

Dostępność kwasów hialuronowych i ich wskazania

Availability of Hyaluronic Acids and Their Indications

Wiesław Tomaszewski

Wyższa Szkoła Fizjoterapii z siedzibą we Wrocławiu, Polska
College of Physiotherapy, Wrocław, Poland

Kwas hialuronowy (powszechnie określane w literaturze naukowej skrótem HA lub jako hialuronian), to glikozaminoglikan występujący praktycznie we wszystkich organizmach żywych. Cząsteczki kwasu hialuronowego można wykryć zarówno w tkankach i płynach ustrojowych organizmu kręgowców, jak również w ścianach komórkowych wielu szczepów bakterii. HA został wyizolowany w 1934 roku przez K. Meyera i wsp. z ciała szklistego oka wołu. I chociaż ten fakt można zaliczyć do najważniejszych odkryć współczesnej medycyny, może zaskakiwać fakt, że od odkrycia kwasu hialuronowego minęło aż 40 lat do momentu jego pierwszego zastosowania w leczeniu w 1974 roku.

HA, z uwagi na swoją budowę chemiczną, jak również właściwości biologiczne, znajduje obecnie wiele zastosowań w medycynie. Najstarsze doniesienia o skuteczności terapeutycznej tego związku dotyczą okulistyki. Z uwagi na wyjątkową zdolność wiązania wody, stosowany jest jako składnik wielu preparatów związanych z terapią chorób oczu (krople do oka w tzw. zespole suchego oka, leki ochronne w trakcie wszczepiania soczewek wewnątrzgałkowych, laserowa chirurgia oka itp.). Ta cecha, ale też inne właściwości HA spowodowały, że znalazł powszechne zastosowanie w chirurgii plastycznej, dermatologii i medycynie estetycznej (m.in. likwidacja blizn, zmarszczek i inne korekcje kosmetyczne, leczenie ran).

Spośród ponad 200 preparatów medycznych zawierających w swoim składzie kwas hialuronowy, dostępnych na polskim rynku i wyszukanych przez autorów niniejszego opracowania, około 100 dedykowanych jest profilaktyce i leczeniu chorób i obrażeń narządu ruchu, z czego ponad 30, to leki i preparaty medyczne w postaci iniekcji dostawowych, mające zastosowanie w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS).

Preparaty HA w postaci iniekcji dostawowych stosowane są w medycynie od 1986 roku, a w Polsce

ich szerokie wykorzystywanie rozpoczęło się praktycznie na początku lat 90-tych ubiegłego wieku. Od tego czasu opisano w literaturze polskiej i światowej wiele przypadków skutecznego zastosowania iniekcji dostawowych (tzw. wiskosuplementacji), przede wszystkim w stawach kolanowym, biodrowym i ramiennym, ale także w stawach skokowym, skroniowo-żuchwowym, międzypaliczkowych i in.

Przekonywające są także doniesienia o skuteczności terapeutycznej iniekcji w ostrym lub przewlekłym zapaleniu ścięgien i epikondylopatii [1,2].

Z pełnym przekonaniem można obecnie stwierdzić, że choroba zwyrodnieniowa każdego stawu maziówkowego może być wskazaniem do zastosowania kwasu hialuronowego – jako jeden z podstawowych elementów terapii kompleksowej lub często jako wybiórcze leczenie, szczególnie w początkowym okresie ChZS. Generalnie należy przyjąć zasadę, że wyniki wiskosuplementacji zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, a wczesne jej wprowadzenie do terapii skutkuje zazwyczaj większą efektywnością działania.

Pod względem struktury chemicznej hialuronian (HA), występujący *in vivo*, jest polianionem kwasu hialuronowego, nierozgałęzionym, ujemnie naładowanym glikozaminoglikanem (GAG), utworzonym z powtarzających się disacharydowych jednostek zawierających kwas D-glukoronowy i N-acetylo-D-glukozaminę. Cząsteczki HA, utworzone z setek cukrowych jednostek, tworzą tylko jeden rodzaj glikozaminoglikanu (jego disacharydowe podjednostki, w odróżnieniu od pozostałych typów GAG, nie ulegają jakimkolwiek modyfikacjom zachodzącym w procesach metabolicznych, np. epimeryzacji lub siarczanowaniu) [3,4]. Pomimo stosunkowo prostej budowy chemicznej HA, posiada on wielokierunkowe, złożone właściwości i funkcje biologiczne lub fizykochemiczne w organizmie, które uzależnione są

od wielkości cząsteczki determinowanej długością polimeru, możliwości interakcji ze swoistymi białkami (tzw. hialadherynami) oraz stężenia i miejsca występowania [5]. Kwas hialuronowy występuje we wszystkich tkankach i płynach ustrojowych organizmu człowieka. Umiejscowiony jest w macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM), stanowiąc jej główny komponent węglowodanowy [6,7], na powierzchni komórek i wewnątrzkomórkowo [8,9].

W każdej komórce i tkance może znajdować się różne stężenie HA, a jego ilość maleje wraz z wiekiem. Jego masa cząsteczkowa oscyluje w granicach od 102 do 104 kDa. Przeciętnie w organizmie człowieka o wadze 70 kg występuje (wg różnych autorów) około 10-15g tego biopolimeru, który, łącząc się z komórkami za pomocą receptorów, pośredniczy w wielu ważnych procesach metabolicznych.

Najwięcej HA znajduje się w ludzkiej skórze (ok. 200-500 $\mu\text{g}/\text{ml}$), gdzie główna jego rola wynika z możliwości znacznego wiązania wody (1 gram kwasu hialuronowego posiada zdolność wiązania do 6 litrów wody), co wpływa na objętość skóry, pozwala wypełniać ubytki i zwiększa odporność mechaniczną. Doniosłą i udokumentowaną już naukowo rolę spełnia w takich tkankach i organach, jak ciało szkliste oka, nerki, struny głosowe, pępowina, a przede wszystkim chrząstka stawowa i płyn maziowy, co stanowi przedmiot niniejszego opracowania.

Jak już wspomniano, wiązanie kwasu hialuronowego *in vivo* zależy od obecności białek wiążących hialuronian. Ich lokalizacja, długość łańcucha i gęstość rozmieszczenia w poszczególnych tkankach, a także swoista specyficzność i ekspresja determinują zakres i różną intensywność oddziaływania w określonych obszarach ustroju. Ta unikatowa właściwość kwasu hialuronowego uzewnętrznia się także w narządach ruchu, czyli układzie mięśniowo-szkieletowym. Zmiana wielkości cząsteczki i związana z tym specyficzna struktura przestrzenna skutkuje odmiennymi właściwościami metabolicznymi i immunologicznymi [10, 11]. W ten sposób można w procesie leczenia, operując masą cząsteczkową HA, wykorzystywać dwie, przeciwstawne działające właściwości terapeutyczne preparatów zawierających kwas hialuronowy.

Postaci wielocząsteczkowe są obojętne dla organizmu, sprzyjają zachowaniu homeostazy, działają supresyjnie na procesy proliferacji w stawie, hamują mechanizmy odpowiedzi immunologicznej oddziałując przeciwpalnie. Natomiast frakcje niskocząsteczkowe, które powstają w wyniku rozkładu HA na przykład podczas aktywacji procesu zapalnego, wywierają wpływ odmienny. Pobudzają kolejne etapy odpowiedzi immunologicznej, wpływają dodatnio na ekspresję genów odpowiedzialnych za czynniki prozapalne (cytokiny,

IL-8, TNF-alfa) i enzymów wpływających destrukcyjnie na macierz pozakomórkową [4]. Oczywiście ten proces metaboliczny prowadzi w kolejnych etapach do „wygaszania” czynników prozapalnych, a w konsekwencji do zagojenia rany i powstania blizny [1,12].

W krótkim podsumowaniu tego fragmentu należy stwierdzić, że wysoka masa cząsteczkowa powoduje wzmocnienie działania lubrykującego i pozytywny efekt mechaniczny. Niższa masa cząsteczkowa ułatwia wnikanie w błonę maziową, ale jej właściwości mechaniczne są zdecydowanie mniejsze. Zwiększenie masy cząsteczkowej wprowadzie poprawia mechaniczne właściwości HA, ale zdecydowanie pogarsza ich biologiczną interaktywność. Z drugiej strony kwasy usieciowane poprawiają wytrzymałość, charakterystykę wiskoelastyczności, ale niekorzystnie wpływają na endogennie tworzony płyn stawowy.

W związku z powyższym, idealnym preparatem byłby taki kwas hialuronowy, w którym istnieją duże cząsteczki, zapewniające dobry efekt mechaniczny, z jednoczesnym zachowaniem oczekiwanych właściwości biologicznych.

Stworzenie HA o takich parametrach, pomimo intensywnych badań prowadzonych na całym świecie, pozostaje jednak kwestią przyszłości. Prowadzone są także badania kliniczne, mające na celu porównanie skuteczności terapeutycznej powszechnie stosowanych preparatów do wiskosuplementacji. Van den Bekerom M. P. J. i wsp. przeprowadzili badania na 120 pacjentach (126 stawów) z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, zakwalifikowanych do aloplastyki biodra. Do wiskosuplementacji wykorzystano 3 powszechnie stosowane preparaty kwasu hialuronowego: Adant – syntetyczny HA o masie cząsteczkowej 0,6-1,2 mln Da, Synocrom – hialuronian sodu o masie cząsteczkowej 1,6 mln Da i Synvisc-hylan GF o masie cząsteczkowej 6 mln Da. Zastosowano jednoznaczne kryteria kwalifikacji: wiek 30-70 lat, ocena radiologiczna stawu, poziom bólu większy niż 30 (w 100-punktowej wizualnej skali analogowej VAS), przewlekły ból stawu trwający dłużej niż jeden miesiąc pomimo stosowania leków przeciwbólowych lub NLPZ, ograniczone w dużym stopniu samodzielne chodzenie. Zabiegi wiskosuplementacji stosowano zgodnie z zaleceniem producentów poszczególnych preparatów. W trakcie kuracji oceniano zmiany w dolegliwościach bólowych (skala VAS), poprawę możliwości samodzielnego poruszania się (wykorzystano Harris Hip Score – HHS), jak również przeanalizowano okres od rozpoczęcia terapii do wykonania zabiegu aloplastyki lub odstąpienia od operacji. Pomimo różnic w budowie 3 testowanych HA (znacząco odmienna masa cząsteczkowa), nie wykazano statystycznie istotnej

różnicy ich skuteczności terapeutycznej, natomiast wszystkie 3 preparaty wykazały porównywalny efekt leczniczy w odniesieniu do czasu odroczenia aloplastyki lub odstąpienia od jej wykonania (w przypadku 51% pacjentów po 3 latach zmieniono kwalifikację i odstąpiono od operacji). Potwierdzono w ten sposób, że wiskosuplementacja może być skuteczna w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawie funkcji ruchowych nawet w odniesieniu do pacjentów z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego, zakwalifikowanych pierwotnie do zabiegu operacyjnego [13].

W dostępnej literaturze nie ma obecnie jednoznacznej i w pełni wiarygodnej opinii odnośnie do najskuteczniejszego postępowania przy stosowaniu wiskosuplementacji, obejmującej wybór preparatu, liczbę wstrzyknięć, dawkę stosowaną w jednej iniekcji, a także, w odniesieniu do opisanego powyżej badania, sposobu kontrolowanego pozycjonowania igły w stawie biodrowym.

Obecnie, w praktyce klinicznej wskazane jest korzystanie z preparatów przygotowanych przez wybranych producentów, którzy oferują różne postaci i formy HA, o różnej procentowej zawartości substancji czynnej (1 do 2,5%) i różnej masie cząsteczkowej, umożliwiając pożądaną liczbę (1 do 5) iniekcji dostawowych, uzależnionych od rodzaju i natężenia konkretnej jednostki chorobowej. Określając maksymalną dawkę możliwą do zastosowania w ramach jednej kuracji w odniesieniu do wielkości (objętości) danego stawu, niektórzy producenci w sposób wyraźny oznaczają preparaty z oferowanej serii HA do wiskosuplementacji małych i średnich lub dużych stawów [13,14].

Wykazane wielokierunkowe i wszechstronne właściwości kwasu hialuronowego miały (i mają nadal) wpływ na intensywne poszukiwanie metod jego produkcji na skalę przemysłową. Początkowo w produkcji preparatów do wiskosuplementacji izolowano HA z grzebieni kogucich. Od wielu lat głównym źródłem tej substancji są szczepy bakterii *Streptococcus equi* użytkowane metodami inżynierii biotechnologicznej [16].

W okresie ostatniego dwudziestolecia wyprodukowano wiele preparatów do wiskosuplementacji, które, systematycznie udoskonalane, potwierdziły swoją skuteczność terapeutyczną w leczeniu chorób narządu ruchu – ze szczególnym ukierunkowaniem na leczenie zmian degeneracyjnych chrząstki stawowej, prowadzących do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów. Należy w tym miejscu podkreślić, że ChZS oceniana jest obecnie, jako jedna z najpowszechniejszych chorób cywilizacyjnych, czego potwierdzeniem jest ustanowienie przez WHO (Światową Organizację Zdrowia) „Dekady Kości i Stawów 2000-2010” i, z uwagi na wagę problemu w wymiarze światowym, przedłu-

żenie „Dekady...” na okres 2011-2020. W związku z powyższym, stałe dążenie do rozwoju badań naukowych, jak również rozwój i poszukiwanie nowych, coraz nowocześniejszych metod i środków skutecznej profilaktyki i leczenia chorób i obrażeń narządu ruchu jest obecnie jednym z najważniejszych wyznaczników tzw. zdrowia publicznego na całym świecie.

Wiskosuplementacja, czyli dostawowe podanie kwasu hialuronowego w celu stabilizacji struktury chemicznej i poprawy jakości funkcjonalnej płynu stawowego, co w konsekwencji ujawnia jego działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe, odżywiające i osłaniające chrząstkę stawową, jest obecnie powszechnie stosowaną metodą terapeutyczną, której skuteczność, w oparciu o wyniki licznych, opublikowanych badań naukowych, można uznać nie tylko za formę leczenia objawowego, ale także, w dużej mierze, przyczynowego.

W warunkach fizjologicznych, hialuronian (sól kwasu hialuronowego) jest związkiem syntetyzowanym i wydzielanym do płynu stawowego przez komórki błony maziowej. Warunkuje on lepko-sprężyste właściwości płynu stawowego oraz odgrywa istotną rolę w prawidłowej mechanice stawu. W przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów zmniejsza się stężenie hialuronianu. Z tego powodu wydawało się logiczne dla badaczy i od wielu lat jest stosowane w klinice, uzupełnianie ubytku kwasu hialuronowego jego syntetycznym odpowiednikiem wprowadzanym dostawowo w iniekcjach, co stanowi do dzisiaj istotny, często najważniejszy element terapii ChZS. Iniekcje, w zależności od zastosowanego preparatu, wykonuje się w różnych konfiguracjach, zarówno w odniesieniu do liczby podań (od 1 – tzw. one-shot, 2, a nawet 5) stanowiących pełny cykl terapeutyczny, jak również okresu pomiędzy kolejnymi zabiegami. Taki zabieg powoduje wzrost lepkości i elastyczności płynu stawowego, jego uzupełnienie oraz zwiększenie poślizgu chrząstki stawowej, co poprawia warunki biomechaniczne stawu. Zaletą kwasu hialuronowego jest prawie całkowity brak efektów ubocznych, aczkolwiek w badaniu klinicznym Goomer RS. z 2005 roku wykazano, że 8-20% chorych leczonych formami usieciowanymi hialuronianu, odczuwało ból i obrzęk po iniekcji [17].

Często już po pierwszej iniekcji chorzy odczuwają istotną poprawę stanu zdrowia, chociaż preparat nie jest stricte lekiem przeciwbólowym. Jego działanie, to przede wszystkim poprawa jakości płynu stawowego i chrząstki stawowej, a efekt przeciwbólowy występuje zazwyczaj dopiero po kilku tygodniach od podania pierwszej dawki.

Podczas stosowania preparatu praktycznie nie występują objawy uboczne, a prawidłowo wykonana iniekcja dostawowa (często pod kontrolą USG, np.

przy podaniu do stawu biodrowego) nie powoduje żadnych dolegliwości. Iniekcje są dobrze tolerowane przez alergików i osoby przewlekle chore (choroby sercowo-naczyniowe lub układu oddechowego), nie zwykle rzadko wywołują odczyny skórne.

Celem wiskosuplementacji jest odbudowanie prawidłowych właściwości płynu stawowego. Jedną z charakterystycznych cech choroby zwyrodnieniowej, również w jej początkowej fazie, jest utrata fizjologicznych właściwości płynu stawowego, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń funkcji stawu i destrukcji chrząstki.

Dostępne na rynku medycznym kwasy hialuronowe można podzielić na 3 główne grupy:

- Naturalne HA ze średnią masą cząsteczkową (500-730 kDa)
- Naturalne HA z wysoką masą cząsteczkową (powyżej 1 MDa)
- Wysoko usieciowane (cross-linked) HA.

Spośród licznych badań opublikowanych w literaturze przedmiotu, warto zwrócić uwagę na chronologię ich przeprowadzania, co pozwoli zrozumieć zasadność, wiarygodność kolejnych wyników i konieczność kontynuowania prac w celu opracowania metodologii wytwarzania preparatu HA o optymalnej skuteczności terapeutycznej.

Pavan M. i wsp. przeprowadzili badania przesiewowe i wyizolowali chemiczną pochodną alkilową hialuronianu, której skuteczność hamowania podstawowych mediatorów progresji ChZS, tj. metaloproteaz i hialuronidazy, okazała się istotna statystycznie w porównaniu z innymi preparatami stosowanymi w kompleksowym leczeniu ChZS i postrzeganymi także, jako inhibitory MMP i hialuronidazy. Ponadto udowodniono poprawę farmakokinetyki preparatu w obrębie stawu i braku ogólnoustrojowych objawów ubocznych [18]. Badanie Finelli I. i wsp., przeprowadzone i opublikowane w 2009 roku, wykazało, że nieznaczna modyfikacja struktury łańcucha węglowodanowego kwasu hialuronowego pozwoliła na wyprodukowanie jego pochodnej, która, zastosowana w wiskosuplementacji, wykazuje oczekiwane działania terapeutyczne we wnętrzu stawu w stężeniu 10-krotnie niższym niż fizjologiczna forma hialuronianu [19]. W kolejnym badaniu Pavan M. i wsp. przeprowadzonym i opublikowanym w 2013 roku wykazano, że długość łańcucha alkilowego pochodnej kwasu hialuronowego zwiększa stopień lepkości i sprężystości podawanego dostawowo preparatu, wydłużając czas jego depolimeryzacji [20].

Towarzyszącym kierunkiem badań była ocena skuteczności terapeutycznej leku przy wiskosuplementacji wykonywanej na zwierzętach.

Gomis i wsp. wykonali badanie na stawie kolano-

wym świnki morskiej, w którym wytworzono sztucznie osteoartrozę. Porównywano nocycyptyczną aktywność błony maziowej chorego stawu z osteoartrozą ze stawem zdrowym. Wyraźna początkowo różnica pomiędzy liczbą impulsów z nocycyptorów z obu stawów, ulegała wyrównaniu na skutek kilkukrotnej wiskosuplementacji HA do wnętrza uszkodzonego stawu [21].

Podobne efekty w 2015 r. uzyskał Pawlak M. i wsp., który badał właściwości analgetyczne pochodnych kwasu hialuronowego poprzez rejestrację elektrofizjologicznej aktywności wolnoprzewodzących włókien nerwowych zaopatrujących zmieniony zapalnie staw kolanowy szczura. Substancje mechanoprotektywne podawane dostawowo obniżały znacznie aktywność włókien nerwowych o charakterze nocycyptycznym. Efekty analgetyczne uzyskane przy wykorzystaniu pochodnych kwasu hialuronowego nie odbiegały od tych, jakie uzyskano w tym samym modelu przy zastosowaniu środków z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych [22].

Spośród najciekawszych dostępnych badań warto wymienić wykonane w 2012 roku przez Schiavinato A. i wsp., w którym wykazano większą skuteczność terapeutyczną zmodyfikowanego chemicznie kwasu hialuronowego w porównaniu z preparatami poprzedniej generacji. Wykorzystano testy laboratoryjne (Migrating Contact Area i Static Contact Area), które zastosowano w badaniu *in vitro* na chrząstce stawowej pozyskanej od bydła, poddając ją działaniu płynu stawowego pobranego ze stawu zdrowego, płynu ze stawu z osteoartrozą, kwasu hialuronowego nowej generacji i placebo. Oceniono współczynnik migracji poszczególnych substancji do chrząstki (przy różnym ciśnieniu). Wykazano 2,8 razy mniejszy współczynnik tarcia zmodyfikowanego kwasu hialuronowego w porównaniu do wsp. tarcia zdrowego płynu stawowego i aż 5-krotnie mniejszy w porównaniu z płynem uzyskanym z chorego stawu [23].

W pracy Smith M. M. i wsp. opublikowanej w 2013 roku, dokonano oceny i porównania wpływu hialuronianów nowej i starej generacji zarówno na czynniki mogące odgrywać rolę pozytywną w leczeniu i stabilizacji ChZS (chondrocyty i fibroblasty błony maziowej), jak również czynniki destrukcyjne w rozwoju i przebiegu choroby (hamowanie ekspresji enzymów katabolicznych i cytokin prozapalnych). Testowano preparaty kwasu hialuronowego na różnym stopniu i rodzaju modyfikacji, a najnowsze preparaty są aktualnie w fazie badań klinicznych, aczkolwiek przewaga preparatów nowej generacji nad poprzednimi postaciami hialuronianów jest już wyraźna na tym etapie badań [24].

Ten sam zespół badawczy Smith M. M. i wsp. opublikował już w 2013 roku wyniki badań klinicz-

nych – wspartych rezultatami uzyskanymi w poprzednich badaniach wykonanych na zwierzętach. Potwierdzono wysoką skuteczność wiskosuplementacji preparatami najnowszej generacji w porównaniu z hialuronianami poprzedniej generacji – głównie na podstawie zdefiniowania i oceny możliwych mechanizmów molekularnych zachodzących we wnętrzu stawu po podaniu leku. Porównania dokonano na podstawie chemicznych badań laboratoryjnych wykonanych na chondrocytach i fibroblastach błony maziowej wyodrębnionych ze struktur wewnątrzstawowych pacjentów z ChZS [25].

Ostatnie badania Migliore i wsp. przeprowadzone w 2013 roku (będące rozwinięciem badań tego zespołu wykonanych w roku 2009), obejmujące ocenę skuteczności terapeutycznej wiskosuplementacji hialuronianem nowej generacji do stawu biodrowego

u 1906 pacjentów, wykonanej pod kontrolą znormalizowanej techniki USG (zastosowanie techniki obrazowej potwierdza wiarygodność badań) potwierdziły skuteczność preparatu, jak również bezpieczeństwo jego stosowania [26].

Kwas hialuronowy jest obecnie jednym z najbardziej uniwersalnych i wszechstronnych narzędzi współczesnej medycyny. Nadal prowadzone są intensywne badania w kierunku wykazania kolejnych nowych możliwości jego wykorzystania w profilaktyce i leczeniu chorób i obrażeń narządu ruchu, ponieważ HA należy do nielicznych substancji leczniczych charakteryzujących się nie tylko wysoką skutecznością terapeutyczną, ale również wysokim bezpieczeństwem stosowania dla ludzkiego organizmu.

PIŚMIENICTWO

1. Tomaszewski W. Is the Use of STABHATM for Supplementation of Damaged Extracellular Matrix of Soft Tissues in the Musculoskeletal System an Effective Treatment of Acute Injuries and Tendinopathies? *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; 1: 99-104.
2. Merolla G, Bianchi P, Porcellini G. Ultrasound-guided subacromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective study with rehabilitation therapy. *Musculoskelet Surg* 2013; 97(Suppl 1): 49-56.
3. Scott JE. Secondary and tertiary structures of hyaluronan in aqueous solution. Some biological consequences. <http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA02/HA02E.html> (10.04.2008).
4. Taylor KR, Trowbridge JM, Rudisill JA, Termeer CC, Simon JC, Gallo RL. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *J Biol Chem* 2004; 279: 17079-84.
5. Day AJ, Prestwich GD. Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant. *J Biol Chem* 2002; 277: 4585-8.
6. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J. Eur. Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 308-18.
7. Itano N, Atsumi F, Sawai T, et al. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3609-14.
8. Hascall VC, Majors AK, De La Motte CA, et al. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1673: 3-12.
9. Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis. A balancing act. *J Biol Chem* 2002; 277: 4581-4.
10. Chung JY, Herbert ME. Myth: silver sulfadiazine is the best treatment for minor burns. *West J Med* 2001; 175: 205-6.
11. Chin GA, Diegelmann RF, Schultz GS. Cellular and molecular regulation of wound healing. W: *Wound healing*. Red.: A.F. Falabella, R.S. Kirsner. London: Taylor & Francis Group, Boca Raton; 2005 p. 17-37.
12. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 79-89.
13. van den Bekerom MPJ, et al. Viscosupplementation in the hip: evaluation of hyaluronic acid formulations. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128: 275-80.
14. Rustler T, et al. Viscosupplementation with stabilizes hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Jatros Orthopaedie&Rheumatologie* 2009; 5: 12-3.
15. Tauber M. Subacromial infiltration in periarticular shoulder disorders. Efficacy of hyaluronic acid compared to triamcinolone acetate. A prospective randomised clinical study. *Jatros Orthopaedie&Rheumatologie* 2011; 6.
16. Bodevin-Authelet S, Kusche-Gulberg M, Pummill PE, DeAngelis PL, Lindahl U. Biosynthesis of hyaluronan: direction of chain elongation. *J Biol Chem* 2005; 280: 8813-8.
17. Goomer RS. Native hyaluronan produces less hypersensitivity than cross-linked hyaluronan. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 434: 239-45.
18. Pavan M, Galesso D, Cynthia S, Guarise C. Screening and selection of a hyaluronate alkyl derivative based on the inhibition of metalloproteases and hyaluronidases. Submitted to Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. www.pnas.org.
19. Finelli I. Gel-Like Structure of a Hexadecyl Derivative of Hyaluronic Acid for the Treatment of Osteoarthritis. *Macromol Biosci* 2009; 9: 646-53. DOI: 10.1002/mabi. 2009.
20. Pavan M. Hyaluronan derivatives: Alkyl chain length boosts viscoelastic behavior to depolymerization. *Carbohydrate Polymers* 2013; 97: 321-6.
21. Gomis A, et al. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different alaviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis and Cartilage* 2009; 17: 798-804.
22. Pawlak M, Schmidt RF, et al. Efekty aplikacji pochodnych kwasu hialuronowego na aktywność wolnoprzewodzących włókien nerwowych zaopatrujących staw kolanowy szczura. *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; Suppl 2: 19.

23. Schiavinato A, Robert A. Effective lubrication of articular cartilage by an amphiphilic hyaluronic acid derivative. *Clinical Biomechanics* 2012; 27: 515-9.
24. Smith MM, Russell AK, Schiavinato A, Little CB. A hexadecylamide derivative of hyaluronan (Hymovis) has superior beneficial effects on human osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes than unmodified hyaluronan. *Journal of Inflammation* 2013; 10: 1-16.
25. Smith MM, Russell A, Schiavinato A, Little CB. A hexadecylamide derivative of hyaluronan (Hymovis) has superior beneficial effects on human osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes than unmodified hyaluronan. *Journal of Inflammation* 2013; 10: 26. DOI: 10.1186/1476-9255-10-26.
26. Migliore A, et al. Safety of intra-articular hip injection of hyaluronic acid products by ultrasound guidance: an open study from Antigage register. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1752-9.

Liczba słów/Word count: 3277

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 26

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. nadzw. dr hab. Wiesław Tomaszewski

04-036 Warszawa, Al. Stanów Zjednoczonych 72/176

tel./fax: (22) 834-67-72, 601 22-78-99, e-mail: w.tomaszewski@wp.pl

Otrzymano / Received

16.08.2015 r.

Zaakceptowano / Accepted

12.11.2015 r.

