

ПЕРЕХРЕСНО-ЗШИТА  
ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА 0,4%

# ГІЛАЙС® X

ЗАХИСТ ТА ТРИВАЛЕ  
ЗВОЛОЖЕННЯ  
ОЧЕЙ

Сприяє клітинній регенерації  
та репарації

Забезпечує більш тривале  
зволоження та змощувальну дію

Не містить консервантів

Сумісний з контактними лінзами

Препарат вибору для лікування  
ХСО та пошкоджень рогівки



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

Сертифікат відповідності (№ UA.MD.573-24, редакція 02 від 01.04.2025). Не є лікарським засобом.

Виробник: С.О.С. Фармацевтічі, Віа Модена 15, 40019 - Сант'Аґата Болоньезе (БО), Італія  
(C.O.C. Farmaceutici S.r.l., Via Modena 15, 40019 - Sant'Agata Bolognese (BO) Italy)

Уповноважений представник в Україні:  
АТ «Київський вітамінний завод».  
Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ,  
вул. Копилівська, 38.



С.Є. Мінакова, к.м.н., лікар-офтальмолог вищої категорії, м. Одеса

# Очні краплі Гілайс® X – нові можливості перехресно-зшиті із сечовиною високомолекулярної 0,4% гіалуронової кислоти



С.Є. Мінакова

**Синдром сухого ока (ССО), або сухий кератокон'юнктивіт (СКК), – це багатобактерне захворювання слізної оболонки та поверхні ока, яке призводить до симптомів дискомфорту та порушень зору, пов'язаних із нестабільністю слізної плівки та потенційним пошкодженням епітелію рогівки (Lemp M.A. et al., 2007). ССО супроводжується підвищеною осмолярністю слізної плівки та запаленням поверхні ока. Якщо не лікувати цей стан, він може спричинити біль, виразки, рубці на рогівці та навіть зниження гостроти зору (Lemp M.A. et al., 2007).**

У 2017 р. Товариство слізної плівки та поверхні ока (TFOS) опублікувало результати другого семінару з питань сухого ока (DEWS II) у низці консенсусних статей щодо визначення, діагностики, патофізіології та лікування ССО (Nelson J.D. et al., 2017; Craig J.P. et al., 2017; Willcox M.D. et al., 2017; Bron A.J. et al., 2017; Belmonte C. et al., 2017; Wolffsohn J.S. et al., 2017; Jones L. et al., 2017; Gomes J.A. et al., 2017).

DEWS II визначило сухість ока як «багатобактерне захворювання поверхні ока, що характеризується втратою гомеостазу слізної плівки та супроводжується очними симптомами, при яких етіологічну роль відіграють нестабільність і гіперосмолярність слізної плівки, запалення та пошкодження поверхні ока, а також нейросенсорні порушення». Концепція порушення гомеостазу слізної плівки вважається об'єднуючою характеристикою хвороби сухого ока (DEO), яка потім класифікується за наявністю або відсутністю симптомів (симптомна чи безсимптомна), а також за етіологією (дефіцит водянистої вологи чи випаровувальна сухість ока) (Wolffsohn J.S. et al., 2017). DEWS II пропонує поетапне лікування ССО, в якому очні мастила (штучні сльози) відіграють центральну роль і вважаються такими, що замінюють або доповнюють природну слізну плівку (Jones L. et al., 2017). Очні краплі з ГК пропонуються як варіант для підвищення в'язкості сліз і покращення змащення завдяки їхнім ньютонівським властивостям розрідження (Jones L. et al., 2017).

Всупереч консенсусу DEWS II Азійське товариство сухого ока (ADES) обмежує визначення сухого ока наявністю симптомів дискомфорту або порушення зору (Tsubota K. et al., 2017). ADES визнає, що гіперосмолярність не обов'язково є передумовою сухого ока, але часто є наслідком зниження частоти моргання, наприклад, у працівників відеотерміналів, внаслідок чого в цих пацієнтів розвивається запалення очної поверхні (Niederhorn J.Y., 2006). Відповідно, ADES визначає сухість ока як «багатобактерне захворювання, яке характеризується нестабільною слізною плівкою, що спричиняє різноманітні симптоми та порушення зору, потенційно супроводжувані пошкодженням поверхні ока» (Tsubota K. et al., 2017). ADES класифікує сухість ока на три категорії: дефіцит водянистої вологи, підвищене випаровування та знижена змочуваність, визнаючи, що порушення глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин рогівки призводить до зниження властивостей зв'язування води та змащування поверхні ока (Tsubota K. et al., 2020). Вважається, що секреторні, а також мембранозв'язані муцини відіграють важливу роль у нестабільності слізної плівки, і наявні клінічні докази того, що цей основний механізм може бути покращений місцевими секреторагами, такими як очні краплі диквафасол і ребаміпід. З огляду на це ADES розробила стратегію лікування, орієнтованого на слізну плівку (TFOT), де очні краплі з гіалуронатом показані для лікування сухого ока з дефіцитом водянистої вологи, а очні краплі із секреторагами можуть бути призначені для всіх трьох категорій сухого ока (Tsubota K. et al., 2020).

У світі налічується понад 140 млн користувачів контактних лінз, і багато з них страждають від ознак і симптомів ССО, включно з дискомфортом, сухістю та почервонінням очей (Stapleton F. et al., 2017). Клінічні дослідження показали поширеність дискомфорту від 10 до 50% у користувачів контактних лінз. Серед зареєстрованих симптомів відчуття сухості очей є найпоширенішим (Markoulli M. et al., 2017). Крім того, користувачі контактних лінз скаржаться на різні види дискомфорту, пов'язаного з контактними лінзами. Очні краплі є засобом першої лінії лікування багатьох причин подразнення очей, зменшуючи тертя між повіками та рогівкою (Kathuria A. et al., 2021).

Найбільше опублікованих клінічних результатів вказують на те, що очні краплі на основі гіалуронової кислоти (ГК), зокрема ГК дуже високої молекулярної маси, не лише діють як водозв'язуючі мастила, а й можуть активно впливати на

основні патофізіологічні механізми захворювань поверхні ока (Beck R. et al., 2021; Kojima T. et al., 2020). Для обговорення проблеми ССО та застосування препаратів ГК необхідно зупинитися на розумінні гомеостазу поверхні ока.

## Гомеостаз поверхні ока

Здоровий поверхневий епітелій ока топографічно гладкий. Ліпідна двошарова плазматична мембрана апікальних епітеліальних клітин рогівки текстурована мікроплічками, вистеленими антиадгезивним водозв'язуючим захисним глікокаліксом. Глікокалікс складається переважно з мембранозв'язаних муцинів. Він вкритий слизово-водним слизним шаром зі змащувальними властивостями, переважно завдяки розчиненому гелеутворюючому муцину MUC5AC, який секретується келихоподібними клітинами кон'юнктиви (Nichols B. et al., 1983; Argüeso P. et al., 2001; Gipson I.K. et al., 2003; Argüeso P.; Hodges R.R. et al., 2013; Corfield A. Mucins, 2015; Portal C. et al.; Baudouin C. Fini M.E et al., 2019). Глікопротеїн MUC5AC складається з довгої білкової молекули з олігосахаридними бічними ланцюгами, пов'язаними О-глікозилюванням з білковим остовом (Gipson I.K. et al., 2003; Mopiah N., 2001), що складається з мономерних одиниць із середньою молекулярною масою 2,2 МДа (Sheehan J.K. et al., 2000). Мономерні одиниці з'єднані дисульфідними зв'язками, що забезпечує утворення макромолекул MUC5AC із середньою молекулярною масою понад 40 МДа, які формують дуже довгі лінійні гнучкі нитки довжиною понад 10 мкм (Gipson I.K. et al., 2003; Sheehan J.K. et al., 2000; Perez-Vilar J. et al., 1999). Було виявлено, що MUC5AC у прекорнеальній слізній рідині має нижчу середню молекулярну масу (Spurr-Michaud S. et al., 2007). Однак на цей висновок могла вплинути техніка відбору проб і той факт, що довжина ланцюга MUC5AC довгих лінійних молекул (полімерів) може бути нерівномірною і визначається їхньою здатністю до заплутування (Graessley W.W., 2006). Такі полімерні розчини демонструють в'язкопружні характеристики розрідження при зсуві для слізної плівки (Kaura R., Tiffany J.M., 1986; Tiffany J.M., 1991, 1994; Tiffany J.M. et al., 1998). З міркувань стабільності слізної плівки потребує високої в'язкості в стані спокою та низької в'язкості під час моргання, щоб запобігти надмірному напруженню зсуву на епітелій поверхні ока.

ССО змінює реологію слізної рідини (Tiffany J.M., 1991). Кожна форма сухого ока, а також атопічний кератокон'юнктивіт пов'язані із запаленням ока, втратою келихоподібних клітин і зниженням рівнем MUC5AC (Gipson I.K. et al., 2003; Baudouin C.; Fini M.E et al., 2019; Ralph R.A., 1975; Argüeso P. et al., 2002; Dogru M. et al., 2006, 2008; Mantelli F. et al., 2008; Garcia-Posadas L. et al., 2018). Зниження концентрації, глікозилювання або молекулярної маси MUC5AC пов'язане з зниженням змащувальної ефективності слізної плівки. Підвищене тертя між клітинними структурами поверхні ока визнано рушійною силою не лише ССО, а й усіх форм захворювання поверхні ока (Van Setten G.B. et al., 2019). Підвищене тертя між тканинами поверхні ока може виникати не лише через недостатню кількість MUC5AC, розчиненого в слизово-водному шарі сліз, а й через порушення глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин або підвищений тиск повік (Yamaguchi M. et al., 2018). Глікокалікс містить муцини, зв'язані з плазматичною мембраною апікальних епітеліальних клітин рогівки та кон'юнктиви. Найбільший із цих муцинів, MUC16, простягається на 200-500 нм від верхівки мікроплік у слизово-водний шар слізної оболонки та запобігає клітинній адгезії, а також адгезії та інвазії бактерій (Hilkens J. et al., 1992; Blalock T.D. et al., 2007; Guzmán-Aránguez A. et al., 2010; Gipson I.K. et al., 2014). ССО змінює ступінь О-глікозилювання, зокрема MUC16, що призводить до порушення змочуваності, здатності утримувати воду, антиадгезивних

та змащувальних властивостей клітинного поверхневого бар'єра та, зрештою, навіть до появи сухих плям на поверхні епітелію (Gipson I.K. et al., 2003; Argüeso P.; Hodges R.R. et al., 2013; Gipson I.K. et al., 2014; Danjo Y. et al., 1998; Gipson I.K. Hori Y., Argüeso P., 2014; Sumiyoshi M. et al., 2008; Shimazaki-Den S. et al., 2013; Uchino Y., 2018). Варто зазначити, що MUC16 відіграє важливу роль не лише у функції клітинного епітеліального бар'єра, а й сприяє щільним контактам між епітеліальними клітинами, а отже, і функції парацелюлярного бар'єра (Shimazaki-Den S. et al., 2013). Топографічні нерівності поверхні ока нещодавно привернули увагу як додаткове джерело тертя поверхні ока (Van Setten G., 2017). Показники концентрації та довжини ланцюга MUC5AC у слизово-водному шарі можуть бути або надто високими, що призводить до утворення слизових тяжів, розмитості та високого тертя під час моргання, або надто низькими, що зумовлює недостатнє змащування та нестабільність слізної плівки (García-Posadas L. et al., 2018). Будь-яке стійке підвищене тертя під час моргання створює механічне навантаження, що призводить до пошкодження епітелію. Це проявляється у вигляді забарвлення рогівки і кон'юнктиви та епітеліопатії кон'юнктиви повік, запалення краю повік, що пов'язане з обструкцією отворів мейбомієвих залоз, та можливих змін топографії поверхні ока, таких як паралельні повікам кон'юнктивальні складки (LIPCOF) (Höh H. et al., 1995; Korb D.R. et al., 2010; Van Setten G., 2017). Фактично лише 60 с тертя ока достатньо для підвищення рівня запальних маркерів, таких як MMP-13, IL-6 та TNF, у здорових очах (Balasubramanian S.A. et al., 2013). Тому можна припустити, що постійне навантаження на тканини очного епітелію через підвищене тертя спричиняє гостру запальну реакцію і зрештою може спричинити хронічне запалення. Аль-Акаба та колеги описали потенційну роль стирання рогівкових нервів у нейротрофічній кератопатії, постпроникаючій кератопластиці, лазерній рефракційній хірургії та хронічному набряку рогівки і дійшли висновку, що стирання також може пояснити спостережувану відсутність кореляції між щільністю рогівкового епітеліального нерва та чутливістю рогівки (Al Aqaba M.A. et al., 2019). Отже, осмолярність водної фази слізної рідини, що секретується основними слізними залозами, добре регулюється. Пікове значення підвищення осмолярності між двома морганнями здебільшого залежить від товщини слізного шару, часового інтервалу між морганнями та властивостей глікокаліксу і сліз утримувати воду (Willcox M.D. et al., 2017). Гіперосмолярність водно-слизового шару сліз вважається одним з основних етіологічних факторів запалення поверхні ока (Farris R.L., 1994; Baudouin C. et al., 2013, 2016). Іннервація епітелію рогівки включає холодкові терморцептори, чутливі до змін температури та осмолярності через канали TRPM8. Збільшення позаклітинної осмолярності або зниження температури слізної плівки внаслідок випаровування проковує моргання ока (Parra A. et al., 2014). Моргання, своєю чергою, призводить до перерозподілу слізної плівки з резервуара слізного меніска.

Нерівності поверхні ока спричиняють утворення локалізованих ділянок тонкого слізного шару. Інтенсивний перегляд дисплея спричиняє подовжені інтервали між морганнями, а отже, вищі коливання осмолярності між морганнями (Sheppard A.L. et al., 2018; Van Setten G.-B., 2019). Ліпідний шар, який вкриває водно-слизову фазу, протягом десятиліть вважався найважливішим бар'єром проти випаровування сліз, і тому хвороба мейбомієвих залоз (МЗ) є найчастішою причиною ССО (Craig J.P. et al., 1997, 2017; Knop E. et al., 2011). Однак нещодавно з'явилися дані, що товщина ліпідного шару сліз має лише незначний вплив на швидкість їх випаровування (King-Smith P.E. et al., 2009, 2013; Georgiev G. et al., 2014). Тому

Продовження на стор. .

С.Є. Мінакова, к.м.н., лікар-офтальмолог вищої категорії, м. Одеса

# Очні краплі Гілайс® X – нові можливості перехресно-зшитої із сечовиною високомолекулярної 0,4% гіалуронової кислоти

Продовження. Початок на стор. .

поширену думку про те, що слізна плівка при ССО порушена через підвищене випаровування внаслідок дефектного ліпідного шару було піддано сумну (Millar T.J. et al., 2015). З іншого боку, гелеутворюючі муцини, такі як MUC5AC у слизовій оболонці слізної плівки та муцини глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин на поверхні ока, мають здатність утримувати воду через свої вуглеводні бічні ланцюги (Willcox M.D. et al., 2017; Bron A.J. et al., 2017; Mantelli F. et al., 2008; Uchino Y., 2018; Carlstedt I. et al., 1985). Сухість ока пов'язана зі зниженою концентрацією MUC5AC, а також зі зниженим глікозилюванням молекул MUC5AC і MUC16 (Gipson I.K. et al., 2003; Argüeso P., 2002, 2013; Ralph R.A., 1975; Danjo Y. et al., 1998; Versura P. et al., 2009). Цілком ймовірно, що це одна з основних причин підвищеної швидкості випаровування сліз, а отже, гіперосмолярності або коливань осмолярності в пацієнтів із захворюваннями поверхні ока.

## Гіалуронова кислота та її властивості

Медична спільнота завдячує появі високоочищеної ГК Ендре А. Балашу, який наприкінці 1960-х років виявив, що ГК не спричиняє запальної реакції в оці совиної мавпи та може бути використана для заміщення патологічної синовіальної рідини в артритних суглобах, а також склоподібного тіла та водянистої вологи людського ока (Nelson J.D. et al., 2017). У 1976 р. шведська фармацевтична компанія Pharmacia взяла на себе виробництво та світовий маркетинг високоочищеного високомолекулярного гіалуронану (HMW HA) під торговою назвою Healon (Pharmacia, м. Уппсала, Швеція) для використання як терапевтичного засобу для знебоління при артриті, а пізніше для офтальмологічної хірургії. Першим офтальмологічним хірургом був Роберт К. Стегман, який у 1978 р. успішно ввів Healon у передню камеру ока людини, щоб запобігти пошкодженню ендотелію рогівки під час операції з видалення катаракти (Craig J.P. et al., 2017). Перше повідомлення про клінічне застосування очних крапель із ГК у пацієнтів із тяжкою формою сухості очей датується 1982 роком. Полак і Мак-Ніс застосували 0,1% розчин ГК із залишків шприців Healon, що використовувалися для операції з видалення катаракти, для лікування пацієнтів із тяжким сухим кератокон'юнктивітом (Willcox M.D. et al., 2017). До середини 1990-х рр. вважалося, що ГК досягає своїх фізіологічних функцій виключно шляхом неспецифічних взаємодій, таких як змашування, механічна буферизація, гомеостаз води та макромолекулярна фільтрація (Bron A.J. et al., 2017).

У 1994 р. робоча група з питань використання лікарських засобів/приладів Європейської комісії під час свого засідання вирішила, що продукти медичного застосування, які містять ГК, регулюються як медичні вироби, якщо виробник не має наміру заявити про фармакологічну, імунологічну або метаболічну активність як про основний передбачуваний механізм дії. З 1998 р. у Європі було схвалено як медичні вироби безліч марок очних крапель, які містять ГК різної молекулярної маси в різних концентраціях.

У 1995 р. очні краплі з гіалуронаном марки Hyalein японського виробника офтальмологічних препаратів Santen (м. Осака, Японія) отримали схвалення японської влади як рецептурний препарат для лікування сухого ока. Ці очні краплі довели свою ефективність як високобіосумісний замінник водної фази людської слюзи. У той час як очні краплі, отримані шляхом розведення Healon, містять високомолекулярну ГК (HMW HA), очні краплі Hyalein містять низькомолекулярний гіалуронан (LMW HA).

У США слъозозамінники регулюються як «офтальмологічні пом'якшувальні засоби», які, якщо містять певні активні інгредієнти у встановлених концентраціях, можуть бути зареєстровані як безрецептурні ліки без необхідності ретельного процесу затвердження (Belmonte S. et al., 2017). Наразі офтальмологічні демульценти (водорозчинні полімери), зокрема ГК, є життєво важливими компонентами як безрецептурних, так і рецептурних препаратів, що використовуються для лікування ССО та догляду за контактними лінзами. Вони змашують епітелій і зменшують поверхневе подразнення.

ГК – це біосумісний і біорозкладний полімер. Він є життєво важливим компонентом фізіології ока людини і присутній у склоподібному тілі, слізній залозі, епітелії рогівки та кон'юнктиві (Berriaud N. et al., 2005; Lapcik L. et al., 1998; Stuart J.C. et al., 1985; Yoshida K. et al., 1996), а також був виявлений у слізній рідині (Berry M. et al., 1998; Frescura M. et al., 1994; Fukuda M. et al., 1996). ГК має унікальний в'язкопружний

профіль. Під час моргання напруга зсуву змушує молекули ГК вирівнюватися одна з одною. В результаті розчин на мить втрачає свою в'язкість і легко розподіляється по поверхні рогівки. Між морганнями ланцюги ГК утворюють сплутану сітку і розчин стає більш в'язким. Це стабілізує прекорнеальну слізну плівку та максимізує час перебування розчину на поверхні ока, де ГК здатна покращувати зволоження ока завдяки своїм гігроскопічним та слизово-адгезивним властивостям (Nakamura M. et al., 1993).

ГК – це високомолекулярний глікозаміноглікан, що складається з одиниць D-глюкуронової кислоти (GlcA) та N-ацетил-D-глюкозаміну (GlcNAc), з'єднаних  $\beta$ -(1 → 4)- та  $\beta$ -(1 → 3)-глікозидними зв'язками, що чергуються. ГК є однією з найважливіших та добре вивчених біомолекул позаклітинного матриксу, а також одним із найчастіше використовуваних інгредієнтів штучних сліз і багатоцільових розчинів. ГК застосовується як зволожувальний або заспокійливий засіб.

За молекулярною масою ГК можна класифікувати на п'ять груп: ГК з дуже високою молекулярною масою (vHMM-NA >5000 кДа), високомолекулярна ГК (HMW-NA, 3000-1000 кДа), середньомолекулярна ГК (MMW-NA, 1000-250 кДа), низькомолекулярна ГК (LMW-NA, 250-10 кДа) та олігосахариди (<10 кДа) (Tavianatou A.G. et al., 2019). Розмір молекули визначає її фізико-хімічні властивості, а також її біологічну активність (Müller-Lierheim W.G., 2020; Huerta-Ángeles G. et al., 2021). Фактично на в'язкопружні властивості будь-якого препарату (складу), що містить нативну та/або модифіковану ГК, значною мірою впливатимуть її концентрація, молекулярна маса та хімічна чи фізична модифікація. У випадку очних крапель виробники зазвичай не повідомляють молекулярну масу ГК (Aragona P. et al., 2019). У деяких дослідженнях використовували vHMM-NA (Müller-Lierheim W.G., 2020). Однак очні краплі зазвичай автоклавають перед використанням, тому середня молекулярна маса ГК зменшується внаслідок гідролізу. Ідеальні очні краплі на основі ГК, ймовірно, повинні включати HMW-NA, що гарантує підвищену в'язкість при низькій швидкості зсуву без перевищення порогу розмиття (Aragona P. et al., 2019). Основні ефекти ГК реалізуються через її мукоадгезивні ефекти.

За визначенням, мукоадгезія – це ефект зчеплення двох поверхонь, одна з яких є слизовою оболонкою (Smart J.D., 2005). Мукоадгезія стала предметом інтересу через її потенціал для оптимізації локальної доставки ліків шляхом утримання та вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта поблизу місця дії (Andrews G.P. et al., 2008; Smart J.D., 2005). Мукоадгезія відбувається у два етапи: взаємопроникнення та зв'язування мукоадгезивного полімеру, що містить функціональні групи, такі як гідроксильна (OH), карбоксильна (COOH), амідна (NH<sub>2</sub>) або сульфатна (SO<sub>4</sub>H), з ланцюгами муцину, а потім утворення водневого зв'язку між мукоадгезивним полімером і ланцюгами муцину (Andrews G.P. et al., 2008). При включенні до слизового гелю або шару мукоадгезивні полімери збільшують стійкість гелю до деформації (що називається реологічним синергізмом) і змінюють шар (Mortazavi S. et al., 1992; Madsen F. et al., 1998; Dodou D. et al., 2005). Гнучкість полімерних ланцюгів важлива для взаємопроникнення та заплутування з ланцюгами муцину, що дозволяє утворювати водневі зв'язки (Andrews G.P. et al., 2008; Smart J.D., 2005). Мукоадгезивні полімери можуть служити носіями ліків, але також можуть використовуватися самостійно для покриття та захисту, наприклад, пошкоджених тканин або діяти як змашувальні агенти (Smart J.D., 2005). На поверхні ока мукоадгезія стосується взаємодії з муцинами слизово-водного шару сліз, а також з мембранозв'язаними муцинами глікокаліксу апікальних епітеліальних клітин. ГК – це дуже гнучкий поліаніон, здатний щільно зв'язуватися та прилипати до молекул муцину на поверхні ока. Взаємодія між молекулами муцину та мукоадгезивними молекулами викликає зміни форми або розташування макромолекул, що відображається у зміні в'язкості (Hassan E.E. et al., 1990). Мадсен і його колеги за підсумками своїх експериментів дійшли висновку, що реологічний синергізм, перевірений реологічними методами, не дає повного пояснення мукоадгезивного явища і не повинен розглядатися як самостійний метод для характеристики взаємодії слизу та полімеру (Madsen F., 1998). Разом із тим реологічний метод найкраще підходить для визначення взаємодії між слизовим гелем, таким як MUC5AC, та мукоадгезивними полімерами. Хансен і співавт. повідомили про зв'язування ГК з високою молекулярною масою з муцинами, пов'язаними з клітинною мембраною,

що в результаті змінює клітинний бар'єр проти вторгнення патогенів і подовжує час перебування для локальної доставки ліків (Khutoryanskiy V.V. et al., 2010).

На окрему увагу заслуговує вивчення переваг високомолекулярної ГК в очних краплях при лікуванні ССО. Так, препарати ГК з дуже високою молекулярною масою здатні замінити MUC5AC у слізній плівці та є абсолютно неалергенними. Ба більше, ГК з дуже високою молекулярною масою має здатність протидіяти запаленню (Petrey A.C. et al., 2014).

Зупинимося на фізіологічній ролі високомолекулярної ГК в гомеостазі поверхні ока та клінічній ефективності очних крапель, які містять високомолекулярну ГК. До середини 1990-х рр. вважалося, що ГК досягає своїх фізіологічних функцій виключно шляхом неспецифічних взаємодій, таких як змашування, механічна буферизація, гомеостаз води та макромолекулярна фільтрація (Laurent T.C. et al., 1996). Клоновання трьох рецепторів поверхні клітин ГК, CD44, RHAMM (рецептор для рухливості, опосередкованої ГК) спровокувало інтенсивні дослідження ГК (Goldstein L.A. et al., 1989; Aruffo A. et al., 1990; Hardwick C. et al., 1992; Borowsky M.L. et al., 1998; Bono P. et al., 2001). Це зрештою призвело до нашого сучасного всебічного розуміння активної участі ГК в гомеостазі тканин, загоєнні ран і запаленні.

R. Tammi та колеги виявили, що культивовані епідермальні кератиноцити щурів містять ГК, яка катаболізується шляхом лізосомальної деградації внутрішньоклітинно (Tammi R. et al., 2001). Ці автори встановили, що рецептор CD44 бере участь в ендцитозі ГК епідермальними кератиноцитами, але не виявили CD44 у везикулах, які містять ГК. Позаклітинна та внутрішньоклітинна ГК мали молекулярну масу до ≤6000 кДа та <400 кДа відповідно, це вказує на те, що кератиноцити вибірково видаляють низькомолекулярну ГК з позаклітинного матриксу (Tammi R. et al., 2001). Довгий ланцюг молекул ГК дуже чутливий до розщеплення активними формами кисню, які утворюються внаслідок запальних процесів, а також опромінення (Ågren U.M. et al., 1997). Цілком ймовірно, що епідермальні кератиноцити здатні обмежувати частку низькомолекулярної ГК в позаклітинному матриксі в гомеостазі.

У високомолекулярній формі ГК чинить імуносупресивну дію (Delmage J.M. et al., 1986; Jiang D. et al., 2011). Великі молекули ГК захищають від лімфоцито-опосередкованого цитолізу, пригнічують септичні реакції на ліпополісахариди, підтримують імунну толерантність, індують вироблення імуносупресивних макрофагів, зменшують експресію запальних цитокінів, модулюють імунну систему та є антиангіогенними; крім того, високомолекулярний гіалуронан має внутрішній омолоджувальний ефект (Petrey A.C. et al., 2014; Aya K.L. et al., 2014; Feinberg R. et al., 1983; Meyer L.J. et al., 1994; Mummert M.E. et al., 2002; Stern R. et al., 2008; Papakonstantinou E. et al., 2012; Tian X. et al., 2013). Також було постульовано, що особливо високомолекулярна ГК зменшує оксидативний стрес (Litwiniuk M. et al., 2016). З іншого боку, повідомлялося, що активні форми кисню, які утворюються під час запальних процесів, деполімеризують ГК і що фрагменти ГК запускають гіперсекрецію муцину MUC5AC (Yu H. et al., 2011). Ба більше, низькомолекулярні продукти деградації гіалуронану можуть зумовити запалення та ангіогенез (Aya K.L. et al., 2014; Jiang D. et al., 2011; Jiang D. et al., 2007). Поряд із мукоадгезивним ефектом ГК може зв'язуватися з низкою рецепторів клітинної поверхні (гіаладгеринів), включно з CD44, LYVE-1, HARE, лайліномом, TLR4 та RHAMM, у такий спосіб сприяючи відшаруванню тимчасових клітин та впливаючи на проліферацію, виживаність, рухливість і міграцію клітин (Tammi R. et al., 2001; Solis M.A. et al., 2012). Також повідомлялося, що ГК бере участь у нейрогенезі (Preston M., 2011).

ГК присутня на всіх етапах процесу загоєння рани не лише як невід'ємний компонент середовища останньої, а і як фактор, котрий активно модулює регенерацію тканин (Litwiniuk M. et al., 2016; Price R.D. et al., 2005; Stiebel-Kalish H. et al., 1998). Низькомолекулярна ГК є продуктом гідролізу високомолекулярної ГК під час запалення, але, що важливіше, вона також діє як стимулятор запалення та всього процесу загоєння рани (Aya K.L. et al., 2014; Kavasi R.-M. et al., 2017). Тому K.L. Aya та співавт. запропонували звернути увагу на часто недооцінену участь ГК у загоєнні ран (Aya K.L. et al., 2014).

ГК і рецептор CD44, зв'язаний із клітинною мембраною, локалізовані в базальних клітинах, а також на апікальній поверхні поверхневих епітеліальних клітин рогівки та кон'юнктиви (Asari A. et al., 1992; Zhu S.-N. et al., 1997; Lerner L.E. et al., 1998; Asari A. et al., 2004). Покриття базальних клітин ГК узгоджується з її роллю у сприянні міграції та проліферації епітеліальних клітин (Lerner L.E. et al., 1998; Gomes J.A. et al., 2004; Evanko S.P. et al., 2007). Низька концентрація ГК високомолекулярних молекул підтримує перехресне зв'язування між ділянками рецепторів ГК сусідніх клітин і може сприяти механічній стабілізації шарів апікальних клітин епітелію рогівки (Evanko S.P. et al., 2007; Toole B., 1990; Knudson C.B. et al., 1993; 1999). Підвищений рівень CD44 і ГК на апікальній поверхні епітелію та підтверджена присутність ГК у слізній плівці підтверджують припущення, що мембранозв'язана ГК може суттєво сприяти гідратації, змашенню та бар'єрній

функції епітелію рогівки і зрештою навіть заміщувати пошкоджені мембранозв'язані муцини в глікокаліксі (Frescura M. et al., 1994; Dreyfuss J.L. et al., 2015). Молекулярна маса мембранно-асоційованої ГК визначає активність імунних клітин. Так, низькомолекулярна ГК пригнічує хемотаксис і фагоцитоз макрофагів, натомість високомолекулярна ГК майже не впливає на хемотаксис (Forrester J.V. et al., 1980; Tamoto K. et al., 1994). Високомолекулярна ГК є потужним активатором макрофагів і індукує IL-1 $\beta$ , TNF та чотири члени родини нейтрофілів і зв'язування хемотаксичного фактора з поверхнею нейтрофілів, а також агрегацію адгезії нейтрофілів і зв'язування з поверхнями (Forrester J.V. et al., 1981). Фрагменти ГК є потужними активаторами дендритних клітин (Termeer C. et al., 2004; Powell J.D. et al., 2005). Здатність ГК функціонувати як про- або протизапальна молекула залежить від її розміру, мікроочотчення, локалізації та наявності специфічних партнерів зв'язування; ГК відіграє роль вирішального регулятора запалення (Petrey A.C. et al., 2014; Lee-Sayer S.S.M. et al., 2015). Так, у стромі амніотичної оболонки ГК відіграє важливу роль у захопленні запальних клітин, включно з лімфоцитами (Higa K. et al., 2005). З іншого боку, активні форми кисню, які утворюються під час запальних процесів, ефективно розкладають високомолекулярну ГК, що, своєю чергою, підтримує запальний процес (Martinez-Sayuela M., 1995; Šoltés L. et al., 2006). Тому метаболізм ГК заслуговує на увагу при розгляді замкненого кола хронічного запалення при захворюваннях поверхні ока (Baudouin C. et al., 2017).

ГК відіграє ключову роль у загоєнні ран епітелію рогівки (Litwiniuk M. et al., 2016; Šoltés L. et al., 2006; Dua H.S. et al., 1994; Ruppert S.M. et al., 2014). У цьому контексті важливо, що рецептор HARE, відповідальний за зв'язування ГК та ендодітозу, сильно експресується на клітинах епітелію рогівки (Falkowski M. et al., 2003; Harris E.N. et al., 2020). Було показано, що ГК з високою молекулярною масою пригнічує активність у ноцицептивних аферентних нервах шляхом модуляції швидкості відкриття каналів полімодального транзитного рецепторного потенціалу ванілоїдного підтипу 1 (TRPV1) (Gomis A. et al., 2004; Caires R. et al., 2015). Крім того, високомолекулярна ГК, очевидно, є важливою для проліферації, диференціації та дозрівання нервових клітин (Preston M., 2011). Всі ці властивості високомолекулярної ГК, ймовірно, сприяють покращенню симптомів при захворюваннях поверхні ока та заслуговують на подальші дослідження.

Результати численних клінічних досліджень, виконаних протягом останніх 20-30 років, свідчать про високу ефективність очних крапель на основі високомолекулярної ГК у хворих із синдромом Шегрена, Стивенса-Джонсона, сухим кератитом, дистрофією рогівки, рецидивуючою ерозією, зумовленим контактними лінзами подразненням, пемфігоїдом, ниткоподібним кератитом і нейтрофічним кератитом (Deluise V.P. et al., 1984; Stuart J.C. et al., 1985).

Останніми роками порушення регуляції функції епітеліального бар'єра було визнано основним дефектом у патогенезі atopії та алергічних реакцій (Yokoi K. et al., 1984; Mantelli F. et al., 2013). Можна очікувати, що очні краплі, які містять високомолекулярну ГК, також доведуть свою ефективність у профілактиці та лікуванні алергічних захворювань очей завдяки підтримуючій активності в механічному видаленні алергенів зі слізної плівки, стабілізуючому внеску у функцію епітеліального бар'єра та здатності пригнічувати активацію запальних клітин. Було доведено, що краплі на основі високомолекулярної ГК протидіють запаленню в пацієнтів з atopією та алергією, на відміну від препаратів із низькомолекулярною ГК, які можуть навіть сприяти запаленню поверхні ока (Gipson I.K. et al., 2003; Hansen I.M. et al., 2017; Petrey A.C. et al., 2014; Lerner L.E. et al., 1998; Lee-Sayer S.S. et al., 2015; Mantelli F. et al., 2013). Наявність HARE-рецепторів на поверхні очних епітеліальних клітин дозволяє їм інтералізувати ГК шляхом ендодітозу. Це новий варіант транспортування активних фармацевтичних інгредієнтів із молекулами високомолекулярної ГК як транспортним засобом через клітинну мембрану епітеліальних клітин без пошкодження клітинної мембрани. Доведено, що ГК пом'якшує негативний вплив корнеотоксичних речовин (Wysenbeek Y.S. et al., 1988; Pauloin T. et al., 2008, 2009; Liu X. et al., 2015), тому очікується, що пацієнти, які потребують тривалого місцевого лікування таких захворювань, як глаукома, і які наразі страждають від негативних побічних ефектів лікування, отримають користь від нової технології.

На сьогодні існує безліч публікацій про очні краплі з високомолекулярною ГК, у яких доведено клінічну ефективність цих засобів. Результати досліджень підтверджують роль високомолекулярної ГК у регуляції запалення поверхні ока, загоєнні ран рогівки, регенерації уражених нервів, імунорегуляції, полегшенні симптомів алергічного кератокон'юнктивіту та atopії, а також у покращенні симптомів, пов'язаних із болем, шляхом взаємодії з поверхневими очними нервами. Високомолекулярна ГК підтримує транспортування наночастинок ліків через епітеліальний бар'єр ока. Зважаючи на це, високомолекулярна ГК є кандидатом на заміну сучасних підсилювачів проникнення та значно зменшить побічні ефекти при тривалому місцевому лікуванні очних захворювань, таких як глаукома, алергія/atопія та хронічне запалення.

Низкою досліджень було доведено, що ГК стимулює міграцію клітин епітелію рогівки та має протизапальні й антиоксидантні властивості; отже, вона може відігравати певну роль у загоєнні ран (Gomes J.A. et al., 2004; Inoue M. et al., 1993; Nishida T. et al., 1991; Presti D. et al., 1994; Scott J.E., 1995). Проведено багато досліджень для оцінки безпеки та ефективності очних крапель на основі ГК. Усі вони доводять помітне покращення симптомів та ознак ССО, пов'язане з концентрацією ГК та молекулярною масою ГК (зазвичай 0,1-0,4% розчини та 0,8-1,4 МДа ГК відповідно) (Stuart J.C. et al., 1995; Aragona P. et al., 2002; Dumbleton K. et al., 2009; Hamano T. et al., 1996; Johnson M.E. et al., 2006; Prabhasawat P. et al., 2007; Sand B.V. et al., 1989). Усе це пояснює величезну різноманітність комерційно доступних очних крапель, які містять ГК. Однак більшість цих засобів, доступних на ринку, характеризуються лінійною формою цього полімеру. На українському ринку присутні лише кілька очних крапель, до складу яких входить зшита ГК.

### Зшита гіалуронова кислота

Зшивання – це хімічна стратегія, метою якої є підвищення жорсткості полімерної сітки (тобто в'язкопружності гелю), подовження її стійкості в місці застосування та зменшення схильності до ферментативної деградації, щоб зменшити щоденну кількість застосувань препарату (Fallacara A. et al., 2017). Серед найпопулярніших стратегій – зшивання за допомогою реакцій конденсації, ферментативне зшивання, дисульфідне зшивання, клік-хімія та полімеризація для утворення подвійних зв'язків різних ланцюгів. Зшиті ін'єкційні гідрогелі на основі ГК продемонстрували *in vitro* чудові фототермічні антибактеріальні властивості проти *E. coli* та *Staphylococcus aureus*. Дослідження *in vivo* також показали, що один із цих гідрогелів значно знизив інфекцію *E. coli*, зменшив запалення та сприяв ангиогенезу і загоєнню ран у пацієнтів з *E. coli* (Ren Y. et al., 2022). Серед різних підходів, що використовуються для зшивання ГК, одним з найбільш вивчених є модифікація доступних гідроксильних груп за допомогою гомо-біфункціональних зшиваючих агентів, таких як 1,4-бутандіол дигліцидиловий ефір (BDDE), глутаральдегід, етиленсульфід, метакриловий ангідрид і дивінілсульфон (DVS). Ці похідні застосовувалися для внутрішньосуглобових і шкірних ін'єкцій.

Використання вищезгаданих сполук як зшиваючих агентів спростило синтез зшитої ГК та забезпечило хороші механічні властивості. Однак ці сполуки після вивільнення для гідролізу ГК стали потенційними джерелами побічних реакцій, багато з них визнані мутагенними та токсичними молекулами (Schanté, C.E. et al., 2011). Поодинокі наукові роботи підтверджують відсутність токсичності для клітин легень і стійкості до ферментативної деградації зшитої ГК, де як зшиваючий агент використовували аргінін (Sciabica S. et al., 2023). Також відзначають антибактеріальні властивості аргінін-зшитої ГК проти *S. aureus* та *P. acnes* і вплив на *S. pneumoniae*, що може бути корисно для використання в косметичних препаратах для шкірного застосування та для бронхопульмонального введення (Sciabica S. et al., 2023). Досить небагато наукових публікацій висвітлюють дію зшитої ГК в офтальмологічних препаратах (Calles J.A. et al., 2013; Calles J.A. et al., 2016; Postorino E.I. et al., 2017; Cagini C.; et al., 2017). Зважаючи на це, хотілося б зупинитися на огляді використання ГК, зшитої за допомогою сечовини, в офтальмологічних продуктах.

Сечовина добре відома як зволожувальний агент завдяки здатності утримувати воду, що сприяє регенерації та відновленню клітин (Fallacara A. et al., 2017). J.F. Charlton і співавт. (1996) виявили, що місцева сечовина здатна стимулювати реепітелізацію рогівки та обмежувати пошкодження епітелію рогівки після його пошкодження. Отже, всі згадані раніше дослідження щодо офтальмологічного застосування ГК та сечовини свідчать про те, що ГК, зшита із сечовиною (Citernes U.R. et al., 2015), може бути інноваційним перспективним інгредієнтом для очних крапель із метою індукції реепітелізації рогівки. Сечовина є не лише зшиваючим агентом, який збільшує в'язкість нативної ГК, зв'язуючи її ланцюги, що, можливо, визначає її триваліше утримання на епітелії рогівки. Сечовина також є нетоксичною молекулою з власною корисною для здоров'я активністю (Citernes U.R. et al., 2015; Fallacara A. et al., 2017). Отже, ГК, зшита із сечовиною, є перспективним полімером, оскільки вона була розроблена для покращення не лише механічних властивостей молекули, а і її біологічної активності (Citernes U.R. et al., 2015; Fallacara A. et al., 2017).

Дослідження A. Fallacara та співавт. (2017) мало на меті вивчення безпеки й ефективності очних крапель на основі нової високомолекулярної ГК, зшитої за допомогою сечовини, щодо покращення реепітелізації рогівки. Дослідження проводилося на 2D клітинах рогівки людини (HCEpC) та на 3D реконструйованих тканинах епітелію рогівки людини (HCE). Для дослідження діапазонів ефективності були проаналізовані концентрації зшитої із сечовиною ГК 0,02% (розчин S1) і 0,4% (розчин S2). Було оцінено вивільнення прозапальних цитокінів (IL-8) за допомогою ELISA та морфологію рогівки за допомогою фарбування гематоксиліном та еозином. Крім того, для

розуміння молекулярної основи властивостей реепітелізації рівні цикліну D1 були оцінені за допомогою вестерн-блотингу. Результати показали відсутність клітинної токсичності, незначне зниження вивільнення IL-8 та відновлення цілісності епітелію після обробки 3D-моделі рани розчинами S1 та S2. Паралельно рівні цикліну D1 збільшувалися в клітинах, оброблених як S1, так і S2. Епітелій рогівки, оброблений двома розчинами S1 та S2, продемонстрував помітне покращення закриття рани порівняно з позитивним контролем за даними морфології рогівки. Ці дані свідчать про те, що розчини S1 та S2 можуть пришвидшувати закриття епітеліальної рани, сприяючи проліферації клітин, індукованої цикліном D1.

Дослідження *in vitro* чітко продемонструвало багатообіцяючі результати використання штучних сліз, що містять ГК, зшиту із сечовиною, для лікування ССО та пошкоджень рогівки в ока. Незважаючи на те що як S1, так і S2 не змогли суттєво знизити рівень IL-8, вони продемонстрували цікаві властивості загоєння ран та ефективність реепітелізації на проаналізованих клітинних моделях: спостерігалось чітке відновлення рани як у 2D-моделі, так і в 3D-моделі. Це також було підтверджено гістологічним аналізом, який показав відновлення мікроскопічної епітеліальної структури після обробки розчинами S1 та S2. Висновки попередніх *in vivo* та *in vitro* досліджень (Gomes J.A. et al., 2004; Inoue M. et al., 1993; Nishida T. et al., 1991; Condon P.I. et al., 1999; Papa V. et al., 2001; Williams D. et al., 2012) теж підтвердили, що загоєнню ран епітелію рогівки сприяє нативна ГК та інші типи зшитої ГК (Williams D.L. et al., 2013, 2014; Yang G. et al., 2010; Wirostko B. et al., 2014; Williams D.L. et al., 2017; Calles J.A. et al., 2013, 2016; Postorino E.I. et al., 2017; Cagini C. et al., 2017). Ба більше, вестерн-блот аналіз показав, що після лікування очними краплями S1 та S2 рівень проліферативного маркера цикліну D1 був підвищений порівняно з контролем. Отже, два розчини зшитої із сечовиною ГК прискорили процес проліферації тканин, пов'язаний із реепітелізацією.

Це дослідження відкриває обнадійливі перспективи, оскільки зшита із сечовиною ГК може швидко полегшити як ознаки, так і симптоми ССО, навіть якщо її використовувати в концентрації (0,02%), тобто меншій, ніж зазвичай використовується для штучних сліз на основі ГК (зазвичай 0,1-0,4%) (Stuart J.C. et al., 1985; Aragona P. et al., 2002; Dumbleton K. et al., 2009; Hamano T. et al., 1996; Johnson M.E. et al., 2006; Prabhasawat P. et al., 2007; Sand B.V. et al., 1989; Condon P.I. et al., 1999). Отже, очні краплі на основі високомолекулярної ГК, зшитої із сечовиною, можуть ефективно застосовуватися для лікування ССО та травматичних і післяопераційних пошкоджень рогівки ока. Ці дослідження показують багатообіцяючі результати та відкривають цікаві перспективи для застосування зшитої за допомогою сечовини ГК в офтальмології.

На фармацевтичний ринок України виходять інноваційні очні краплі **Гілайс® X**, до складу яких входить високомолекулярна 0,4% ГК, отримана на основі запатентованої технології перехресного зшивання за допомогою сечовини.

#### ➔ Завдяки новітній формулі **Гілайс® X** має такі переваги перед звичайною ГК:

- довше протистоїть гіалуронідазній деградації;
- вираженіший ефект епітелізації та регенерації рогівки і кон'юнктиви;
- краща та триваліша змащувальна і зволожуюча дія;
- утримання більшої кількості молекул води;
- забезпечення максимального комфорту вже в перші хвилини після застосування;
- відсутність протизапальної та судинозвужувальної дії;
- відсутність консервантів у складі;
- сумісність із контактними лінзами.

АТ «Київський вітамінний завод» традиційно пропонує і гарантує високу якість та ефективність **Гілайс® X** при його економічній доступності.

#### ➔ **Гілайс® X** може широко застосовуватися при таких офтальмологічних станах:

- травматичні та післяопераційні пошкодження рогівки;
- ССО (хвороба сухого ока);
- комп'ютерний синдром;
- негативний вплив навколишнього середовища (хлорвана вода, кондиціоноване повітря, пил, дим, УФ-випромінювання);
- хронічні блефарити;
- вікове зменшення вироблення слізної рідини;
- рефракційна хірургія;
- хірургічні втручання з приводу катаракти;
- естетичні операції на повіках;
- носіння контактних лінз.

Очні краплі **Гілайс® X** від АТ «Київський вітамінний завод» – це інноваційне рішення для покращення якості життя в умовах «епідемії» сухого ока!  
Дозвольте собі комфорт очей за будь яких обставин!