ИЛ- β 1, могут снижать секрецию декорина МК путем увеличения активации p38 MAPK и AKT/PI3K сигнальных путей, приводящих к избыточному отложению фибронектина, секретируемого МК, вызывая фиброз [69].

Таким образом, дисфункция МК в условиях воспалительной среды может стимулировать воспалительную реакцию и ускорять образование спаек, высвобождая медиаторы воспаления, продуцируя хемокины и ГК, которая, распада-

Рис. 7. Формирование послеоперационной спайки: *a* – повреждение мезотелия во время операции приводит к агрегации перитонеальных макрофагов в очаге и отложению фибринового сгустка; *b* – воспаление, коагуляция и дисфункция фибринолиза способствуют чрезмерному накоплению фибрина; *c* – мезотелиоциты подвергаются мезотелиально-мезенхимальному переходу с образованием миофибробластов, которые накапливаются в зоне повреждения, а также внутри фибринового сгустка и начинают интенсивно синтезировать компоненты ВКМ (коллаген, ВМГК и иные) с образованием фиброза (спаек, рубцовой ткани); *d* – формирование спайки завершается, когда рубцовая ткань покрывается мезотелием. Очаг поражения может стать полностью перфузированным и чувствительным к боли из-за врастания в толщу спайки кровеносных сосудов и нервов.

Fig. 7. Formation of postoperative adhesion: *a* – mesothelium injury during surgery leads to the aggregation of peritoneal macrophages at the lesion and the fibrin clot deposition; *b* – inflammation, coagulation, and fibrinolysis dysfunction contribute to excessive fibrin deposition; *c* – mesotheliocytes undergo a mesothelial-mesenchymal transition to produce myofibroblasts that accumulate in the injury area and inside the fibrin clot, and begin to intensively synthesize the components of the extracellular matrix (collagen, high molecular weight HA, etc.) to develop fibrosis (adhesions, scar tissue); *d* – formation of the adhesion is completed when the scar tissue is covered with mesothelium. The lesion may become fully perfused and sensitive to pain due to the ingrowth of blood vessels and nerves into the adhesion.



ясь на фрагменты НМГК, становится DAMPs и активирует поверхностные рецепторы и пути дифференцировки клеток в провоспалительный фенотип.

Роль эндогенной ГК в перитонеальном фиброзе. ГК регулирует активность клеток, участвующих в развитии спаек – МК, фибробластов и лейкоцитов. Эндогенная продукция ГК в брюшине может влиять на большинство процессов, участвующих в перитонеальном фиброзе и регуляции развития перитонеальных спаек. Очевидно, что синтез ГК и фиброз являются взаимозависимыми процессами. Влияние ГК на регуляцию воспаления и пролиферацию клеток имеет фундаментальное значение в образовании перитонеальных спаек [10]. Механизмы такой регуляции включают дисбаланс между ВМГК (с противовоспалительным эффектом) и НМГК (с профибротической активностью), что является движущим фактором в патологическом заживлении повреждений брюшины. Как описано ранее, неспособность организма удалить НМГК из зоны повреждения приводит

к стойкой TLR-зависимой активации сигнального пути NF- κ B и продолжающемуся высвобождению медиаторов воспаления [10].

Большинство исследований, связанных с регуляторной ролью ГК в образовании перитонеальных спаек, посвящено применению экзогенной ВМГК и ее производных в качестве компонентов антиадгезионных барьеров благодаря антиангиогенным свойствам [70]. Экзогенная ВМГК способствует правильному заживлению ран без образования фиброзной ткани, полностью воспроизводя свойства эндогенной ВМГК [71]. В физиологических условиях в течение суток после повреждения ключевой профиброзный медиатор мезотелия TGF- β усиливает синтез ВМГК за счет повышения экспрессии гиалуронансинтазы HAS2 в мезотелиальных и перитонеальных фибробластах [72]. Однако в условиях патологического заживления брюшины ВМГК разрушается до НМГК, которая демонстрирует провоспалительную/профибротическую активность, являющуюся причиной последу-

ющего избыточного образования спаек. В частности, НМГК через стимуляцию CD44-рецепторов индуцирует синтез провоспалительных и профибротических цитокинов, таких как ИЛ-1 β , 6, 8, 12, TNF- α , MIP-1 α , MCP-1 в перитонеальных МК человека [14].

Препараты гиалуронидазы

Приведенные данные открывают перспективы новой терапевтической стратегии, основанной на нормализации баланса ГК за счет разрушения присутствующей в очаге воспаления и фиброза провоспалительной фракции НМГК. Для этого используются лекарственные средства на основе гиалуронидазы.

ГК и ее фрагменты с различной длиной цепи обладают разнообразными физиологическими свойствами, регулируют многие процессы, обеспечивая механические характеристики ткани, гидратацию и старение, оплодотворение и эмбриогенез, пролиферацию, дифференцировку и заживление ран, а также играют роль в контроле воспаления с последующим фиброзом и спайкообразованием [8].

В настоящее время гиалуронидазы животного происхождения, а также синтетические, конъюгированные и иммобилизованные применяются в клинической практике в качестве средств улучшения биодоступности или доставки лекарственных средств, включая местные анестетики, противомикробные препараты, иммуноглобулины. Положительное влияние гиалуронидазы на процессы раневого заживления подтверждается экспериментальными данными. Так, установлено, что гиалуронидаза бычьих семенников (HYAL) демонстрирует выраженную биологическую активность на различных этапах репаративного процесса: увеличивает скорость реэпителизации в 2–2,4 раза (16–32 ЕД *in vivo*; $p < 0,05$), стимулирует пролиферацию фибробластов, усиливает коллагеногенез [73].

Как описано ранее, в условиях продолжающегося воспаления ВМГК разрушается до НМГК под действием собственных гиалуронидаз (с оптимальном pH 3–4, что характерно для acidоза в очаге воспаления), АФК и свободных радикалов. Важно подчеркнуть, что тканевая гиалуронидаза HYAL-2, расщепляющая ВМГК в ВКМ, производит фрагменты ГК с длиной цепи не короче 50 дисахаридных мономеров и не способна расщеплять их на более мелкие фрагменты. Приведенная особенность HYAL-2 приводит к накоплению в очаге повреждения НМГК, которая поддерживает воспаление и способствует образованию фиброза и спаек. Понимание этих механизмов открывает возможности воздействия на процесс формирования спаек за счет разрушения провоспалительных фрагментов НМГК до ультра-низкомолекулярных фрагментов (тетра- и дисахариды) уНМГК, не обладающих провоспалительной активностью. Такой способностью обладает бычья тестикулярная гиалуронидаза (bovine testicular hyaluronidase). Минимальным субстратом, который она способна расщеплять, является гексасахарид ГК (который одновременно является минимальным лигандом, активирующим провоспалительные сигнальные пути CD44-рецептора), в результате образуются «безопасные» тетра- и дисахаридные фрагменты [74].

Как и все белковые препараты, гиалуронидаза довольно быстро разрушается тканевыми протеазами, поэтому для защиты фермента от разрушения и повышения его биодоступности создан конъюгат бычьей тестикулярной гиалуронидазы и полимерного носителя (азоксимер), который

получил МНН «бовгиалуронидаза азоксимер» (Лонгидаза)^{*}. Азоксимер обеспечивает пролонгированное действие и придает дополнительные антиоксидантные, хелатирующие, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства (рис. 8). Клинический эффект бовгиалуронидазы азоксимера превосходит эффект нативной гиалуронидазы^{*}. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов. Ферментативная активность бовгиалуронидазы азоксимера сохраняется при нагревании 37°C в течение 20 дней, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. Полимерный носитель в составе препарата Лонгидаза способен связывать ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и иные), тем самым подавляя синтез компонентов соединительной ткани. Бовгиалуронидаза азоксимер регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и TNF- α), позволяет ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Противофибротические свойства препарата экспериментально доказаны биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. При этом препарат, демонстрируя оптимум активности в кислой среде, характерной для зоны воспаления, не повреждает нормальную соединительную ткань (с нейтральным pH), вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза^{*}.

Применение препарата бовгиалуронидазы азоксимера для профилактики и лечения спаечного процесса в брюшной полости и органах МТ

Спаечный процесс органов малого таза (МТ) – одна из важнейших нерешенных проблем оперативной гинекологии [75]. Брюшина обладает способностью реагировать на любое повреждение спайкообразованием, биологический смысл которого заключается в ограничении очага, препятствии распространению патологического процесса по брюшной полости. Результатом этого, по сути, защитного механизма в случае чрезмерного фиброгенеза могут явиться трубно-перитонеальное бесплодие, синдром хронической тазовой боли, нарушение анатомо-топографического расположения органов МТ с нарушением их функции вплоть до спаечной непроходимости кишечника. Соответственно, применение противофиброзной терапии, наравне со стандартной хирургической стратегией предупреждения образования спаек, важно в рутинной практике, особенно при операциях с высоким риском образования спаек, таких как операции на яичниках, эндометриоз, операции на маточных трубах и миомэктомия [76].

Эффективность бовгиалуронидазы азоксимера в профилактике спаечных процессов доказана в ряде клинических исследований у пациенток после хирургических вмешательств. Так, частота образования спаек снижалась в среднем в 4,4 раза (1,5–6,0) по сравнению с контрольной группой [77–80] и в среднем в 2,8 раза по сравнению с пациентками, получавшими неконъюгированный фермент (гиалуронидазу) [81, 82].

В проспективном исследовании (2016 г.) участвовали 126 пациенток, получивших терапию по поводу эндометриоза. В послеоперационном периоде пациентки основной группы дополнительно получали бовгиалуронидазу азокси-

^{*}Бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза). Общая характеристика лекарственного препарата. Режим доступа: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register/registered-medicinal-products/67062fde30dcf8b865f57236>. Ссылка активна на 14.04.2025.

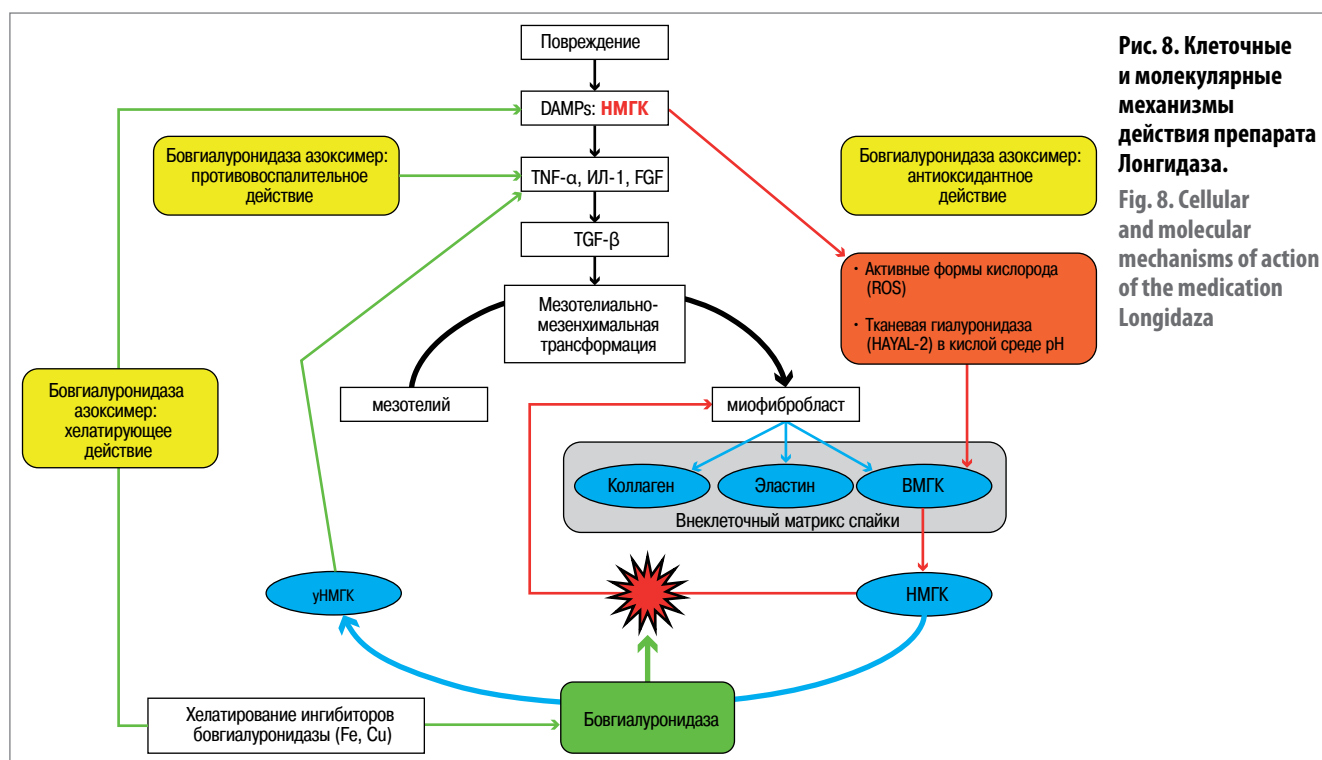


Рис. 8. Клеточные и молекулярные механизмы действия препарата Лонгидаза.
Fig. 8. Cellular and molecular mechanisms of action of the medication Longidaza

мер (Лонгидаза), а пациентки контрольной группы – только стандартную терапию. В основной группе зафиксированы улучшение переносимости терапии, снижение болевого синдрома, уменьшение выраженности пролиферации рубцовой ткани, профилактика спаечного процесса по данным ультразвукового исследования. Полученные результаты подтверждают клиническую эффективность ферментной терапии в предотвращении послеоперационных осложнений [83].

Противовоспалительная активность препарата Лонгидаза продемонстрирована в ряде исследований лечения пациенток с воспалительными заболеваниями органов МТ. Отмечены повышение частоты элиминации возбудителей, включая инфекции, передаваемые половым путем, из полости матки и шеечной слизи в 2,6 раза по сравнению с контрольной группой, уменьшение частоты рецидивов воспалительных заболеваний органов МТ в течение 1 года после окончания терапии – в 5 раз по сравнению с пациентками, получавшими базисную терапию [84, 85].

Клиническая эффективность бовгиалуронидазы азоксимера коррелирует с улучшением лабораторных показателей пациенток. Выявлено снижение уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в плазме крови, что отражает торможение ангиогенеза, необходимого для формирования спаек [86]. Кроме того, отмечены улучшение соотношения $TGF-\beta/VEGF$ – показателя профибротической направленности цитокиновых реакций [63], нормализация содержания ИЛ-4, 6, 8, 10, IP-10, MIG, MCP-1, RANTES, интерферона γ , $TNF-\alpha$ в периферической крови, что является проявлением снижения выраженности воспалительной реакции, подавления патологического неоангиогенеза и подтверждает предупреждающее действие препарата в отношении фиброза и спайкообразования [87, 88]. Перечисленные процессы – неотъемлемая часть патогенеза бесплодия, и данные исследований, демонстрирующие рост числа беременностей в среднем в 2,15 раза у пациенток, получивших терапию бовгиалуронидазы азоксимером, по сравнению с пациентками на базовой терапии, также подтверждают его

противовоспалительный и противофибротический эффекты, а также положительное влияние препарата на проходимость маточных труб [63, 79, 85].

В проспективном мультицентровом исследовании с участием 202 пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты, выявлено, что применение препарата Лонгидаза достоверно снижает частоту повторной лейкоцитурии и бактериурии, что отражается в тенденции к снижению частоты инфекционных осложнений и дополнительного назначения антибактериальных препаратов [89].

Результаты рандомизированного клинического исследования с участием 120 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ПЖ) [90] продемонстрировали преимущества комбинированной терапии тамсулозином с препаратом Лонгидаза (3000 ME) по сравнению с монотерапией α -адреноблокатором. В ходе 162-дневного наблюдения установлено, что добавление бовгиалуронидазы азоксимера приводит к более выраженной положительной динамике клинических показателей. Уже через 50 дней терапии в основной группе зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей по шкалам IPSS и QoL, а также увеличение максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) по данным урофлоуметрии. В группе комбинированной терапии отмечено достоверное уменьшение размеров простаты ($p = 0,001$), тогда как в группе сравнения наблюдали тенденцию к увеличению объема органа. Последующие контрольные исследования подтвердили сохранение этой положительной динамики на протяжении всего периода наблюдения. При этом важно отметить, что терапия характеризовалась высокой безопасностью – все пациенты завершили исследование, случаев отказа от лечения или серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Полученные данные свидетельствуют о том, что включение бовгиалуронидазы азоксимера в схему лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ не только позволяет добиться более быстрого и выраженного улучшения мочеиспускания и качества жизни пациентов, но и потенциально влияет на прогрессирование самого заболевания за счет уменьшения

объема гиперплазированной ткани ПЖ. Приведенные результаты открывают новые перспективы в лечении доброкачественной гиперплазии простаты, хотя для окончательных выводов требуются дополнительные исследования с более длительным сроком наблюдения.

В рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов с хроническим абактериальным простатитом (категория IIIa) оценивали влияние антисклеротической терапии на уродинамику и микроциркуляцию в простате. Основная группа (n=31) получала базовую терапию с добавлением ректальных суппозиторий гиалуронидазы, а группа сравнения (n=29) – базовую терапию с Метилурацилом. В основной группе достигнуты статистически значимое улучшение микроциркуляции, снижение баллов по шкале NIH-CPSI. Применение гиалуронидазы в составе комплексной терапии достоверно уменьшает симптоматику простатита, улучшает уродинамику и микроциркуляцию, демонстрируя преимущество перед стандартной терапией [91].

Таким образом, результаты многочисленных исследований подтверждают, что включение препарата в комплексную терапию позволяет достичь значимого снижения частоты образования послеоперационных спаек и других осложнений при хорошем профиле безопасности и переносимости. Приведенные данные позволяют рассматривать бовгиалуронидазу азоксимер как перспективное средство патогенетической терапии, способное не только предотвращать развитие спаечного процесса, но и влиять на уже сформированные фиброзные изменения.

Препараты гиалуронидазы в пульмонологии

Гиалуронидаза приобретает особую значимость в пульмонологической практике благодаря своей способности воздействовать на ключевые патогенетические механизмы легочного фиброза. Учитывая патогенетическую роль ГК в повреждении легочного альвеолярного пространства у больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, она может рассматриваться как биологическая мишень для терапевтического применения гиалуронидазы [92].

В работе А.Г. Чучалина и соавт. (2023 г.) у пациентов с постковидным синдромом при терапии бовгиалуронидазой азоксимером отмечено улучшение показателей форсированной жизненной емкости легких, пульсоксиметрии, переносимости физических нагрузок, оценки одышки по шкале mMRC. Проведено открытое проспективное контролируемое сравнительное многоцентровое исследование с участием 160 человек (группа лечения – n=81, группа контроля – n=79). В группе лечения отмечены статистически значимое уменьшение остаточных легочных изменений к 75 и 180-му дню наблюдения, стабильное улучшение показателей форсированной жизненной емкости легких, сатурации и толерантности к физической нагрузке, снижение выраженности одышки по шкале mMRC в первые 75 дней лечения [93].

В работе Л.Н. Новиковой и соавт. (2011 г.) включение препарата Лонгидаза в комплексную терапию идиопатического фиброзирующего альвеолита демонстрирует положительную динамику в виде уменьшения основных клинических симптомов, улучшения функциональных, рентгенологических показателей. В исследовании приняли участие 45 человек. В основной группе (n=30) отмечены уменьшение кашля, слабости ($p<0,05$), а положительную динамику по данным компьютерной томографии в основной группе определяли с большей частотой (23%), чем в группе сравнения (13%). Кроме того, отмечены улучшение основных функциональных показателей функции внешнего дыхания, положитель-

ная динамика показателей эхокардиографии у пациентов основной группы [94].

Полученные результаты позволяют рассматривать гиалуронидазу как перспективное средство для патогенетической терапии постковидных осложнений и идиопатического фиброзирующего альвеолита. Дальнейшие исследования могут расширить показания к применению фермента в пульмонологической практике.

Применение препаратов гиалуронидазы в дерматологии и косметологии

Гиалуронидаза находит широкое применение в дерматологии и косметологии, например используется для лечения экстравазации (случайного попадания лекарственных средств в подкожные ткани при их внутривенном введении) противоопухолевых препаратов – винкаалкалоидов [95]. Препарат также может применяться в составе комплексной терапии различных форм ограниченной склеродермии [96].

Применение курса диадинамфореза препарата Лонгидаза в сочетании с инъекционной карбокситерапией показало результативность в предупреждении осложнений, связанных с инъекцией филлеров на основе ГК [97].

Препараты гиалуронидазы эффективны в коррекции рубцовых изменений кожи. В многоцентровом исследовании с участием 1622 пациентов доказана высокая эффективность крема со стабилизированной гиалуронидазой в коррекции рубцовых изменений кожи, которая проявлялась в достоверном улучшении как эстетических, так и функциональных характеристик рубцовой ткани. Получена статистически значимая редукция субъективных симптомов в области рубцов, отмечено улучшение объективных показателей эластичности кожи, интенсивности кровенаполнения рубцовой ткани к концу наблюдения. Применение стабилизированной формы фермента способствует достижению значимых клинических результатов при хорошем профиле безопасности [98].

В исследовании А.Г. Стенько и соавт. (2018 г.) [99] изучена эффективность гиалуронидазосодержащего крема при коррекции постакне. В работе сравнивали результаты монотерапии (n=10) и комбинированного подхода с лазерным воздействием (n=10). В группе монотерапии отмечены уменьшение гиперпигментации на 55,8%, улучшение эластичности кожи на 12,1%, увеличение толщины дермы на 4% ($p=0,005$). В группе комбинированной терапии выявлены снижение пигментации на 72,9%, улучшение эластичности на 14,8%, увеличение толщины дермы на 8% ($p=0,005$). Положительные изменения (выравнивание рельефа, уменьшение застойных пятен) отмечены уже через 4 нед применения. Полученные данные подтверждают перспективность использования гиалуронидазы в реабилитации пациентов с постакне.

Результаты приведенных исследований подтверждают, что гиалуронидаза не только эффективна в монотерапии, но и способна потенцировать действие других лечебных методик, что делает ее перспективным компонентом комбинированных терапевтических подходов. Дополнительными преимуществами являются хорошая переносимость и возможность применения в различных лекарственных формах.

Заключение

ГК играет ключевую роль в регуляции физиологических и патологических процессов, включая воспаление, репарацию, фиброз. Баланс между высоко- и низкомолекулярными формами ГК критически важен для контроля данных процессов, а его нарушение может привести к хроническим воспалительным состояниям и фиброзу. Результаты исследований показывают, что модуляция метаболизма ГК с по-

мощью ферментных препаратов, таких как гиалуронидаза, открывает новые возможности для предупреждения и лечения заболеваний, связанных с избыточным образованием соединительной ткани.

Нативная гиалуронидаза имеет ограниченную терапевтическую эффективность из-за быстрой инактивации ингибиторами и протеазами. Устранение этих недостатков достигнуто за счет конъюгации фермента с азосимером (препарат Лонгидаза). Данная технологическая новация не только повышает устойчивость гиалуронидазы к температуре и ингибиторам, но и пролонгирует ее действие, а полимерный носитель дополнительно подавляет синтез коллагена, усиливая противофиброзный эффект.

Бовгиалуронидаза азосимер проявляет оптимальную активность в кислой среде очага воспаления, не повреждая здоровые ткани с нейтральным pH. Препарат эффективно разрушает провоспалительные низкомолекулярные фрагменты ГК до безопасных ультранизкомолекулярных форм, что способствует купированию воспаления и предотвращению фиброза. Клиническая эффективность препарата подтверждена в различных областях медицины, включая хирургию, гинекологию, урологию, пульмонологию, дерматологию.

Таким образом, конъюгированная гиалуронидаза представляет собой перспективный инструмент для патогенетической терапии заболеваний, связанных с нарушением метаболизма ГК. Дальнейшие исследования могут расширить показания к ее применению и оптимизировать схемы лечения, что особенно актуально в контексте хронических воспалительных и фиброзных процессов.

Раскрытие интересов. С.В. Донсков является сотрудником медицинского отдела ООО «НПО Петровакс Фарм». Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования публикации со стороны ООО «НПО Петровакс Фарм».

Disclosure of conflict of interest. S.V. Donskov is an employee of the medical department of NPO Petrovax Pharm LLC. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by NPO Petrovax Pharm LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work: acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен и опубликован при финансовой поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of NPO Petrovax Pharm LLC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of the results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Литература/References

1. Carvalho AM, Reis RL, Pashkuleva I. Hyaluronan Receptors as Mediators and Modulators of the Tumor Microenvironment. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(5):e2202118. DOI:10.1002/adhm.202202118
2. Kobayashi T, Chanmee T, Itano N. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules.* 2020;10(11):1525. DOI:10.3390/biom10111525
3. Hascall V, Esko JD. Hyaluronan. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. *Essentials of Glycobiology.* 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2017.
4. Motolese A, Vignati F, Brambilla R, et al. Interaction between a regenerative matrix and wound bed in nonhealing ulcers: results with 16 cases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:849321. DOI:10.1155/2013/849321
5. Skandalis SS, Karalis T, Heldin P. Intracellular hyaluronan: Importance for cellular functions. *Semin Cancer Biol.* 2020;62:20-30. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.07.002
6. Skandalis SS, Karalis TT, Chatzopoulos A, Karamanos NK. Hyaluronan-CD44 axis orchestrates cancer stem cell functions. *Cell Signal.* 2019;63:109377. DOI:10.1016/j.cellsig.2019.109377
7. Bollyky PL, Bogdani M, Bollyky JB, et al. The role of hyaluronan and the extracellular matrix in islet inflammation and immune regulation. *Curr Diab Rep.* 2012;12(5):471-80. DOI:10.1007/s11892-012-0297-0
8. Bohaumilitzky L, Huber AK, Stork EM, et al. A Trickster in Disguise: Hyaluronan's Ambivalent Roles in the Matrix. *Front Oncol.* 2017;7:242. DOI:10.3389/fonc.2017.00242
9. Tavianatou AG, Caon I, Franchi M, et al. Hyaluronan: molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *FEBS J.* 2019;286(15):2883-908. DOI:10.1111/febs.14777
10. Kocurkova A, Nesporova K, Sandanusova M, et al. Endogenously-Produced Hyaluronan and Its Potential to Regulate the Development of Peritoneal Adhesions. *Biomolecules.* 2021;12(1):45. DOI:10.3390/biom12010045
11. Yarmolinskaya M, Adamyan L. Endometriosis-associated pain and adhesions – new pathogenetic aspects and therapeutic approach. *Rus J Hum Repro.* 2023;29(2):93. DOI:10.17116/repro20232902193
12. McKeown-Longo PJ, Higgins PJ. Hyaluronan, Transforming Growth Factor β , and Extra Domain A-Fibronectin: A Fibrotic Triad. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2021;10(3):137-52. DOI:10.1089/wound.2020.1192
13. Banerji S, Wright AJ, Noble M, et al. Structures of the Cd44-hyaluronan complex provide insight into a fundamental carbohydrate-protein interaction. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(3):234-9. DOI:10.1038/nsmb1201
14. de la Motte CA. Hyaluronan in intestinal homeostasis and inflammation: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(6):G945-9. DOI:10.1152/ajpgi.00063.2011
15. Sunabori T, Koike M, Asari A, et al. Suppression of Ischemia-Induced Hippocampal Pyramidal Neuron Death by Hyaluronan Tetrasaccharide through Inhibition of Toll-Like Receptor 2 Signaling Pathway. *Am J Pathol.* 2016;186(8):2143-211. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.03.016
16. Lee BM, Park SJ, Noh I, Kim CH. The effects of the molecular weights of hyaluronic acid on the immune responses. *Biomater Res.* 2021;25(1):27. DOI:10.1186/s40824-021-00228-4
17. Zaman A, Cui Z, Foley JP, et al. Expression and role of the hyaluronan receptor RHAMM in inflammation after bleomycin injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(5):447-54. DOI:10.1165/rcmb.2004-0333OC
18. Tolg C, Hamilton SR, Nakrieko KA, et al. Rhamm-/- fibroblasts are defective in CD44-mediated ERK1,2 mitogenic signaling, leading to defective skin wound repair. *J Cell Biol.* 2006;175(6):1017-28. DOI:10.1083/jcb.200511027
19. Zhang H, Ren L, Ding Y, et al. Hyaluronan-mediated motility receptor confers resistance to chemotherapy via TGF β /Smad2-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *FASEB J.* 2019;33(5):6365-437. DOI:10.1096/fj.201802186R
20. Garantzios S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol.* 2019;78-79:1-10-79. DOI:10.1016/j.matbio.2019.02.002
21. Harris EN, Baker E. Role of the Hyaluronan Receptor, Stabilin-2/HARE, in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3504. DOI:10.3390/ijms21103504

22. Misra S, Hascall VC, Markwald RR, Ghatak S. Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer. *Front Immunol.* 2015;6:201. DOI:10.3389/fimmu.2015.00201
23. Vigetti D, Karousou E, Viola M, et al. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(8):2452-9. DOI:10.1016/j.bbagen.2014.02.001
24. Vigetti D, Viola M, Karousou E, et al. Metabolic control of hyaluronan syntheses. *Matrix Biol.* 2014;35:8-13. DOI:10.1016/j.matbio.2013.10.002
25. Heldin P, Lin CY, Kolliopoulos C, et al. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019;78-79:100-117-79. DOI:10.1016/j.matbio.2018.01.017
26. Lv SH, Rong SE, Cai BG, et al. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3968-76.
27. Dechaud H, Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, et al. Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. *Fertil Steril.* 2001;76(5):1012-8. DOI:10.1016/s0015-0282(01)02839-4
28. Kaul A, Singampalli KL, Parikh UM, et al. Hyaluronan, a double-edged sword in kidney diseases. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(4):735-44. DOI:10.1007/s00467-021-05113-9
29. Erickson M, Stern R. Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int.* 2012;2012:893947. DOI:10.1155/2012/893947
30. Yamazaki K, Fukuda K, Matsukawa M, et al. Reactive oxygen species depolymerize hyaluronan: involvement of the hydroxyl radical. *Pathophysiology.* 2003;9(4):215-20. DOI:10.1016/s0928-4680(03)00024-5
31. Меньшикова И.В. Гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита: инновации в инъекционной терапии. *Терапевтический архив.* 2024;96(8):820-5 [Menshikova IV. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis: innovations in injection therapy. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(8):820-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202916
32. Yang C, Cao M, Liu H, et al. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering. *J Biol Chem.* 2012;287(51):43094-107. DOI:10.1074/jbc.M112.349209
33. D'Agostino A, Stellavato A, Corsuto L, et al. Is molecular size a discriminating factor in hyaluronan interaction with human cells? *Carbohydr Polym.* 2017;157:21-30. DOI:10.1016/j.carbpol.2016.07.125
34. Herrick SE, Wilm B. Post-Surgical Peritoneal Scarring and Key Molecular Mechanisms. *Biomolecules.* 2021;11(5):692. DOI:10.3390/biom11050692
35. Sokolowska M, Chen LY, Eberlein M, et al. Low molecular weight hyaluronan activates cytosolic phospholipase A2α and eicosanoid production in monocytes and macrophages. *J Biol Chem.* 2014;289(7):4470-88. DOI:10.1074/jbc.M113.515106
36. Avenoso A, Bruschetta G, D'Ascola A, et al. Hyaluronan fragments produced during tissue injury: A signal amplifying the inflammatory response. *Arch Biochem Biophys.* 2019;663:228-38. DOI:10.1016/j.abb.2019.01.015
37. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw.* 2018;18(4):e27. DOI:10.4110/in.2018.18.e27
38. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-37. DOI:10.1038/nri2873
39. Kelsh R, You R, Horzempa C, et al. Regulation of the innate immune response by fibronectin: synergism between the III-1 and EDA domains. *PLoS One.* 2014;9(7):e102974. DOI:10.1371/journal.pone.0102974
40. McKeown-Longo PJ, Higgins PJ. Integration of Canonical and Noncanonical Pathways in TLR4 Signaling: Complex Regulation of the Wound Repair Program. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017;6(10):320-2. DOI:10.1089/wound.2017.0736
41. Muto J, Sayama K, Gallo RL, Kimata K. Emerging evidence for the essential role of hyaluronan in cutaneous biology. *J Dermatol Sci.* 2019;94(1):190-9. DOI:10.1016/j.jdermsci.2019.01.009
42. Land WG. Damage-Associated Molecular Patterns in Human Diseases. Volume 1: Injury-Induced Innate Immune Responses. London, United Kingdom: Springer, 2018. DOI:10.1007/978-3-319-78655-1
43. Frevert CW, Felgenhauer J, Wygrecka M, et al. Danger-Associated Molecular Patterns Derived From the Extracellular Matrix Provide Temporal Control of Innate Immunity. *J Histochem Cytochem.* 2018;66(4):213-27. DOI:10.1369/0022155417740880
44. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140(6):771-6. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.006
45. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res.* 2009;15(2):425-30. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-0149
46. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med.* 2019;65:2-15. DOI:10.1016/j.mam.2018.06.003
47. Wang R, Guo T, Li J. Mechanisms of Peritoneal Mesothelial Cells in Peritoneal Adhesion. *Biomolecules.* 2022;12(10):1498. DOI:10.3390/biom12101498
48. Koopmans T, Rinkevich Y. Mesothelial to mesenchyme transition as a major developmental and pathological player in trunk organs and their cavities. *Commun Biol.* 2018;1:170. DOI:10.1038/s42003-018-0180-x
49. Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril.* 2016;106(5):1018-24. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.09.005
50. Kawanishi K. Diverse properties of the mesothelial cells in health and disease. *Pleura Peritoneum.* 2016;1(2):79-89. DOI:10.1515/pp-2016-0009
51. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):536-51. DOI:10.1093/humupd/dmv021
52. Zwicky SN, Stroka D, Zindel J. Sterile Injury Repair and Adhesion Formation at Serosal Surfaces. *Front Immunol.* 2021;12:684967. DOI:10.3389/fimmu.2021.684967
53. Yung S, Chan TM. Hyaluronan--regulator and initiator of peritoneal inflammation and remodeling. *Int J Artif Organs.* 2007;30(6):477-83. DOI:10.1177/039139880703000605
54. Di Zerega GS. Peritoneum, Peritoneal Healing, and Adhesion Formation. In: Di Zerega GS. Peritoneal Surgery. New York: Springer, 2000. DOI:10.1007/978-1-4612-1194-5_1
55. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res.* 2011;165(1):91-111. DOI:10.1016/j.jss.2009.09.015
56. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, et al. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing. *Biomedicines.* 2020;8(5):101. DOI:10.3390/biomedicines8050101
57. Wei G, Wu Y, Gao Q, et al. Effect of Emodin on Preventing Postoperative Intra-Abdominal Adhesion Formation. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1740317. DOI:10.1155/2017/1740317
58. Biondo-Simões MLP, Oda MH, Pasqual S, Robes RR. Comparative study of polyglactin 910 and simple catgut in the formation of intraperitoneal adhesions. *Acta Cir Bras.* 2018;33(2):102-10. DOI:10.1590/s0102-865020180020000001
59. Torres K, Pietrzyk Ł, Plewa Z, et al. TGF-β and inflammatory blood markers in prediction of intraperitoneal adhesions. *Adv Med Sci.* 2018;63(2):220-2. DOI:10.1016/j.advms.2017.11.006
60. Thakur M, Rambhatla A, Qadri F, et al. Is There a Genetic Predisposition to Postoperative Adhesion Development? *Reprod Sci.* 2021;28(8):2076-106. DOI:10.1007/s43032-020-00356-7
61. Tang J, Xiang Z, Bernards MT, Chen S. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models. *Acta Biomater.* 2020;116:84-104. DOI:10.1016/j.actbio.2020.08.036
62. Moris D, Chakedis J, Rahnama-Azar AA, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(10):1713-72. DOI:10.1007/s11605-017-3488-9
63. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациентов с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский Совет.* 2020;(3):170-7 [Kravtsova EI, Kutsenko II, Kholina LA, Anikina GA. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):170-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2020-3-170-175

64. Pilpel Y, Pines G, Birkenfeld A, et al. Metabolic Syndrome is a Risk Factor for Post-Operative Adhesions: Need for Novel Treatment Strategies. *Horm Metab Res.* 2019;51(1):35-41. DOI:10.1055/a-0798-3931
65. Krediet RT, Struijk DG. Peritoneal changes in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(7):419-29. DOI:10.1038/nrneph.2013.99
66. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):786-801. DOI:10.1038/nrm3904
67. Fang CC, Chou TH, Huang JW, et al. The Small Molecule Inhibitor QLT-0267 Decreases the Production of Fibrin-Induced Inflammatory Cytokines and Prevents Post-Surgical Peritoneal Adhesions. *Sci Rep.* 2018;8(1):9481. DOI:10.1038/s41598-018-25994-5
68. Selgas R, Bajo A, Jiménez-Heffernan JA, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of the mesothelial cell – its role in the response of the peritoneum to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21 Suppl. 2:i2-7. DOI:10.1093/ndt/gfl183
69. Ferns GA, Hassanian SM, Arjmand MH. Hyperglycaemia and the risk of post-surgical adhesion. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(6):1467-73. DOI:10.1080/13813455.2020.1776330
70. Jiang N, Zhang Q, Chau MK, et al. Anti-fibrotic effect of decorin in peritoneal dialysis and PD-associated peritonitis. *EBioMedicine.* 2020;52:102661. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102661
71. Tzuman YC, Sapoznik S, Granot D, et al. Peritoneal adhesion and angiogenesis in ovarian carcinoma are inversely regulated by hyaluronan: the role of gonadotropins. *Neoplasia.* 2010;12(1):51-60. DOI:10.1593/neo.91272
72. Capella-Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng.* 2019;1:5. DOI:10.1186/s42490-019-0005-0
73. Fronza M, Caetano GF, Leite MN, et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. *PLoS One.* 2014;9(11):e112297. DOI:10.1371/journal.pone.0112297
74. Hofinger ES, Bernhardt G, Buschauer A. Kinetics of Hyal-1 and PH-20 hyaluronidases: comparison of minimal substrates and analysis of the transglycosylation reaction. *Glycobiology.* 2007;17(9):963-71. DOI:10.1093/glycob/cwm070
75. Binda MM. Humidification during laparoscopic surgery: overview of the clinical benefits of using humidified gas during laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):955-71. DOI:10.1007/s00404-015-3717-y
76. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, et al. The Anti-Adhesions in Gynecology Expert Panel (ANGEL). Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg.* 2012;9(4):365-8. DOI:10.1007/s10397-012-0764-2
77. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н., и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология.* 2018;20(1) [Sulima AN, Davydova AA, Rybalka AN, et al. The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases. *Gynecology.* 2018;20(1) (in Russian)].
78. Щукина Н.А., Щербатых М.Г., Бабунашвили Е.Л., и др. Внутриматочные синехии после миомэктомии. *Акушерство и гинекология.* 2023;6:134-40 [Shchukina NA, Shcherbatykh MG, Babunashvili EL, et al. Intrauterine synechiae after myomectomy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2023;6:134-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2023.124
79. Бекмурзиева Л.К. Профилактика и лечение послеоперационного спаечного процесса у гинекологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/profilaktika-i-lechenie-posleoperatsionnogo-spaehnogo-protssesa-u-ginekologicheskikh-bolnykh>. Ссылка активна на 14.02.2025 [Bekmurzieva LK. Profilaktika i lechenie posleoperatsionnogo spaehnogo protssesa u ginekologicheskikh bol'nykh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2009. Available at: <https://www.dissercat.com/content/profilaktika-i-lechenie-posleoperatsionnogo-spaehnogo-protssesa-u-ginekologicheskikh-bolnykh>. Accessed: 14.02.2025 (in Russian)].
80. Федорович О.К., Матвеев А.М., Поморцев А.В. Эффективность использования противоспаечных средств и лонгидазы в сохранении проходимости маточных труб после хирургического лечения невынавшей трубной беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(6):100-2 [Fedorovich OK, Matveev AM, Pomortsev AV. Efficacy of anti-adhesive agents and longidase used to preserve uterine tubal patency after surgical treatment for uninterrupted fallopian pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(6):100-2 (in Russian)].
81. Петрович Е.А., Колесов А.А., Манухин И.Б. Безопасность и эффективность препарата Лонгидазы 3000 МЕ при спаечном процессе в малом тазу у гинекологических больных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(1):53-5 [Petrovich EA, Kolesov AA, Manukhin IB. Bezopasnost' i effektivnost' preparata Longidazy 3000 ME pri spaechnom protsesse v malom tazu u ginekologicheskikh bol'nykh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2006;5(1):53-5 (in Russian)].
82. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010;12(3):5-10 [Petrovich EA, Manukhin IB. Innovatsionnyi podkhod k lecheniiu trubno-peritoneal'nogo besplodiia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2010;12(3):5-10 (in Russian)].
83. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э., и др. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):77-81 [Lapina IA, Ozolina LA, Dobrokhotova YuE, et al. The treatment of endometriosis. Pharmacological aspects of anti-adhesive activity. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):77-81 (in Russian)].
84. Калинин О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р. Неинвазивная терапия спаечной болезни у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием вследствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза. *Современные проблемы науки и образования.* 2016;6 [Kalinkina OB, Tezikov YuV, Lipatov IS, Aravina OR. Neinvazivnaia terapiia spaechnoi bolezni u zhenshchin s trubno-peritoneal'nyim besplodiem vsledstvie perenesennykh vospalitel'nykh zaboolevaniy organov malogo taza. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2016;6 (in Russian)].
85. Крутова В.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В., Просолупова Н.С. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста. *Врач.* 2022;33(8):62-6 [Krutova VA, Bolotova EV, Dudnikova AV, Prosolupova NS. The experience of using therapy of inflammatory diseases of the women's pelvic organs in reproductive age. *Vrach.* 2022;33(8):62-6 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2022-08-13
86. Стрижаков А.Н., Пирогова М.Н., Шахламова М.Н., и др. Профилактика и лечение спаечного процесса после оперативного лечения апоплексии яичника. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2015;15(2):36-42 [Strizhakov AN, Pirogova MN, Shakhlamova MN, et al. A adhesive process after surgical treatment for ovarian apoplexy: Prevention and treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015;15(2):36-42 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201515236-42
87. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент.* 2020;18(4):34-40 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB. Effectiveness of Complex Therapy of Pelvic Pain Associated with Adenomyosis. *Trudnyi patsient.* 2020;18(4):34-40 (in Russian)].
88. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., и др. Эффективность применения протеолитического препарата Лонгидазы в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом. *Иммунология.* 2015;2:116-21 [Yarmolinskaya MI, Selkov SA, Manuilova TYu, et al. The efficacy of the proteolytic medication Longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunologiya.* 2015;2:116-21 (in Russian)].
89. Котов С.В., Болотов А.Д., Беломытцев С.В., и др. Мультицентровое рандомизированное исследование эффективности бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидазы*) у мужчин после трансуретральной резекции предстательной железы. *Урология.* 2021;3:63-71 [Kotov SV, Bolotov AD, Belomytsev SV, et al. Mul'titsentrovoye randomizirovannoye issledovanie effektivnosti bovgiyaluronidazy azoksimera (Longidaza*) u

- muzhchin после transuretral'noi rezektsii predstatel'noi zhelezy. *Urologiia*. 2021;3:63-71 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.3.00-00
90. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А., Винник Ю.Ю. Наблюдательное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Лонгидаз*, суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ при терапии больных с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология*. 2021;(6):57-65 [Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA, Vinnik YY. An observational randomized study of the efficacy and safety of the drug Longidase*, vaginal and rectal suppositories 3000 iu in the treatment of patients with symptoms of the lower urinary tract on the background of benign prostatic hyperplasia. *Urologiia*. 2021;(6):57-65 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.6.57-65.
 91. Кульчавеня Е.В., Баранчукова А.А. Эффективность ферментотерапии в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом (категории IIIa). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;(1):17-30 [Kulchavenya EV, Baranchukova A.A. The effectiveness of enzyme therapy in the comprehensive treatment of patients with chronic abacterial prostatitis (category IIIa). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;(1):17-30 (in Russian)].
 92. Capella-Monsonis H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng*. 2019;1(5). DOI:10.1186/s42490-019-0005-0
 93. Чучалин А.Г., Яблонский П.К., Рубаник Т.В., и др. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаз) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE. *Пульмонология*. 2023;33(1):52-63 [Chuchalin AG, Yablonskiy PK, Rubanik TV, et al. Efficacy and safety of bovine hyaluronidase azoximer (Longidase) in patients with post-COVID syndrome: results of an open, prospective, controlled, comparative, multi-center clinical trial DISSOLVE. *Pulmonologiya*. 2023;33(1):52-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-1-52-63
 94. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру*. 2011;6:50-4 [Novikova LN, Zakharova AS, Dzadzua DV, et al. Effects of Longidaza in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doktor.Ru*. 2011;6:50-4 (in Russian)].
 95. Буйденюк Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):179-89 [Buidenok YuV, Obukhova OA. Rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu posledstviy ekstravazatsii protivopukhlevykh preparatov. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 2. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13(3s2):179-89 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-179-189
 96. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богущ П.Г. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;5:57-9 [Dvornikov AS, Kruglova LS, Skripkin YuK, Bogush PG. Opyt primeneniia longidazy metodom fotoforeza u patsientov s ogranichennoi sklerodermiei. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007;5:57-9 (in Russian)].
 97. Аксененко И.П. Персонализированный метод лечения пациенток с осложнениями после контурной пластики носослезной борозды. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2022;21(6):401-8 [Aksenenko IP. Personalized method of treatment of patients with complications after contouring of the nasolacrimal sulcus. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2022;21(6):401-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/rjpbr119834
 98. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Эффективность крема, содержащего стабилизированную гиалуронидазу, для коррекции рубцовых изменений кожи. *Consilium Medicum. Дерматология*. 2017;1(Прил.):5-9 [Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB. The effectiveness of the cream containing stabilized hyaluronidase for the correction of cicatricial skin changes. *Consilium Medicum. Dermatology*. 2017;1(Suppl.):5-9 (in Russian)].
 99. Стенько А.Г., Талыбова А.М., Чайковская Е.А., Круглова Л.С. Коррекция рубцов постакне – применение конъюгированной гиалуронидазы в виде монотерапии и в комбинации с лазеротерапией. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018;1(2):154-9 [Sten'ko AG, Talybova AM, Chaikovskaia EA, Kruglova LS. Korrektsiia rubtsov postakne – primenenie kon'iugirovannoi gialuronidazy v vide monoterapii i v kombinatsii s lazeroterapiiei. *Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik*. 2018;1(2):154-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 05.05.2025



OMNIDOCTOR.RU