

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОПРОТЕЗОВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛАМИДНОГО ГИДРОГЕЛЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Обзор

При остеоартрозе изменяются свойства синовиальной жидкости. Одним из направлений в лечении остеоартроза стала вискозупплементация. Идеей было восстановление свойств синовиальной жидкости одним из ее компонентов — гиалуроновой кислотой. Однако до сих пор оценка эффективности гиалуронатов неоднозначна. Перспективное направление — вископротезирование, особенно при наличии противопоказаний к фармакотерапии и/или хирургическому лечению остеоартроза



Загородний Николай Васильевич

д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАН,
руководитель клиники
эндопротезирования
суставов ФГБНУ НМИЦ
ТО им. Н. Н. Приорова,
заведующий кафедрой
травматологии
и ортопедии РУДН,
Москва

Начало клинического применения производных гиалуроновой кислоты относится к 70-м годам прошлого века [1].

Систематические обзоры показали, что клинический эффект после внутрисуставного (в/с) введения гиалуронатов длится 5–13 недель [2, 3, 4]. В организме гиалуронаты расщепляются гиалуронидазами, при этом период их полураспада в суставе колеблется от нескольких дней до 3 недель [5, 6]. Некоторые клинические исследования продемонстрировали, что вискозупплементация гиалуронатами увеличивает риск побочных эффектов [7, 8, 9, 10, 11, 4, 12, 13]. Руководства Американской коллегии ревматологов, NICE и OARSИ не содержат рекомендаций по применению гиалуронатов при остеоартрозе (ОА) [14, 15, 16].

Перспективным направлением становится вископротезирование, особенно при наличии противопоказаний к фармакотерапии и/или хирургическому лечению ОА. Вископротезирование представляет собой замену синовиальной жидкости синтетическим лубрикантом, который по своим физическим характеристикам близок к нормальной синовиальной жидкости. Наш обзор посвящен результатам при-

менения в качестве вископротезов полиакриламидных гидрогелей (ПААГ) при ОА.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПААГ ПРИ ОА У ЖИВОТНЫХ

В настоящее время в ветеринарии применяются 2 вископротеза на основе ПААГ — Arthramid®Vet (Contura International A/S, Дания) и НОЛТРЕКС™ (НЦ БИОФОРМ, Россия). Первый представляет собой 2,5% поперечно сшитый ПААГ, а второй — 4% поперечно сшитый ПААГ. Кроме того, в состав НОЛТРЕКС™ добавлены ионы серебра для предотвращения бактериальной контаминации. Различие между этими продуктами заключается не только в наличии ионов серебра и концентрации ПААГ, но и в структуре и свойствах самого ПААГ, которые сильно зависят от условий синтеза [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Разница в свойствах ПААГ определяет различную реакцию тканей на введение этих гелей [24, 25, 21] и, как следствие, разную эффективность и безопасность эндопротезов.

Пилотное исследование эффективности применения 2,5% ПААГ выполнено Janssen I. и соавт. на 12 лошадях с различной степенью ОА. У всех животных наблюдалась хромота на одну или обе передние конечности в течение не менее 3 месяцев. До включения в ис-

следование всем лошадям было проведено не менее 2 курсов стандартного лечения ОА, оказавшегося безуспешным. Животным вводился 1 мл ПААГ в сустав. Через 6 месяцев после инъекций у 8 из 12 лошадей отмечалось отсутствие хромоты, у 2 — значимое улучшение [26].

В 2014 году были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования по применению 2,5% ПААГ при хирургически индуцированном ОА у коз. Через 3 месяца после операции животные случайным образом распределялись на две группы. В первой группе в пораженный сустав вводился 2,5% ПААГ, а во второй — физиологический раствор. Исследование показало эффективность применения ПААГ при ОА: 75% животных в первой группе были клинически здоровы, тогда как во второй группе у всех животных отмечались умеренные или выраженные проявления ОА. Гистологическое исследование обнаружило признаки ОА у животных обеих групп, однако во второй группе изменения были более выраженные. Выявлено снижение жесткости суставной капсулы после введения ПААГ. Введение ПААГ не оказало влияния на гематологию, биохимию или белки острой фазы. Отмечались умеренная гиперплазия синовиальной оболочки, интегрированной с ПААГ, повышенный ангиогенез и продукция коллагена [27, 28].

L. H. Christensen и соавт. провели контролируемое исследование результатов в/с применения 2,5% ПААГ животным со здоровыми и пораженными ОА суставами. 10 здоровым кроликам вводили в один коленный сустав ПААГ, а в другой — физиологический раствор или гиалуронат с последующим гистологическим исследованием через 10 дней, 3, 6 и 12 месяцев после инъекции. 7 лошадям был введен ПААГ в 13 суставов, пораженных ОА. Пять суставов были здоровыми и

Авторы пришли к выводу, что НОЛТРЕКС™ возмещает лубрикационные свойства синовиальной жидкости и оптимизирует трибомеханическую функцию, благодаря чему улучшается репаративный хондро- и остеогенез в поврежденном суставе

использовались в качестве контроля. Срок наблюдения колебался от 7 дней до 2 лет. У кроликов через 10 дней после инъекции отмечалось утолщение в 5–10 раз синовиальной оболочки сустава благодаря ПААГ, содержащему синовиоциты. Утолщение сохранялось на протяжении 1 года, а синовиоциты постепенно заменялись каркасом из фиброзной ткани. В суставах лошадей отмечалось утолщение синовиальной оболочки и неравномерная интеграция ПААГ в разных местах. Но в целом картина интеграции ПААГ была аналогична таковой в здоровых суставах кроликов с формированием фиброзного каркаса внутри геля [29].

В ходе 2-летнего многоцентрового исследования эффективности 2,5% ПААГ 43 лошадям с ОА одного сустава, подтвержденным клинической оценкой, в/с обезболиванием и рентгенографией, вводили 2 мл ПААГ в пораженный сустав. Эффективность оценивали по ослепленной клинической оценке хромоты. Было отмечено значимое снижение уровня хромоты и суставного выпота, причем эффект от лечения с те-

чением времени увеличивался [30]. Экспериментальное контролируемое исследование влияния НОЛТРЕКС™ на состояние здорового сустава было выполнено в 2004 году на 20 беспородных кроликах. В полость правого коленного сустава вводили 1 мл геля, а левый сустав служил контролем. Животные выводились из опыта парами через 1, 3, 7, 14 суток и через 1, 2, 3, 6 и 14 месяцев после введения геля. Для того чтобы вызвать максимальную реакцию суставных тканей на введение геля, в полость сустава намеренно вводилось максимальное количество геля. Учитывая, что объем скакательного сустава кролика приблизительно в 20 раз меньше коленного сустава человека, вводимый объем геля (1 мл) был значительно больше, чем предполагаемое количество у человека (2,5 мл). Результаты исследования показали: гель образовывал единую субстанцию с синовиальной жидкостью сустава, не ухудшая при этом метаболизма суставных тканей. Внутрисуставное введение геля не приводило к развитию воспалительного процесса в сино-

виальной оболочке (синовита) и дистрофического процесса в хрящевой ткани. Тканевая реакция на введение геля в сустав была минимальной и сводилась в основном к гиперплазии и выселению в суставную полость синовиоцитов типа А (макрофагального генеза), осуществляющих постепенную резорбцию геля [31, 32].

Оценка хондрогенетической и лубрикационной потенциции применения НОЛТРЕКС™ была проведена в МГАВМиБ им. К. И. Скрябина. На первом этапе у 27 крыс линии Вистар хирургическим путем вызывали ОА коленного сустава. Через 7 дней после операции 3 животных вывели из опыта. Было установлено, что смоделированный дефект суставного хряща и субхондральной кости можно квалифицировать как ОА, что подтверждалось тугоподвижностью сустава, увеличением его в объеме и неравномерностью суставной щели при рентгенографии. На втором этапе оставшихся животных разделили на 2 группы — контрольную и опытную. В контрольной группе в сустав вводился физиологический раствор, а в опытной — НОЛТРЕКС™. Оценка результатов проводилась через 2 недели и через 1 месяц после инъекции. В контрольной группе через 2 недели наблюдения было выявлено отсутствие репаративных реакций, а через месяц — прогрессия нарушения зональной дифференцировки суставного хряща, уменьшение количества хондроцитов

и прорыв фронта минерализации хряща. В опытной же группе уже через 2 недели выявили регенеративные преобразования хряща, которые к концу месяца привели к восстановлению структурной организации суставного хряща и его взаимосвязей с субхондральной костью. Авторы пришли к выводу, что НОЛТРЕКС™ возмещает лубрикационные свойства синовиальной жидкости и оптимизирует трибомеханическую функцию, благодаря чему улучшается репаративный хондро- и остеогенез в поврежденном суставе [33, 34, 35].

В США были проведены 2 эксперимента на лошадях. В первом эксперименте здоровых животных разделили на 2 группы — опытную, которой вводили 2,5 мл НОЛТРЕКС™ в путовый сустав, и контрольную, которая подвергалась только артроцентезу. Целью исследования было оценить клинические, гистологические и метаболические эффекты ПААГ на здоровый сустав. Исследование подтвердило, что ПААГ в полости сустава фагоцитируется синовиоцитами. Клеточный ответ заключался в увеличении числа моноцитов и синовиоцитов. Отсутствовали признаки воспаления; хромоты или других симптомов после введения ПААГ не отмечено. Через 7 дней после введения ПААГ констатировали значимое увеличение маркеров синтеза хряща и дегградации коллагена, что указывает на небольшое увеличение метаболизма суставного хряща [36].

Второй эксперимент оценивал эффективность в/с введения 2,5 мл 4% ПААГ у лошадей с ОА различных суставов, подтвержденным клинически и рентгенологически. Дополнительная терапия была исключена. Лечение считалось эффективным при уменьшении хромоты на 1 балл либо снижении комбинированной оценки боли, объема движения и отека на 3 балла. Было выявлено значимое снижение хромоты. Эффективность лечения составила 82% через 45 дней после инъекции и 75% через 90 дней. В ходе исследования выполнено 43 инъекции ПААГ, в том числе 8 лошадям сделаны двукратные введения, и при этом не было отмечено каких-либо побочных эффектов. Ограничениями данного эксперимента являются отсутствие ослепления у контрольной группы и короткий срок наблюдения (90 дней) [37].

Применение НОЛТРЕКС™ у 18 собак различных пород в возрасте от 1 до 12 лет показало улучшение функции конечности на всех сроках и стадиях ОА. Отмечалось снижение или полное купирование болевого синдрома на следующий день после инъекции. Существенное снижение или полное исчезновение хромоты наблюдалось в 94% случаев. Длительность эффекта сохранялась до 12 месяцев [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПААГ ПРИ ОА У ЛЮДЕЙ

К применению у людей в мире разрешен только один эндопротез синовиальной жидкости на основе ПААГ — НОЛТРЕКС™. Однако имеется ряд случаев использования Arthramid®Vet.

На сайте Contura A\S содержится указание, что уже более чем 200 пациентов с ОА различных суставов лечили Arthroamid. Но ни в разделе сайта Clinical Data, ни в научной литературе нет публикаций соответствующих результатов.

К применению у людей в мире разрешен только один эндопротез синовиальной жидкости на основе ПААГ — НОЛТРЕКС™

Таблица содержит сводную информацию по 9 случаям применения Arthramid®Vet при ОА у людей. Из нее видно, что у большинства пациентов проводились повторные курсы инъекций 2 мл Arthramid®Vet с интервалом около 2 месяцев. При введении в коленный сустав во всех случаях отмечается положительная динамика. При введении в тазобедренный сустав результаты скромнее, что связано с низкой эффективностью инъекций в данный сустав из-за особенностей его анатомии. Другой патент содержит информацию о 24 пациентах, которым с

марта 2010-го по январь 2015 года при гонартрозе выполнено 32 в/с инъекции Аквамида (аналог Arthramid®Vet того же производителя, но для применения в косметологии). У пациентов отмечалось статистически значимое улучшение в оценке состояния по субшкалам боли, скованности и функции сустава и в общей оценке по индексу WOMAC за 12 недель. Не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, лишь слабые или умеренные дискомфорт и отек наблюдались у нескольких пациентов в ходе процедуры или же после нее [40].

Первые исследования НОЛТРЕКС™ провели в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. Н. Ф. Владимирского в 2000–2004 годах. Тогда проанализировали результаты лечения 50 пациентов с I–IV стадиями гонартроза и длительностью заболевания менее 10 лет. Больным под местной анестезией трехкратно вводили в полость сустава 2,5 мл НОЛТРЕКС™. Критерии отбора пациентов исключали влияние различных факторов, в том числе предшествующей терапии, на результаты применения

НОЛТРЕКС™. Оценка результатов лечения проводилась через 7 дней, 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после последней инъекции. Отмечено достоверное уменьшение боли как в покое, так и при активных движениях и ходьбе. Максимальный эффект наблюдался через 1 месяц после окончания курса лечения, однако и через 18 месяцев интенсивность болевого синдрома в покое и при движении оставалась достоверно менее выраженной, чем до введения эндопротеза. После курса лечения коленный сустав у абсолютного большинства пациентов приобретал нормальную форму. Достоверно увеличился объем движений в суставе и улучшилось выполнение функциональных проб. Выпот в полости коленного сустава исчезал, рецидивов за время наблюдения отмечено не было. Указанные эффекты сохранялись на протяжении полутора лет. Артроскопия, произведенная у 5 пациентов на 3, 7, 14 и 30 сутки после первого введения НОЛТРЕКС™ в полость сустава, не выявила каких-либо воспалительных изменений. Во всех 5 случаях визуализировался введенный в полость сустава гель. Было показано, что эффективность НОЛТРЕКС™ мало зависела от индивидуальных характеристик пациентов (пол, возраст) и течения заболевания. После инъекции у части пациентов отмечалось чувство жжения в суставе, которое проходило самостоятельно спустя 1–2 суток и никак не сказывалось на непосредственных и отдаленных результатах лечения [31]. Казахский ревматолог Ж. Б. Агибаева на примере 20 человек показала, что в/с введение 2,5 мл НОЛТРЕКС™ у больных ОА обеспечивало значительное улучшение клинических показателей. Так, суставной индекс снижался уже через 24 часа более чем в 1,5 раза, дальнейшая его динамика обеспечивала наилучший уровень среди всех групп обследованных. В каче-

После курса лечения коленный сустав у абсолютного большинства пациентов приобретал нормальную форму. Достоверно увеличился объем движений в суставе и улучшилось выполнение функциональных проб

стве контроля было обследовано 13 больных ОА, которые получали соответствующее комплексное лечение без в/с введения лекарств. Автор пришла к выводу, что НОЛТРЕКС™ у больных ОА обладает хорошим эффектом искусственной суставной смазки, уменьшает боль и «хруст» в суставах и не обладает побочным действием. У больных ОА II стадии достоверный эффект наступает после второй инъекции, при III стадии — после третьей инъекции [41]. Долговременные эффективность и безопасность в/с введения НОЛТРЕКС™ подтверждены в многоцентровом проспективном контролируемом исследовании. В исследовании было включено 527 взрослых пациентов с гонартрозом, из которых 408 прошли его до конца. Длительность исследования составила 104 недели. Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. В ходе исследования были запрещены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и другие неанальгетические обезболивающие. По требованию разрешили только прием ацетаминофена (до 4 г в день) с подсчетом количества таб-

леток. Оценивался уровень боли при ходьбе по плоской поверхности и по лестнице, в ночное время и в положении стоя. На начальном этапе исследования отмечались статистически значимые и клинически существенные улучшения по сравнению с исходными показателями. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, что существенно дольше, чем продолжительность лечебного эффекта гиалуронатов. На конечном этапе показатели снизились, однако, несмотря на это, около 92% пациентов отметили некоторый уровень удовлетворенности лечением, в том числе 80% были удовлетворены или очень довольны. Исследование подтвердило хорошую переносимость и безопасность НОЛТРЕКС™: не было отмечено серьезных нежелательных явлений, а наиболее частым осложнением являлась артралгия (9,3% пациентов) [42]. Эффективность, легкость применения и высокая безопасность НОЛТРЕКС™ отмечена и украинскими авторами: ни у одного из 67 пациентов с гонартрозом не было зафиксировано побочных эффектов (воспаление, аллергические реакции) [43].

Таблица

Сводная информация по применению Arthramid®Vet у людей [39]

| Пациент | Состояние до введения ПААГ | В/с инъекция ПААГ | Результат |
|-----------------------|---|---|---|
| FN, 56 лет, мужчина | Билатеральный гонартроз. Боль при физической нагрузке, повторяющиеся отеки, неоднократно выпот до 40 мл. Редко играет в теннис из-за сильной боли | 29.01.10 и 22.03.10 – по 1 мл в оба сустава, 04.05.10 – 2 мл в левый сустав | 16.04.10. Уменьшение отеков. Пациент катается на велосипеде, плавает, играет в теннис каждые 2 дня, выпот отсутствует в обоих коленных суставах |
| EVN, 64 года | Билатеральный гонартроз | 18.05.10 – по 2 мл в оба сустава, 17.11.10 – 1 мл в левый сустав | Способен играть в гольф 2 раза в неделю, не использует анальгетики. Отменена замена суставов |
| IMJ, 68 лет | Гонартроз правого сустава | 15.04.10 и 03.06.10 – по 2 мл | 14.07.10. Явное улучшение, полное восстановление объема движений. Прекращение использования анальгетиков |
| OHN, 69 лет | Билатеральный гонартроз | 13.04.10 – 2 мл в левый сустав, 14.06.10 – по 2 мл в оба сустава | Уменьшение отека обоих суставов |
| PMH, 72 года, мужчина | Билатеральный гонартроз | 11.02.10 – по 2 мл в каждый сустав | 16.04.10. Значительное улучшение. После тяжелой работы – некоторое ухудшение, но все равно состояние гораздо лучше, чем до инъекции |
| MIT, 81 год, женщина | Направлена на замену правого коленного сустава. Максимальная дистанция ходьбы 600 м. Сильная боль при движении. Выраженные изменения в суставе | 08.03.10 – 2 мл, 07.06.10 – 1 мл в правый сустав | 16.04.10. Значительное улучшение, отказалась от поддерживающего бандажа, легко ходит по лестнице утром |
| TF, 63 года | Нет данных | 26.04.10 и 11.05.10 – по 2 мл | Уменьшение отека |
| ML, 61 год | Коксартроз слева | 04.05.10 – 2 мл | Нет данных |
| SV, 52 года | Двусторонний коксартроз | 24.06.10 и 18.08.10 – по 2 мл в оба сустава | 01.10.10. Справа хороший результат, слева – умеренная боль |

Сравнительное контролируемое исследование было проведено в РУДН. 60 пациентов с гонартрозом были разделены на 2 равные группы. В обеих группах пациентам назначалась одинаковая терапия НПВС — 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. В первой группе пациентам дополнительно пятикратно с интервалом в 1 неделю вводили в/с 2,5 мл НОЛТРЕКС™. В качестве критерия эффективности использовалась оценка уровня боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и индекс WOMAC. Длительность исследования составила 9 месяцев. Исходно выраженность боли в обеих группах была сравнима. В результате лечения отмечалось значительное уменьшение болей по ВАШ. В группе НПВС к концу исследования уровень боли повышался. В группе НОЛТРЕКС™ через 3 месяца после лечения был зафиксирован достоверно более низкий уровень боли. Достоверное снижение индекса WOMAC также было более выражено в группе НОЛТРЕКС™. Авторы отметили хорошую переносимость НОЛТРЕКС™: в ходе исследования в обеих группах всего 5 пациентов почувствовали боль в эпигастрии, связанную с приемом НПВС [44].

Новая схема введения была изучена в ходе открытого многоцентрового клинического исследования на базе МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, МОГВВ и муниципальных больниц Московской области. 236 пациентам со II–IV стадиями гонартроза однократно вводили в полость сустава 5 мл НОЛТРЕКС™. Оценку проводили с использованием опросника Лекена. В результате исследования в большинстве случаев был получен стойкий клинический эффект, выразившийся в быстром (в течение 1–6 недель) улучшении двигательной активности пациентов, снижении или купировании болевого синдрома, существенном улучшении качества

жизни пациентов. Через 24 недели после инъекции эффект не только не ослабевает, но в большинстве случаев закрепляется или становится чуть более выраженным. За счет большой продолжительности защитного действия достигается столь длительная разгрузка сустава и компенсирование его функции мышц, что происходит восстановление изометрических и динамических возможностей нижних конечностей. Ни у одного из 186 пациентов не было отмечено развития осложнений или побочных реакций, а также гиперчувствительности на компоненты полимера [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся отечественные и зарубежные данные опытов на животных и клинических исследований показывают высокую эффективность и безопасность применения ПААГ в качестве эндопротеза синовиальной жидкости при ОА. ПААГ является стабильным биоинертным и биосовместимым соединением, не распадается на мономеры, не вызывает каких-либо токсических или воспалительных реакций и не обладает сенсibiliзирующим или мутагенным действием.

ПААГ — синтетический материал, он не содержит компонентов биологического происхождения и в отличие от гиалуронатов практически не вызывает аллергических реакций. Тканевая реакция выражается гиперплазией и выселением в полость сустава макрофагов и синовиоцитов. Введение ПААГ не приводит к дистрофии суставных поверхностей. Использование эндопротеза на основе ПААГ дает быстрое снижение боли и улучшение функции сустава. Механизм действия связан со смазывающими свойствами эндопротезов. Ряд авторов высказали мнение и о непосредственном действии ПААГ: снижение жесткости суставной капсулы сни-

жает уровень боли [27], длительная разгрузка сустава способствует восстановлению возможностей конечностей [45], увеличение количества фагоцитов и синовиоцитов может стимулировать анаболический цитокиновый ответ [36]. В организме человека отсутствуют специфические ферменты, расщепляющие ПААГ. Благодаря этому срок действия эндопротеза в разы превышает срок действия гиалуронатов.

В то же время обращает на себя внимание разная тканевая реакция на введение различных ПААГ. Введение в сустав Arthramid® Vet приводит к интеграции ПААГ в синовиальную оболочку, что может сказаться в последующем на обменных процессах в хряще. Образуется фиброзный каркас [29], что может привести к формированию фиброзного хряща. Напротив, введение НОЛТРЕКС™ приводит к репарации и восстановлению структурной организации хряща [33, 34, 35].

Таким образом, можно сделать вывод о перспективности и обоснованности применения ПААГ в качестве эндопротеза синовиальной жидкости при ОА.

Литература

1. Balazs E.A. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: From initial discovery to current status and results // Surgical technology international. 2004. 12:278-289.
2. Bellamy N. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // Cochrane database of systematic reviews. 2005. Issue 2.
3. Campbell K.A. et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses // Arthroscopy. 2015. 31(10):2036-2045.
4. Miller L.E., Block J.E. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials // Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. 2013. 6:57-63.



NOLTREX®

ВЫБИРАЙ ДВИЖЕНИЕ
ВЫБИРАЙ ЖИЗНЬ

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ВИСКОПРОТЕЗ
СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

>10 000 000 ДАЛЬТОН

Научный центр «БИОФОРМ»
Тел.: +7 495 223 70 95
e-mail: info@bioform.ru



www.noltrex.ru

5. Balazs E.A. Therapeutic use of hyaluronan // *Structural Chemistry*. 2009. 20(2):341-349.
6. Morales T.I., Hascall V.C. Correlated metabolism of proteoglycans and hyaluronic acid in bovine cartilage organ cultures // *Journal of Biological Chemistry*. 1988. 263(8):3632-3638.
7. Altman R.D. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee // *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000. 30(2):11-18.
8. Brzusek D., Petron D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans // *Current Medical Research and Opinion*. 2008. 24(12):3307-3322.
9. Hamburger M.I. et al. Intra-articular hyaluronans: a review of product-specific safety profiles // *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2003. 32(5):296-309.
10. Monticone M. et al. Hyaluronic acid intra-articular injection and exercise therapy: effects on pain and disability in subjects affected by lower limb joints osteoarthritis. The Italian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (SIMFER) systematic // *Eur. J. Phys Rehabil Med*. 2015. 52(3):389-399.
11. Rutjes A.W. et al. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis // *Annals of internal medicine*. 2012. 157(3):180-191.
12. Reichenbach S. et al. Hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum*. 2007. 57(8):1410-1418.
13. O'Hanlon C.E. et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews // *Syst Rev*. 2016. 5(1):186.
14. Hochberg M.C. et al. April. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis care & research*. 2012. 64(4):465-474.
15. NICE. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline [CG177]. NICE, February 2014. Доступно: <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg177>
16. McAlindon T.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis and cartilage*. 2014. 22(3):363-388.
17. Лопатин В.В. Структура и свойства полиакриламидных гидрогелей медицинского назначения // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук. М., 2005.
18. Lopatin V.V. et al. Spectral analysis of water gels based on polyacrylamide prepared by different ways // *Russian polymer news*. 2003. 8(4):8-14.
19. Lopatin V.V., Askadskii A.A. Influence of the preparation mode on structure and properties of gels based on polyacrylamide // *Russian polymer news*. 2003. 8(3):47-53.
20. Sinani V.A. et al. Serum albumine effect on the structure of polyacrylamide hydrogels // *High Molecular Compounds, A*. 1988. 30(10):2088-2094.
21. Voloshin A.I. et al. Tissue reaction to implantation of injectable polyacrylamide gels containing silver // *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 1998. (4):35-43.
22. Shekhter A.B. et al. Injectable hydrophilic polyacrylamide gel Formacryl and tissue response to its implantation // *The Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 1997. 2:11-21.
23. Лопатин В.В. и др. Структура и свойства полиакриламидных гелей, применяемых в медицине // *Высокомолекулярные соединения, серия А*. 2004. 46(12):2079-2090.
24. Fontan E., Fauve R.M. Inflammation et résistance antibactérienne. III.—Influence d'une réaction inflammatoire induite par l'injection de gels de polyacrylamide sur la résistance des souris à l'infection par *Listeria monocytogenes* // *Annales de l'Institut Pasteur/Immunologie*. 1983. 34(2):255-264.
25. Шехтер А.Б., Розанова И.Б. Тканевая реакция на имплантат // *Биосовместимость*. Под ред. В.И. Севастьянова. М., 1999. 174-211.
26. Janssen I. et al. A new treatment approach of osteoarthritis in the coffin joint in 12 horses // *Pferdeheilkunde*. 2012. Nov 28:650-656.
27. Tnibar A. et al. Evaluation of a polyacrylamide hydrogel in the treatment of induced osteoarthritis in a goat model: a randomized controlled pilot study // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014. 22:S477.
28. Tnibar A. et al. Mechanisms of Action of an Intraarticular 2,5% Polyacrylamide Hydrogel (Arthramid Vet) in a Goat Model of Osteoarthritis: Preliminary Observations // *SM J. Biomed. Eng*. 2017. 3(3):1022.
29. Christensen L.H. et al. The effects of polyacrylamide hydrogel in normal and osteoarthritic animal joints // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016. 24:S449-S450.
30. Tnibar A. et al. An international multicentre prospective study on the efficacy of an intra-articular polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis: a 24 months follow-up // *Acta veterinaria scandinavica*. 2015. 57(1):20.
31. Абу Захра Т.М.-Д. Применение искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава // Автореферат диссертации на соиск. уч. ст. к. м. н. М., 2004.
32. Шехтер А.Б. и др. Тканевая и клеточная реакция синовиальной среды на внутрисуставное введение полимерного вископротеза «Нолтрекс» в условиях эксперимента // *Альманах клинической медицины*. 2013. (28):20-24.
33. Слесаренко Н.А., Оптимизация репаративного хондрогенеза при индуцированном гонартрозе у животных // *Ветеринарная медицина*. 2011. 3-4:8-10.
34. Широкова Е.О., Слесаренко Н.А. Репаративный остео- и хондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных // *Российский ветеринарный журнал*. 2012. 1:6-8.
35. Широкова Е.О. Морфологические и функциональные предпосылки повреждений коленного сустава у представителей семейства собачьих // *Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук*. М., 2015.
36. McClure S.R. et al. Clinical and Histologic Evaluation of Polyacrylamide Gel in Normal Equine Metacarpal/Metatarsal-Phalangeal Joints // *Journal of Equine Veterinary Science*. 2017. 54:70-77.
37. McClure S.R., Wang C.A. Preliminary Field Trial Evaluating the Efficacy of 4% Polyacrylamide Hydrogel in Horses With Osteoarthritis // *Journal of Equine Veterinary Science*. 2017. 54:98-102.
38. Зуев Д.В. Испытания препарата «Нолтрекс» для лечения собак с остеоартрозом // *Ветеринария*. 2017. (6):45-49.
39. Ankorina-Stark I. Polyacrylamide hydrogel for use in the treatment and/or prevention of joint swelling and/or bone oedema in a mammal suffering from arthritis. Патент EP2497468A1, 12.09.2012.
40. Ankorina-Stark I., Christensen L.H. Polyacrylamide hydrogel for use in the prevention and/or treatment of synovitis in a mammal. Патент WO2017167348 (A1), 05.10.2017.
41. Агибаева Ж.Б. Дифференцированная локальная терапия ревматоидного артрита и остеоартрита // Автореферат на соискание ученой степени к. м. н. Семей, 2007.
42. Zar V.V. et al. Effectiveness and safety of injectable endoprosthetics of synovial fluid by cross-linked polymer NOLTREX™ for treatment OA knee // *European Journal of Musculoskeletal Diseases*. 2012. 1(1):23-32.
43. Мохначев О.В. и др. Новые базисные хондропротекторы в лечении остеоартрозов // *Летопись травматологии и ортопедии*. 2008. 1-2:177.
44. Загородний Н.В. и др. Применение нового биополимерного материала «Нолтрекс» в комплексном лечении пациентов с гонартрозом // *Земский врач*. 2012. 17(6):49-52.
45. Зар В.В. и др. Функциональная оценка результатов внутрисуставного введения полиакриламидного геля «Нолтрекс» при лечении пациентов с гонартрозом // *Альманах клинической медицины*. 2012. 27:18-24.

