

СВОЙСТВА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ

Маткаримова Нигора Сагдуллаевна

Ташкент химико -технологический институт

Gmail: nigoramatkarimova9@gmail.com

Абдуллаева Дилшода Тўйбой кизи

Тошкент кимё халқаро университети

Латипова Ирода Исомиддиновна

Ташкент химико -технологический институт

Турабжанова Саодат Шавкатовна

Ташкент химико -технологический институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10578042>

Аннотация: Гиалуроновая кислота (ГК), гиалуронат или гиалуронан – органическое соединение, относящееся к группе несulfатированных глюкозаминогликанов. Данное соединение представляет собой анионный линейный полисахарид с молекулярной массой от 105 до 107 дальтон, зависящей от способа её получения. ГК является важным компонентом в организме человека. К её биологически активным функциям относят участие в процессах миграции, пролиферации и дифференцировке клеток; регенерации и поддержании водного баланса тканей; участие в ряде взаимодействий с поверхностными рецепторами клеток; обеспечение необходимой вязкости синовиальной жидкости, упругости суставных хрящей. Целью настоящего исследования было выяснить, вызывает ли деградация коллагена ингибирование синтеза ГК в фибробластах кожи человека. Таким образом, представлен новый механизм, как протеолитическое расщепление коллагена может ингибировать синтез ГК в дермальных фибробластах во время внешнего старения кожи. представляет собой полимер гликозаминогликанов, присутствующий в эмбриогенезе и в тканях, подвергающихся репарации. Он отвечает за содержание воды в коже, где присутствует половина гиалуроновой кислоты в организме. Как и в других тканях, он подвергается быстрому обмену. Его биология сильно различается между дермой и эпидермисом. Уровни не снижаются с возрастом, а вместо этого становятся все более связанными с тканями и устойчивыми к экстракции *in vitro*. Вовлекаются гиалуронан-связывающие белки, большинство из которых остаются неидентифицированными. Размер гиалуроновой кислоты имеет решающее значение для ее различных функций. Высокий молекулярный размер отражает интактные ткани и антиангиогенные и иммунодепрессивные свойства.состояния, в то время как более мелкие полимеры являются сигналами бедствия и мощными индукторами воспаления и ангиогенеза.

Ключевые слова: старение, фотостарение, хронологическое старение, пигментации, гиалуроновая.

PROPERTIES OF HYALURONIC ACID AND MECHANISMS OF INFLUENCE ON THE AGING PROCESS

Abstract: Hyaluronic acid (HA), hyaluronate or hyaluronan is an organic compound belonging to the group of non-sulfated glycosaminoglycans. This compound is an anionic linear polysaccharide with a molecular weight from 105 to 107 daltons, depending on the method of its preparation. HA is an important component in the human body. Its biologically active functions

include participation in the processes of migration, proliferation and differentiation of cells; regeneration and maintenance of tissue water balance; participation in a number of interactions with cell surface receptors; ensuring the necessary viscosity of synovial fluid and elasticity of articular cartilage. The aim of the present study was to investigate whether collagen degradation causes inhibition of HA synthesis in human skin fibroblasts. Thus, a new mechanism is presented for how proteolytic degradation of collagen can inhibit HA synthesis in dermal fibroblasts during extrinsic skin aging. is a polymer of glycosaminoglycans present in embryogenesis and in tissues undergoing repair. It is responsible for the water content of the skin, where half of the hyaluronic acid in the body is present. As in other tissues, it undergoes rapid turnover. Its biology differs greatly between the dermis and epidermis. Levels do not decline with age, but instead become increasingly tissue bound and resistant to in vitro extraction. Hyaluronan-binding proteins are involved, most of which remain unidentified. The size of hyaluronic acid is critical to its various functions. High molecular size reflects intact tissues and antiangiogenic and immunosuppressive properties, while smaller polymers are distress signals and potent inducers of inflammation and angiogenesis.

Keywords: aging, photoaging, chronological aging, pigmentation, hyaluronic acid.

ВВЕДЕНИЕ

Кожа человека, как и все другие органы, подвержена хронологическому старению. Кроме того, в отличие от других органов, кожа находится в непосредственном контакте с окружающей средой и поэтому подвергается старению вследствие экологического ущерба. Основным фактором окружающей среды, вызывающим старение кожи человека, является ультрафиолетовое излучение солнца. Это вызванное солнцем старение кожи (фотостарение), как и хронологическое старение, является кумулятивным процессом. Однако, в отличие от хронологического старения, которое зависит от течения времени как такового, фотостарение зависит прежде всего от степени воздействия солнца и пигментации кожи. Люди, которые ведут активный образ жизни, живут в солнечном климате и имеют легкую пигментацию, будут испытывать наибольшую степень фотостарения. В течение последнего десятилетия, значительный прогресс был достигнут в понимании клеточных и молекулярных механизмов, вызывающих хронологическое старение и фотостарение. Эта новая информация показывает, что хронологическое старение и фотостарение имеют общие фундаментальные молекулярные пути. Эти новые идеи относительно конвергенции молекулярных основ хронологического старения и фотостарения открывают новые захватывающие возможности для разработки новых методов лечения против старения. В этой статье рассматривается наше текущее понимание и представлены новые данные о молекулярных путях, которые опосредуют повреждение кожи УФ-облучением и течением времени. Эти новые идеи относительно конвергенции молекулярных основ хронологического старения и фотостарения открывают новые захватывающие возможности для разработки новых методов лечения против старения. Ультрафиолетовое облучение является ключевым фактором во время внешнего старения кожи. Около 5% ультрафиолетового излучения достигает верхней части дермы и, таким образом, также воздействует на дермальные фибробласты [1]. Повреждение, вызванное UVB, накапливается и вызывает выраженные изменения внешнего вида и структуры кожи [2]. Кожа удерживает большое количество воды, и многие внешние травмы, которым она постоянно подвергается, помимо нормального процесса старения,

вызывают потерю влаги. Ключевой молекулой, участвующей в увлажнении кожи, является гиалуронан (гиалуроновая кислота [ГК]) с связанной с ней водой гидратации. Понимание метаболизма ГК, ее реакций в коже и взаимодействия ГК с другими компонентами кожи облегчит способность модулировать влажность кожи рациональным образом, отличным от эмпирических попыток, которые использовались до сих пор. Функция кожи как барьера частично приписывается пластинчатым телам, которые, как считается, представляют собой модифицированные лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. Они сливаются с плазматическими мембранами зрелых кератиноцитов и обладают способностью подкислять с помощью протонных насосов и частично превращать свои полярные липиды в нейтральные липиды. Диффузия водного материала через эпидермис блокируется этими липидами, синтезируемыми кератиноцитами в зернистом слое. Этот граничный эффект соответствует уровню окрашивания ГК. [3]. Богатая ГК область ниже этого слоя может получать воду из богатой влагой дермы, и содержащаяся в ней вода не может проникнуть за пределы богатого липидами зернистого слоя. Увлажнение кожи в решающей степени зависит от воды, связанной с ГК, в дерме и жизненно важных зонах эпидермиса. в то время как поддержание гидратации существенно зависит от зернистого слоя. Обширная потеря зернистого слоя у пациентов с ожогами может вызвать серьезные клинические проблемы из-за обезвоживания[4].

Гиалуроновая кислота и старение кожи

В коже фотостарение приводит к аномальному содержанию и распределению ГАГ по сравнению с тем, что обнаруживается в рубцах или в реакции заживления ран, с уменьшением гиалуроновой кислоты и повышением уровня протеогликанов хондроитинсульфата.[5].

Фотооблученных и фотозащищенных образцах тканей кожи человека, полученных от одного и того же пациента, показано достоверное увеличение экспрессии ГК более низкой молекулярной массы в фотооблученной коже по сравнению с фотозащищенной кожей. Эти результаты указывают на то, что фотооблученная кожа и, следовательно, внешнее старение кожи характеризуются отчетливым гомеостазом ГК. Преждевременное старение кожи является результатом многократного и длительного воздействия УФ-излучения. Приблизительно 80% старения кожи лица связано с воздействием УФ-излучения. Повреждение УФ-излучением вызывает сначала легкую форму заживления ран и сначала связано с увеличением кожной гиалуроновой кислоты [6].

Недавний прогресс в деталях метаболизма ГК также прояснил давно оцененные наблюдения о том, что хроническое воспаление и солнечное повреждение, вызванное УФ-излучением, вызывают преждевременное старение кожи. Эти процессы, а также нормальное старение используют сходные механизмы, вызывающие потерю влаги и изменения в распределении ГК.



1-рис. Содержание влаги в коже

За последние несколько десятилетий составные части кожи стали лучше охарактеризованы. Самые ранние работы по коже были посвящены преимущественно клеткам, из которых состоят слои кожи: эпидермис, дерма и нижележащий подкожный слой. Сейчас начинают осознавать, что материалы, лежащие между клетками, компоненты матрикса, играют главную роль в клеточной активности. Этот внеклеточный матрикс (ЕСМ) наделяет кожу увлажняющими свойствами. Компоненты ВКМ, хотя и кажутся аморфными при световой микроскопии, образуют высокоорганизованную структуру из гликозаминогликанов (ГАГ), протеогликанов, гликопротеинов, пептидных факторов роста и структурных белков, таких как коллаген и, в меньшей степени, эластин. Однако преобладающим компонентом ВКМ кожи является ГК. Это первичный и простейший из GAGs и первый компонент ЕСМ, который будет разработан в развивающемся эмбрионе. Именно вода гидратации НА образует бластоцисту, первую узнаваемую структуру в эмбриональном развитии. Гиалуриновая кислота занимает видное место в ЕСМ ниши стволовых клеток, обеспечивая среду, которая поддерживает состояние стволовых клеток, предотвращая дифференцировку и создавая пути, по которым стволовые клетки мигрируют во время эмбриогенеза, а также при регенерации и восстановлении тканей. Попытки повысить содержание влаги в коже в самых элементарных терминах требуют увеличения уровня и продолжительности времени присутствия ГК в коже, сохранения оптимальной длины цепи этого сахарного полимера и индукции наилучшего профиля связывания ГК. белки для украшения молекулы.

Биология гиалуронана

Гиалуронан представляет собой высокомолекулярный, очень анионный полисахарид, который способствует подвижности клеток, адгезии и пролиферации, процессам, требующим движения клеток и тканевой организации.^{37, 38} Жесткая регуляция, необходимая для экспрессии ГК в таких условиях, частично модулируется ассоциацией НА с рецепторами клеточной поверхности. Несмотря на монотонность своего состава, без точек ветвления или явных вариаций в составе сахаров, ГК обладает необычайно большим количеством функций.

Внутриклеточный гиалуронан

Самым последним достижением является осознание того, что ГК и связанные с ней гиаладгерины являются внутриклеточными и оказывают большое влияние на клеточный метаболизм. Большая часть последних достижений связана с возможностью удаления ЕСМ из культивируемых клеток с использованием высокоспецифичной *гиалуридоназы Streptomyces*. Затем пермеабилзация таких клеток и использование конфокальной микроскопии позволяет использовать методы локализации для идентификации внутриклеточного НА и связанных с ним белков.

Гиалуроновые синтазы

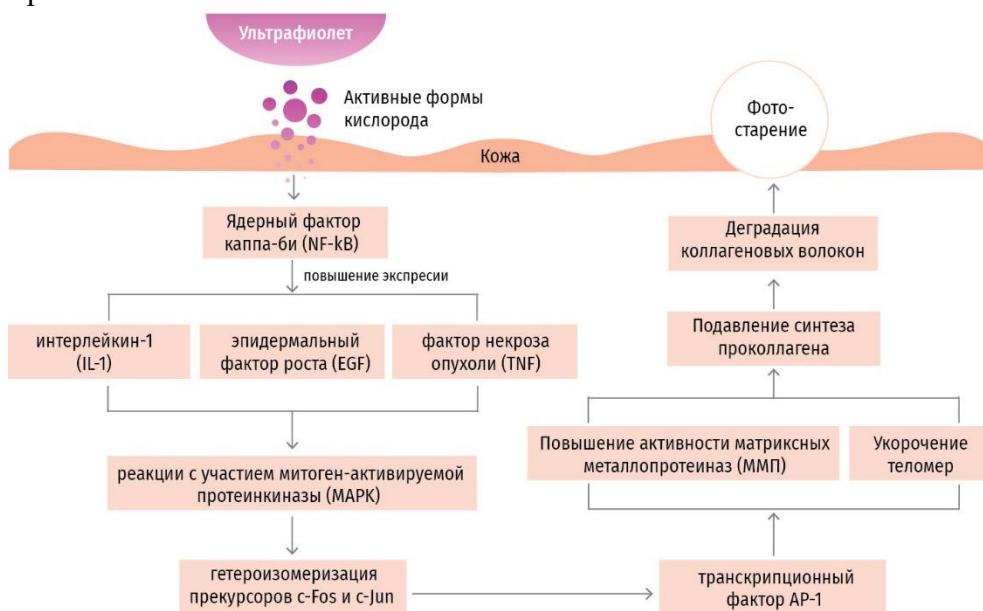
В настоящее время признано, что однобелковые ферменты способны синтезировать ГК, используя 2 субстрата уридиндифосфат-сахар. У эукариот фермент находится на цитоплазматической поверхности плазматической мембраны, а продукт ГК вытесняется каким-то неизвестным механизмом через плазматическую мембрану во внеклеточное пространство, обеспечивая неограниченный рост полимера.

Косметические перспективы

Естественная влажность кожи объясняется содержанием в ней ГК. Важнейшим свойством ГК является ее способность удерживать воду в большей степени, чем любое

известное синтетическое или встречающееся в природе соединение. Даже при очень низких концентрациях водные растворы ГК имеют очень высокую вязкость[7].

Преимущество использования ГК в косметических препаратах было признано вскоре после ее открытия. Предотвращены трудности с приготовлением достаточно больших количеств ГК, не содержащей загрязняющих гликопротеинов, липидов и других тканевых материалов.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективным направлением сегодня является создание лекарственных препаратов и БАД на основе гиалуроната с противовоспалительным, иммуномодулирующим и пролонгирующим действием, которые, возможно, в будущем можно будет применять в качестве основы терапии заболеваний в онкологии, оториноларингологии, хирургии, эндокринологии и многих других сферах человеческой деятельности.

Список литературы:

1. *J Biol Chem.* 2011, 20 мая; 286(20): 18268-18276.
2. Bruls W. A., van Weelden H., van der Leun J. C. (1984) *Photochem.*
3. Fisher G. J., Wang Z. Q., Datta S. C., Varani J., Kang S., Voorhees J. J. (1997) *N. Engl. J. Med.* 337 , 1419–1428 [PubMed] [Google Scholar]
4. Штерн Р., Майбах Х.И. Гиалуронан в коже: аспекты старения и его фармакологическая модуляция. *Клин Дерматол.* 2008 г.; 26 : 106–22. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.09.013
5. Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, Brown DB, Uitto J. Хроническое воздействие солнца изменяет как содержание, так и распределение кожных гликозаминогликанов. *Бр Дж Дерматол.* 1996 год; 135 : 255–62. doi: 10.1111/j.1365-2133.1996.tb01156.x.
6. Целлос Т.Г., Клагас И., Вахцванос К., Триаридис С., Принца А., Киргидис А. и др. Внешнее старение кожи человека связано с изменениями экспрессии гиалуроновой кислоты и ее метаболизирующих ферментов. *Опыт Дерматол.* 2009 г.; 18 :1028–35. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00889.x.
7. Maggioni D, Camicata A, Praticò A, Villa R, Bianchi FM, Busoli Badiale S, Angelinetta C. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020 Apr 21;13:299-308. doi: 10.2147/CCID.S240784. eCollection 2020.

8. Matkarimova N.S Musurmonova A. A. Yusupaliyeva Sh. X. «Using of Hyaluronic Acid as an Active Substance» EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY JOURNAL OF MODERN SCIENCE. Volume: 9 | August-2022.
9. Маткаримова Н.С, Давронбекова Д.Ж, Источники и способы получения лецитина. RESEARCH FOCUS | VOLUME 2 | ISSUE 12 | 2023 ISSN: 2181-3833. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10375945/16-21c>.
10. Matkarimova N.S. Musurmonova A. A. “Эффект гиалуроновой кислоты против процесса фотостарения”. Volume10.ISSN2750-6274Sep-2022.PageNo.-52-56. <https://emjms.academicjournal.io/index.php/emjms/article/view/775>.
11. Matkarimova N.S. Salixova A. The research of the relationship of the colloid phase content and rheological characteristics of drilling fluids when opening weakly lithified clays. **Web of Scientist: International Scientific Research Journal** ISSN: 2776-0979, Volume 3, Issue 5, Page No-87-90. May, 2022. SJIF: 5.599 DOI: <https://doi.org/10.17605>. **IMPACT FACTOR: 7.565. INDONESIA**
12. Маткаримова Н.С., Максумова О.С Антибактериальная активность композитного препарата содержащего олеиновую кислоту. U55 Universum: химия и биология: научный журнал. – № 9(75). М., Изд. «МЦНО», 2020. – 88 с. – Электрон. версия печ. публ. – <http://7universum.com/ru/nature/archive/category/9-75>.
13. Matkarimova, N.S.; Maksumova, O.S.; Matkarimov, S.T.; and Marjorie, L.B. (2020) "SYNTHESIS AND STUDY OF AMIDE SOLEIN BASED ON OLEIC ACID AND PIPERIDINE," Technical science and innovation: Vol. 2020 : Iss. 2 , Article 2. Available at: <https://uzjournals.edu.uz/btstu/vol2020/iss2/2>
14. Matkarimova Nigora Sagdullaevna, Maksumova Oytura Sitdikovna, SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF LICITHIN ORGANOGEL WITH (OA) UNDER INVITRO CONDITIONS. Journal of Critical Reviews. ISSN- 2394-5125 Vol 7, Issue 7, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.31838/jcr.07.07.11>