

УДК 577.3

# Гиалуроновая кислота в сосудистом и иммунном гомеостазе при физиологической беременности и преэклампсии

М. М. Зиганшина<sup>1\*</sup>, С. В. Павлович<sup>1</sup>, Н. В. Бовин<sup>2</sup>, Г. Т. Сухих<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

\*E-mail: mmz@mail.ru

Поступила в редакцию 10.12.2015

Принята к печати 26.04.2016

**РЕФЕРАТ** Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, клинически проявляющееся после 20-й недели беременности и характеризующееся высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно современным представлениям основным патогенетическим фактором развития ПЭ является нарушение инвазии трофобласта в спиральные артерии матери, что ведет к развитию ишемии в тканях плаценты. Ишемические повреждения инициируют развитие системного воспалительного ответа (СВО) и эндотелиальной дисфункции, основных причин развития полиорганной недостаточности при ПЭ. Опубликованы единичные данные о значении гликанов, формирующих эндотелиальный гликокаликс и внеклеточный матрикс (ВКМ), для морфогенеза плаценты, а также их роли в регуляции сосудистой проницаемости и тонуса сосудов при гипертензивных расстройствах и ПЭ в частности. Поскольку интактный гликокаликс и ВКМ считаются основными факторами, обеспечивающими физиологический тонус сосудов и адекватные межклеточные взаимодействия, то их значение в патогенезе ПЭ явно недооценено. В настоящем обзоре в качестве ключевого гликана, обеспечивающего организацию и стабилизацию структуры ВКМ и гликокаликса, рассмотрена гиалуроновая кислота (ГК), ее распределение в ткани при патологии плаценты и в норме. Обсуждается также регуляторная роль ГК разной молекулярной массы в различных физиологических и патофизиологических процессах. Обобщение существующих данных позволит расширить представление о патогенезе ПЭ, акцентируя внимание на гликопатологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** внеклеточный матрикс, гиалуроновая кислота, гликокаликс, гликопатология, преэклампсия.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ВКМ – внеклеточный матрикс; ВМВ-ГК, НМВ-ГК – высокомолекулярная и низкомолекулярная гиалуроновая кислота соответственно; ГК – гиалуроновая кислота; ММП-1 – матриксная металлопротеиназа 1; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2; О-ГК – олигомерные молекулы гиалуроновой кислоты; ПЭ – преэклампсия; СВО – системный воспалительный ответ; ФПС – фетоплацентарная система.

## ВВЕДЕНИЕ

Основной фактор, определяющий успешное протекание беременности, – формирование полноценной фетоплацентарной системы (ФПС), которая отвечает потребностям развивающегося плода и регулирует гемодинамическую нагрузку на материнскую сердечно-сосудистую систему. Ключевым моментом формирования ФПС – трансформация маточных спиральных артерий в маточно-плацентарные сосуды,

образованные в результате инвазии трофобласта в стенку спиральных артерий матери. Инвазия сопровождается ремоделированием тканей, при котором происходит лизис эластично-мышечных компонентов радиальных артерий, замена их фибриноидом, формирование широких спиралевидных полостей, адаптированных к возрастающему кровотоку [1, 2]. Адекватное формирование ФПС осуществляется благодаря способности трофобласта

дифференцироваться в клеточные популяции, обладающие различными инвазивными и локомоторными свойствами. Инвазивный (вневорсинчатый) трофобласт в период плацентации приобретает свойства псевдоопухолевых клеток с высоким пролиферативным, инвазивным и миграционным потенциалом и особенностью экспрессии поверхностных маркеров, что обеспечивает формирование ФПС и способствует феномену неотторжения [3]. Патогенез ПЭ связывают с нарушением пролиферации и инвазии трофобласта в спиральные артерии матки, морфологически проявляющейся в развитии мелкоклеточной инвазии и отсутствии ремоделирования спиральных артерий, что особенно выражено при «ранней» ПЭ (манифестация клинических симптомов до 34 недель гестации) [4, 5]. Другой фактор, патогенетически значимый как для «ранней», так и для «поздней» ПЭ (манифестация клинических симптомов после 34 недель гестации), чрезмерный системный воспалительный ответ (СВО), развитие которого приводит к эндотелиальной активации/дисфункции и иммунной дезадаптации [6]. Клинические проявления ПЭ – высокое артериальное давление и протеинурия – обусловлены этими факторами.

Инвазия осуществляется благодаря адгезивным взаимодействиям между клетками и ВКМ и регулируется эндогенными и экзогенными факторами: экспрессией генов и биомодуляторами. Клетки трофобласта, с одной стороны, обладают некоторыми свойствами опухолевых клеток, с другой, их инвазия строго детерминирована сроками гестации и допустимой глубиной инвазии. Способность к инвазии определяется как свойствами самих клеток (их дифференцировкой, синтезом протеолитических ферментов и цитокинов), так и свойствами матрикса: его структурой (формирует ячеистую рамку для клеток) и регуляторной функцией (содержит биологически активные молекулы и функциональные группы).

На гистологию и функциональные свойства ВКМ влияет выраженность СВО, степень которого считается одним из ведущих факторов, определяющих, с одной стороны, возможности ремоделирования ткани (физиологическое ремоделирование при нормальной беременности и патологическое при патологии беременности или онкотрансформации), а с другой, возможности межклеточных коммуникаций (экспонированные гликаны и гликоконъюгаты меняются при действии медиаторов воспаления, что проявляется в изменении функций клеток и органов).

Информация о роли ВКМ и молекул, его формирующих, в патогенезе ПЭ весьма ограничена. В представленном обзоре рассмотрена гиалуроновая кислота (ГК), ее функции в составе ВКМ и эндотелиального гликокаликса, распределение в структурах

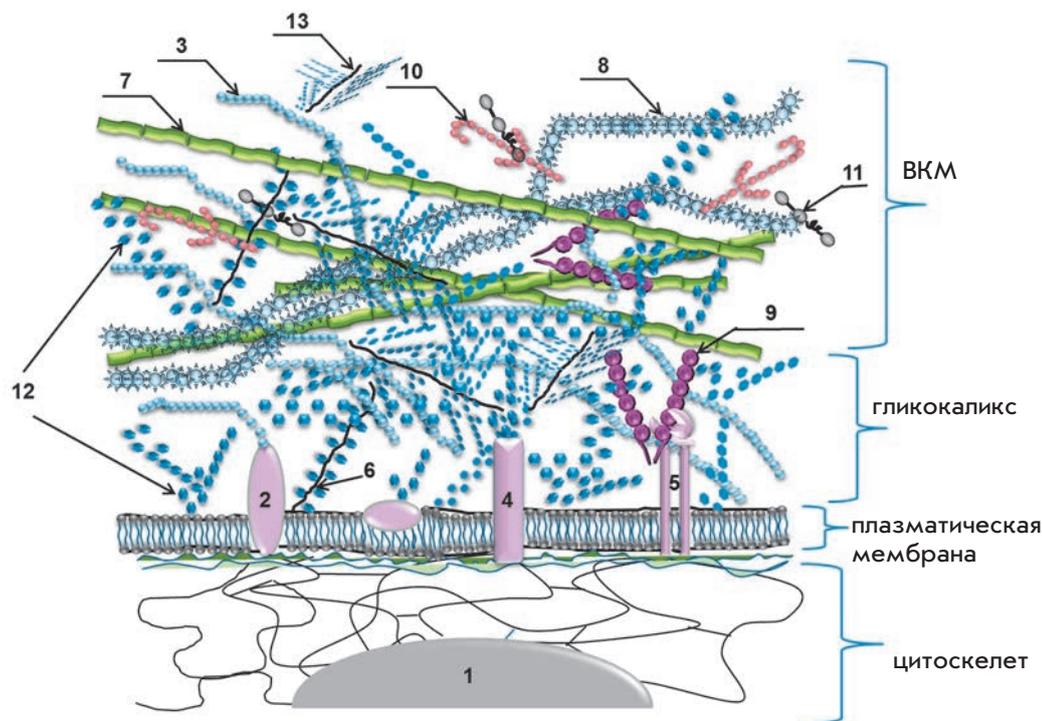
плаценты, а также регуляторное действие ГК в процессах инвазии и воспаления.

### **ФУНКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА**

Внеклеточный матрикс образован структурными и фибриллярными белками, протеогликанами и гликозаминогликанами (рис. 1). Один из основных компонентов ВКМ и эндотелиального гликокаликса клетки – ГК, по химическому строению относится к линейным, несulfатированным гликозаминогликанам. Структурной единицей ГК является повторяющийся дисахарид, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина (рис. 2), т.е. ГК – это регулярный полисахарид. В условиях *in vivo* ГК представлена в основном высокомолекулярной (нативной) формой ГК (ВМВ-ГК); в условиях СВО преобладает низкомолекулярная ГК (НМВ-ГК) (табл. 1) [7]. ГК обнаруживается во внутриклеточных компартментах, а также локализуется на поверхности клеток, в перичеллюлярном и внеклеточном матриксе. Значительные ее количества содержатся в тканях с высоким пролиферативным потенциалом и инвазивной способностью [8]. Стабилизация трехмерной структуры ВКМ происходит за счет нековалентных взаимодействий ГК с малыми протеогликанами, в результате чего формируется трехмерная решетчатая структура, окружающая клетки [9], которая выполняет функции фильтра и служит первой линией межклеточного взаимодействия: адгезии, миграции и последующей функциональной активности. Организующее и стабилизирующее действие ГК в составе решетчатой структуры имеет ключевое значение для физиологии ВКМ и гликокаликса клетки [10, 11].

### **ФУНКЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ ГЛИКОКАЛИКСА**

На люминальной поверхности эндотелия находится поверхностный слой (endothelial surface layer – ESL), включающий гликокаликс – комплексную структуру, состоящую из заякоренных в мембране протеогликанов и гликопротеинов, содержащих большое количество сиалированных и сульфатированных остатков, образующих общий отрицательный заряд поверхности эндотелиальных клеток (рис. 3). ГК присутствует в слое, который находится в постоянном динамическом взаимодействии с кровью и образован секретлируемыми и циркулирующими молекулами (ГК, альбумин и  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин) [12, 13]. Эндотелиальному гликокаликсу в настоящее время отводится ключевая роль в регуляции физиологических и патофизиологических процессов в сосудистом



**Рис. 1.** Состав и строение внеклеточного матрикса (ВКМ\*). 1 – ядро клетки; 2 – гиаладгерин; 3 – гиалурионовая кислота (ГК); 4 – гликопротеин; 5 – интегрин; 6 – синдекан; 7 – эластан; 8 – коллаген; 9 – фибронектин; 10 – ламинин; 11 – нидоген; 12 – гельформирующие полисахариды; 13 – малый растворимый протеогликан. \*ВКМ – внеклеточный комплекс гликозаминогликанов и белков как связанных с мембраной, так и интегрированных в состав комплекса за счет углевод-белковых и углевод-углеводных взаимодействий. Имеет ячеистое строение, формирует каркас для клеток и образует основу соединительной ткани. Благодаря ВКМ обеспечивается механическая поддержка клеток в составе ткани, межклеточные контакты, транспорт, миграция клеток. Для клеток в составе ткани граница между ВКМ и гликокаликсом достаточно условная. Считается, что углеводный слой, непосредственно прилегающий к плазмолемме, – гликокаликс; слой гликозаминогликанов, расположенный над ним и включающий белковые молекулы, – ВКМ. Повреждение ВКМ ведет к нарушению организации ткани с изменением функции органа

русле: проницаемости, тонуса, свертываемости крови, воспалительного процесса [14]. Поскольку потеря контроля над регуляцией этих процессов значима для патогенеза ПЭ, то можно предположить, что эндотелиальный гликокаликс может быть центральной мишенью приложения факторов, дестабилизирующих гомеостаз (при ПЭ это плацентарная ишемия и развитие чрезмерного СВО), вследствие чего развиваются клинические проявления различной степени выраженности.

Согласно современным представлениям, регуляция сосудистого тонуса складывается из клеточной механики и регуляции механических стимулов. Механические стимулы являются внешними факторами, которые вызывают процесс механотрансдукции, т.е. изменения экспрессии генов и фенотипа клетки вследствие напряжения сдвига (тангенциальное давление кровотока на эндотелиальные клетки), напряжения сосудистой стенки, гидростатического дав-

ления крови, межклеточных контактов [15]. Клеточная механика эндотелиальных клеток включает свойства отдельных субклеточных компартментов (гликокаликса, клеточной мембраны, цитоплазмы и ядра), которые регулируются как механическими стимулами, так и биологически активными молекулами [16, 17]. Структуры, определяющие механику эндотелиальных клеток, взаимосвязаны: кортикальный слой, расположенный под плазматической мембраной, образован пучками микрофиламентов, контактирующих со стресс-фибриллами, микротрубочками и промежуточными филаментами; все компоненты организованы в сеть, заполняющую цитоплазму, и связаны с ядром клетки (рис. 3) [18]. Функция гликокаликса в этой связи заключается в преобразовании биомеханических и биохимических сигналов, исходящих из кровотока в эндотелиальную клетку [15], а эффективность ее выполнения определяется интактностью эндотелиального поверхностного слоя.

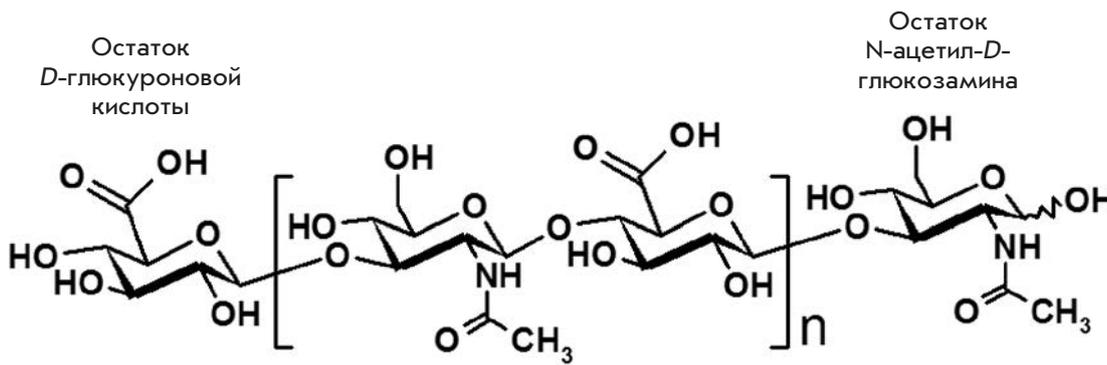


Рис. 2. Химическое строение гиалуроновой кислоты

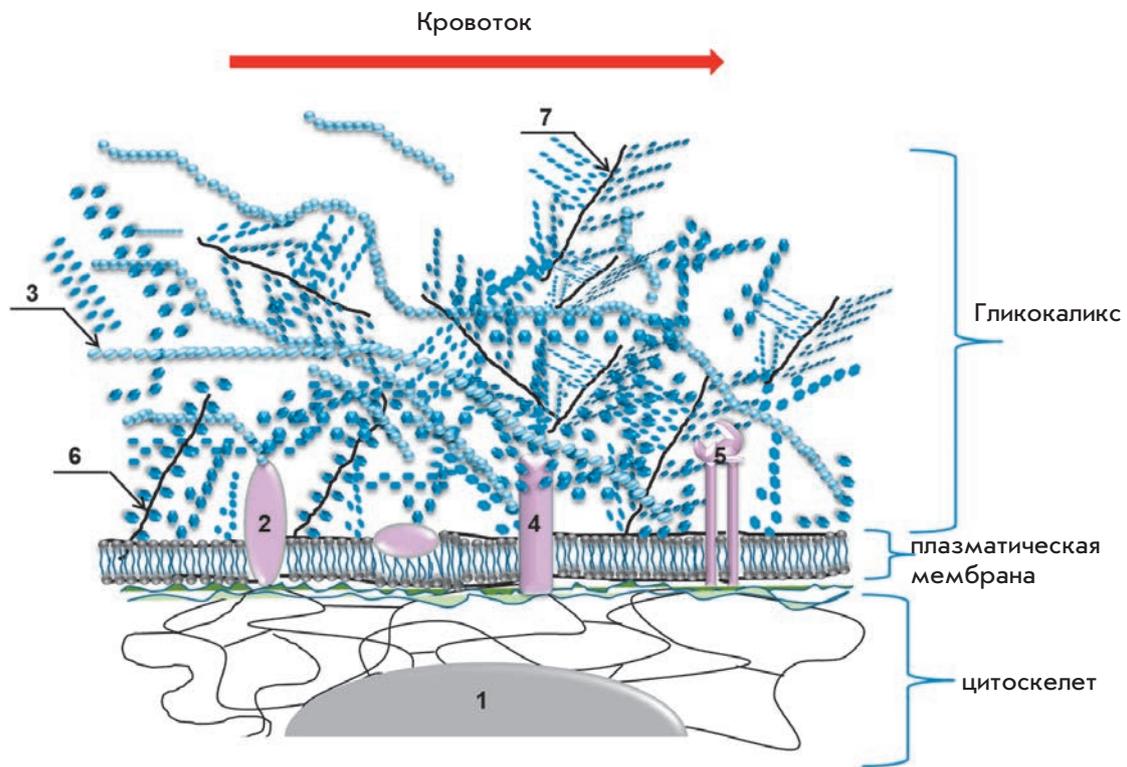
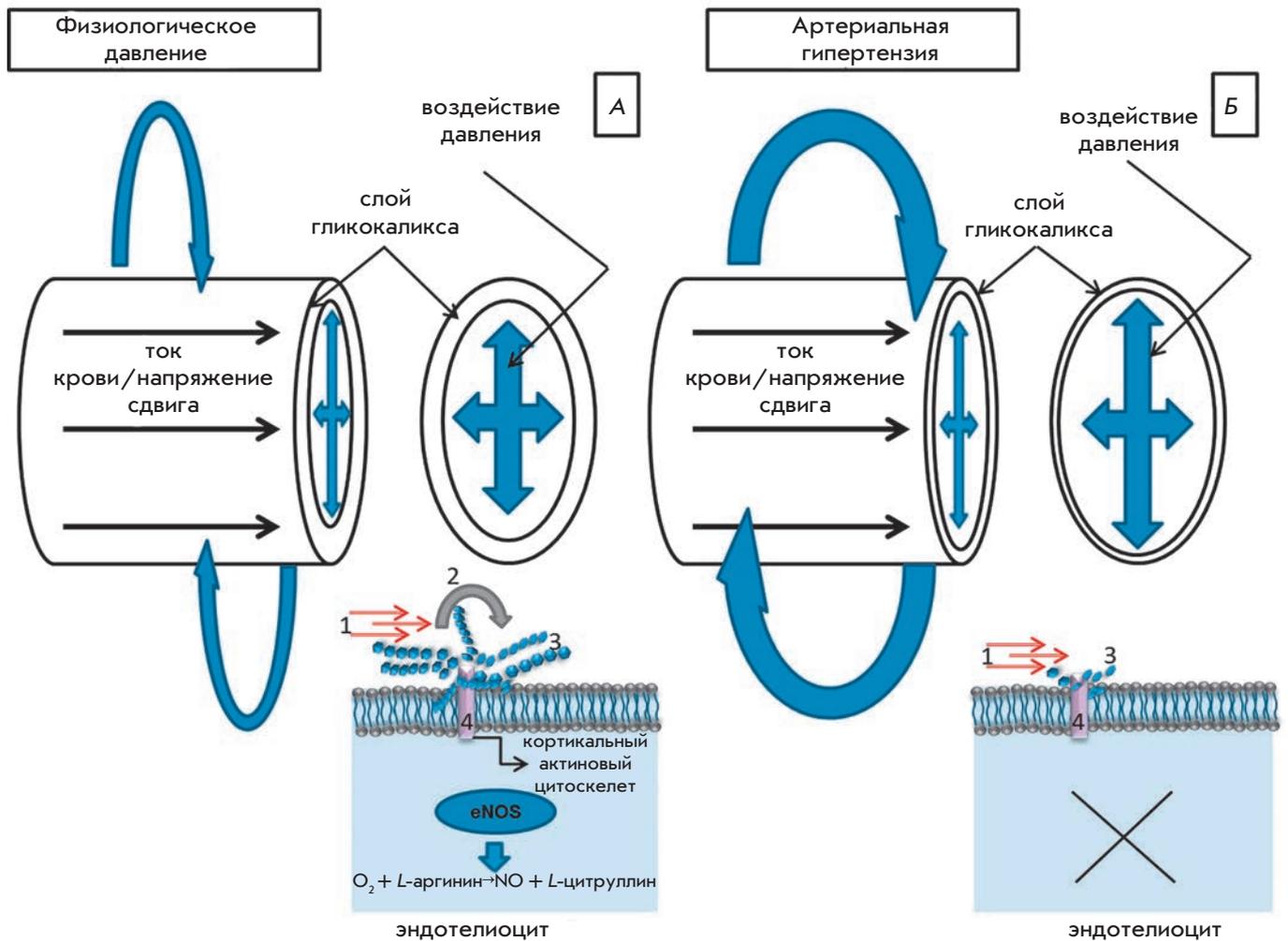


Рис. 3. Состав и строение эндотелиального гликокаликса\*. 1 – ядро клетки; 2 – гиаладгерин; 3 – гиалуроновая кислота (ГК); 4 – гликопротеин; 5 – интегрин; 6 – синдекан; 7 – малый растворимый протеогликан. \*Гликокаликс – внешняя, ассоциированная с мембраной углеводная оболочка клетки, представляющая собой полисахаридный гель. У циркулирующих клеток и клеток, находящихся в соприкосновении с биологическими жидкостями организма, гликокаликс выполняет рецепторную, защитную функцию, а также функцию преобразователя внешних сигналов. При сдвигании гликокаликса меняется рецепторный аппарат клетки

Воздействие физиологического напряжения сдвига на интактный гликокаликс вызывает ответ механически чувствительных клеточных компонентов: ионных каналов, кавеол, интегринов, кадгеринов, рецепторов ростовых факторов, структур цитоскелета, и активирует сигнальные пути, включенные в процесс механотрансдукции [19, 20]. Основным итогом этого воздействия – постоянная продукция эндотелиальной NO-синтазы (eNO-синтаза), регулирующей

образование эндогенного оксида азота, фактора, поддерживающего физиологические значения артериального давления в системе кровообращения. В условиях повышенных значений напряжения сдвига на эндотелиальные клетки, наблюдаемых при возросшем объеме и скорости кровотока при беременности, адекватный гликокаликс способствует повышенной активации eNO-синтазы, что компенсирует гемодинамическую нагрузку [21]. Дестабилизация



**Рис. 4.** Роль гликокаликса в регуляции сосудистого тонуса. А – регуляция тонуса сосудов при физиологических условиях. Физиологический (интактный) гликокаликс является проводником-преобразователем на эндотелиоцит механических воздействий: напряжения сдвига (1), действующего параллельно стенке сосуда (создает внутреннее напряжение, реализующееся в виде активации сигнальных систем, регулирующих тонус сосудов и проницаемость), и кровяного давления, действующего перпендикулярно стенке сосуда и оказывающего растягивающее воздействие на все компоненты сосуда и ВКМ. Гликокаликс принимает на себя механическую нагрузку в виде локального крутящегося момента (2), рассеивает ее и передает сигнал через цепи протеогликанов (3) на так называемые коровые (заякоренные в мембране) белки (4). Основным итогом является активация eNOS, синтез эндогенного NO, оказывающего вазодилатирующий эффект, и реорганизация актинового цитоскелета, обеспечивающая адаптацию межклеточных контактов к механической нагрузке [15, 21, 134]. Б – регуляция тонуса сосудов при артериальной гипертензии. Сокращение или полное отсутствие слоя гликокаликса при патофизиологических процессах реализуется в воздействии механической нагрузки непосредственно на апикальную мембрану клетки и подавлению продукции эндогенного NO клетками эндотелия. Результатом является увеличение кровяного давления и нарушение межклеточных контактов [21, 134]. X – синтез эндогенного NO отсутствует

и сдувание гликокаликса критически меняет ответ эндотелиальных клеток на механические стимулы. Сокращение слоя гликокаликса снижает механическую чувствительность клеток эндотелия, что в условиях увеличения кровотока оказывает сосудосуживающий эффект (рис. 4).

Сокращение слоя гликокаликса проявляется также в нарушении барьерной функции эндотелия, поскольку гликокаликс играет ключевую роль в регуляции сосудистой проницаемости. Показано, что ГК (ВМВ-ГК) связывает и ингибирует активность внеклеточной сериновой протеазы – фермента, вы-

зывающего деградацию ВКМ и гликокаликса [7]. Фрагменты ГК разной молекулярной массы взаимодействуют с разными вариантами рецептора CD44. ВМВ-ГК негативно регулирует сосудистую проницаемость, активируя сигнальные пути, связанные с формированием кортикального слоя актиновых микрофиламентов и образованием плотных межклеточных контактов. НМВ-ГК позитивно регулирует проницаемость сосудов, вызывая активацию рецептора, активируемого протеазой (PAR) эндотелиоцитов, что способствует формированию актиновых стресс-фибрилл и нарушению межклеточных контактов [22, 23].

С интактностью гликокаликса связывают и адекватное функционирование гломерулярного барьера [12]. Ферментативное удаление ГК с эндотелия гломерулярных капилляров у мышей ведет к нарушению проницаемости гломерулярного фильтра и появлению белка в моче [24].

Предполагается, что интактность гликокаликса опухолевых клеток определяет их инвазивные свойства, поскольку напряжение сдвига интерстициальной жидкости воздействует на механорецепторы клетки [25, 26]. При экспериментальном моделировании инвазивных свойств опухолевых клеток (карцинома почки человека: клеточные линии SN12L1 и SN12C с высоким и низким метастатическим потенциалом соответственно) в трехмерной модели интерстициального потока жидкости показано, что воздействие гиалуронидазы и гепариназы на клетки блокирует экспрессию ММП-1 и ММП-2, обуславливаемую давлением интерстициальной жидкости, сокращая инвазивный потенциал клеток. Деградация гликокаликса, в частности разрушение ГК, блокирует опухолевую инвазию и негативно регулирует инвазивные и миграционные свойства клеток [27].

Дестабилизации и шеддингу компонентов гликокаликса способствуют гипергликемия, эндотоксемия, септический шок, окисленные липопротеины низкой плотности, цитокины, натрийуретический пептид, аномальное напряжение сдвига, процессы ишемии-реперфузии, а также развитие СВО, разная степень выраженности которого сопровождается любой патологический процесс [28, 29]. Сокращение/дестабилизация слоя гликокаликса вследствие шеддинга или направленного удаления ГК гиалуронидазами ухудшает механочувствительный ответ эндотелиальных клеток [30].

### БИОСИНТЕЗ И МЕТАБОЛИЗМ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

При физиологических условиях процессы биосинтеза и деградации гликокаликса уравновешены [28,

31] и обусловлены активностью гиалуронатсинтаз (HAS1, HAS2, HAS3) и гиалуронидаз (Hyal1, Hyal2, PH-20/SPAM1) [9, 32–34]. Гены *Hyal3*, *Hyal4* и *Hyalp1* имеют высокую степень гомологии с генами, кодирующими гиалуронидазы Hyal1, Hyal2 и PH-20, но Hyal3 и Hyal4 не проявляют гиалуронидазной активности, а *Hyalp1* является псевдогеном [35].

### Гиалуронатсинтазы и нарушения синтеза гиалуроновой кислоты

HAS1 синтезирует ГК с широким диапазоном молекулярных масс (500–2000 кДа), HAS2 – высокомолекулярную ГК (ВМВ-ГК), HAS3 – низкомолекулярную ГК (НМВ-ГК) с массой менее 500 кДа [33, 34]. Ферментативная активность HAS2 и HAS3 выше, чем HAS1 [36].

Активность гиалуронатсинтаз человека регулируется генами *HAS1*, *HAS2* и *HAS3*, локализованными на разных аутосомах. Исследования эмбриогенеза мыши показали, что *HAS1* экспрессируется в течение гастрюляции и ранней нейруляции, *HAS2* – в структурах сердца и скелета раннего эмбрионального периода, экспрессия *HAS3* ограничена зачатками зубов и волосяных фолликулов [34, 37, 38], что предполагает наличие разных регуляторных элементов, контролирующих транскрипцию. Нарушение экспрессии *HAS2* при эмбриогенезе ведет к гибели эмбриона; у эмбрионов *HAS2*-null обнаружены дефекты эндокардиальной подушки, желточного мешка и васкулогенеза, а также нарушение эпителиально-мезенхимальной трансформации [34, 35, 39, 40]. Делеция *HAS2* ведет к нарушению формирования конечностей эмбриона, в том числе суставов [35]. У мышей *HAS1*<sup>-/-</sup> наблюдается хроническое воспаление суставов с повреждением суставного хряща; при этом содержание ГК в ВКМ у мышей с нокаутом и мышей дикого типа было одинаковым. Предполагается, что *HAS1* важен для метаболизма ГК при воспалении [41]. Мыши с нокаутом генов *HAS1* или *HAS3* были жизнеспособными и фертильными. При двойном нокауте этих генов отмечено усиление воспаления на фоне регенерации раны кожи у мыши [36]. Однако есть сообщения о сокращении размеров мозга и приступах эпилепсии у мышей с нокаутом генов *HAS*, причем эпилепсия наиболее выражена при нокауте гена *HAS3* [42]. У млекопитающих все гены *HAS* экспрессируются в эмбриональных тканях и тканях взрослых особей, но экспрессия *HAS3* более выражена во взрослых тканях [35]. При канцерогенезе возрастает экспрессия всех генов *HAS*, особенно *HAS2* [37].

Повышенная активность гиалуронатсинтаз у собак породы шар-пей фенотипически проявляется утолщением кожи, появлением кожных складок, повыше-

нием ГК в коже и аномально высокой концентрацией ГК в крови [43]. Содержание ГК повышено в коже голого землекопа (*Heterocephalus glaber*), небольшого роющего грызуна семейства землекоповых, особенностью которого является высокая продолжительность жизни (около 30 лет) и устойчивость к канцерогенезу. Фибробласты, выделенные из кожи голого землекопа, продуцируют высокий уровень ВМВ-ГК. У них также найдена необычная форма HAS2 (замены Ser на Asn в двух консервативных участках полипептидной цепи) и сниженный уровень фермента Hyal2, деградирующего ГК [35]. Млекопитающие этого вида служат моделью для изучения устойчивости к болезням и старению, в частности ([www.naked-mole-rat.org](http://www.naked-mole-rat.org)). Примечательно, что для собак породы шар-пей и голого землекопа характерна высокая степень инбридинга.

В целом, нарушения биосинтеза ГК более изучены *in vitro* на клетках и на животных моделях. Весьма ограниченные данные указывают на связь мутации в гене *HAS2* с развитием дефекта межжелудочковой перегородки у детей в китайской популяции [44]. Показано также, что экспрессия *HAS2* повышена при синдроме Дауна [45].

#### Гиалуронидазы и нарушения метаболизма гиалуроновой кислоты

Экспрессия *Hyal1*, *Hyal2* и *Hyal3* обнаружена в соматических тканях, *SPAM1* в тканях яичка (*SP-20* необходим для фертилизации), *Hyal4* – в скелетных мышцах и плаценте [35, 44, 46–48]. Деградация ГК может происходить как внутри клетки в лизосомах, так и внеклеточно. *Hyal1* активна в лизосомах, гиалуронидаза РН-20 функционирует на клеточной поверхности как GPI – якорный белок, *Hyal2* расщепляет ГК как в лизосомах, так и во внеклеточном пространстве [34]. Для каждой из гиалуронидаз характерна своя локализация в различных клетках и определенный диапазон рН, в пределах которого они проявляют активность, что ведет к генерации разных по молекулярной массе гиалуроновых кислот [7].

С недостаточностью ферментов, разрушающих ГК, связаны единичные случаи мукополисахаридоза типа IX – генетически детерминированного заболевания соединительной ткани. Биохимически мукополисахаридоз типа IX проявляется накоплением ГК в тканях, в большей степени в лизосомах макрофагов, в меньшей – в лизосомах фибробластов, а также повышением концентрации ГК в крови при полном отсутствии фермента [35, 49, 50]. Клинически мукополисахаридоз типа IX проявляется черепно-лицевым дисморфизмом, задержкой роста, отечностью, болезненностью су-

ставов и ювенильным идиопатическим артритом. Неврологический статус и интеллектуальное развитие больных остается в пределах нормы [35]. Генетический анализ показал гомозиготность и мутации в гене *Hyal1*, однако отсутствие выраженных аномалий свидетельствует о компенсации функции *Hyal1* другими гиалуронидазами [35].

Показано, что в тканях мышей *Hyal1*<sup>-/-</sup> не происходит генерализованного накопления ГК, но выражены дегенеративные изменения хряща коленного сустава. Мыши *Hyal2*<sup>-/-</sup> характеризуются аномалиями скелета, гемолитической анемией, тромботической микроангиопатией, тяжелой сердечно-легочной недостаточностью и высокой летальностью [51–53]. Последствия ишемически-реперфузионного повреждения почки у мышей с нокаутом были более тяжелыми, чем у мышей дикого типа. У мышей с нокаутом отмечен высокий уровень накопления ГК в поврежденной почке, более выраженное воспаление и фиброз почки [54].

Наиболее изучена на сегодняшний день связь между экспрессией генов ферментов обмена ГК и инвазивными свойствами клеток, а также прогрессией заболевания. Экспрессия гена *HAS1* выявлена на низком уровне в большинстве нормальных клеток, *HAS2* – преимущественно в эмбриогенезе. Экспрессия *HAS1* значительно увеличена при канцерогенезе, а *HAS2* и *HAS3* при агрессивных формах рака [37]. Наиболее агрессивными свойствами обладают клетки, экспрессирующие *HAS2*. Изучение экспрессии гиалуронатсинтаз/гиалуронидаз на панели клеточных линий рака молочной железы человека с разными инвазивными свойствами показало, что высокоинвазивные клетки экспрессируют преимущественно изоформы *HAS2* и *Hyal2*, а менее инвазивные – *HAS3* и *Hyal3* [55]. Трансфекция клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7, иммортализованных кератиноцитов человека линии HaCat и клеток первичной культуры эпидермальных кератиноцитов мыши *HAS3*-содержащими конъюгатами показала, что увеличенный синтез ГК вызывает образование на поверхности клеток множественных протрузий типа микроворсинок, функция которых, по-видимому, состоит в образовании сайтов для контактов, прикрепления и миграции клеток [56]. В этой связи, важной представляется экспрессия в области микроворсинок рецептора *erbB2* (*HER-2/neu*) [57]. Предполагается, что ГК может иметь ключевое значение в опухолевой инвазии, поскольку существует прямая связь между увеличением экспрессии ГК и *erbB2*, что способствует активации *erbB2*-зависимой сигнализации и свидетельствует о важности ГК для манифестации инвазивного клеточного фенотипа [56].

Таблица 1. Биологическая роль ГК разной молекулярной массы

Фракции ГК		
<b>ВМВ-ГК (высокомолекулярная ГК)</b> молекулярная масса более 500 кДа, в среднем $10^6$ – $10^7$ Да (~2000–25000 дисахаридных звеньев) [9, 73, 74]	<b>НМВ-ГК (низкомолекулярная ГК)</b> молекулярная масса <500 кДа (~1000 дисахаридных звеньев и меньше) [74, 80]	<b>О-ГК (олигомерные молекулы)</b> молекулярная масса 0.75–10 кДа (2–20 дисахаридных звеньев) [75]
Формирование и стабилизация структуры ВКМ и гликокаликса клетки; иммунологически инертен [75, 76]; связывает рецепторы клетки, препятствует иммунному распознаванию; иммуносупрессорное действие [77]; индукция экспрессии Foxp3, увеличение численности индуцибельных регуляторных Т-клеток [77, 78]; сохранение барьерной функции гломерулярного барьера и эндотелия [7]; подавление синтеза ГК [74]	Несет функцию «сигнала опасности» (danger-associated molecular patterns) [9]; усиливает проницаемость лимфатических капилляров [81], увеличивает сосудистую проницаемость [7]	Могут как позитивно, так и негативно регулировать различные процессы, ингибируют эндогенную продукцию гиалуронана [9]
Противовоспалительное действие, ингибирование фагоцитоза [77]	Провоспалительное действие [33]	
Антиангиогенное действие, препятствует трансэндотелиальной миграции [77]	Проангиогенное действие, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток, адгезии, формирования капилляров [33]	Стимуляция/ингибирование ангиогенеза, адгезии [9, 80]
Синтез иммуносупрессорных цитокинов [77]	Синтез провоспалительных цитокинов [33]	
Стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз децидуальных стромальных клеток в ранней беременности [79]	Стимулирует апоптоз децидуальных стромальных клеток в ранней беременности [79]	Стимуляция пролиферации/апоптоза опухолевых клеток [74]
Препятствует адгезии и инвазии опухолевых клеток [77]	Стимуляция инвазии и миграции опухолевых клеток, а также инвазии вневорсинчатого трофобласта [82]	

**РЕГУЛЯТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИМЕРОВ ГК РАЗНОГО РАЗМЕРА**

В незначительных количествах ГК выявляют в крови здоровых лиц [28, 31], тогда как высокий уровень ГК обнаруживается при хронической болезни почек [58], сердечно-сосудистых заболеваниях [59], легочной гипертензии [60], циррозе печени [61, 62], раке [63]. Имеются также данные о повышенном содержании ГК в крови при ПЭ [64, 65] и HELLP-синдроме [66]. Также при ПЭ повышен уровень антител к ГК и ее структурному дисахариду [67, 68]. Источник ГК в крови при ПЭ не ясен – предполагается, что ГК появляется в крови в результате дисфункции эндотелия матери [69], другим источником ГК может быть плацента [64, 70].

В физиологических условиях преобладает ВМВ-ГК, при воспалительном ответе и тканевом повреждении – НМВ-ГК [71]. Воспалительный ответ ведет к деградации ГК и образованию фрагментов разного размера, которые оказывают разнонаправленный эффект на функции клеток, органов и систем [29]. Взаимодействие ВМВ-ГК и НМВ-ГК с мембранными рецепторами клетки индуцирует различные сигналь-

ные пути, позитивно/негативно регулирующие одни и те же процессы [72]. Характеристика ГК различной массы представлена в *табл. 1*

**РЕЦЕПТОРЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Функциональные свойства ГК проявляются через взаимодействие с ее рецепторами – гиалуронан-связывающими белками, или «гиаладгеринами». Специфические взаимодействия ГК с рецепторами регулируют межклеточную адгезию, миграцию клеток, дифференцировку, клиренс ГК, проведение сигнала в клетку и воспалительный ответ [83–85]. Наиболее важными рецепторами ГК являются: RНАММ – первый из идентифицированных рецепторов, обнаруженный как на поверхности клеток, так и внутри (в цитоплазме и ядре), и CD44 – основной рецептор ГК клеточной поверхности [37]. Взаимодействие ГК–RНАММ играет ключевую роль в активации сигнальных каскадов, через рецептор PDGF, Ser/Thr-киназу и MAP-киназы Erk [85, 86]. Активация внутриклеточного RНАММ-рецептора вызывает реорганизацию цитоскелета и регулирует миграцию и пролиферацию клеток [37, 87]. Сигналы

ГК-CD44 также включают активацию рецепторных тирозинкиназ (рецептора PDGF- $\beta$  и ErbB2/Her2), белков семейства ERM, обеспечивающих взаимодействие актинового цитоскелета с цитоплазматической мембраной (мерлина, эрина, радиксина и моэзина), белка IQGAP1, ассоциированного с актиновым цитоскелетом, активация которого регулирует морфологию клетки, подвижность, адгезию и клеточный цикл [34, 37, 88–93]. CD44 способен формировать комплекс с фактором обмена гуаниновых нуклеотидов Tiam1 [94]. Связывание комплекса с ГК активирует опосредованный Ras1 сигнальный путь, также регулирующий реорганизацию цитоскелета [37]. Предполагается, что метаболизм ГК может регулироваться при помощи CD44, поскольку показан блокирующий эффект анти-CD44-антител на эндцитоз и расщепление ГК *in vitro* [95].

Регуляцию метаболизма ГК осуществляют гиаладгерины LYVE-1, STABILIN-1, а также STABILIN-2, основной рецептор ГК в печени [34]. Позитивная регуляция воспалительной реакции наблюдается при связывании НМВ-ГК или О-ГК с Toll-подобными рецепторами (TLR2, TLR4) [33]. Связывание с рецептором инициирует MAP-киназный каскад, ядерную транслокацию NF- $\kappa$ B и продукцию TNF $\alpha$  [96]. Функция стабилизации структуры ВКМ и гликокаликса клетки в основном обеспечивается крупными протеогликанами, ITI-протеогликанами, TSG-6 и SHAP [33, 97], однако любой гиаладгерин, связывающий ГК, также принимает участие в стабилизации надклеточных структур. Характеристика наиболее изученных гиаладгеринов человека представлена в табл. 2.

### ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ РЕЦЕПТОРЫ В ПЛАЦЕНТЕ

В тканях плаценты ГК обнаруживается в структурах стромы матки и плаценты, а также в очагах ангиогенеза децидуа базалис мезометрия [99], мезенхимальных ворсинах и незрелых промежуточных ворсинах плаценты [101]. Показано также ее участие в децидуализации эндометрия у мышей [126]. Изучение распределения ГК и ее рецептора CD44 в ткани плаценты человека при физиологической беременности показало, что в первой половине беременности ГК интенсивно экспрессируется только в строме мезенхимальных ворсин, клетки которых интенсивно пролиферируют и дифференцируются, обеспечивая развитие ворсинчатого дерева плаценты. В ворсинах другого типа ГК выявлялась только в фетальных сосудах и соединительной ткани, прилежащей к трофобласту, а также в ограниченных участках стромы ворсин, прилегающих к клеткам вневорсинчатого цитотрофобласта и клеточным колоннам.

Предполагается, что значительные количества ГК, обнаруженные в мезенхимальных и незрелых промежуточных ворсинах, необходимы в качестве субстрата, через который осуществляется миграция мезенхимальных клеток и прорастание кровеносных сосудов. В зрелой плаценте строма ворсин всех типов гомогенно окрашивается «на ГК» [101].

В ткани плаценты также экспрессируются рецепторы ГК. Так, на децидуальных клетках, лимфоцитах, локализованных в области децидуа базалис, клеточных элементах стромы эндометрия при физиологической беременности обнаружена экспрессия CD44 [99]. Инвазивный вневорсинчатый трофобласт экспрессирует CD44 в первой половине беременности. Увеличение экспрессии CD44 позитивно влияет на инвазивные свойства трофобласта в матрикеле, причем ВМВ-ГК ингибирует CD44-опосредованную инвазию, а НМВ-ГК, напротив, усиливает [82]. R. Zhu и соавт. показали, что экспрессия ГК и HAS2 трофобластом при физиологической беременности выше по сравнению с выкидышами ранних сроков, что также предполагает участие ГК в морфогенезе плаценты. Однако анализ влияния ГК разной молекулярной массы на инвазию трофобласта в матрикеле показал, что ВМВ-ГК усиливает пролиферацию и инвазивные свойства трофобласта, ингибирует апоптоз и активирует сигнальные пути PI3K/AKT и MAPK/ERK1/2 в трофобласте, а НМВ-ГК не оказывает такого эффекта. Блокирование сигналов PI3K/AKT или MAPK/ERK1/2 ингибирует ГК-зависимую пролиферацию и инвазивные свойства трофобласта [79]. Аналогичные результаты получены для децидуальных стромальных клеток при беременности ранних сроков: при выкидышах экспрессия ГК, HAS2 и CD44 была ниже, чем при физиологической беременности, ВМВ-ГК позитивно регулировал пролиферацию, апоптоз и опосредованные PI3K/AKT и MAPK/ERK1/2 сигналы децидуальных стромальных клеток, что иллюстрирует роль ГК и ее рецептора в децидуализации и плацентации на ранних сроках беременности [127].

При беременности ранних сроков рецептор CD44 детектируется в ограниченном числе клеток Хофбауэра стромы ворсин и эндотелиальных клеток мелких сосудов. Возрастание экспрессии отмечается к 16-й неделе гестации – рецептор выявлялся в интима фетальных сосудов и прилегающей к ним соединительной ткани; ограниченное окрашивание отмечено в цитотрофобласте островков базальной пластины. К концу беременности экспрессия рецептора наблюдалась в ворсинах различных типов, наиболее выраженным окрашиванием было в стволовых ворсинах. Изменение регуляции экспрессии ГК и ее рецептора в тканях плаценты на разных сроках гестации позво-

Таблица 2. Характеристика тиападгеринов человека

Рецептор	Экспрессия	Функция	Источник
CD44 – молекула адгезии, основной рецептор ГК. Изоформы: CD44s (стандартная), CD44e (эпителиальная), CD44v (вариантная)	Лейкоциты, эритроциты, некоторые эпителиальные клетки, клетки головного мозга, децидуальные стромальные клетки, клетки Кащенко–Хорфауэра, ткань плаценты; повышенная экспрессия в клетках опухолей	Опосредует процессы активации лимфоцитов, адгезии, миграции (роллинга и хоминга лимфоцитов), эмбрионального развития, ангиогенеза, ремоделирование ткани плаценты при плацентогенезе, а также инвазии и роста опухолевых клеток, воспаления. Стабилизация ВКМ и гликокаликса, биодермация ГК, индукция экспрессии CD4+CD25+ T-регуляторных клеток	[9, 33, 37, 79, 80, 98–102]
L XVE-1 – частичный гомолог CD44, основной рецептор ГК в лимфатической системе	Клетки лимфатических сосудов, эндотелий лимфатических капилляров, синусоидальные эндотелиальные клетки печени и селезенки, нейроны коры головного мозга, макрофаги в нормальных и опухолевых тканях, плацентарные макрофаги, фетальный эндотелий плацент, синцитиотрофобласт	Регуляция подвижности клеток, биодермация ГК в лимфатической системе. Регуляция метаболизма ГК в фетоплацентарной системе. Регулирует адгезию и миграцию дендритных клеток, лимфангиогенез. Функциональная активность регулируется сиалированием/десиалированием O-целей гликанов рецептора	[11, 103–106]
CD168-RHAMM вне/внутриклеточный ГК-связывающий рецептор	Внутриклеточная локализация (цитоплазма, цитоскелет, митохондрии, ядро); внеклеточная локализация (транспортируется на клеточную поверхность, где способен связывать ГК и активировать различные сигнальные каскады); слабая экспрессия в нормальных клетках	Клеточная сигнализация, миграция, локомоция и адгезия, ангиогенез. Регуляция митоза. Локализация на клеточной поверхности коррелирует с опухолевой прогрессией	[9, 80, 101, 107–109]
ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии	Индукцибельная экспрессия на эндотелии, моноцитах, T- и B-лимфоцитах, кератиноцитах; экспрессируется при воспалении и опухолевых процессах	Регуляция воспалительного процесса. Опосредует: контакт лейкоцита или опухолевой клетки с эндотелием для последующей трансэндотелиальной миграции или инвазии; контактные взаимодействия клеток в иммунном ответе. Ингибирование катаболизма коллагена II типа	[110–114]
TSG-6 (TNF-стимулируемый ген 6)	Индукцибельный секретлируемый пептид, экспрессируется многими клетками при активации	Противовоспалительное действие: ингибирует миграцию нейтрофилов в модели остро воспаления. Является кофактором для других тиападгеринов	[33, 29, 72, 115]
TLR2 и TLR4 (Toll-подобные рецепторы)	Дендритные клетки, моноциты, лимфоциты	Регуляция (стимуляция/ингибирование) воспалительного процесса при связывании рецепторов	[77, 116]
STAB1IN-1/2 (скавенджер-рецепторы)	Конститутивно экспрессируется макрофагами (M2), синусоидальными эндотелиальными клетками; экспрессия возрастает при воспалении и канцерогенезе	Биодермация ГК	[11, 117, 118]
CD38 – бифункциональный фермент – сочетает активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (ADP) и тидролазы циклической ADP-рибозы (сADPR)	В онтогенезе на гемопозитических клетках различных стадий дифференцировки; клетки иммунной системы, гладкомышечные клетки сосудов и бронхов	Фермент, регулирующий концентрацию внутриклеточного кальция и энергетический гомеостаз клетки	[119–122]
HAVP1/C1QBP – ГК-связывающий белок-1/ белок, связывающий субкомпонент с1q	Клетки периферической крови, макрофаги, моноцитарные дендритные клетки	Клеточная сигнализация, регуляция активации системы комплемента	[33, 123]
SHAP – сывороточный ГК-ассоциированный белок	Циркулирует в крови	По строению идентичен ITIH2 – ингибитору интер-альфа-трипсина тяжелой цепи 2. Образует комплекс с ГК, выступает как кофактор при связывании с др. рецепторами (CD44). Уровень комплекса SHAP-ГК является индикатором дегенеративных изменений печени и отсутствия матрикса овулирующих ооцитов	[33]
ITP1-протеогликаны: ингибиторы интер-альфатрипсина	ВКМ, гликокаликс	Целостность и стабилизация структуры ВКМ и гликокаликса клеток	[77, 119, 124, 125]
Крупные агрегированные протеогликаны: агрекан, бревикан, нейрокан, версикан	Протеогликаны матрикса содержатся преимущественно: агрекан – в гиалиновых хрящах; нейрокан и бревикан – в тканях мозга; версикан – множество тканей, строма эндометрия, особенно важен для гликокаликса сосудов	Целостность и стабилизация структуры ВКМ и гликокаликса клеток, канцерогенез	[33, 126]

лило сделать вывод об активном участии ГК в раннем морфогенезе плаценты, а также о важной роли CD44 в ремоделировании тканей на поздних сроках беременности [128].

Рецептор ГК LYVE-1 идентифицирован в фетальном эндотелии плаценты [104] и синцитиотрофобласте [105], однако на сроке 33–34 недель гестации его экспрессия была выше по сравнению со зрелой плацентой [104]. LYVE-1 экспрессируется также в популяции плацентарных макрофагов с фенотипом DC-SIGN+CD163+, локализованных в ворсинах хориона зрелой плаценты человека [105]. При экспериментальном моделировании перитонеального эндометриоза у мышей показано, что экспрессия LYVE-1 эндотелием лимфатических сосудов повышается только после наступления беременности. У пролеченных особей вне беременности такой эффект отсутствовал, что является косвенным свидетельством участия LYVE-1 в ангиогенезе [129]. В эндометрии человека отсутствуют лимфатические сосуды; беременность вызывает быструю индукцию лимфангиогенеза в децидуальной оболочке матки [130]. Предполагается участие LYVE-1 в манифестации инвазивного фенотипа трофобласта в плаценте, однако эти предположения носят спекулятивный характер, поскольку имеются свидетельства отсутствия рецептора на фетальном эндотелии и эндотелии лимфатических сосудов при децидуализации [131, 132].

Высокое содержание ГК выявлено в зоне депозитов фибрина в ворсинах и межворсинчатом пространстве при ПЭ [64, 70], однако, есть сообщения об отсутствии различий в содержании ГК в тканях плаценты при физиологической беременности и ПЭ [133]. Следует отметить, что распределение ГК и ее рецепторов у пациенток с ранней ПЭ плохо изучено, что затрудняет интерпретацию результатов, поскольку именно развитие ранней ПЭ связано с нарушением морфогенеза плаценты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГК и ее рецепторы являются факторами, регулирующими процессы морфогенеза, эпителиально-мезенхимальной трансформации, опухолевого метастазирования и тканевого ремоделирования. ГК стабилизирует эндотелиальный гликокаликс, обеспечивает его интактность и ре-

генерацию при повреждениях, т.е. поддерживает сосудистый гомеостаз и обеспечивает барьерную функцию эндотелия. В соответствии с вышесказанным можно предположить, что при беременности ГК важна, во-первых, для морфогенеза плаценты, во-вторых, для адекватного функционирования и регуляции сердечно-сосудистой системы, включая маточно-плацентарный кровоток. В-третьих, поскольку ГК регулирует системный воспалительный ответ, то гиалуроновые кислоты разной молекулярной массы могут оказывать разнонаправленное действие при беременности, в том числе способствовать развитию патологии. Однако, несмотря на доказанное значение ГК в поддержании физиологического гомеостаза в организме, роль ГК и ее рецепторов при беременности изучена недостаточно. Это относится, прежде всего, к патогенезу ПЭ, поскольку основные клинические проявления заболевания связаны с неадекватной плацентацией, чрезмерным системным воспалительным ответом и дисфункцией эндотелия. Малоизученным остается распределение ГК и ее рецепторов при ПЭ, особенно при ее тяжелой форме. Не изучен гликокаликс гломерулярного эндотелия и эндотелия сосудов при фатальных исходах заболевания или на животных моделях, не охарактеризована молекулярная масса гиалуроновых кислот в крови пациенток с ПЭ и не показана их связь с заболеванием. Изучение ГК в данном контексте может оказаться предметом новых открытий в патогенезе ПЭ. ●

*Авторы выражают глубокую признательность и благодарность сотруднику лаборатории углеводов ИБХ им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН И.С. Белянчикову и сотруднику отдела библиотечно-информационных ресурсов и телемедицины ФГБУ «НЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России А.Л. Комаровскому за помощь в подготовке данной рукописи.*

*Работа выполнена в рамках государственного задания на тему: «Изучение молекулярно-генетических, протеомных и митохондриальных детерминант развития преэклампсии» (ПК № 114040970024).*

*Работа Н.В. Бовина поддержана грантом РФФ № 14-14-00579.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burton G., Woods A., Jauniaux E., Kindom J. // *Placenta*. 2009. V. 30. P. 473–482.
2. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека. М.: МДВ, 2006. 384 с.
3. Ferretti C., Bruni L., Marie D., Pecking A., Bellet D. // *Hum. Reprod. Update*. 2007. V. 13. P. 121–141.
4. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. *Pathology of the human placenta*. N.Y.: Springer, 2012. 939 p.
5. Kaufmann P., Black S., Huppertz B. // *Biol. Reprod*. 2003. V. 69. P. 1–7.
6. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E., Madhur M.S., Marvar P.J., Thabet S.R., Vinh A., Weyand C.M. // *Hypertension*. 2011. V. 57. № 2. P. 132–140.

7. Lennon F.E., Singleton P.A. // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2011. V. 1. № 3. P. 200–213.
8. Afratis N., Gialeli C., Nikitovic D., Tsegenidis T., Karousou E., Theocharis A.D., Pavão M.S., Tzanakakis G.N., Karamanos N.K. // *FEBS J.* 2012. V. 279. № 7. P. 1177–1197.
9. Karbownik M.S., Nowak J.Z. // *Pharmacol. Rep.* 2013. V. 65. № 5. P. 1056–1074.
10. Heldin P. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2003. V. 36. № 8. P. 967–973.
11. Jackson D.G. // *Immunol. Rev.* 2009. V. 230. № 1. P. 216–231.
12. Satchell S. // *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. V. 9. № 12. P. 717–725.
13. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. // *Anaesthesia.* 2014. V. 69. № 7. P. 777–784.
14. Kolářová H., Ambřuzová B., Svihálková Šindlerová L., Klinke A., Kubala L. // *Mediators Inflamm.* 2014. V. 2014. 17 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/694312>
15. Fels J., Jeggle P., Liashkovich I., Peters W., Oberleithner H. // *Cell Tissue Res.* 2014. V. 355. № 3. P. 727–737.
16. Fletcher D.A., Mullins R.D. // *Nature.* 2010. V. 463. P. 485–492.
17. Herrmann H., Bar H., Kreplak L., Strelkov S.V., Aebi U. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 8. P. 562–573.
18. Swift J., Ivanovska I.L., Buxboim A., Harada T., Dingal P.C., Pinter J., Pajerowski J.D., Spinler K.R., Shin J.W., Tewari M., et al. // *Science.* 2013. V. 341. № 6149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976548/pdf/nihms564861.pdf> 1240104
19. Ingber DE. // *FASEB J.* 2006. V. 20. P. 811–827.
20. Aplin A.E., Howe A., Alahari S.K., Juliano R.L. // *Pharmacol. Rev.* 1988. V. 50. P. 197–264.
21. Markos F., Ruane O'Hora T., Noble M.I. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. V. 40. № 8. P. 489–494.
22. Mambetsariev N., Mirzapioazova T., Mambetsariev B., Sammani S., Lennon F.E., Garcia J.G., Singleton P.A. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. V. 30. P. 483–490.
23. Singleton P.A., Dudek S.M., Ma S.F., Garcia J.G. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 34381–34393.
24. Dane M.J., van den Berg B.M., Avramut M.C., Faas F.G., van der Vlag J., Rops A.L., Ravelli R.B., Koster B.J., van Zonneveld A.J., Vink H., et al. // *Am. J. Pathol.* 2013. V. 182. № 5. P. 1532–1540.
25. Yung S., Chan T.M. // *Int. J. Artif. Organs.* 2007. V. 30. № 6. P. 477–483.
26. Wheeler-Jones C.P., Farrar C.E., Pitsillides A.A. // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2010. V. 11. № 9. P. 997–1006.
27. Qazi H., Palomino R., Shi Z.D., Munn L.L., Tarbell J.M. // *Integr. Biol.* 2013. V. 5. № 11. P. 1334–1343.
28. Lipowsky H.H. // *Ann. Biomed. Eng.* 2012. V. 40. № 4. P. 840–848.
29. Taylor K.R., Gallo R.L. // *FASEB J.* 2006. V. 20. № 1. P. 9–22.
30. Klinger A.L., Pichette B., Sobolewski P., Eckmann D.M. // *Integr. Biol.* 2011. V. 3. № 10. P. 1033–1042.
31. Salmon A.H., Ferguson J.K., Burford J.L., Gevorgyan H., Nakano D., Harper S.J., Bates D.O., Peti-Peterdi J. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. V. 23. № 8. P. 1339–1350.
32. Martin-DeLeon P.A. // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006. V. 250. № 1–2. P. 114–121.
33. Jiang D., Liang J., Noble P.W. // *Phys. Rev.* 2011. V. 91. № 1. P. 221–264.
34. Spicer A.P., Tien J.Y. // *Birth. Defects. Res. C. Embryo Today.* 2004. V. 72. № 1. P. 89–108.
35. Triggs-Raine B., Natowicz M.R. // *World J. Biol. Chem.* 2015. V. 6. № 3. P. 110–120.
36. Siiskonen H., Oikari S., Pasonen-Seppänen S., Rilla K. // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 43.
37. Heldin P., Basu K., Olofsson B., Porsch H., Kozlova I., Kahata K. // *J. Biochem.* 2013. V. 154. № 5. P. 395–408.
38. Spicer A.P., McDonald J.A. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 1923–1932.
39. Camenisch T.D., Spicer A.P., Brehm-Gibson T., Biesterfeldt J., Augustine M.L., Calabro A.Jr., Kubalak S., Klewer S.E., McDonald J.A. // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106. № 3. P. 349–360.
40. McDonald J.A., Camenisch T.D. // *Glycoconj. J.* 2003. V. 19. P. 331–339.
41. Chan D.D., Xiao W.F., Li J., de la Motte C.A., Sandy J.D., Plaas A. // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. V. 23. № 11. P. 1879–1889.
42. Arranz A.M., Perkins K.L., Irie F., Lewis D.P., Hrabe J., Xiao F., Itano N., Kimata K., Hrabetova S., Yamaguchi Y. // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 18. P. 6164–6176.
43. Ramsden C.A., Bankier A., Brown T.J., Cowen P.S., Frost G.I., McCallum D.D., Studdert V.P., Fraser J.R. // *J. Pediatr.* 2000. V. 136. № 1. P. 62–68.
44. Zhu X., Deng X., Huang G., Wang J., Yang J., Chen S., Ma X., Wang B. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 2. P. e87437.
45. Karousou E., Stachtea X., Moretto P., Viola M., Vigetti D., D'Angelo M.L., Raio L., Ghezzi F., Pallotti F., De Luca G., et al. // *FEBS J.* 2013. V. 280. № 10. P. 2418–2430.
46. Jones M.H., Davey P.M., Aplin H., Affara N.A. // *Genomics.* 1995. V. 29. P. 796–800.
47. Kim E., Baba D., Kimura M., Yamashita M., Kashiwabara S., Baba T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 18028–18033.
48. Csoka A.B., Frost G.I., Stern R. // *Matrix Biol.* 2001. V. 20. № 8. P. 499–508.
49. Natowicz M.R., Short M.P., Wang Y., Dickersin G.R., Gebhardt M.C., Rosenthal D.I., Sims K.B., Rosenberg A.E. // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. № 14. P. 1029–1033.
50. Triggs-Raine B., Salo T.J., Zhang H., Wicklow B.A., Natowicz M.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. № 11. P. 6296–6300.
51. Jadin L., Wu X., Ding H., Frost G.I., Onclinx C., Triggs-Raine B., Flamion B. // *FASEB J.* 2008. V. 22. P. 4316–4326.
52. Chowdhury B., Hemming R., Hombach-Klonisch S., Flamion B., Triggs-Raine B. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 520–528.
53. Onclinx C., Dogne S., Jadin L., Andris F., Grandfils C., Jouret F., Mullier F., Flamion B. // *Haematologica.* 2015. V. 100. № 8. P. 1023–1030.
54. Colombaro V., Jadot I., Declèves A.E., Voisin V., Giordano L., Habsch I., Malaisse J., Flamion B., Caron N. // *Kidney Int.* 2015. V. 88. № 1. P. 61–71.
55. Udabage L., Brownlee G.R., Nilsson S.K., Brown T.J. // *Exp. Cell. Res.* 2005. V. 310. № 1. P. 205–217.
56. Kultti A., Rilla K., Tiihonen R., Spicer A.P., Tammi R.H., Tammi M.I. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 23. P. 15821–15828.
57. Hommelgaard A.M., Lerdrup M., van Deurs B. // *Mol. Biol. Cell.* 2004. V. 15. № 4. P. 1557–1567.
58. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., Reuter S., Grabner A., Kentrup D., Lukasz A., Oberleithner H., Pavenstädt H., Brand M., et al. // *Atherosclerosis.* 2014. V. 234. № 2. P. 335–343.
59. Grundmann S., Fink K., Rabadzheva L., Bourgeois N., Schwab T., Moser M., Bode C., Busch H.J. // *Resuscitation.* 2012. V. 83. № 6. P. 715–720.
60. Aytelin M., Comhair S.A., de la Motte C., Bandyopadhyay S.K., Farver C.F., Hascall V.C., Erzurum S.C., Dweik R.A. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2008. V. 295. № 5. P. 789–799.
61. Nyberg A., Engström-Laurent A., Löf L. // *Hepatology.* 1988. V. 8. № 1. P. 142–146.
62. Gressner O.A., Weiskirchen R., Gressner A.M. // *J. Cell. Mol. Med.* 2007. V. 11. P. 1031–1051.
63. Haserodt S., Aytelin M., Dweik R.A. // *Glycobiology.* 2011. V. 21. № 2. P. 175–183.

64. Matejevic D., Neudeck H., Graf R., Müller T., Dietl J. // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2001. V. 52. № 4. P. 257–259.
65. Berg S., Engman A., Holmgren S., Lundahl T., Laurent T.C. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2001. V. 61. P. 131–137.
66. Hofmann-Kiefer K.F., Chappell D., Knabl J., Frank H.G., Martinoff N., Conzen P., Becker B.F., Rehm M. // *Reprod. Sci.* 2013. V. 20. № 10. P. 1237–1245.
67. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюнник Н.В., Сергунина О.А. и др. // *Акушерство и гинекология.* 2016. № 3. С. 24–31.
68. Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Navakowski M.E., Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V., Nikolaeva A.V., Tyutyunnik V.L., Tyutyunnik N.V., Bot I., Sukhikh G.T., Bovin N.V. // *Antibodies to hyaluronic acid in preeclampsia. In Glycobiology and Human Diseases / Ed. G. Wiederschain. N.Y.: CRC Press, 2016. P. 313–322.*
69. Hofmann-Kiefer K.F., Knabl J., Martinoff N., Schiessl B., Conzen P., Rehm M., Becker B.F., Chappell D. // *Reprod. Sci.* 2013. V. 20. № 3. P. 318–325.
70. Uzun H., Konukoglu D., Albayrak M., Benian A., Madazli R., Aydin S., Gelisgen R., Uludag S. // *Hypertens. Pregnancy.* 2010. V. 29. № 2. P. 153–162.
71. Noble P.W. // *Matrix. Biol.* 2002. V. 21. P. 25–29.
72. Vigetti D., Viola M., Karousou E., Deleonibus S., Karamanou K., De Luca G., Passi A. // *FEBS J.* 2014. V. 281. № 22. P. 4980–4992.
73. Evanko S.P., Tammi M.I., Tammi R.H., Wight T.N. // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2007. V. 59. № 13. P. 1351–1365.
74. Stern R., Asari A.A., Sugahara K.N. // *Eur. J. Cell. Biol.* 2006. V. 85. № 8. P. 699–715.
75. Ibrahim S., Ramamurthi A. // *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2008. V. 2. № 1. P. 22–32.
76. Gaudet A.D., Popovich P.G. // *Exp. Neurol.* 2014. V. 258. P. 24–34.
77. Petrey A.C., de la Motte C.A. // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. Art. 101. P. 1–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949149/pdf/fimmu-05-00101.pdf>
78. Bollyky P.L., Falk B.A., Wu R.P., Buckner J.H., Wight T.N., Nepom G.T. // *J. Leukoc. Biol.* 2009. V. 86. № 3. P. 567–572.
79. Zhu R., Huang Y.H., Tao Y., Wang S.C., Sun Ch., Piao H.L., Wang X.Q., Du M.R., Li D.J. // *Placenta.* 2013. V. 34. № 9. P. 784–791.
80. Matou-Nasri S., Gaffney J., Kumar S., Slevin M. // *Int. J. Oncol.* 2009. V. 35. № 4. P. 761–773.
81. Yu M., He P., Liu Y., He Y., Du Y., Wu M., Zhang G., Yang C., Gao F. // *Med. Oncol.* 2015. V. 32. Art. 381. P. 1–8.
82. Takahashi H., Takizawa T., Matsubara S., Ohkuchi A., Kuwata T., Usui R., Matsumoto H., Sato Y., Fujiwara H., Okamoto A., Suzuki M., Takizawa T. // *Placenta.* 2014. V. 35. № 3. P. 163–170.
83. Vigetti D., Karousou E., Viola M., Deleonibus S., De Luca G., Passi A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1840. № 8. P. 2452–2459.
84. Knudson C.B., Knudson W. // *FASEB J.* 1993. V. 7. № 13. P. 1233–1241.
85. Hall C.L., Wang C., Lange L.A., Turley E.A. // *J. Cell Biol.* 1994. V. 126. P. 575–588.
86. Turley E.A., Noble P.W., Bourguignon L.Y. // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 4589–4592.
87. Tolg C., Hamilton S.R., Morningstar L., Zhang J., Zhang S., Esguerra K.V., Telmer P. G., Luyt L.G., Harrison R., McCarthy J.B., et al. // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 26461–26474.
88. Orian-Rousseau V., Ponta H. // *Adv. Cancer Res.* 2008. V. 101. P. 63–92.
89. Li L., Heldin C.H., Heldin P. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 26512–26519.
90. Skandalis S.S., Kozlova I., Engstrom U., Hellman U., Heldin P. // *IUBMB Life.* 2010. V. 62. P. 833–840.
91. Toole B.P. // *Clin. Cancer Res.* 2009. V. 15. P. 7462–7468.
92. Toole B.P., Slomiany M.G. // *Semin. Cancer Biol.* 2008. V. 18. P. 244–250.
93. Ghatak S., Misra S., Toole B.P. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 8875–8883.
94. Bourguignon L.Y., Zhu H., Shao L., Chen Y.W. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 3. P. 1829–1838.
95. Culty M., Nguyen H.A., Underhill C.B. // *J. Cell. Biol.* 1992. V. 116. № 4. P. 1055–1062.
96. Tesar B.M., Jiang D., Liang J., Palmer S.M., Noble P.W., Goldstein D.R. // *Am. J. Transplant.* 2006. V. 6. P. 2622–2635.
97. Bollyky P.L., Bogdani M., Bollyky J.B., Hull R.L., Wight T.N. // *Curr. Diab. Rep.* 2012. V. 12. № 5. P. 471–480.
98. Ponta H., Sherman L., Herrlich P.A. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003. V. 4. № 1. P. 33–45.
99. Goshen R., Ariel I., Shuster S., Hochberg A., Vlodavsky I., de Groot N., Ben-Rafael Z., Stern R. // *Mol. Hum. Reprod.* 1996. V. 2. № 9. P. 685–691.
100. Marzioni D., Crescimanno C., Zaccheo D., Coppari R., Underhill C.B., Castellucci M. // *Eur. J. Histochem.* 2001. V. 45. № 2. P. 131–140.
101. Castellucci M., Kosanke G., Verdenelli F., Huppertz B., Kaufmann P. // *Hum. Reprod. Update.* 2000. V. 6. № 5. P. 485–494.
102. Bollyky P.L., Falk B.A., Wu R.P., Buckner J.H., Wight T.N., Nepom G.T. // *J. Leukoc. Biol.* 2009. V. 86. № 3. P. 567–572.
103. Banerji S., Ni J., Wang S.X., Clasper S., Su J., Tammi R., Jones M., Jackson D.G. // *J. Cell. Biol.* 1999. V. 144. № 4. P. 789–801.
104. Gu B., Alexander J.S., Gu Y., Zhang Y., Lewis D.F., Wang Y. // *Lymphat. Res. Biol.* 2006. V. 4. № 1. P. 11–17.
105. Böckle B.C., Sölder E., Kind S., Romani N., Sepp N.T. // *Placenta.* 2008. V. 29. № 2. P. 187–192.
106. Zhang H., Tse J., Hu X., Witte M., Bernas M., Kang J., Tilahun F., Hong Y.K., Qiu M., Chen L. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010. V. 51. № 12. P. 6157–6161.
107. Gao F., Yang C.X., Mo W., Liu Y.W., He Y.Q. // *Clin. Invest. Med.* 2008. V. 31. № 3. E. 106–116.
108. Gust K.M., Hofer M.D., Perner S.R., Kim R., Chinnaiyan A.M., Varambally S., Moller P., Rinnab L., Rubin M.A., Greiner J., et al. // *Neoplasia.* 2009. V. 11. № 9. P. 956–963.
109. Ishigami S., Ueno S., Nishizono Y., Matsumoto M., Kurahara H., Arigami T., Uchikado Y., Setoyama T., Arima H., Yoshiaki K., et al. // *BMC Cancer.* 2011. V. 11. P. 106.
110. Entwistle J., Hall C.L., Turley E.A. // *J. Cell Biochem.* 1996. V. 61. № 4. P. 569–577.
111. McCourt P.A.G., Ek B., Forsberg N., Gustafson S. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 30081–30084.
112. Yasuda T. // *Inflamm. Res.* 2007. V. 56. № 6. P. 246–253.
113. Yasuda T. // *J. Pharmacol. Sci.* 2012. V. 118. № 1. P. 25–232.
114. Shao Y., Lu G.L., Shen Z.J., He H.C. // *World. J. Urol.* 2013. V. 31. № 3. P. 535–540.
115. Milner C.M., Day A.J. // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. № 10. P. 1863–1873.
116. Schaefer L. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 51. P. 35237–35245.
117. Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. // *J. Cell. Mol. Med.* 2006. V. 10. № 3. P. 635–649.
118. Schledzewski K., Falkowski M., Moldenhauer G., Metharom P., Kzhyshkowska J., Ganss R., Demory A., Falkowska-Hansen B., Kurzen H., Ugurel S., et al. // *J. Pathol.* 2006. V. 209. № 1. P. 67–77.

119. Hascall V., Esco J.D. // Hyaluronan. In Essentials of Glycobiology / Ed. A. Varki, N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 2009. P. 219–228.
120. Ferrero E., Malavasi F. // J. Leukoc. Biol. 1999. V. 65. № 2. P. 151–161.
121. Brachtl G., Piñón Hofbauer J., Greil R., Hartmann T.N. // Ann. Hematol. 2014. V. 93. № 3. P. 361–374.
122. Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В., Салмина А.Б. // Пульмонология. 2013. № 5. С. 81–84.
123. Majumdar M., Meenakshi J., Goswami S.K., Datta K. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002. V. 291. P. 829–837.
124. Bost F., Diarra-Mehrpour M., Martin J.P. // Eur. J. Biochem. 1998. V. 252. № 3. P. 339–346.
125. Suzuki M., Kobayashi H., Tanaka Y., Kanayama N., Terao T. // J. Endocrinol. 2004. V. 183. № 1. P. 29–38.
126. San Martin S., Soto-Suazo M., Zorn T.M. // Braz. J. Med. Biol. Res. 2003. V. 36. № 8. P. 1067–1071.
127. Zhu R., Wang S.C., Sun C., Tao Y., Piao H.L., Wang X.Q., Du M.R., Da-Jin Li. // PLoS One. 2013. V. 8. № 9. P. e74812.
128. Marzioni D., Kosanke G., Verdenelli F., Huppertz B., Kaufmann P. // Hum. Reprod. Update. 2000. V. 6. № 5. P. 485–494.
129. Cohen J., Naoura I., Castela M., von N’Guyen T., Oster M., Fontaine R., Chabbert-Buffet N., Darai E., Aractingi S. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. V. 183. P. 70–77.
130. Rogers P.A., Donoghue J.F., Girling J.E. // Placenta. 2008. V. 29. S. 48–54.
131. Volchek M., Girling J.E., Lash G.E., Cann L., Kumar B., Robson S.C., Bulmer J.N., Rogers P.A. // Hum. Reprod. 2010. V. 25. № 10. P. 2455–2464.
132. Sölder E., Böckle B.C., Nguyen V.A., Fürhapter C., Obexer P., Erdel M., Stössel H., Romani N., Sepp N.T. // Microvasc. Res. 2012. V. 84. № 1. P. 65–73.
133. Famá E.A., Souza R.S., Melo C.M., Melo Pompei L., Pinhal M.A. // Clin. Chim. Acta. 2014. V. 437. P. 155–160.
134. Максименко А.В., Турашев А.Д. // Атеросклероз и дислипидемии. 2011. № 2. С. 4–17.