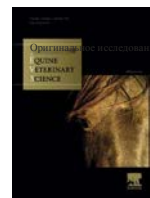


Список содержания доступен по ссылке [ScienceDirect](#)

Журнал Конной Ветеринарной Науки

веб-страница журнала: www.j-evs.com

Краткое сообщение

Предварительное опытное исследование эффективности 4% полиакриламидного гидрогеля у лошадей, страдающих остеоартритом

Скотт Р. Мак-Клур^{a,*}, Чон Ван^{b,c,d}^a Факультет ветеринарных клинических наук, Колледж ветеринарной медицины при Университете штата Айова, Эймс, штат Айова^b Факультет ветеринарной диагностики, Колледж ветеринарной медицины при Университете штата Айова, Эймс, штат Айова^c Факультет животноводческой медицины, Колледж ветеринарной медицины при Университете штата Айова, Эймс, штат Айова^d Факультет статистики, Колледж ветеринарной медицины при Университете штата Айова, Эймс, штат Айова

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История статьи:

Получена 12 октября 2016 года

Получена в пересмотренной форме

8 февраля 2017 года

Принята для публикации 8 Февраля 2017

Ключевые слова:

Лошадь

Полиакриламид, артроз, опытные испытания

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

Проводятся исследования полиакриламидного гидрогеля для внутрисуставного применения для лечения остеоартрита (ОА) у различных особей. При исследовании применения 4% полиакриламидного гидрогеля у людей ранее были получены положительные результаты. Для определения эффективности такой терапии предполагается проведение опытного исследования с использованием 4% полиакриламидного гидрогеля для внутрисуставного применения у лошадей, страдающих от ОА. Целью данного опытного исследования является изучение эффективности внутрисуставных инъекций 4% полиакриламидного гидрогеля у лошадей с естественным ОА. Для проведения исследования лошади были отобраны по результатам оценки их степени хромоты, включая внутрисуставную локализацию поражения и рентгенологическое обследование. Двадцать восемь лошадей, которые подошли по всем отборочным критериям исследования, были включены в оценку первичного результата. Для первичной оценки критерием эффективности являлось уменьшение хромоты как минимум на одну степень и/или совокупное снижение как минимум на три балла показателей боли, диапазона движения, и отека суставов с момента лечения по день 45. Обнаружено значительное ($P < .001$) уменьшение среднего показателя (диапазон) хромоты с 2 (1-4,5) до 1 (0-3), где у 23 из 28 (82%) лошадей было улучшение согласно критериям исследования. Кроме того, на 90-й день 21 из 28 (75%) лошадей удовлетворяли критериям эффективности лечения. В ходе исследования было проведено 43 инъекций полиакриламидного гидрогеля, где восемь лошадей получили инъекции материалом двукратно, и при этом никакие побочных эффектов у них не наблюдалось. Недостатком данного исследования являлось отсутствие какой-либо контрольной группы, а наблюдение животных после лечения проводилось максимум на протяжении 90 дней.

© 2017 Elsevier Inc. Все права защищены.

1. Введение

Полиакриламидный гидрогель представляет собой инертный, вязко-эластичный, недеградируемый и неиммунногенный материал [1]. Материал также является биосовместимым и применяется в области урологии, офтальмологии, и косметологии [2-4]. При применении в организме человека полиакриламидный гидрогель является безопасным и эффективным методом для уменьшения клинических признаков остеоартроза (ОА) [5,6]. Применение полиакриламидного гидрогеля у лошадей остается мало изученным.

* Автор для направления корреспонденции: Скотт р. Мак-Клур, Midwest Equine, Бун, штат Айова, 50036.

Адрес электронной почты: scottmcluredvm@gmail.com (С.Р. Мак- Клур).

0737-0806 / \$ - см титульный лист © 2017 Elsevier Inc. Все права защищены. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jevs.2017.02.019>

Из 12 лошадей с артрозом проксимальных межфаланговых суставов у восьми лошадей наблюдалось улучшение в суставах через 6 месяцев после лечения [7]. В проспективном исследовании полиакриламидного гидрогеля для лечения ОА у 43 лошадей отмечалось достоверное снижение хромоты, 82.5% из 43 лошадей сохраняли работоспособность в течение 2-летнего последующего наблюдения [8]. В обоих этих исследованиях применялся 2.5% полиакриламидный материал, используемый как объемобразующий гель. Другой полиакриламидный гидрогель, применяемый для суставов человека при ОА, состоит из 4% полиакриламида, и этот полимер был специально разработан, чтобы быть минимально реактивным в суставе [5,6,9]. Целью данного исследования являлось изучение воздействия внутрисуставного трехмерного 4-процентного полиакриламидного гидрогеля (Нолтрекс, ООО "НЦ "БИОФОРМ", Москва, Россия) при применении у лошадей с естественным ОА.

2. Материалы и методы

Данное исследование представляет собой проспективное, многоцентровое, неконтролируемое опытное исследование с целью оценить эффективность применения полиакриламидного гидрогеля после его введения в артрозный сустав. Исследовательские центры отбирались исходя из заинтересованности самих ветеринарных врачей в участии в исследовании, с учетом разнообразной географии и количества лошадей.

2.1. Лошади

Для включения в исследование лошади должны были быть возраста 2-х или более лет и весить менее 636 кг (1400 фунтов). В исследование включались лошади с хромотой одной конечности, вызванной поражением ОА в дистальных межфаланговых, проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых/плюснефаланговых, лучезапястных или среднезапястных суставах, который был подтвержден при проведении внутрисуставной анестезии и наличии рентгенологических признаков ОА, таких как сужение суставной щели, наличие остеофитов и субхондрального склероза. Наличие хромоты у лошади должно было быть как минимум на протяжении 4 недель, и обнаруживаться при выполнении теста на сгибание пораженного сустава.

Критерии исключения были следующие: внутрисуставная терапия пораженного сустава в течение 4 недель до включения в исследование или в течение периода самого исследования, системное применение кортикостероидов, НПВП и других обезболивающих препаратов, ударно-волновая терапия, акупунктура, или прием каких-либо гормонопатических или пищевых добавок в течение 4 недель до включения в исследование или в течение периода исследования. Также, в исследование не были включены лошади, которые перенесли операцию в течение 90 дней до начала исследования, страдали хромотой из-за поражения множественных суставов, имели переломы, пятую степень хромоты или были беременны.

Владелец лошади в обязательном порядке соглашался следовать протоколу исследования, и подписывал информированное согласие. Ветеринар должен был соблюдать протокол исследования и предоставлять все данные последующего наблюдения. Исследование было одобрено соответствующими комитетами по использованию и уходу за экспериментальными животными.

Лошади, которые удовлетворяли критериям исследования, были классифицированы по степени хромоты согласно бальной системе Американской Ассоциации Конных Ветеринаров, баллы присписывались с шагом 0,5. Бальная оценка присваивалась по итогам теста на сгибание пораженного

Таблица 1

Системы бальной оценки, применяемые для каждого этапа исследования, - это ответы по категориям, отраженным в таблице. Использовали стандартную шкалу бальной оценки хромоты Американской Ассоциации Конных Ветеринарных врачей, значения с шагом $\pm 0,5$ допускались только для оценки хромоты.

Балл	Хромота	Тест на Сгибание	Боли при манипуляции	Диапазон движения	Отек (его степень)
0	Не различается	Без изменений	Отсутствие реакции на сильное нажатие, надавливание	Нормальный	Нет отеков (<3%)
1	Не имеет стойких проявлений, сложно отследить	Положительный результат	Легкая (избегание)	Незначительное снижение (<25%)	Легкая (3% - 10%)
2	Имеет стойкие проявления при определенных обстоятельствах	Крайне положительный результат	Умеренная (выдергивание конечности)	Moderate reduction (25% -50%)	Умеренная (11% - 20%)
3	Выраженная при беге рысью		Тяжелая (избегание при попытках манипуляции)	Серьезное снижение (>50%)	Тяжелая (>20%)
4	Очевидная при ходьбе				

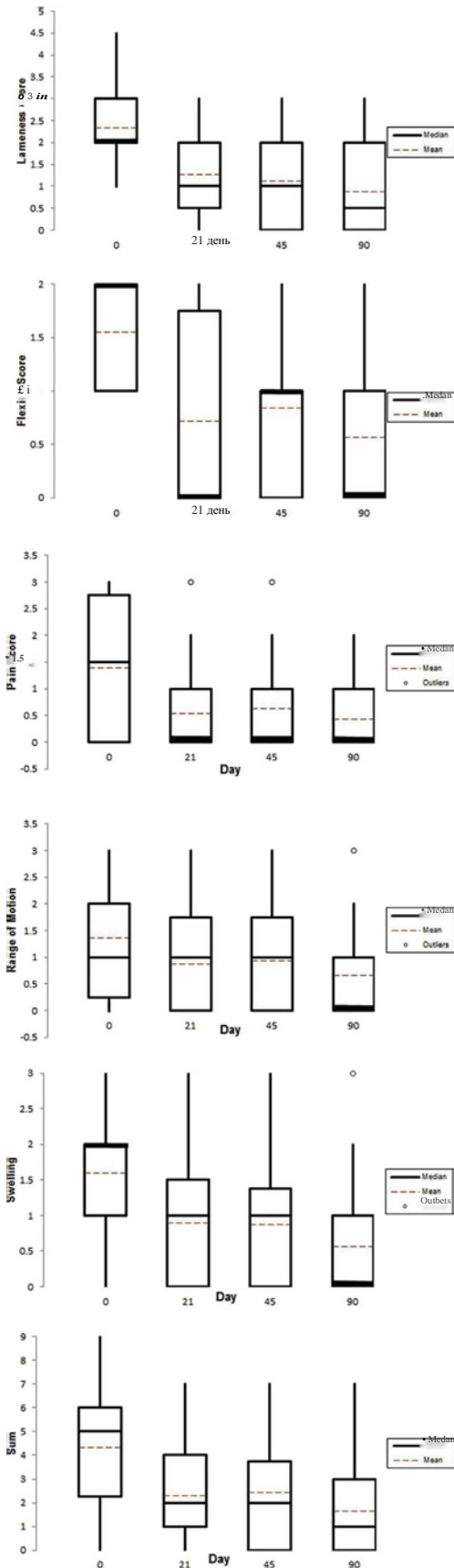
сустава, проверки боли при манипуляции и диапазона движения пораженного сустава и отека пораженной конечности (табл. 1). Бальная оценка проводилась исследователем на момент включения в исследование, затем на 21 (± 3 дня), 45 (± 5 дней) и 90 день (± 5 дней). Владелец лошадей просили связаться с исследователем в случае появления каких-либо подозрительных нежелательных реакций в периоды между ветеринарными осмотрами. При включении в исследование владелец лошади получал программу физических упражнений для лошади на период исследования. Прежде чем вернуться к полноценной работе, спортивных лошадей выпускали на пешую прогулку за поводья в течение первых пяти дней, затем водили прогулочным шагом в срубе с 6 по 10 день, и потом бегали рысью в срубе с 11 по 20 день, и если лошадь была здорова, то она возвращалась к полноценной работе. Скаковых лошадей пускали на пешую прогулку за поводья в течение первых пяти дней, до 20 минут они проводили на беговой дорожке с 6 по 15 день, затем с 16 по 20 день им разрешалось бегать трусцой одну милю в день, а потом они возвращались к полноценной работе. Домашние лошади должны были провести некоторое время в стойле или небольшом загоне в течение первых десяти дней, затем на выгуле в упряжке с 11 по 20 день, после чего они могли вернуться к регулярной работе. Владелец мог вывести лошадь из исследования после осмотра на 45 день. Если животное выведено из эксперимента после 45 дней, то такие пациенты осматривались ветеринаром по возможности и на 90 день, но для общего результата исследования они расценивались как случаи неэффективного лечения на этапе 90 дней. Оценка всех рентгенограмм, полученных до включения в исследование, проводилась одним автором (С.М.) в так называемом слепом формате. Радиографическая оценка ОА для каждого сустава была основана на значениях стандартных радиографических проекций (0 = нет поражения; 1 = легкая; 2 = умеренная; 3 = тяжелая) на этапе включения [8,10].

2.2. Техника введения

В пораженный сустав с соблюдением асептической техники вводили одну дозу 2,5мл 4% трехмерного полиакриламида. Предварительно, материал хранили при комнатной температуре, для введения использовалась игла 19-го калибра(1,1*40). В случае истечения синовиальной жидкости из иглы перед введением, давали ей полностью стечь, и затем вводили материал. Запрещалось вводить вместе с полиакриламидом антимикробные средства или кортикостероиды.

2.3. Критерии эффективности лечения

Главным результатом лечения было клиническое улучшение на 45 день. Улучшение определялось по наличию как ми-



нимум одного из следующих критериев: (1) снижение степени хромоты как минимум на одну степень и/или (2) совокупное снижение как минимум на три балла показателей боли, диапазона движения, и отека суставов. Вторичный критерий эффективности был определен как улучшение на 90 день согласно критериям, описанным выше.

2.4. Статистический анализ

Лошади, которые были выведены из исследования или подверглись какому-либо дополнительному вмешательству между 45 и 90 днями, в рамках статистического анализа были рассмотрены как случаи неэффективного лечения на этапе 90 дней. Для проведения анализа суммировали данные всех исследовательских центров. Статистический анализ проводился с использованием коммерческого программного обеспечения (SAS, версия 9.2, SAS Institute Inc, Кэри, штат Северная Каролина). Данные для каждого этапа исследования животных представлены при помощи описательной статистики. Разница в показателях хромоты между нулевым днем и днем 45 день оценивали с применением рангового критерия Уилкоксона. Двоичные переменные конечного результата, эффективность/неэффективность лечения на 45 день, а также эффективность/неэффективность лечения на 90 день были проанализированы с помощью логистического регрессивного анализа. Однофакторные анализы проводили только для анализа каждой казуальной переменной в отдельности. Многофакторные анализы по всем казуальным переменным (порода, возраст, пол, назначение, пораженная конечность, сустав и на день 0 показатели степени хромоты, сгибания, боли, объема движения, рентгенограммы) также проводили по критериям отбора поэтапной модели оценки. Значимость была установлена при $P \leq 0.05$.

3. Результаты

Полиакриламидный гель ввели в 36 суставов у 35 лошадей. Из этих 35 лошадей четыре лошади были выведены из исследования по критериям невключения (две лошади с двухсторонним заболеванием суставов, одна лошадь с внутрисуставным переломом, и одна лошадь без рентгенографического подтверждения ОА). Из исследования также были выведены три лошади с односторонним поражением коленных суставов, так как такой сустав не был указан в критериях включения из-за различия в размере, множества отделов сустава и потенциальных множественных повреждений связок и мениска.

В итоге, в исследовании приняли участие 28 лошадей из 10 различных исследовательских центров, удовлетворявших критериям исследования. Это были 12 лошадей теплокровной породы, девять скакунов/Американских пейнтвов/лошадей породы Аппалуза, пять Английских чистокровных, одна лошадь породы Хафлингер и одна Американская верховая. В среднем, все лошади были возраста 11 лет (диапазон 3-23). Было девять самок, три нестерилизованных самца и 16 стерилизованных животных. В исследовании участвовали 20 спортивных лошадей, одна скаковая лошадь и семь лошадей, кото-

Рис. 1. Показаны диаграммы размаха для всех 28 лошадей при включении в исследование (день 0) и дни 21 и 45. Диаграммы результатов в день 90 включают данные только 23 лошадей, которые завершили исследование и не проходили дополнительного лечения через 45 дней; так была отобрана группа лошадей с положительным результатом. На диаграмме отражен межквартильный диапазон с планками, указывающими на диапазон данных. Шкалы оценки боли, объема движения и отека сустава комбинировали для получения суммарного балла.

Средний балл хромоты во времени (0, 21, 45 и 90 день)

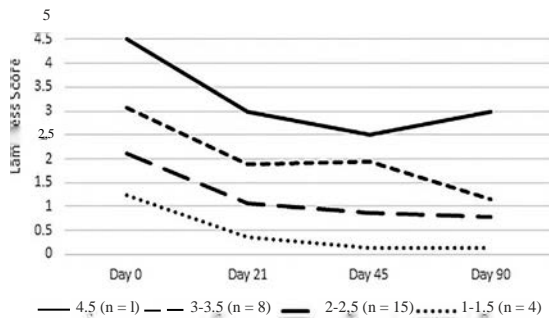


Рис. 2. Данные поделены на группы по показателю тяжести хромоты в баллах на момент включения в исследование, на графике также отображено число животных в каждой группе на момент включения. Средние баллы по шкале оценки хромоты на день 21, 45 и 90 в каждой группе указывали на аналогичную тенденцию к снижению показателя хромоты с течением времени. Преимущественно, уменьшение хромоты произошло между днями 0 и 21.

рых использовали для легких и развлекательных поездок. Было шесть лошадей с ОА запястного сустава, где 2 сустава имели ОА лучезапястного сустава, и четыре – ОА среднезапястного сустава. В исследовании было изучено 10 суставо-фаланговых суставов и один плюснефаланговый сустав. В исследование включили два передних и один задний проксимальный межфаланговый сустав, и восемь дистальных межфаланговых суставов передней конечности. Средний показатель рентгенографической оценки лошадей, включенных в исследование, составил 2 балла, где восемь лошадей получили балл 1, 12 лошадей - балл 2, и другие восемь - балл 3.

Общий показатель эффективности исследования был 82% (23/28) на день 45 и 75% (21/28) на 90-е сутки. Результат лечения проявился на 21 день и показал лишь небольшие изменения с 21 до 45 дня (Рис. 1 и 2). Средний балл по шкале оценки тяжести хромоты на день 0 составил 2 (диапазон 1–4,5) и снизился до 1 (диапазон 0–3) в день 45.

Использование рангового критерия Уилкоксона для оценки изменений по шкале хромоты в период со дня 0 до дня 45 у 28 лошадей, которые удовлетворяли критериям исследования, привело к достоверному ($P < .001$) снижению балла по шкале оценки тяжести хромоты. Двоичные переменные показателя эффективность/неэффективности лечения на 45 и 90 день не выявили статистически значимых переменных, связанных с результатом лечения для однофакторного или многофакторного моделирования.

Пять владельцев вывели своих лошадей из исследования после осмотра на день 45. Три из них лошади были признаны случаями неэффективного лечения на 45 день, и две лошади были оценены как случаи эффективного лечения, у каждой лошади хромота снизилась на одну степень в период с 0 до 45 дня. Всем пяти клиентам предложили провести вторую инъекцию, чтобы определить, приведет ли вторая доза полиакриламида к улучшению или дальнейшему снижению тяжести хромоты, и все пять лошадей получили вторую инъекцию. Данные оценки состояния на день 90 были доступны только для трех из этих лошадей, и, основываясь на степени хромоты на день 90, результаты лечения всех трех лошадей были бы признаны успешными. Но для расчета эффективности лечения эти данные были признаны как случаи неэффективного лечения, так как была введена вторая доза полиакриламида. Одна лошадь прошла вторую инъекцию после оценки в день 90, что считалось успешным лечением, но у лошади осталась хромота степени 1. Ветеринар сообщил, что в дальнейшем хромота снизилась, и лошадь далее использовали для работы. Одна лошадь с поражением срединного большеберцового сустава получила две инъек-

ции. Всех 35 лошадей наблюдали на протяжении всего 45-дневного периода исследования, из них 32 лошади были обследованы и на 90 день с целью оценки нежелательных явлений. В целом, было проведено 43 инъекции полиакриламида у 35 лошадей. Одной лошади полиакриламид вводили в два различных сустава с интервалом примерно 60 дней, и семи лошадям вводили полиакриламид два раза в один и тот же сустав с интервалом 45–90 дней между инъекциями. В данном исследовании не наблюдалось нежелательных реакций, связанных с введением внутрисуставных инъекций полиакриламида.

4. Обсуждение

Отмечалось достоверное снижение ($P < .001$) показателя тяжести хромоты со дня включения в исследование (день 0) по день 45. Этот факт, в сочетании с отсутствием нежелательных реакций, указывает на потенциальную значимость 4% полиакриламидного геля для применения у лошадей с хромотой, вызванной ОА. Данные 21-дневной оценки, отраженные на Рис. 2, указали, что эффект лечения наблюдался преимущественно в первые 3 недели исследования и был стойким в течение периода до 90 дней у 75% лошадей. Вторую инъекцию выполнили у пяти лошадей, включенных в исследование, после осмотра врачом в день 45. Хотя, данные этих лошадей исключили из анализа результативности лечения при проведении последующих осмотрах, это свидетельствует об отсутствии сенситизации или отрицательного эффекта в результате нескольких инъекций.

У 35 лошадей, описанных в этой статье, а также у 43 лошадей, о которых сообщает Tnibaг и соавторы [8], и 12 лошадей, о которых сообщали Janssen и соавторы [7], не было зафиксировано никаких значительных побочных явлений. Примерно у 723 человек, получивших 1–5 внутрисуставных инъекций полиакриламидного гидрогеля, не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений [5]. В этом исследовании на людях наиболее распространенная побочная реакция, не связанная с прогрессированием заболевания, было жжение, связанное с инъекцией полиакриламида, возникшая у 28 пациентов (6,8%) после внутрисуставного введения в колено [5].

Механизм действия продукта, приводящий к снижению степени хромоты, неизвестен. Вязкость полиакриламидного гидрогеля аналогична вязкости обычной синовиальной жидкости при температуре 37°C [11]. Увеличение вязкости благодаря полиакриламиду, вероятно, помогает скорректировать сниженную вязкости синовиальной жидкости пораженного сустава, что обычно наблюдается при ОА [12]. Полиакриламид не подвергается распаду металлопротеиназами, и может оказывать более длительный эффект по сравнению с краткосрочным периодом повышения вязкости после введения гиалуроновой кислоты. Помимо снижения вязкости синовиальной жидкости в пораженных ОА суставах отмечалось снижение уровня любрицина [13]. Любрицин –лубликант пограничного слоя в синовиальной жидкости, присутствие которого в моделях ОА демонстрировало эффект, корректирующий заболевание [14, 15]. Вполне возможно, что полиакриламид может заменять пограничную смазку, утраченную в суставах с ОА. У лошадей с ОА полиакриламид может защищать поверхность хряща, что способствует качественному заживлению волокнистой хрящевой ткани [16]. У лошадей с ОА проксимального межфалангового сустава, согласно рентгенографическим признакам субхондрального заболевания, выздоравливание происходило быстро [7]. Было высказано предположение, что полиакриламид может закупоривать кисты и замедлять поступление синовиальной жидкости, что соответствует увеличению давлению на субхондральную кость и последующей хромоте.

Показатели хромоты, как видно из Рис.2, стабильно снижались независимо от показателя хромоты на момент включения в исследование. Полагали, что у лошадей с более высокой степенью хромоты и более распространенным ОА(по рентгенографическим данным) может и не быть такого положительного эффекта лечения, как у лошадей с более низким показателем, но в данном случае такого не произошло. Нами не были выявлены какие-либо переменные значения, которые могли быть использованы для прогнозирования результата лечения и прямого отбора клинических случаев в будущем для терапии полиакриламидом. Существуют некоторые ограничения при интерпретации результатов данного опытного исследования. Отдельно взятые исследователи отобрали лошадей, соответствующих критериям исследования, провели контрольные обследования, и не были подвержены фактору «слепого исследования», что могло привести к систематической ошибке в оценке, обусловленной субъективным фактором. Более того, не использовалась контрольная группа для сравнения. Изначальное ограничение периода физической нагрузки могло привести к улучшению состояния некоторых лошадей. Вдобавок, объективный механизм оценки изменения тяжести хромоты после проведения терапии мог устранить субъективность. Однако, для проведения опытного исследования требуются системы субъективной оценки, чтобы ветеринары понимали механизм оценки состояния лошадей. В этом исследовании нами было принято решение собрать данные последующих наблюдений на 45 и 90 день с момента лечения. Из-за мобильности лошадей в Соединенных Штатах, одному и тому же ветеринару может быть достаточно сложно отслеживать состояние лошадей для осуществления долгосрочного наблюдения. На 90-й день наблюдения лошади уже были в работе течение 70 дней, что можно считать адекватным «тестовым периодом» для оценки эффективности полиакриламида.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность докторам Роберту Барберу, Нан Хаберман, Энди Капенс, Кит Мерритт, Мэг Маллин, Тимоти Обер, Уэс Саттер, Пит Вадэн, и Мелисса Уокер за предоставление кейсов. Это исследование финансировалось компанией Nucleus Regenerative Therapies LLC, которая является эксклюзивным дистрибьютором 4% полиакриламида (Нолтрекс) в Северной Америке. Авторы не заявляют о конфликте интересов.

С. Мак-Клур внес вклад в разработку дизайна исследования, анализу и интерпретации данных, и подготовке рукописи. С. Ван внес вклад в анализ и интерпретацию данных, а также подготовку рукописи. Все авторы одобрили окончательный вариант рукописи.

Список литературы

- [1] Zarini E, Supino R, Pratesi G, Laccabue D, Tortoreto M, Scanziani E, et al. Biocompatibility and tissue interactions of a new filler material for medical use. *Plast Reconstr Surg* 2004;114:934-42.
- [2] Fernandez-Cossio S, Castano-Oreja MT. Biocompatibility of two novel dermal fillers: histological evaluation of implants of a hyaluronic acid filler and a polyacrylamide filler. *Plast Reconstr Surg* 2006;117: 1789-96.
- [3] Lloyd AW, Faragher RG, Denyer SP. Ocular biomaterials and implants. *Biomaterials* 2001;22:769-85.
- [4] Christensen LH, Nielsen J, Mouritsen L, Sorensen M, Lose G. Tissue integration of polyacrylamide hydrogel: an experimental study of periurethral, perivesical, and mammary gland tissue in the pig. *Dermatol Surg* 2008;34:68-77.

- [5] Zar VV, Zagorodniy NV, Martynov DV. Effectiveness and safety of injectable endoprosthesis of synovial fluid by cross-linked polymer Noltrex for treatment OA knee. *Eur J Muscl Dis* 2012; 1:23-32.
- [6] Zar VV, Voloshin VP, Martynov MD. Functional assessment of results of the intra-articular injection of polyacrylamide gel Noltrex in gonarthrosis treatment. *Almanac Clin Med* 2012;27:18-24.
- [7] Janssen I, Koene M, Lischer C. Intraartikuläre applicakation von polyacrylamide hydrogel zur behandlung von osteoarthritis des hufgelenkes: Fallserie von 12 pferden. *Pherdeheilkunde* 2012;28: 650-6.
- [8] Tnibar A, Schougaard H, Camitz L, Rasmussen J, Koene M, Jahn W, Markussen B. An international multi-centre prospective study of the efficacy of an intraarticular polyacrylamide hydrogel in horses with osteoarthritis: a 24 months follow-up. *Acta Vet Scand* 2015; 57:1-8.
- [9] Shekhter AB, Zar VV, Voloshin VP, Lopatin VV. Tissue and cell reaction of the synovial media to intraarticular injection of polymer viscoprostheses "Noltrex" in experimental conditions. *Almanac Clin Med* 2013;20-4. <http://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2013-28-20-24>. Published in Russian.
- [10] van Hoogmoed LM, Snyder JR, Thomas HL, Harmon FA. Retrospective evaluation of equine prepurchase examinations performed 1991-2000. *Equine Vet J* 2003;35:375-81.
- [11] Zar VV, Troitsky VM, Stepanov AI, Lopatin VV. Future of viscoelastic behavior of 3-D structure of artificial and natural samples of articular liquids at the pressure 0.1 -100 MPa. *Materials of 16th chemical thermodynamics international conference*. vol. 1. Suzdal; 2007.
- [12] Fakari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater* 2013;9:7081-92.
- [13] Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl H, Machan J, Fadale PD, Hulstyn MJ, et al. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2008;58:1707-15.
- [14] Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, Jones AR, Root A, Rivera-Bermudez MA, et al. Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis Rheum* 2009;60:840-7.
- [15] Jay GD, Elsaid KA, Kelly KA, Anderson S, Zhang L, Teeple E, et al. Prevention of cartilage degeneration and gait asymmetry by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum* 2012;64:1162-71.
- [16] Slesarenko NA, Shirokova EO. Reparative osseo- and chondrogenesis in the conditions of induced osteoarthrosis in laboratory animals. *Russ Vet J Small Pets Wild Anim* 2012;201:6-8.