https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.028
УДК 615.038-005.21-005.011

Квятковская О.А.[1]✉, Людчик А.В.[2], Сердюченко Н.С.[3], Климук С.А.[4], Людчик Т.Б.[4]
[1] Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Беларусь
[2] ООО «ГиалСин Технолоджи», Минск, Беларусь
[3] Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь
[4] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гиалуроновая кислота – универсальный препарат по восстановлению локального гомеостаза (обзор литературы)*

Вклад авторов: Квятковская О.А. (ответственный автор) – разработка концепции, анализ литературы, подготовка и редактирование текста; Людчик А.В. – редактирование текста, формирование выводов; Сердюченко Н.С. – критический анализ текста, утверждение окончательного варианта; Климук С.А. – проведение исследовательской работы, редактирование текста; Людчик Т.Б. – проведение исследовательской работы.

Подана: 30.01.2024
Принята: 11.03.2024
Контакты: olgasergey89@gmail.com

Резюме

Гиалуроновая кислота является основным компонентом внеклеточного матрикса. Благодаря своей структуре и способности связываться и взаимодействовать с основными классами рецепторов клеточной поверхности гиалуроновая кислота является основой «универсального» механизма по восстановлению локального гомеостаза на клеточном и субклеточном уровнях. Данный факт указывает на многогранность возможного использования препаратов на основе гиалуроновой кислоты в различных медицинских отраслях (косметология, травматология и ортопедия, хирургия, неврология и нейрохирургия, урология и гинекология, офтальмология, стоматология и др.), что подкреплено исследованиями сотрудников научно-практического центра ООО «ГиалСин Технолоджи». В данной статье продемонстрированы результаты экспериментальных и клинических исследований по изучению влияния гиалуроновой кислоты на регенераторно-репаративные процессы как в гинекологии, так и в травматологии и общей хирургии при травматической патологии сухожилия, при заживлении как асептических, так и септических ран, продемонстрировано влияние гиалуроновой кислоты на гистоструктуру нервной ткани и спонтанную активность нейронов при травме головного и спинного мозга крыс, представлены результаты применения гиалуроновой кислоты при различной патологии челюсти, а также в офтальмологии при хронической дистрофической патологии глаза.
Ключевые слова: гиалуроновая кислота, локальный гомеостаз, клеточный рецептор, широта применения, ГиалСин Технолоджи

* На правах рекламы.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Olga A. Kvyatkovskaya[1]✉, Andrey V. Lyudchik[2], Nikolay S. Serdyuchenko[3], Svetlana A. Klimuk[4], Tatyana B. Lyudchik[4]
[1] Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Belarus
[2] GialSin Technology LLC, Minsk, Belarus
[3] National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
[4] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hyaluronic Acid is a Universal Drug for Restoring Local Homeostasis (A Literature Review)*

Authors' contribution: Olga A. Kvyatkovskaya – concept development, literature analysis, text preparation and editing; Andrey V. Lyudchik – text editing, drawing conclusions; Nikolay S. Serdyuchenko – critical analysis of the text, approval of the final version; Svetlana A. Klimuk – conducting research, editing text; Tatyana B. Lyudchik – conducting research work.

Submitted: 30.01.2024
Accepted: 11.03.2024
Contacts: olgasergey89@gmail.com

Abstract

Hyaluronic acid is the main component of the extracellular matrix. Due to its structure and ability to bind and interact with the main classes of cell surface receptors, hyaluronic acid is the basis of a "universal" mechanism for restoring local homeostasis at the cellular and subcellular levels. This fact indicates the versatility of the possible use of hyaluronic acid-based drugs in various medical fields (cosmetology, traumatology and orthopedics, surgery, neurology and neurosurgery, urology and gynecology, ophthalmology, dentistry, etc.), which is supported by research by employees of the scientific and practical center of HyalSin Technology. This article demonstrates the results of experimental and clinical studies on the effect of hyaluronic acid on regenerative and reparative processes in gynecology, traumatology and general surgery in traumatic tendon pathology, in the healing of both aseptic and septic wounds, the effect of hyaluronic acid on the histostructure of nervous tissue and spontaneous activity of neurons in brain injury and the spinal cord of rats, the results of the use of hyaluronic acid in various pathology of the jaw are presented, and also in ophthalmology for chronic dystrophic pathology of the eye.
Keywords: hyaluronic acid, local homeostasis, cellular receptor, application, HyalSin Technology

Гиалуроновая кислота (ГК) составляет в среднем 0,02% от массы тела человека и присутствует в соединительных, эпителиальных и нервных тканях организма [1–5], хотя большее ее количество находится в коже, синовиальной жидкости и стекловидном теле [2]. ГК впервые была выявлена в 1934 году, а в 1986 году в международной номенклатуре полисахаридов появился термин «гиалуронан», являющийся универсальным для различных форм, которые может принимать молекула (кислотная или в виде соли) [1]. Гиалуронан – основной компонент внеклеточного матрикса,

* As advertisement.

структура которого сохраняется на различных уровнях жизни, начиная с бактерий и заканчивая позвоночными, в том числе у человека, что говорит о том, что ГК является жизненно важной молекулой [1, 2].

Благодаря своей, с одной стороны, простой, а с другой стороны – уникальной структуре ГК обладает исключительными реологическими свойствами, которые делают растворы на основе ГК идеальными «смазочными материалами» между контактирующими поверхностями, что и послужило активному применению ГК в качестве внутрисуставных инъекций при дегенеративно-дистрофической патологии опорно-двигательного аппарата. В данном случае ГК действует как амортизатор, стабилизатор структуры, регулятор водного баланса, хотя ГК имеет ряд иных «полезных» свойств, реализуемых на клеточном и субклеточном уровнях [1, 2, 6–8].

ГК может связываться с основными классами рецепторов клеточной поверхности [1–3, 9–14]. Так, ГК, взаимодействуя с CD44, активирует пролиферацию и дифференцировку мультипотентных клеток [14], способствует их подвижности и последующему росту [15], что является ключевым моментом ресинтеза элементов внеклеточного матрикса, восстановления и поддержания локального гомеостаза. Связываясь с CD44, ГК также регулирует адгезивные свойства клеток [14, 16]. Взаимодействуя с рецептором RHAMM, ГК изменяет поведение мигрирующих клеток, ускоряя процессы регенерации [14]. ГК также обладает антибактериальным действием и антиадгезивной способностью, опосредованной взаимодействием с Toll-подобными рецепторами, которые играют жизненно важную роль в активации реакций иммунных клеток [14, 17]. Контакт ГК с рецептором ICAM-1 обусловливает антимикробное действие на ряд микроорганизмов, препятствует бактериальной адгезии и образованию бактериальной биопленки [14, 18]. В литературе описаны взаимодействия и воздействия ГК на иные сигнальные пути, обеспечивающие в том числе и противовоспалительные эффекты [19–23], путем подавления экспрессии IL-1β [19, 24], IL-8, IL-6, PGE2, TNFα [19, 25].

Несмотря на то, что широкое распространение препараты на основе ГК получили в косметологии и ортопедии в виде инъекционных форм, не меньшую популярность ГК имеет и не меньшую эффективность проявляет при лечении неврологической, офтальмологической патологии, в стоматологии, гинекологии, урологии, хирургии и в других специальностях, что в первую очередь говорит о наличии «универсального» механизма действия.

На сегодняшний день существует ряд преимущественно зарубежных препаратов ГК, которые активно используются в медицине. На территории Республики Беларусь ООО «ГиалСин Технолоджи» производятся и реализуются препараты ГК, такие как «Гиал-Ин», «Гиал-Ин Пролонг», «Гиал-Син», «Гиал-Син Пролонг», «Гиал-Син Пролонг-Плюс», идет разработка новых и усовершенствование имеющихся форм препаратов, направленных на потенциирование лечебных эффектов ГК. Научно-практическим центром «ГиалСин Технолоджи», в состав которого входят квалифицированные специалисты различного профиля, активно проводится научная деятельность в различных направлениях. Так, сотрудниками научно-практического центра разработана и применяется технология фотоиндуцированного структурирования биополимеров в растворе ГК, что позволяет доставлять в ткани молекулы ГК в «активном» состоянии для быстрого акцепта с рецепторами клеточной мембраны, что гораздо быстрее запускает процессы регенерации и восстановления гомеостаза. Проведенные

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

доклинические исследования фотоиндуцированного раствора ГК продемонстрировали выраженные репаративно-регенераторные и противовоспалительные эффекты, а также антиадгезивное действие.

Целью данной работы явилось объединение и представление полученных результатов научных исследований, посвященных изучению возможностей и широты применения препаратов ГК отечественного производства.

При проведении эксперимента на крысах по изучению влияния препаратов ГК на регенерацию поврежденной сухожильной ткани, когда им после оперативного вмешательства в область шва и паратенона вводился препарат «Гиал-Ин», отмечалось выраженное снижение адгезии зоны сухожильного шва с окружающими тканями со значительным снижением рубцово-спаечного процесса. Под влиянием ГК отмечается образование зрелых теноцитов в более ранние сроки, что свидетельствует об активации пролиферативных процессов. При использовании препаратов ГК к 6-й неделе удалось добиться образования сухожилиеподобной ткани в зоне повреждения, которая разительно отличалась от рубцовой ткани, сформировавшейся в группе животных, которым не вводилась ГК [26].

Также была проведена исследовательская работа по изучению влияния ГК на заживление острых ран с использованием экспериментальной модели на животных. В ходе экспериментов ранозаживляющее действие оценивали после ежедневных внутрикожных инъекций 1% раствора ГК производства ООО «ГиалСин Технолоджи». В результате динамического контроля за течением раневого процесса и оценки восстановления поврежденной ткани посредством гистологического и морфометрического анализа при ежедневном применении как интактной ГК, так и модифицированных препаратов ГК у животных с асептическими экспериментальными ранами было установлено, что исследуемые препараты оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы при асептических раневых дефектах кожи. Наиболее выраженное и полное восстановление поврежденных кожных покровов происходит при применении модифицированной ГК [27–31].

Для изучения интегральных показателей заживления хронических, трофических ран при местном применении модифицированной ГК ООО «ГиалСин Технолоджи» было выполнено исследование на крысах, которые были разделены на 2 группы – контрольную и основную, с местным введением 1% раствора модифицированной ГК. При оценке показателей скорость эпителизации и заживления раны у экспериментальных животных основной группы в разы превысила данный показатель контрольной группы на всем протяжении эксперимента. Эффектом местного применения ГК являлся рост микрососудов, пролиферация фибробластов с дальнейшей секрецией фибронектина, коллагена, приводящих к раневой контракции с участками полностью восстановленного эпидермиса. Климук С.А. с соавторами была запатентована оригинальная методика по лечению кожных дефектов, образовавшихся после деструктивных форм рожистого воспаления, заключающаяся в проведении обработки раневой поверхности с помощью специального аппарата детоксикации и дезинфекции с последующей неоднократной обработкой инъекционным раствором ГК «Гиал» раневой поверхности. Данный метод успешно применяется в клинике и является весьма эффективным [27–31].

Командой ученых совместно с д. м. н., профессором, членом-корреспондентом НАН Сердюченко Н.С. было выполнено экспериментальное исследование по изучению

возможностей применения ГК при нейрохирургической патологии. Для оценки процессов восстановления двигательных функций и электрической активности нейронов головного мозга крыс после размещения в области травмы спинного или головного мозга объемных биоконструкций, в состав которых входила модифицированная ГК ООО «ГиалСин Технолоджи», был выполнен эксперимент на самцах крыс линии Wistar. По результатам данного эксперимента было доказано, что заполнение объемными биоконструкциями с ГК области травмы спинного или головного мозга сразу после операции позволяет сохранить гистоструктуру нервной ткани и спонтанную активность нейронов, снижает проявления неврологического дефицита.

Гинекологами совместно с Пацеевым С.В. было проведено клиническое исследование по использованию препарата «Гиал-Ин» у пациенток с вульвовагинальной атрофией, лейкоплакией вульвы, которым выполнялись серии внутрикожных инъекций препарата ГК в область вульвы. Курс лечения составил 2 процедуры с интервалом в 30 дней. Все пациентки отметили улучшение самочувствия, уменьшение зуда, сухости влагалища и вульвы. Эффективность способа достигалась за счет восстановления архитектоники подслизистого слоя вульвы и реконструкции слизистой, с появлением и ускорением процессов неоколлагеногенеза, неоангиогенеза, что привело к появлению новой слизистой, восстановлению подслизистого слоя и повышению эластичности ткани вследствие ее «омоложения».

Прорывом в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии явилось успешное применение препарата ГК «Гиал-Ин Пролонг» у пациента 75 лет с отягощенным анамнезом (Cr) с бисфосфонатным некрозом верхней челюсти. После соответствующего оперативного вмешательства (секвестрэктомии с резекцией альвеолярного отростка верхней челюсти справа и передней стенки верхнечелюстной пазухи слева, верхнечелюстная синусотомия с обеих сторон, пластическое закрытие ороантральных сообщений) на 3-и сутки было начато введение препарата ГК «Гиал-Ин Пролонг» интрамукозно с последующими инъекциями на 6-е, 10-е и 14-е сутки. Швы были сняты на 14-е сутки после полной эпителизации, что является доказательством того, что применение ГК стимулирует клеточные процессы, связывает и удерживает молекулы воды, защищает от воздействия опасных внешних факторов, активирует синтез компонентов кожи, стимулирует эпителизацию [32]. Применение ГК также актуально в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии для вискосапплементарной терапии артроза височно-нижнечелюстного сустава 1–2 стадии, заключающейся во введении 0,5 мл 1% раствора ГК в полость сустава один раз в неделю в течение от 3 до 5 недель подряд с одновременной возможностью лечения обоих суставов. Клинические испытания показали выраженное действие уже после 3-й инъекции [33].

При проведении исследований по оценке эффективности вискосапплементарной терапии препаратом «Гиал-Син Пролонг» в комплексном лечении заболеваний и травм коленного сустава у военнослужащих было обследовано 527 пациентов. В основную группу был включен 271 пациент, в контрольную – 256. Всем пациентам были выполнены артроскопические хирургические вмешательства. Помимо стандартной тактики ведения в послеоперационном периоде пациентам основной группы проводилась вискосапплементарная терапия с двукратным внутрисуставным введением препарата «Гиал-Син Пролонг» с интервалом 3 недели. При оценке эффективности через 3 и 6 месяцев были получены следующие результаты: у пациентов из основной группы отмечено субъективное значительное снижение болевого

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

синдрома (интенсивность и продолжительность) и увеличение активности по отношению к контрольной группе, что позволило военнослужащим в более короткий срок вернуться к полноценной работе. Данный эффект был получен ввиду того, что внутрисуставное введение ГК «Гиал» компенсирует потерю гиалуроната при артроскопическом промывании сустава и восстанавливает вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, а также ее функции, воздействует на ноцицептивные болевые рецепторы сустава и блокирует их. Представленная информация говорит о том, что применение «Гиал-Син Пролонг» после артроскопического дебридмента и лаважа позволяет добиться значительного уменьшения интенсивности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у пациентов с послеоперационной хондромаляцией и начальными явлениями посттравматического гонартроза [34].

Г.Р. Семак 2 марта 2023 г. была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященная лечению хронических дистрофических заболеваний роговицы. Автором было разработано, экспериментально доказано и клинически обосновано новое направление комплексного лечения пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы, основанное на повышении активности локальных регенеративных процессов путем субконъюнктивального введения 1% раствора ГК ООО «ГиалСин Технолоджи». Применение инъекционного раствора 1% ГК позволило снизить интенсивность помутнений роговицы и избежать проведения кератопластики. На фоне субконъюнктивального введения 1% ГК у пациентов с хроническим дистрофическим заболеванием роговицы отмечено достоверное улучшение показателей состояния роговицы и слезной пленки (стабилизация водного, муцинового и липидного слоев). На фоне лечения с применением ГК отмечалось также снижение индекса OSDI (Ocular Surface Disease Index) через месяц после последней инъекции. Терапевтическая эффективность 1% ГК при хроническом дистрофическом заболевании роговицы связана с тем, что последняя не оказывает токсического действия на культивируемые мезенхимальные стволовые клетки in vitro, поддерживает их жизнедеятельность. На фоне субконъюнктивального введения 1% ГК наблюдалось восстановление показателей экспрессии иммуногистохимических маркеров (CD44, MMP9) воспаления тканей роговицы. На фоне применения 1% ГК происходила нормализация интенсивности экспрессии люмикана в строме роговицы, а также позитивной экспрессии окклюдина в роговичном эпителии, что указывает на повышение регенеративной активности тканей. Уровни интенсивности и позитивности стромальной экспрессии фактора роста соединительной ткани снижались, что подтверждает замедление процессов фиброзирования роговицы. На фоне субконъюнктивального введения 1% ГК при гистологическом исследовании наблюдалось достоверное снижение количества апоптотических телец в роговичном эпителии. Также было доказано положительное влияние субконъюнктивального введения 1% ГК до и после кератопластики на состояние роговичного трансплантата [35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГК является основным компонентом внеклеточного матрикса, обладает уникальной структурой, связываясь с рецепторами клеточной поверхности и воздействуя на них, регулирует процессы, направленные на восстановление локального

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

гомеостаза. Данный факт указывает на то, что действие ГК на организм многогранно и, соответственно, возможным является использование препаратов на основе ГК в различных медицинских отраслях, что подкреплено исследованиями сотрудников научно-практического центра ООО «ГиалСин Технолоджи», направленными на поиск и разработку эффективных методов этиопатогенетического лечения патологических состояний организма, путем формирования универсального подхода, основанного на восстановлении локального гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu J., Tang X., Jia Y. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery – A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;578.doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.1191272.
2. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front. Vet. Sci.* 2019;6. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
3. Chen W.Y., Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*. 1999;7(2):79–89. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.
4. Fraser J.R., Laurent J.R., Laurent T.C. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J. Intern. Med.* 1997;242(1):27–33. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.
5. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J CellBiol*. 2004;83(7):317–325. doi: 10.1078/0171-9335-00392.
6. Liu L., Liu Y., Li J. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. *Microbial Cell Factories*. 2011;99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
7. Conrozier T., Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9:1797–1804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
8. Strom A., Larsson A., Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *Journal of Applied Polymer Science*. 2015;132(29). doi: 10.1002/app.42194.
9. Csoka A.B., Stern R. Hypotheses on the evaluation of hyaluronan; A highly ironic acid. *Glycobiology*. 2013;23(4):398–411. doi.org/10.1093/glycob/cws218.
10. Savani R.C., Cao G., Zamabn A. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem*. 2001;276(39):36770–3678. doi: 10.1074/jbc.M102273200.
11. Liang J., Jiang D., Noble P.W. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;1(97):186–203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017.
12. Fallacara A., Baldind E., Manfredini S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*. 2018;10(7). Available at: https://doi.org/10.3390/polym10070701.
13. Isacke C., Yarwood H. The hyaluronan receptor, CD44. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34(7):718–721. doi: 10.1016/s1357-2725(01)00166-2.
14. Xing F., Zhou C., Hui D. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions. *Nanotechnology Reviews*. 2020. doi: 10.1515/ntrev-2020-0084.
15. Dovedytis M., Liu Z.J., Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. *Engineered Regeneration*. 2020;1:1020–112. doi: 10.1016/j.engreg.2020.10.001.
16. Quéré R., Andradottir S., Brun A. High levels of the adhesion molecule CD44 on leukemic cells generate acute myeloid leukemia relapse after withdrawal of the initial transforming event. *Leukemia*. 2011;25(3):515–526. doi: 10.1038/leu.2010.281.
17. Gariboldi S., Palazzo M., Zanobbio L. Low molecular weight hyaluronic acid increases the self-defense of skin epithelium by induction of β-Defensin 2 via TLR2 and TLR4. *J Immunol*. 2008;181(3):2103–2110. doi: 10.4049/jimmunol.181.3.2103.
18. Drago L., Cappelletti L., De Vecchi E. Antiadhesive and antibiofilm activity of hyaluronic acid against bacteria responsible for respiratory tract infections. *APMIS*. 2014;122(10):1013–1019. doi: 10.1111/apm.12254.
19. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(321). doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
20. Brun P., Panfilo S., Daga Gordini D. The effect of hyaluronan on CD44-mediated survival of normal and hydroxyl radical-damaged chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(3):208–216. doi: 10.1016/S1063-4584(02)00352-7.
21. Galois L., Etienne S., Henrionnet C. Ambivalent properties of hyaluronate and hylan during post-traumatic OA in the rat knee. *Biomed Mater Eng*. 2012;22(4):235–242.
22. Greenberg D.D., Stoker A., Kane S. Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(8):814–822. doi: 10.1016/j.joca.2006.02.006.
23. Lajeunesse D., Delalandre A., Martel-Pelletier J. Hyaluronic acid reverses the abnormal synthetic activity of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone*. 2003;33(4):703–710. doi: 10.1016/S8756-3282(03)00206-0.
24. Sasaki A., Sasaki K., Konttinen Y.T. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(2):99–107. doi: 10.1620/tjem.204.99.
25. Chang C.C., Hsieh M.S., Liao S.T. Hyaluronan regulates PPARgamma and inflammatory responses in IL-1beta-stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *CarbohydrPolym*. 2012;90(2):1168–1175. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.071.
26. Titova A.D., Volotovsky A.I., Dovgalevich I.I. The possibilities of photoinduced hyaluronic acid in surgery of the flexor tendons of the fingers. *BSMU in the vanguard of medical science and practice*. 2022;12(2):195–200. (in Russian)
27. Klimuk S.A., Zhavoronok I.P. Morphometric study of the pro-regenerative effect of a one percent solution of hyaluronic acid in an acute wound model in order to substantiate the use of hyaluronic acid in the treatment of acute skin defects in erysipelas. *BSMU in the vanguard of medical science and practice*. 2023;13:272–278. (in Russian)

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

28. Klimuk S.A., Alekseev S.A., Novikov S.V. Integral indicators of chronic wound healing when using a modified hyaluronic acid preparation. *Surgery of Belarus – state and development [Electronic resource]: collection of scientific materials. Practical conference with the international The XVII Congress of Surgeons of the Republic of Belarus, Mogilev, October 12–13, 2023*. Kondratenko G.G., Rummo O.O., Protasevich A.I. editors. Minsk: BSMU, 2023:412–413. (in Russian)
29. Klimuk S.A., Alekseev S.A., Novikov S.V. Morphological and morphometric assessment of topical application of modified hyaluronic acid in the treatment of experimental wounds. *Surgery of Belarus – state and development [Electronic resource]: collection of scientific materials. Practical conference with the international The XVII Congress of Surgeons of the Republic of Belarus, Mogilev, October 12–13, 2023*. Kondratenko G.G., Rummo O.O., Protasevich A.I. editors. Minsk: BSMU, 2023:412–413. (in Russian)
30. Klimuk S.A., Alekseev S.A., Grachev S.S. *A method of treating skin defects formed after destructive forms of erysipelas: pat. BY 23026*. Published on 04.15.2020. (in Russian)
31. Klimuk S.A., Strakh D.V., Aliaxseev D.S. Clinical local nappage application of hial-sin in the treatment of extensive trophic venous ulcer. *AZERBAIJANI JOURNAL OF SURGERY*. 2022;2:46–51.
32. Artyushkevich A.S., Ludchik T.B., Matyushev L.I. The first experience of using the preparation of hyaluronic acid in bisphosphonate-associated necrosis of the jaw. *Dental Journal*. 2023;2:102–105. (in Russian)
33. Ludchik T.B., Bazyk-Novikova O.M. Possibilities of using viscosupplementary therapy for the symptomatic treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Medical news*. 2011:11. Available at: https://www.bsmu.by/files/e2e0bf4a0c25b0bd0b109ad2d8a10407 (accessed 10.01.2024). (in Russian)
34. Vorobyov S.N., Zalmover A.I., Sokolov Y.A. Viscosupplementary therapy with the drug ial-sin prolong in the complex treatment of diseases and injuries of the knee joint in military personnel. *Medicine*. 2017;1:74–78. (in Russian)
35. Semak G. *Clinical and experimental substantiation of pathogenetic methods of treatment of chronic dystrophic diseases of the cornea* (PhD Thesis). Minsk, 2022; 222 p. (in Russian)