

В.Н. Хабаров¹, А.О. Дробинцева^{2,3}, Т.В. Кветная⁴, Е.С. Миронова^{3,4}, Т.С. Зубарева^{3,4}

РЕЦЕПТОРЫ ГИАЛУРОНАНА: РОЛЬ ПРИ СТАРЕНИИ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПРОЦЕССАХ

¹ Научно-исследовательский центр гиалуроновой кислоты, 119146, Москва, Комсомольский пр., 38/16;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: anna.drobintseva@gmail.com; ³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191063, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; ⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

В обзоре описано участие разнообразных рецепторов гиалуроновой кислоты, включая CD44, RHAMM, HARE, TLR, LYVE-1, в поддержании гомеостаза в норме и при старении, а также в развитии возраст-ассоциированных воспалительных процессов (инфламэйджинга) и злокачественных опухолей. Показана связь активации рецепторов CD44 с иммунными клетками и развитием ИБС. Кроме того, показана связь рецептора CD44 и остеоартрита через TLR2 и TLR4. Описан онкогенный потенциал RHAMM в отношении рака молочной железы, предстательной железы, лейкемии, поджелудочной железы, легких и глиобластомы, причем наиболее сильную экспрессию наблюдают в метастатических опухолях. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что фрагменты гиалуроновой кислоты длиной 4–25 дисахаридов могут способствовать пролиферации лимфатических эндотелиальных клеток и лимфангиогенезу. Таким образом, рецепторы гиалуронана играют важную роль в процессах старения через регуляцию инфламэйджинга и в развитии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: гиалуронан, рецепторы к гиалуроновой кислоте, опухолевая ткань, остеоартрит

Существует большое количество исследований, показывающих участие гиалуроновой кислоты (ГК) в старении кожи и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Установлено, что основной молекулой, участвующей в поддержании гидратации кожи, является ГК. Снижение ее синтеза дермальными фибробластами приводит к старению кожи. ГК отвечает за увлажнение кожи, обмен питательными веществами и защищает ее от повреждения свободными радикалами. Она также участвует в основных физиологических процессах, таких как обновление, дифференцировка и миграция клеток кожи [43]. Кроме того, имеются данные, показывающие связь ГК с развитием остеоартрита и патологии околосуставных мягких тканей, прогрессирующих с возрастом [2].

В большинстве исследований роль ГК ограничивается обеспечением упругости и нормального

функционирования тканей за счет удерживания молекул воды и их связывания в межклеточном пространстве, однако в последнее время все больше данных накапливается о значении гиалуроновой системы при различных патологиях [31, 34]. В частности, в последние 10–15 лет было экспериментально установлено, что все компоненты гиалуроновой системы активно участвуют в развитии воспаления, а следовательно, и инфламэйджинга, а также в злокачественной трансформации тканей [4, 49].

Под гиалуроновой системой понимают рецепторы к ГК, ферменты, отвечающие за ее синтез и деградацию, а именно гиалуронансинтетазы и гиалуронидазы, а также саму ГК [1, 3]. Последняя содержится практически во всех тканях, но наибольшее ее количество отмечается в органах зрения, суставах и коже [10]. Очевидно, что биологические и фармакологические эффекты ГК опосредуются взаимодействием с определенными молекулами внеклеточного матрикса и рецепторами клеточной поверхности — гиаладеринами [28, 53–55]. Взаимодействие с гиаладеринами важно для развития клеток и органов как ответ на повреждение тканей и воспаление, миграцию клеток, для формирования устойчивости к раку [56]. Внутри этого класса молекул есть три основных вида: (I) CD44 — кластерная детерминанта 44, (II) RHAMM — рецептор подвижности, опосредованной ГК, и (III) ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1 [11, 57]. В дополнение к этим основным рецепторам были идентифицированы другие, которые связываются с ГК, а именно: (I) ГК-рецептор эндоцитоза (HARE), (II) эндотелиальный рецептор 1 лимфатических сосудов (LYVE-1) и (III) toll-подобные рецепторы TLRs [11].

Опухолевая ткань состоит не только из собственно опухолевых клеток, но также включает

несколько типов клеток микроокружения, таких как фибробласты, макрофаги и другие иммунные клетки, которые участвуют в регуляции поведения раковых клеток [38]. Все типы клеток, присутствующие в опухоли, высвобождают гиалуронан во внеклеточный матрикс. Высокомолекулярный гиалуронан, как ключевой компонент внеклеточного матрикса, способствует пролиферации и миграции клеток при злокачественных новообразованиях [39]. Наблюдаемое во внеклеточном матриксе опухолей увеличение количества общего гиалуронана можно объяснить совместным метаболизмом опухолевых и нормальных стромальных клеток. Метаболическое перепрограммирование раковой клетки придаёт ей различные фенотипические характеристики, отличные от нормальных клеток, изменяя пролиферацию, миграцию, ангиогенез и инвазивность [52]. Метаболические нарушения дополнительно создают молекулярное микроокружение, включающее множество видов онкометаболитов, способствующих росту опухоли, образуя тем самым порочный круг. В то же время, экзогенные метаболиты также могут влиять на биологическое поведение опухолей. В настоящее время в научной литературе недостаточно данных, касающихся взаимоотношений опухолевых и нормальных клеток *in vitro* и *in vivo*. Тем не менее, на основе новых экспериментальных данных сложилось понимание, что возникновение и развитие опухолей неразрывно связано с хроническим воспалением (инфламэйджингом) [20, 41].

При патологических состояниях, включая рак, характеризующихся хроническим воспалением, окружающие кровеносные сосуды ткани насыщены цитокинами. Как и при других патологиях, связанных с воспалительными состояниями, раковая строма изобилует различными активными окислительными радикалами, которые вызывают фрагментацию гиалуронана [8]. Перепроизводство высокомолекулярного гиалуронана можно рассматривать как защитную реакцию нормальных клеток и тканей от воспалительного действия активных окислительных радикалов и от индуцированного ими апоптоза.

Согласно данным Атласа генома рака (TCGA) по 32 типам опухолей, амплификация гена *HAS2* является распространенным генетическим изменением. Ядерный фактор *NRF2* регулирует активность цитопротекторных генов и генов импортеров лекарств в клетки. Повышение *HAS2* приводит к увеличению содержания *NRF2*, альдокеторедук-

тазы *1C1* (*AKR1C1*) и гена множественной лекарственной устойчивости *MDR1*. Это способствует химиорезистентности раковых клеток [15]. В начале развития опухоли фибробласты в различных тканях и органах активируются одними и теми же провоспалительными цитокинами (чаще всего *IL-1 β* и *TNF- α*) и трансформируются в так называемые «ассоциированные с раком фибробласты» (*CAF*) [45, 46]. После индукции цитокинами экспрессии генов синтетаз *HAS1* и *HAS3* *CAF* выделяют во внеклеточный матрикс большое количество гиалуронана различной молекулярной массы [19, 52]. Было также замечено, что при стимуляции экспрессии синтетазы *HAS* в опухолевых клетках, происходит высвобождение ими экзосом (*EV*, внеклеточных везикул), которые поглощались соседними клетками [11, 27].

Гиалуронан взаимодействует со множеством тканевых рецепторов *in vivo*, включая *CD44* (эритроциты, лейкоциты и клетки костного мозга), *RHAMM* (лейкоциты, микроглия, эндотелиальные клетки и мышечные клетки), *Siglec-9* (нейтрофилы, моноциты и дендритные клетки), *TLR2* (макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки, В-клетки, моноциты и микроглия), *HARE* (эндотелиальные клетки синуса печени, лимфатических узлов и селезенки), *LYVE-1* (макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки), *CEMIP* (фибробласты, эпителиальные клетки) и *TMEM2* (несколько типов клеток) [29]. В физиологических условиях высокомолекулярная ГК защищает лёгочные пути и помогает в процессе их восстановления. Наоборот, низкомолекулярные фрагменты индуцируют и поддерживают провоспалительное состояние (гиперчувствительность) тканей лёгких посредством взаимодействия с *CD44*, *RHAMM*, *TSG-6*, *LYVE-1*, *TLR* и рецептором кальция, усиливая пропускную способность кальциевых каналов [32]. Низкомолекулярный полисахарид воздействует также на иммунитет, активируя нейтрофилы, дендритные клетки и макрофаги [25, 37].

Рецептор *CD44*. Все типы рецепторов гиалуронана высокоактивны при воспалении и онкологии, но наиболее изученным является контакт гиалуронана с рецепторами *CD44* [1]. У большинства типов нормальных клеток активность гена *CD44* подавлена транскрипционным фактором *p53*. Перерождение нормальной клетки в раковую обычно связано с мутированием гена, кодирующего белок *p53* [5, 35]. У раковых клеток с сохранившимся активным геном белка *p53* обильно присут-

ствующий в строме цитокин IL-6 активирует и поддерживает каскад реакций, в результате которого транскрипционный фактор STAT3 экспрессирует ген CD44 [12]. Постоянное связывание при хроническом воспалении или онкологическом процессе части молекул рецептора CD44 с рецепторами EGFR активирует каскад АКТ-Mdm2, в результате чего активность белка p53 блокируется.

Рецепторы CD44 сверхэкспрессируются в опухолевых клетках. Было обнаружено, что ГК накапливается вокруг опухолевых клеток, а большее количество рецепторов CD44 на мембране клеток также увеличивает эндоцитоз, что позволяет рассматривать ГК как перспективного переносчика противораковых препаратов [36]. Одним из них является паклитаксел — противоопухолевый препарат, который плохо растворяется в водной среде и с трудом проникает в опухолевые клетки. ГК может устранить эти недостатки, поскольку она защищает препарат от воздействия водной среды благодаря гидрофобному каркасу и гидрофильным функциональным группам [26].

CD44 опосредует ГК-индуцированную дифференцировку амниотических мезенхимальных стволовых клеток человека (hAMSC) в хондроциты путем регуляции передачи сигналов через ERK1/2 и Smad2 [55].

Рецептор CD44 не является жизненно важным у мышей, и, более того, его отсутствие у взрослых особей наделяло их устойчивостью к инфекциям и тормозило развитие искусственно стимулированного атеросклероза или инсулинорезистентности. Тем не менее, у мышей CD44 постоянно активен в кератиноцитах эпидермиса. В норме ген CD44 человека постоянно активен на базовом уровне в лимфоцитах, некоторых типах клеток печени (но не в гепатоцитах), в альвеолярных макрофагах и стволовых клетках [50].

Экспрессия CD44 в пограничной зоне инфарктного сердца тесно связана с патологическим ангиогенезом после ишемии миокарда. CD44 играет ключевую роль в трансдукции ангиогенного выделения рецептора FGFR2 и в ангиогенезе [57].

Будучи активирован низкомолекулярным гиалуронатом, CD44 продуцирует каскады внутриклеточных реакций, включая те, которые подавляют апоптоз и способствуют выживанию раковой клетки [23].

Рецептор RHAMM. Второй по важности после CD44 рецептор гиалуронана — RHAMM — в большинстве гомеостатических тканей человека

локализован не на поверхности, а в цитоплазме и ядре [24]. В ответ на стимуляцию ГК, RHAMM обнаруживается совместно с CD44 на клеточной мембране и в комплексах с киназами ERK1/2 внутри раковых клеток [13]. Изоформа RHAMMv3 часто обнаруживается в опухолях и способствует метастатическому прогрессированию опухолей *in vivo*, но почему раковые клетки экспрессируют именно этот вариант RHAMM, до сих пор неизвестно. RHAMM влияет на подвижность клеток двумя способами: во-первых, стимулируя механические изменения в клетке, которые определяют её мобильность, и, во-вторых, усиливая эпителиально-мезенхимальный переход [54].

RHAMM играет важную роль в развитии и прогрессировании ряда видов рака. Сверхэкспрессия RHAMM зарегистрирована при раке молочной железы, предстательной железы, лейкемии, поджелудочной железы, легких и глиобластоме, причем наиболее сильная экспрессия наблюдается в метастатических опухолях [40]. Помимо взаимодействия с поверхностным CD44, онкогенный потенциал RHAMM связан с внутриклеточными регуляторными белками, такими как BRCA1.

Важнейшую регуляторную роль в опухолевых клетках играет взаимодействие двух рецепторов — CD44 и RHAMM [9]. В недавнем исследовании контакт гиалуронана с бинарными комплексами CD44/RHAMM активировался во всех клеточных линиях раковых клеток при взаимодействии с иммобилизованной ГК, но не с её растворимой формой [13]. Экспрессия CD44 необходима для подкожного адипогенеза, тогда как экспрессия RHAMM подавляет этот процесс [6].

Рецептор HARE заслуживает более подробного рассмотрения по следующим причинам. Очень большая масса биомолекул, непрерывно удаляемых из тканей организма, требует очень активной и эффективной системы для их связывания, интернализации и деградации внутри клеток. В тканях организма постоянное воздействие гиалуронидаз, механического повреждения и окислительного стресса разрушает крупные полимеры гиалуронана, фрагменты которых попадают в лимфатические сосуды и затем в кровь. Тканевое накопление отходов гиалуронана происходит главным образом в печени, селезенке, лимфатических узлах и костном мозге [21]. Функция клиренс-рецепторов в лимфатической и кровеносной системах заключается в поддержании минимального уровня этих продуктов в жидкостях. В отличие от рецепторов, которые

могут интернализироваться только после связывания со специфическим лигандом, рецептор клренса стабили-2 представляет собой непрерывно рециркулирующий фактор, который путём эндоцитоза перемещается в цитоплазму. Это приводит к постоянному захвату свободных рецепторов или комплексов рецептор—лиганд, диссоциации связанных лигандов от рецепторов, рециркуляции рецепторов обратно на поверхность клетки и доставке высвобожденных свободных лигандов в лизосомы для деградации. HARE (как компонент стабил-2) является первичным и основным «рецептором-мусорщиком» системных отходов метаболизма гиалуронана, он опосредует эндоцитоз и интернализацию (приводящую к деградации) всех известных растворимых лигандов в жидкостях организма [53]. В альвеолярных макрофагах HARE действует как рецептор-мусорщик, который интернализует гиалуронан и доставляет его в лизосомы для деградации [22]. Дефицит HARE у мышей приводит к возрастному отложению в почках и печени белков фасцилина и периостина [33].

Toll-подобные рецепторы (TLR) являются ключевыми игроками в патогенезе воспалительных состояний, включая ИБС. Они экспрессируются различными иммунными клетками, рекрутируя адаптерные молекулы, включая белок первичного ответа миелоидной дифференцировки (MYD88) и TIRF-связанный адаптерный белок (TRAM), чтобы опосредовать активацию путей ERK-NF-κB. TLR2/4 экспрессируется в богатых липидами тканях и атеросклеротических бляшках. TLR9 участвует в активации макрофагов и поглощении oxLDL из кровообращения. Кроме того, TLR9 также стимулирует секрецию интерферона-α и увеличивает цитотоксическую активность CD4⁺ Т-клеток по отношению к гладкомышечным клеткам средней оболочки коронарной артерии [44]. TLR-рецепторы дополнительно экспрессируются во многих типах нервных клеток и в физиологических условиях участвуют в модуляции когнитивных функций и нейронной пластичности во взрослом и пожилом мозге. Генетический нокаут (удаление гена) TLR4 или его фармакологическое ингибирование улучшали пространственную память и когнитивные функции у молодых мышей и нейрогенез гиппокампа у взрослых особей за счет увеличения пролиферации и дифференцировки нейронов [17]. Опосредованное TLR воспаление отрицательно регулируется цитоплазматическим доменом CD44 [30].

CD44 регулирует активацию TLR, действуя как корецептор TLR4 и модулятор воспалитель-

ной передачи сигналов через TLR2 [16]. В связи с этим, CD44 участвует в нарушениях, связанных с воспалением, таких как резистентность к инсулину, нейродегенерация и аутоиммунные заболевания. Секретируемый глиобластомами и растворённый в кровотоке CD44 способствует нейродегенерации, индуцируя гиперфосфорилирование тау-белка в нейронах гиппокампа. Соответственно, дефицит CD44 в значительной степени подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов в первичной микроглии и астроцитах [48].

Активация TLR4 (CD284) посредством низкомолекулярной ГК приводит к индукции фактора NF-κB и выработке провоспалительных цитокинов, включая TNF-α и IL-1β, и к изменениям в функционировании врожденной иммунной системы [14, 18].

Остеоартрит — разрушение хряща в суставах, вызывающее боль и скованность в движениях. Имеются убедительные доказательства того, что эта патология у пожилых пациентов вызывается посредством окислительного стресса при поддержании гомеостаза в норме. Повреждение хряща может быть связано с повреждением гиалуронана АФК. ГК, которая соединена с агреканом в хряще, действует как стабилизатор, обеспечивая плавное и безболезненное движение. Однако при воздействии АФК длинные цепочки ГК распадаются на фрагменты, ослабляя структуру хряща [41].

Врожденный иммунитет способствует прогрессированию остеоартрита, опосредованному TLR2 и TLR4. Нокдаун CD44 или обработка анти-CD44 антителами снижали ядерную транслокацию NF-κB и последующую выработку IL-1β и TNF-α после стимуляции рецептора TLR2 [42]. Взаимодействие TLR2 и TLR4 с рецепторами гиалуронана происходит не напрямую, а с помощью молекул-посредников [15].

При изучении поражений в ЦНС было выявлено, что сигналы через TLR2 влияли на сигнальный путь Wnt/β-катенин и экспрессию факторов сплайсинга гена CD44. В частности, изоформой CD44v7 были высоко обогащены клетки спинномозговой жидкости у пациентов с развитым рассеянным склерозом. TLR также регулировал состав вариантов CD44v в Т-хелперных клетках человека [51].

Рецептор LYVE-1. Эндотелиальный рецептор лимфатических сосудов LYVE-1 участвует в поглощении гиалуронана и транспортировке лейкоцитов в дренирующие лимфатические узлы. При этом LYVE-1 имеет лишь слабое сродство к гиалу-

ронану, и его активность зависит от кластеризации и присутствия лигандов в высокой концентрации для прочного связывания в лимфатическом эндотелии. Необычной особенностью LYVE-1, не обнаруженной у других рецепторов гиалуронана, является способность образовывать гомодимеры с дисульфидной связью. Используя культивируемые первичные лимфатические эндотелиальные клетки и анализируя лимфангиогенез *ex vivo* и *in vivo*, было обнаружено, что, в отличие от высокомолекулярной ГК, sHA длиной 4–25 дисахаридов может способствовать пролиферации лимфатических эндотелиальных клеток и лимфангиогенезу. В патофизиологически значимой концентрации, обычно обнаруживаемой в интерстициальной жидкости в опухолях, sHA оказывает пролиферативное действие синергично с факторами VEGF-C и FGF-2, стимулируя рост лимфатических капилляров. Однако более высокая концентрация sHA индуцирует экспрессию антилимфангиогенного цитокина TGF- β в лимфатических эндотелиальных клетках, который противодействует sHA-индуцированной пролиферации и лимфангиогенезу. Эти эффекты sHA опосредуются сialiрированной формой ГК LYVE-1, но не через CD44 или TLR-4 [7, 28]. Препарат FK506 — чаще всего используемый иммунодепрессант после трансплантации — индуцирует дисфункцию лимфатических эндотелиальных клеток легких, снижая уровень мРНК и белка LYVE-1 и приводя к уменьшению поглощения (эндоцитоза) ими гиалуронана [47].

Заключение

В обзоре рассмотрено участие рецепторов гиалуроновой кислоты в поддержании гомеостаза в норме, а также их участие в развитии инфламэйджинга и некоторых возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеоартрит и ИБС. Проанализированы данные о ключевой роли гиалуроновой системы в развитии хронического воспаления, таким образом включающее эту систему в концепцию «воспалительного старения», или инфламэйджинга. Показана роль рецепторов CD44 и RHAMM в развитии и прогрессировании ряда опухолей. Так, инициируемые взаимодействия гиалуронана с CD44 и RHAMM активируют внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к воспалительным и онкогенным реакциям. Таким образом, рецепторы гиалуронанов играют важную роль в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности злокачественных новообразований.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бойков П.Я., Хабаров В.Н. Гиалуронан в онкологии. Осцилляторная гипотеза онкогенеза. М.: Эдв. Сол., 2018.
2. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Современные аспекты применения локальной гиалуроновой кислоты при скелетно-мышечных заболеваниях // *Терапия*. 2023. Т. 9, № 2. С. 134–141. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.2.134-141>.
3. Хабаров В.Н., Белушкина Н.Н., Пальцев М.А., Кветной И.М. Гиалуроновая кислота в клеточном цикле опухолевых клеток // *Молекул. мед.* 2020. Т. 18, № 5. С. 11–17.
4. Хабаров В.Н., Пальцев М.А., Родичкина В.Р., Кветной И.М. Молекулярная косметология (сигнальные механизмы старения кожи, таргетная профилактика и терапия). СПб.: Эко-вектор, 2021.
5. Alam M., Kumar S., Singh V. Bifurcation in cell cycle dynamics regulated by p53 // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 6. P. 0129620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129620>.
6. Bahrami S., Tolg C., Peart T. et al. Receptor for hyaluronan mediated motility (RHAMM/HMMR) is a novel target for promoting subcutaneous adipogenesis // *Integr. Biol. (Camb)*. 2017. Vol. 9, № 3. P. 223–237. <https://doi.org/10.1039/c7ib00002b>.
7. Bauer J., Rothley M., Schmaus S. et al. TGF- β counteracts LYVE-1-mediated induction of lymphangiogenesis by small hyaluronan oligosaccharides // *J. molec. Med (Berl)*. 2018. Vol. 96, № 2. P. 199–209. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1615-4>.
8. Berdiaki A., Neagu M., Spyridaki I. et al. Hyaluronan and reactive oxygen species signaling — novel cues from the matrix? // *Antioxidants (Basel)*. 2023. Vol. 12, № 4. P. 824. <https://doi.org/10.3390/antiox12040824>.
9. Berdiaki A., Thrapsanioti L., Giatagana E. et al. RHAMM/hyaluronan inhibit β -catenin degradation, enhance downstream signaling, and facilitate fibrosarcoma cell growth // *Molec. Biol. Rep.* 2023. Vol. 50, № 11. P. 8937–8947. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08763-0>.
10. Caon I., Parnigoni A., Viola M. et al. Cell energy metabolism and hyaluronan synthesis // *J. Histochem. Cytochem.* 2021. Vol. 69, № 1. P. 35–47. <https://doi.org/10.1369/0022155420929772>.
11. Capra J., Härkönen K., Kyykallio H. et al. Microscopic characterization reveals the diversity of EVs secreted by GFP-HAS3 expressing MCF7 cells // *Europ. J. Cell Biol.* 2022. Vol. 101. P. 151235. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2022.151235>.
12. Carpenter R., Lo H. STAT3 target genes relevant to human cancers // *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6, № 2. P. 897–925.
13. Carvalho A., Soares da Costa D., Pashkuleva I. Co-localization and crosstalk between CD44 and RHAMM depend on hyaluronan presentation // *Acta Biomater.* 2021. Vol. 119. P. 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.024>.
14. Carvalho A.M., Valcarcel J., Soares da Costa D. et al. Hyaluronan brush-like copolymers promote CD44 declustering in breast cancer cells // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022. Vol. 14, № 37. P. 1779–1789. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c11864>.
15. Choi B., Ryou I., Sim K. et al. High levels of hyaluronic acid synthase-2 mediate nrf2-driven chemoresistance in breast cancer cells // *Biomol. Ther (Seoul)*. 2022. Vol. 30, № 4. P. 368–379. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.074>.
16. Colleselli K., Ebeyer-Masotta M., Neuditschko B. et al. beyond pattern recognition: tlr2 promotes chemotaxis, cell adhesion, and migration in THP-1 cells // *Cells*. 2023. Vol. 12, № 10. P. 1425. <https://doi.org/10.3390/cells12101425>.
17. Connolly M.G., Potter O., Sexton A. et al. Effects of Toll-like receptor 4 inhibition on spatial memory and cell proliferation in male and female adult and aged mice // *Brain. Behav. Immunol.* 2021. Vol. 97. P. 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.06.008>.
18. Cowman M., Shortt C., Arora S. et al. Role of hyaluronan in inflammatory effects on human articular chondrocytes // *Inflammation*. 2019. Vol. 42, № 5. P. 1808–1820. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01043-9>.
19. Du T., Wu Z., Wu Y. et al. CD44 is associated with poor prognosis of ccRCC and facilitates ccRCC cell migration and invasion through HAS1/MMP9 // *Biomedicine*. 2023. Vol. 11, № 7. P. 2077. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11072077>.

20. Habanjar O., Bingula R., Decombat C. et al. Crosstalk of inflammatory cytokines within the breast tumor microenvironment // *Int. J. molec. Sci.* 2023. Vol. 16, № 24. P. 4002. <https://doi.org/10.3390/ijms24044002>.
21. Harris E., Cabral F. Ligand binding and signaling of hare/stabilin-2 // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, № 7. P. E273.
22. Heldin P., Basu K., Kozlova I. et al. HAS2 and CD44 in breast tumorigenesis // *Adv. Cancer Res.* 2014. Vol. 123. P. 211–219.
23. Heldin P., Lin C., Koliopoulos C. et al. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production // *Matrix. Biol.* 2019. Vol. 8-79. P. 100–117.
24. Hinneh J., Gillis J., Moore N. et al. The role of RHAMM in cancer: Exposing novel therapeutic vulnerabilities // *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 982231.
25. Hoarau A., Polette M., Coraux C. Lung hyaluronasome: involvement of low molecular weight ha (Lmw-Ha) in innate immunity // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, № 5. P. 658.
26. Huang G., Huang H. Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery // *Drug Delivery*. 2018. Vol. 25, № 1. P. 766–772. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1450910>.
27. Huang H., Ding X., Xing D. et al. hyaluronic acid oligosaccharide derivatives alleviate lipopolysaccharide-induced inflammation in atdc5 cells by multiple mechanisms // *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 17. P. 5619.
28. Jackson D. Hyaluronan in the lymphatics: The key role of the hyaluronan receptor LYVE-1 in leucocyte trafficking // *Matrix Biol.* 2019. Vol. 78–79. P. 219–235.
29. Jia X., Shi M., Wang Q., Hui J. Anti-inflammatory effects of the 35kda hyaluronic acid fragment (B-HA/HA35) // *J. Inflamm. Res.* 2023. Vol. 16. P. 209–224.
30. Kawana H., Karaki H., Higashi M. et al. CD44 suppresses TLR-mediated inflammation // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180, № 6. P. 4235–4245.
31. Krolkoski M., Monslow J., Puré E. The CD44-HA axis and inflammation in atherosclerosis: A temporal perspective // *Matrix Biol.* 2019. Vol. 78–79. P. 201–218.
32. Lazrak A., Song W., Yu Z. et al. Low molecular weight hyaluronan inhibits lung epithelial ion channels by activating the calcium-sensing receptor // *Matrix Biol.* 2023. Vol. 116. P. 67–84.
33. Leibing T., Riedel A., Xi Y. et al. Deficiency for scavenger receptors Stabilin-1 and Stabilin-2 leads to age-dependent renal and hepatic depositions of fasciclin domain proteins TGFBI and Periostin in mice // *Aging Cell.* 2023. Vol. 22, № 9. P. e13914.
34. Leng Y., Abdulah A., Wendt M., Calve S. Hyaluronic acid, CD44 and RHAMM regulate myoblast behavior during embryogenesis // *Matrix Biol.* 2019. Vol. 78/79. P. 236–254.
35. Mirzayans R., Andrais B., Scott A. et al. New insights into p53 signaling and cancer cell response to DNA damage: implications for cancer therapy // *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. Vol. 2012. P. 170325.
36. Misra S., Hascall V., Markwald R. et al. Interactions between hyaluronan and its receptors (CD44, RHAMM) regulate the activities of inflammation and cancer // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 201.
37. Murphy E.J., Fehrenbach G.W., Abidin I.Z. et al. Polysaccharides-naturally occurring immune modulators // *Polymers (Basel)*. 2023. Vol. 15, № 10. P. 2373. <https://doi.org/10.3390/polym15102373>.
38. Nikitovic D., Kouvidi K., Karamanos N. K., Tzanakakis G.N. The roles of Hyaluronan/RHAMM/CD44 and their respective interactions along the Insidious pathways of fibrosarcoma progression // *BioMed Res. Int.* 2013. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/929531>.
39. Parnigoni A., Moretto P., Viola M. et al. effects of hyaluronan on breast cancer aggressiveness // *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15, № 15. P. 3813.
40. Piwocka O., Musielak M., Piotrowski I. et al. Primary cancer-associated fibroblasts exhibit high heterogeneity among breast cancer subtypes // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2023. Vol. 28, № 2. P. 159–171.
41. Primorac D., Molnar V., Rod E. et al. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, № 8. P. 854. <https://doi.org/10.3390/genes11080854>.
42. Qadri M., Almadani S., Jay G. et al. Role of CD44 in regulating TLR2 activation of human macrophages and downstream expression of proinflammatory cytokines // *J. Immunol.* 2018. Vol. 200, № 2. P. 758–767.
43. Rivers D.A., Stern R. Hyaluronan and the process of aging in skin // In: *Textbook of Aging Skin* / M. Farage, K. Miller, H. Maibach, eds. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2017.
44. Roshan M., Tambo A., Pace N. The Role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the Pathogenesis of Atherosclerosis // *Int. J. Inflamm.* 2016. P. 1532832.
45. Sapudom J., El Gindi M., Arnoux M. et al. Fibroblast differentiation and matrix remodeling impaired under simulated microgravity in 3D cell culture model // *Int. J. molec. Sci.* 2021. Vol. 22, № 21. P. 11911. <https://doi.org/10.3390/ijms222111911>.
46. Sapudom J., Müller C., Nguyen K. et al. Matrix remodeling and hyaluronan production by myofibroblasts and cancer-associated fibroblasts in 3D collagen matrices // *Gels*. 2020. Vol. 6. P. 33.
47. Shrestha S., Cho W., Stump B. et al. FK506 induces lung lymphatic endothelial cell senescence and downregulates LYVE-1 expression, with associated decreased hyaluronan uptake // *Molec. Med.* 2020. Vol. 26, № 1. P. 75.
48. Sugahara K., Hirata T., Hayasaka H. et al. Tumor cells enhance their own CD44 cleavage and motility by generating hyaluronan fragments // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281, № 9. P. 5861–5868.
49. Tammi M., Oikari S., Pasonen-Seppänen S. et al. Activated hyaluronan metabolism in the tumor matrix — causes and consequences // *Matrix Biol.* 2019. Vol. 78/79. P. 147–164.
50. Tanimura S., Takeda K. ERK signalling as a regulator of cell motility // *J. Biochem.* 2017. Vol. 162, № 3. P. 145–154.
51. Tredicine M., Camponeschi C., Pirolli D. et al. A TLR/CD44 axis regulates T cell trafficking in experimental and human multiple sclerosis // *iScience*. 2022. Vol. 25, № 2. P. 103763.
52. Wang J., Jordan A., Zhu H. et al. Targeting hyaluronic acid synthase-3 (HAS3) for the treatment of advanced renal cell carcinoma // *Cancer Cell Int.* 2022. Vol. 22, № 1. P. 421.
53. Weigel P. Systemic glycosaminoglycan clearance by HARE/Stabilin-2 activates intracellular signaling // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 11. P. 2366.
54. Weng X., Maxwell-Warburton S., Hasib A. et al. The membrane receptor CD44: novel insights into metabolism // *Trends Endocr. Metab.* 2022. Vol. 33, № 5. P. 318–332.
55. Xu Y., Wang A., Xiao J. CD44 mediates hyaluronan to promote the differentiation of human amniotic mesenchymal stem cells into chondrocytes // *Biotechnol. Lett.* 2023. Vol. 45, № 3. P. 411–422.
56. You M., Xie Z., Zhang N. et al. Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets // *Signal. Transduct. Target Ther.* 2023. Vol. 8, № 1. P. 196.
57. Zhang Q., Chen L., Huang L. et al. CD44 promotes angiogenesis in myocardial infarction through regulating plasma exosome uptake and further enhancing FGFR2 signaling transduction // *Molec. Med.* 2022. Vol. 3, № 28. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00575-5>.

Поступила в редакцию 08.04.2024

После доработки 25.04.2024

Принята к публикации 02.05.2024

V.N. Khabarov¹, A.O. Drobintseva^{2,3}, T.V. Kvetnaya⁴, E.S. Mironova^{3,4}, T.S. Zubareva^{3,4}

HYALURONAN RECEPTORS: ROLE IN AGING AND AGE-ASSOCIATED PROCESSES

¹ Scientific Research Center of Hyaluronic Acid, 38/16 Komsomolsky pr., Moscow 119146;

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100, e-mail: anna.drobintseva@gmail.com; ³ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg 191063; ⁴ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110

The review describes the involvement of various hyaluronic acid receptors, including CD44, RHAMM, HARE, TLR, LYVE-1, in maintaining normal homeostasis and aging, as well as in the development of age-associated inflammatory processes (inflammaging) and malignant tumors. The association of CD44 receptor activation with immune cells and the development of coronary heart disease has been shown. In addition, a link between the CD44 receptor and osteoarthritis has been shown, via TLR2 and TLR4. The oncogenic potential of RHAMM in relation to breast, prostate, leukemia, pancreas, lung and glioblastoma cancers has been described, with the strongest expression observed in metastatic tumors. In vivo and in vitro experiments, it was found that fragments of hyaluronic acid with a length of 4 to 25 disaccharides can contribute to the proliferation of lymphatic endothelial cells and lymphangiogenesis. Thus, hyaluronic acid receptors play an important role in the aging process through the regulation of inflammaging and in the development of malignant neoplasms.

Key words: *hyaluronan, hyaluronic acid receptors, tumor tissue, osteoarthritis*