https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-45-54
УДК 617-77:615.456.1:615.324:617.3

CC BY 4.0

Обзорная статья/Review article

Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор)

Ю. Ю. Загорулько[1], Е. Ю. Загорулько[2]*

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России), 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
2 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

***Контактное лицо:** Загорулько Елена Юрьевна. **E-mail:** elena.zagorulko@pharminnotech.com

Статья получена: 13.02.2020. **Статья принята к печати:** 13.03.2020

Резюме

Введение. Наиболее распространённым способом поддержания вязкоэластических свойств синовиальной жидкости является внутрисуставное введение растворов гиалуроновой кислоты. Такие формы имеют ряд особенностей, обусловленных способом введения, особенностями субстанции, а также их состава, технологии и упаковки. Целью работы являлся анализ особенностей растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения, а также рассмотрение современных подходов к их фармацевтической разработке.

Текст. В настоящее время в России большая часть таких форм зарегистрирована в качестве медицинских изделий. Каждый препарат имеет свои характеристики, в том числе: источник получения субстанции, основная молекулярная масса и диапазон молекулярных масс гиалуроновой кислоты, структура молекулы (линейная или поперечносшитая), способ её химической модификации, концентрация, объём раствора, режим дозирования и др. В качестве вспомогательных веществ чаще всего используют натрия хлорид, воду для инъекций и фосфатный буферный раствор для поддержания значений pH близких к синовиальной жидкости. Некоторые протезы содержат маннитол в качестве антиоксиданта. Известны комбинации гиалуроновой кислоты с активными субстанциями, обладающими хондропротекторным действием – хондроитина сульфатом, натрия сукцинатом. Основным видом первичной упаковки являются стеклянные преднаполненные шприцы. Выбор способов стерилизации определяется химической структурой гиалуроновой кислоты, для большинства протезов используют асептическое производство.

Заключение. В настоящее время успешно применяются исследовательские решения по созданию термостабильных и устойчивых к действию ферментов композиций с гиалуроновой кислотой для внутрисуставного введения. Современные разработки направлены на создание полимерных комплексов гиалуроновой кислоты с веществами, улучшающими смазывающую способность растворов, разработку наносистем (липосом, наночастиц, наномицелл и др.) с хондропротекторами, а также создание инертных биосовместимых протезов с вязкоупругими свойствами. Создание форм гиалуроновой кислоты и альтернативных препаратов, способных поддерживать реологические свойства синовиальной жидкости, в настоящее время является перспективным направлением исследований.

Ключевые слова: протез синовиальной жидкости, раствор для внутрисуставного введения, медицинское изделие, остеоартроз, гиалуроновая кислота, технология, состав, разработка.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Ю. Ю. Загорулько осуществлял поиск и анализ данных литературы о функциях гиалуроновой кислоты в составе синовиальной жидкости, структуре и свойствах молекулы, а также способах её химической модификации. Проводил систематизацию данных о медицинских изделиях и лекарственных препаратах гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения. Е. Ю. Загорулько занималась определением особенностей состава, технологии и упаковки растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения, а также проводила анализ современных трендов в их разработке.

Для цитирования: Загорулько Ю. Ю., Загорулько Е. Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(2): 45–54.

Features of Hyaluronic Acid Solutions for Intra-articular Introduction and Recent Trends in Their Development (Review)

Yury Y. Zagorulko[1], Elena Y. Zagorulko[2]*

1 – Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint-Petersburg 194100, Russia
2 – Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

***Corresponding author:** Elena Y. Zagorulko. **E-mail:** elena.zagorulko@pharminnotech.com

Received: 13.02.2020. **Accepted:** 13.03.2020

Abstract

Introduction. The most common way to maintain the viscoelastic properties of synovial fluid is intra-articular administration of hyaluronic acid solutions. Such forms have several features due to the method of administration, the characteristics of the substance, as well as their composition, technology, and packaging. The aim of the work to analyze the features of hyaluronic acid solutions for intra-articular administration, as well as to consider resent trends to their pharmaceutical development.

Text. Currently, in Russia, most of these forms are registered as medical devices. Each drug has its characteristics, including the source of the substance, the main molecular weight and the molecular weight range of hyaluronic acid, the structure of the molecule (linear or cross-linked), the method of its chemical modification, concentration, solution volume, dosage, etc. As excipients most often use sodium chloride, water for injection, and phosphate-buffered saline to maintain pH values close to the synovial fluid. Some prostheses contain mannitol as an antioxidant. Combinations of

© Загорулько Ю. Ю., Загорулько Е. Ю., 2020
© Zagorulko Y. Y., Zagorulko E. Y., 2020

hyaluronic acid with active chondroprotective substances (chondroitin sulfate, sodium succinate) are known. The main type of primary packaging is glass prefilled syringes. The choice of sterilization methods is determined by the chemical structure of hyaluronic acid, aseptic production is used for most prostheses.

Conclusion. Currently, research solutions to create thermostable and enzyme-resistant compositions with hyaluronic acid for intra-articular administration are being successfully applied. Modern developments are aimed at creating polymer complexes of hyaluronic acid with substances that improve the lubricity of solutions, the development of nanosystems (liposomes, nanoparticles, nano micelles, etc.) with chondroprotective, as well as the creation of inert biocompatible prostheses with viscoelastic properties. The creation of forms of hyaluronic acid and alternative drugs that can support the rheological properties of synovial fluid is currently a promising area of research.

Keywords: synovial fluid prosthesis, solution for intra-articular injection, medical device, osteoarthrosis, hyaluronic acid, technology, composition, development.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Yury Y. Zagorulko carried out a search and analysis of literature data on the hyaluronic acid functions in synovial fluid, molecules structure, and properties, as well as its chemical modifications methods and systematized of data on medical devices and pharmaceutical preparations of hyaluronic acid for intra-articular administration. Elena Y. Zagorulko determined the composition, technology, and packaging of hyaluronic acid solutions for intra-articular administration characteristics, as well as carried out an analysis of recent trends in their development.

For citation: Zagorulko Y. Y., Zagorulko E. Y. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular introduction and recent trends in their development. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 45–54.

ВВЕДЕНИЕ

В современной травматологии и ортопедии выделяют ряд состояний – дегенеративных, травматических, воспалительных, при которых происходит изменение состава, количества, а также вязкоэластических, трофических, метаболических свойств синовиальной жидкости, что приводит к воспалительным изменениям в суставах (синовит) [1–4].

При этом увеличивается трение между суставными поверхностями, что сопровождается патологическими изменениями в хрящевой ткани и болевыми ощущениями. В комплексе лечения этих состояний одним из этапов является использование протезов синовиальной жидкости, которые представляют собой растворы для внутрисуставного введения, чаще всего содержащие гиалуроновую кислоту (ГК). Это позволяет уменьшить трение, а также улучшить амортизационные, вязкоэластические свойства синовиальной жидкости (*viscosupplementation*) [6–7]. В случае начальных проявлений заболеваний (хондромаляция, остеоартроз) введение ГК может способствовать замедлению развития деструктивных процессов в хрящевой ткани [3, 8].

Роль высокомолекулярной ГК в составе синовиальной жидкости сложна и включает как поддержание её реологических свойств, так и ряд биологических функций: противовоспалительное действие (подавление экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6, 8, простагландина E2, фактора некроза опухоли альфа и др.), анальгезирующий эффект (уменьшение ноцицептивных реакций, уровня брадикинина и др.), хондропротекторное действие (угнетение апоптоза хондроцитов и стимуляция их пролиферации), стимуляция синтеза протеогликана и глюкозамина и др. [7, 9–13].

Поэтому внутрисуставно введённая ГК помимо механического поддержания вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, защиты суставных поверхностей от трения и купирования боли, может оказывать влияние и на метаболизм хрящевой ткани. При этом выраженность и длительность основного и сопутствующих эффектов во многом зависят от свойств конкретного препарата и особенностей ГК, входящей в его состав.

Сравнению клинической эффективности и безопасности внутрисуставного введения различных препаратов ГК посвящено большое число исследований [3, 5–7]. В то же время представляет интерес рассмотрение особенностей данных препаратов с точки зрения их разработки. Среди них можно выделить: обусловленные способом введения (особая техника введения, особенности шприцов и игл); особенностями субстанции (источник получения, молекулярная масса, структура молекулы ГК и др.); особенности состава, технологии и упаковки конкретного препарата; особенности регистрации (лекарственный препарат или медицинское изделие).

В настоящее время известны разработки, направленные на преодоление недостатков существующих растворов ГК – как успешно используемые, так и находящиеся на стадии исследований [12, 14–18].

Целью работы является анализ особенностей растворов ГК для внутрисуставного введения, а также рассмотрение современных подходов к их фармацевтической разработке.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Гиалуроновая кислота в составе синовиальной жидкости

ГК представляет собой глюкозаминогликан, состоящий из эквимолярных количеств N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, связанных β-1,3- и β-1,4-гликозидными связями. Линейные молекулы ГК в растворе свёрнуты в левозакрученные спирали, которые в синовиальной жидкости за счёт меж- и внутримолекулярного взаимодействия формируют пространственную сетку. Такая структура с большим количеством полярных амидных и карбоксильных групп задерживает и связывает воду вследствие фор-

мирования гидратной оболочки, что препятствует адсорбции на поверхности хрящевой ткани белков и клеток [6, 9, 12, 13, 19, 20].

Синовиальная жидкость человека в норме в 1 мл содержит от 1 до 4 мг ГК со средним значением молекулярной массы около 3 млн Да. Более 90 % молекул имеют массу в диапазоне 2,5–7 млн Да [1, 2, 4, 13, 21].

Известны отличия в биологических функциях ГК разных молекулярных масс. Так, комплекс эффектов, оказывающих в сумме хондропротекторное действие, реализует главным образом ГК с массой более 500 тыс. Да [9–11].

Низкомолекулярная ГК (менее 100 тыс. Да) активирует миграцию клеток, а также ускоряет их пролиферацию. В синовиальной жидкости здорового человека её содержание невелико (3–7 %), однако ряд патологических состояний (остеоартроз) сопровождается уменьшением количества и молекулярной массы ГК. Накопление олигомеров ГК может индуцировать воспалительный процесс и ускорить деструкцию хрящевой ткани [2, 4, 22].

Известно, что ГК с молекулярной массой 0,5–4 млн Да, присутствующая в экстрацеллюлярном матриксе, способна усиливать синтез эндогенной ГК синовиальными фибробрастами [11]. Это обусловлено размерами специфических мест связывания на мембранах клеток и возможностью взаимодействия с ними гидрофобных участков молекул ГК.

Одна часть высокомолекулярной ГК адсорбирована на поверхности хрящевой ткани, а другая находится в свободном состоянии в виде трёхмерной сетки, выполняющей роль «гидрофильного сита». Адсорбированная ГК выполняет роль смазки при значительных усилиях сдвига, препятствуя соприкосновению суставных поверхностей при движении с нагрузкой. Свободная ГК выполняет смазывающую функцию в состоянии покоя за счет увеличения вязкости синовиальной жидкости [5, 9, 13, 23].

Улучшению смазывающих свойств способствуют гидрофобные взаимодействия ГК с лубрицином – муциноподобным гликопротеином синовиальной жидкости. Их синергизм значительно усиливает скользящие и антиадгезионные свойства поверхности [19, 24].

Катаболизм ГК связан с работой ферментов из классов гиалуронидаз, глюкуронидаз и некоторых других. Известно, что в организме человека за сутки подвергается деполимеризации и вновь образуется около 30 % ГК [25].

Источники получения и химическая модификация молекул гиалуроновой кислоты

Молекулы ГК, как несульфатированного гетерополисахарида, не способны к изомерии, и их линейная структура у живых организмов одинакова. В промышленных масштабах её выделяют из сырья животного происхождения, а также получают методом микробного синтеза [6, 13, 20].

В настоящее время основным сырьём животного происхождения для выделения ГК являются гребни кур. Для субстанции, полученной таким способом, существует опасность наличия следовых количеств белка, которые могут индуцировать аллергические реакции. Так, производитель эндопротеза Синвиск® (Synvisc®, Genzyme Corporation, США) предупреждает, что изделие «может содержать небольшое количество куриного белка» и противопоказано пациентам с гиперчувствительностью [26]. В препарате Гиалган® Фидия используют высокоочищенную ГК из сырья животного происхождения [27].

Большинство известных форм для внутрисуставного введения содержат ГК, полученную методом микробного синтеза (продуценты – бактерии родов *Streptococcus* и *Pasteurella*). Данный способ позволяет получать субстанцию без белковых примесей, однако существует риск её загрязнения бактериальными эндотоксинами [13, 20].

Линейная структура высокомолекулярной ГК чувствительна к внешним условиям: её деполимеризацию могут вызывать нагревание, интенсивное механическое перемешивание, воздействие гамма-облучения, изменение pH среды, наличие в ней свободных радикалов и др. Классические способы выделения и очистки субстанции включают нагревание, гомогенизацию, изменение кислотности среды и обработку органическими растворителями, в результате чего содержащиеся в сырье молекулы массой 9–10 млн Да деполимеризуются до 0,5–2 млн Да [6, 9, 13, 20].

Известны следующие способы получения высокомолекулярной ГК: выбор более мягких условий очистки для сохранения нативной массы молекул, выделение олигомеров и синтез ГК на их основе; создание химически модифицированных соединений с заданной молекулярной массой.

При введении в сустав линейные молекулы ГК включаются в метаболизм, что приводит к их постепенной деполимеризации. Получение устойчивых к действию ферментов молекул ГК проводится путём создания поперечных сшивок между ними [13]. Это позволяет увеличить длительность эффекта при внутрисуставном введении [до 12 месяцев – Синокром® форте (Synocrom® forte, Croma-Pharma GmbH, Австрия) и др.], а также уменьшить число инъекций [в ряде случаев, до однократного введения – Гируан® I (Hyruan One®, LG Life Sciences, Республика Корея), Ферматрон® C (Fermathron® S, Hyaltech Ltd. Великобритания) и др.] [28–30]. В случае форм для внутрисуставного введения в качестве сшивающих агентов используют формальдегид и дивинилсульфон (двухступенчатая сшивка – Синвиск®), дивинилсульфон (Синокром® форте), 1,4-(ди-2′,3′-эпоксипропилокси)бутан (*BDDE*) – Гируан® I и др. [13, 26, 28, 30].

Следует учитывать степень очистки субстанции от реагентов и их биосовместимость. Так, примесь фор-

мальдегида и продукты деполимеризации формальдегидных сшивок ГК могут оказывать повреждающее действие на хрящевую ткань. Соединение *BDDE* является нетоксичным и биосовместимым, однако в недавнем исследовании установлено наличие неописанной ранее низкомолекулярной примеси, обнаруженной в геле поперечносшитой *BDDE* ГК после его стерилизации автоклавированием [31]. Поэтому поиск безопасных и нетоксичных сшивающих агентов для ГК остаётся актуальной задачей. Одним из перспективных направлений является создание условий для самосшивки гиалуроновой кислоты без применения химических агентов, которое реализовано в протезе Рипарт® Лонг (ООО «Ингал», Россия) [32].

Таким образом, свойства и длительность действия растворов ГК, наличие побочных эффектов в значительной степени зависят от её химической структуры, источника получения и способов очистки.

Формы гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения

В настоящее время в России зарегистрированы один лекарственный препарат ГК (Гиалган® Фидия, МНН – гиалуровая кислота, Fidia Pharmaceutici S.p.A., Италия) и более 30 медицинских изделий [27, 32] (рисунок 1).

Общая характеристика. Медицинские изделия имеют следующие наименования «эндопротез (протез, имплантат) синовиальной жидкости», «имплантат вязкоупругий стерильный для внутрисуставных инъекций» и др. Каждая форма имеет свои характеристики, в том числе: источник получения субстанции, основная молекулярная масса ГК (от 0,5 до 100 млн Да) и диапазон молекулярных масс, структура молекулы (линейная или поперечносшитая), способ её химической модификации, концентрация ГК (от 0,8 до 2,3 %), объём одной дозы раствора (от 1,0 до 6,0 мл) и др. [6, 26–30, 32–36]. Как следствие, препараты различаются реологическими свойствами, длительностью и выраженностью эффекта, а также имеют особенности в показаниях к применению и режиме дозирования.

Так, формы с низкомолекулярной ГК (Гиалган® Фидия), которая элиминируется из сустава в течение нескольких дней после введения, предназначены в основном для купирования боли в острых случаях остеоартроза [27]. Однократное введение протеза Дьюралан® (Durolane®, Bioventus LLC, США) показано для длительного поддержания вязкости синовиальной жидкости в глубоких случаях деструкции хрящевой ткани.

Молекулярная масса поперечносшитой ГК в составе большинства протезов (кроме линейки Синокром® – Synocrom®, Croma-Pharma GmbH, Австрия) превышает значения, характерные для эндогенной ГК, что ограничивает их назначение поддержанием вязкости, без выполнения метаболических функций [30].

Вязкость растворов ГК зависит от её молекулярной массы, химической модификации и концентрации раствора. Многие модифицированные молекулы имеют большую вязкость растворов, чем их линейные аналоги (Синокром® форте). Как правило, протезы, содержащие молекулы с массой от 3 млн Да или с высоким содержанием ГК имеют гелеобразную консистенцию [32, 37].

Особенности состава. Большинство растворов ГК для внутрисуставного введения имеют схожий состав и в качестве вспомогательных веществ содержат натрия хлорид, воду для инъекций и буферный раствор (чаще всего фосфатный, состоящий из гидро- и дигидрофосфатов натрия) для поддержания значений pH, близких к синовиальной жидкости (7,3–7,6) [26–30, 32–36].

Некоторые протезы (Ostenil® Plus, TRB Chemedica AG, Германия; Hyapro®, ООО «ИНФАРМ», Россия) содержат в качестве стабилизатора и антиоксиданта маннитол. Внутрисуставное введение сопровождается появлением в синовиальной жидкости обломков клеточных структур и образованием свободных радикалов – так называемый «окислительный стресс» [34, 38, 39, 40]. Маннитол эффективно связывает свободные радикалы, защищая молекулы ГК от деполимеризации. Его введение не изменяет реологические свойства растворов ГК [39].

Сочетание с другими активными компонентами. Известны растворы ГК для внутрисуставного введения, содержащие и другие компоненты с хондропротекторным действием. В состав протеза Гиалуром® Хондро (Hialurom® Hondro, S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния) включен 3,0 % раствор хондроитина сульфата [32]. Гилуаль-АРТРО (Hyalual®-ARTRO, Украина, ООО «Юрия-Фарм») дополнительно содержит сукцинат натрия, который оказывает анаболическое действие, стимулируя образование компонентов синовиальной жидкости, а также нормализует внутриклеточный метаболизм хрящевой ткани [41].

Особенности технологии. Для большинства растворов, содержащих линейные молекулы ГК используют асептическое производство и наполнение (Ферматрон®, Ферматрон® Плюс, Эуфлекса®, Вископлюс® и др.) [29, 32]. Для исключения попадания воздуха в шприц в некоторых случаях применяют индивидуальное наполнение под вакуумом (линейка Рипарт® и др.).

Метод двойной микрофильтрации применяется в технологии линейки протезов Гиапро® [40]. Одним из его недостатков является трудность фильтрации вязких растворов, а также задерживание молекул, размеры которых превышают размер пор [43].

Для защиты молекул ГК от деполимеризации при термической стерилизации используют добавление специальных агентов, химическую модификацию молекул или выбор особых параметров технологического процесса [9, 13, 42, 43]. В исследовании [42] установлено, что растворы ГК (2 млн Да), сшитой дивинилсульфоном, не изменяют своих свойств только стерилизации в режиме 118 °C в течение 5 мин.

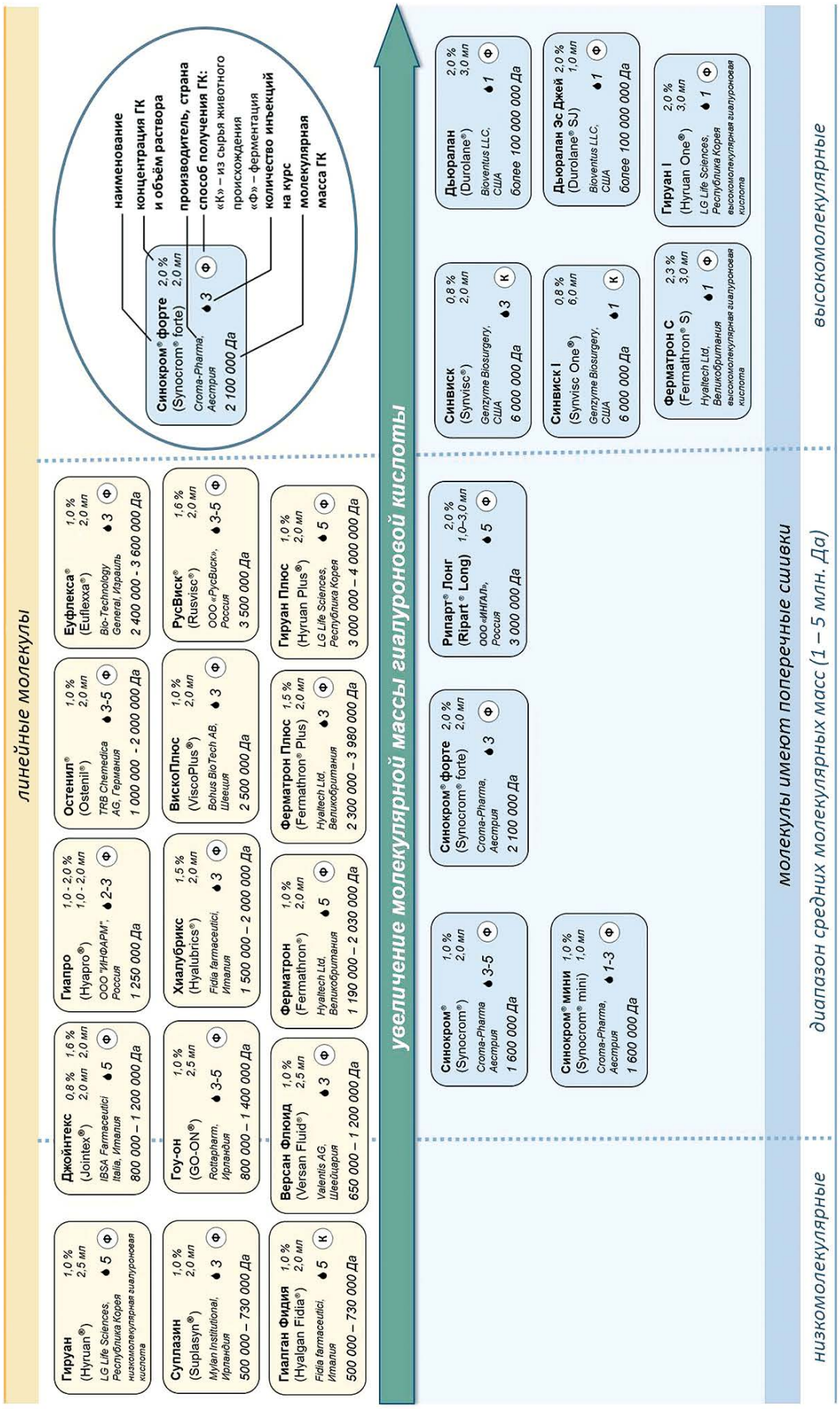

Рисунок 1. **Характеристика некоторых форм гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения [6, 26–30, 32–36]**

Figure 1. **Characterization of some forms of hyaluronic acid for intra-articular administration [6, 26–30, 32–36]**

Стерилизация влажным паром в подобранных условиях применяется для протезов, содержащих поперечносшитые молекулы ГК (линейка Синокром®, протез Ферматрон® С, Рипарт® Лонг) [29, 30], а также для некоторых растворов линейных молекул – протезы РенехаВис™ (RenehaVis™, MDT Int'l SA, Швейцария), Остенил®, Рипарт® [34, 35].

Известно, что маннитол способствует защите молекул ГК от деполимеризации при термическом воздействии. Содержащий его протез Остенил® Плюс стерилизуют автоклавированием [34, 38, 39].

Введение веществ, защищающих ГК от деполимеризации при воздействии гамма-облучения (борной кислоты, пиррогаллола, аскорбата натрия и др.) в настоящее время не нашло своего применения в технологии растворов для внутрисуставного введения [9].

В работе [43] предложена стерилизация субстанции ГК (1,6–2,0 млн Да) оксидом этилена (12 часов при комнатной температуре). Такая обработка незначительно влияла на реологические свойства полученного из неё раствора.

Поскольку техника внутрисуставных, как и любых парентеральных инъекций, требует соблюдения правил асептики, многие производители дополнительно стерилизуют и вторичную упаковку (протез GO-ON®, линейка Остенил®) для обеспечения стерильности внешней поверхности шприца. Стерилизация вторичной упаковки оксидом этилена применяется для протеза ВискоПлюс® (ViscoPlus®, Bohus BioTech AB, Швеция) линейки протезов Ферматрон® [29, 36].

Особенности упаковки. Основным видом первичной упаковки растворов ГК для внутрисуставного введения являются преднаполненные шприцы. Рассчитанные на однократное применение, они, как правило, не имеют градуировки. Наиболее распространённым материалом является стекло (боросиликатное стекло I гидролитического класса) [27, 32], но известна и полимерная упаковки (шприц-тюбик для протеза Вискосил® – Viskoseal®, TRB Chemedica AG, Германия). Многие производители дополняют комплект иглами инъекционными размеров от 18 до 23G [32].

Преднаполненные шприцы помещают в контурную ячейковую упаковку, сконструированную таким образом, чтобы предотвратить давление на шток шприца при транспортировке и хранении (Durolane®, ГиулальАРТРО®, Вископлюс®, линейки Ферматрон®, Синвиск® Синокром®, GO-ON®, линейка Гируан® и др.), которую затем упаковывают в пачки картонные [26, 30–33].

Часто первичная и вторичная упаковки характеризуется особенностями конкретных производителей. Так, для протеза РенехаВис™ используют двухкамерный стеклянный шприц. В одном его шприце содержится по 0,7 мл растворов 2,2 % низкомолекулярной (1 млн Да) и 1,0 % высокомолекулярной ГК. Линейные молекулы с большой массой служат для поддержания вязкости, а с малой – для выполнения физиологических функций ГК [35].

В упаковку протеза Гируан® I включена тонкостенная игла 21G TW, увеличенный просвет которой способствует более быстрому введению раствора, а тонкие стенки – снижению болезненности при инъекции [28].

В линейках многих производителей есть протезы с уменьшенным объёмом (1,0 мл), предназначенные для малых суставов (Дьюралан® Эс Джей, Остенил® Мини, Синокром® мини, Рипарт® и др.) [30, 33, 34].

Направления разработки форм гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения

Вязкость синовиальной жидкости как неньютоновской системы с псевдопластическим типом течения зависит от напряжения сдвига. Тем же свойством обладают и растворы ГК. При движении суставных поверхностей напряжение сдвига таково, что вязкость синовиальной жидкости уменьшается до значений, близких к чистому растворителю (воде). Защита поверхностей от соприкосновения на этом этапе происходит за счёт ГК, адсорбированной на поверхности хрящевой ткани. После снятия нагрузки вязкость синовиальной жидкости восстанавливается до исходных значений (около 5 Па · с) [21, 37, 44, 45].

Такой механизм обеспечивает свободу движения сустава в норме. При патологических изменениях поверхности хрящевой ткани требуется дополнительная защита и облегчение скольжения. Одним из способов его обеспечения может быть внутрисуставное введение жидкостей, обладающих улучшенными скользящими свойствами и меньшим коэффициентом трения по сравнению с растворами ГК [12, 15].

Известны следующие направления совершенствования составов:

1. *Введение вспомогательных веществ*, модифицирующих реологические свойства растворов ГК. Здесь можно выделить создание композиций с веществами природного и синтетического происхождения, проявляющими химический синергизм с ГК (гидрофобное или электростатическое взаимодействия). Введение лубрицина, оксида графена, фосфолипидов, коллагена, полисахарида семян тамаринда приводило к уменьшению коэффициента трения растворов ГК по сравнению с синовиальной жидкостью [46–48]. В последнем случае состав обладал также и термостабильностью [48].

Известна разработка состава, образующего гель после введения в сустав (*in situ* гель). Композиция включала ГК (0,75–1,0 млн Да), диклофенак калия как противовоспалительное средство и полоксамер 407 как модификатор вязкости, образующий гель при повышении температуры до 37 °C [49].

2. *Создание полимерных комплексов ГК.* Представляет интерес синтез амидированных производных ГК, растворы которых обладают улучшенными скользящими свойствами [14], а также конъюгация ГК с производными фосфатидилхолина [12, 50]. В работе [12] полимерное соединение являлось биосовместимым, а коэффициент трения в его растворах был значительно ниже таковых для растворов высоко- и низкомолекулярной ГК. Уменьшение трения происходило за счет гидратации заряженных групп фосфатидилхолина.

3. *Разработка наносистем ГК и её производных.* В исследовании [51] были созданы наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA), содержащие ГК. Использование PLGA как носителя позволило контролировать высвобождение ГК, а возможность введения в состав других ионных соединений – создавать системы, высвобождение ГК из которых будет дополнительно регулироваться значениями pH.

Можно выделить также разработку комбинированного средства для лечения ревматоидного артрита, содержащего соединение ГК с куркумином в виде наномицелл, внутрисуставное введение которых обеспечивало противовоспалительное действие и улучшение скольжения суставных поверхностей за счет их гидрофильной оболочки [15].

Поддержание вязкоэластических свойств синовиальной жидкости: перспективы создания протезов для внутрисуставного введения

Несмотря на то, что внутрисуставное введение ГК является клинически одобренным, в настоящее время продолжаются поиски альтернативных составов для поддержки вязкоэластических свойств синовиальной жидкости. Одной из причин этого является возможность накопления (в случае нарушения метаболизма в хрящевой ткани) продуктов биодеградации экзогенной ГК, что может индуцировать воспалительный процесс [2, 4, 7, 22].

Выделяют два направления исследований: создание систем для внутрисуставного введения с хондропротекторами и разработка инертных биосовместимых протезов с вязкоупругими свойствами.

В первом случае внимание направлено на использование носителей для активных субстанций – липосом, микро- и наночастиц из биоразлагаемых материалов, модифицирующих высвобождение действующих веществ и реологические свойства систем [17, 52]. Так, липосомы из производного фосфотидилхолина с включенным в состав D-глюкозамина сульфатом способствовали снижению трения во внутрисуставном пространстве [52].

Вторым направлением является создание протезов на основе природных и синтетических соединений, выполняющих исключительно механические функции поддержания вязкоэластических свойств синовиальной жидкости. В настоящее время используется протез Нолтрекс™ (Noltrex™, ООО «НЦ «БИОФОРМ», Россия), который содержит водный раствор полиакриламидного комплекса и ионы серебра [18].

В исследованиях [16, 48] показана возможность использования в качестве протезов синовиальной жидкости геля поперечносшитой геллановой камеди с привитым поливиниловым спиртом, а также раствора полисахарида семян тамаринда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растворы ГК для внутрисуставного введения зарегистрированы как медицинские изделия (протезы синовиальной жидкости) и характеризуются следующими особенностями.

Чем больше *молекулярная масса*, тем дольше ГК сохраняется во внутрисуставном пространстве. С этим связана разница в назначении растворов низко- и высокомолекулярной ГК. При этом следует учитывать существование диапазона «физиологичных» молекулярных масс (до 4–5 млн Да): молекулы ГК большего размера не связываются с рецепторами клеточных мембран и не могут выполнить ряд метаболических функций нативной ГК. То же относится и к поперечносшитым молекулам ГК, которые, приобретая устойчивость к действию ферментных систем и термическому воздействию, отдаляются от «физиологичности» и их функции, сводятся главным образом к механическому поддержанию вязкости синовиальной жидкости.

Источник получения, способы очистки, наличие химической модификации молекул ГК, вид сшивающего агента влияют на наличие возможных примесей в субстанции. Поэтому разработка способов очистки субстанции ГК, поиск сшивающих агентов и исследование их безопасности в настоящее время остаются актуальными задачами. Приоритетным является использование субстанций высокой степени очистки для исключения возможности попадания примесей во внутрисуставное пространство.

Концентрация ГК находится в пределах 0,8 до 2,3 %. Растворы с высоким содержанием ГК имеют гелеобразную консистенцию. Их введение используется для сокращения числа инъекций на курс, а также в случае тяжелых форм патологии суставов. Состав большинства протезов сходен и ограничен приближением к синовиальной жидкости. Перспективно включение в него стабилизаторов-антиоксидантов, а также создание композиций с другими активными веществами с хондропротекторным действием.

Способ стерилизации растворов зависит от структуры молекулы ГК. Перспективным направлением является создание её термоустойчивых форм. Многие производители уделяют внимание дополнительной стерилизации вторичной упаковки.

Упаковка протезов характеризуется особенностями конкретных производителей, наиболее распространённым вариантом является стеклянные преднаполненные шприцы.

Основным направлением *разработки протезов* для внутрисуставного введения является создание жидкостей, близких по составу, физико-химическим и реологическим свойствам к синовиальной жидкости, способных выполнять её метаболические функции и обладающих улучшенными амортизационными и скользящими свойствами.

Таким образом, аналитический обзор данных литературы позволил в сравнительном аспекте оценить особенности конкретных форм ГК для внутрисуставного введения, определить основные направления разработки систем, направленных на поддержку вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, а также определить, какие факторы следует учитывать при выборе субстанции и фармацевтической разработке форм ГК для внутрисуставного введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker S. A., Bayyuk S. H., Brimacombe J. S., Hawkins C. F., Stacey M. Fingerprinting the hyaluronic acid component of normal and pathological synovial fluids. *Clin Chim. Acta.* 1963; 8: 902–909. DOI:10.1016/0009-8981(63)90013-5.
2. Dahl L. B., Dahl I. M., Engstrom-Laurent A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1985, 44: 817–822. DOI:10.1136/ard.44.12.817.
3. Dernek B., Kesiktas F. N., Duymus T. M., Diracoglu D., Aksoy C. Therapeutic efficacy of three hyaluronic acid formulations in young and middle-aged patients with early-stage meniscal injuries. *J Phys Ther Sci.* 2017; 29(7): 1148–1153. DOI: 10.1589/jpts.29.1148.
4. Temple-Wong M. M., Ren S., Quach P., Hansen B. C., Chen A. C., Hasegawa A., D'Lima D. D., Koziol J., Masuda K., Lotz M. K., Sah R. L. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 18. DOI: 10.1186/s13075-016-0922-4.
5. de Rezende M. U., de Campos G. C. Viscosupplementation. *Rev Bras Ortop.* 2015; 6;47(2):160-4. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30080-X.
6. Bowman S., Awad M. E., Hamrick M. W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018; 7(1): 6. DOI: 10.1186/s40169-017-0180-3.
7. Migliore A., Granate M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clinical Interventios in Aging.* 2008; 3(20): 365–369. DOI: 10.2147/cia.s778.
8. Hakakzadeh A., Azarsina S., Biglari F. A New Approach to Treatment of Patellar Chondromala Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid. *Trauma Mon.* 2019; 24(4): e88983. DOI: 10.5812/traumamon.88983.
9. Selyanin M. A. Boykov P. Y. Khabarov V. N., Polyak F. Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine. *John Wiley & Sons, Ltd.* 2015: 198. DOI: 10.1002/9781118695920.
10. Sirin D., Kaplan N., Yilmaz I., Karaarslan N., Ozbek H., Akyuva Y. The association between different molecular weights of hyaluronic acid and CHAD, HIF-1α, COL2A1 expression in chondrocyte cultures. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.5943.
11. Smith M. M., Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int.* 1987; 7: 113–122. DOI: 10.1007/bf00270463.
12. Zheng Y., Yang J., Liang J., Xu X., Cui W., Deng L. Zhang H. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules*. 2019; 20(11): 4135–4142. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00964.
13. Сигаева Н. Н., Колесов С. В., Назаров П. В., Вильданова Р. Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине. Вестник Башкирского университета. 2012; 17, 3: 1220–1241.
14. Borzacchiello A., Mayol L., Schiavinato A., Ambrosio, L. Effect of hyaluronic acid amide derivative on equine synovial fluid viscoelasticity. *J. Biomed. Mater. Res*. 2010; 92A: 1162–1170. DOI:10.1002/jbm.a.32455.
15. Fan Z., Li J., Liu J., Jiao H., Liu B. Anti-Inflammation and Joint Lubrication Dual Effects of a Novel Hyaluronic Acid/Curcumin Nanomicelle Improve the Efficacy of Rheumatoid Arthritis Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018; 10(28): 23595–23604. DOI: 10.1021/acsami.8b06236.
16. Leone G., Consumi M., Pepi S., Pardini A., Bonechi C., Tamasi G., Donati A., Lamponi S., Rossi C., Magnani A. Enriched Gellan Gum hydrogel as visco-supplement. *Carbohydr Polym*. 2020; 227: 115347. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115347.
17. Liu A., Wang P., Zhang J., Ye W., Wei Q. Restoration effect and tribological behavior of hyaluronic acid reinforced with graphene oxide in osteoarthritis. *J. Nanosci.Nanotechno.* 2019; 19 (1): 91–97. DOI: 10.1166/jnn.2019.16443.
18. НОЛТРЕКС™. Available at: https://www.noltrex.ru/pacientam/o-molekulyarnoj-masse/ (дата обращения 27.01.2020).
19. Ye H., Han M., Huang R., Schmidt T.A., Qi W., He Z. Interactions between Lubricin and Hyaluronic Acid Synergistically Enhance Antiadhesive Properties. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11: 18090–18102. DOI:11(20):18090-18102.
20. Савоськин О. В., Семенова Е. Ф., Рашевская Е. Ю., Полякова А. А., Грибкова Е. А., Агабалаева К. О., Моисеева И. Я. Характеристика различных методов получения гиалуроновой кислоты. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2017; 2: 125–135.
21. Tirtaatmadja V., Boger D. V., Fraser J. R. E. The dynamic and steady shear properties of synovial fluid and of the components making up synovial fluid. *Rheol Acta*. 1984; 23: 311–321. DOI: 10.1007/bf01332196.
22. Cowman M. K., Shortt C., Arora S., Fu Y., Villavieja J., Rathore J., Huang X., Rakshit T., Jung G. I., Kirsch T. Role of Hyaluronan in Inflammatory Effects on Human Articular Chondrocytes. *Inflammation*. 2019; 42(5): 1808–1820. DOI: 10.1007/s10753-019-01043-9.
23. Tadmor R., Chen N., Israelachvili J. N. Thin film rheology and lubricity of hyaluronic acid solutions at a normal physiological concentration. *J Biomed Mater Res*. 2002; 61(4): 514–523. DOI: 10.1002/jbm.10215.
24. Zappone B., Ruths M., Greene G. W., Jay G. D., Israelachvili J. N. Adsorption, lubrication, and wear of lubricin on model surfaces: Polymer brush-like behavior of a glycoprotein. *Biophys J.* 2007; 92(5): 1693–1708. DOI:10.1529/biophysj.106.088799.
25. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur. J. Cell Biol.* 2004; 83: 317–325. DOI: 10.1078/0171-9335-00392.
26. Synvisc® (Hylan G-F 20). Available at: https://www.sanofi.ru/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-RU/Home/healthcare-solutions/internal-illnesses/ Synvisc-03Jun2012.pdf?la=ru (accessed 27.01.2020).
27. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (дата обращения 27.01.2020).
28. Hyruan®. Available at: https://philosmed.com/wp-content/uploads/2018/11/20180717.pdf. (accessed 10.02.2020).
29. Fermathron® Viscosupplements. Available at: http://www.meditecbeontop.it/images/pdf/Biologic/0425.2-EMEAenFermathron FamilyBrochure-DIGITAL.pdf (accessed 27.01.2020).
30. Synocrom®. Available at: https://docplayer.ru/34843434-Synocrom-forte-2-2-ml-40-mg-stabilizirovannyy-rastvor-gialuronata-natriya.html (accessed 27.01.2020).
31. Fidalgo López J., Deglesne P-A., Arroyo R., Sepúlveda L., Ranneva E., Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC– MS analysis. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2018; 11: 367–76. DOI: 10.2147/mder.s166999.

32. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Available at: http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch. (дата обращения 27.01.2020).
33. Durolane®. Available at: https://www.durolane.com/cae/durolanesj/ (accessed 27.01.2020).
34. OSTENIL®. Available at: http://www.chemedica.mx/files/OSTENILLINEBrochure.pdf (accessed 27.01.2020).
35. RenehaVisTM. Available at: https://www.renehavis.com/Instruction-for-use (accessed 27.01.2020).
36. Hyalual®-ARTRO. Available at: https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2017/05/The-outcomes-of-the-experimental-study_Diart-Artro.pdf (accessed 27.01.2020).
37. Viscoplus®. Available at: https://visco-plus.ru/ (accessed 27.01.2020).
38. Nicholls M., Manjoo A., Shaw P., Niazi F., Rosen J. Rheological Properties of Commercially Available Hyaluronic Acid Products in the United States for the Treatment of Osteoarthritis Knee Pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018; 11. DOI: 10.1177/1179544117751622.
39. Mendoza G., Alvarez A. I., Pulido M. M., Molina A. J., Merino G., Real R., Fernandes P., Prieto J. G. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydr Res*. 2007; 342(1): 96–102. DOI: 10.1016/j.carres.2006.10.027.
40. Conrozier T., Mathieu P., Rinaudo M. Mannitol Preserves the Viscoelastic Properties of Hyaluronic Acid in an In Vitro Model of Oxidative Stress. *Rheumatol Ther.* 2014; (1): 45–54. DOI: 10.1007/s40744-014-0001-8.
41. Hyapro. Available at: http://www.hyapro.ru/ (accessed 27.01.2020).
42. Haridas N., Rosemary M. J. Effect of steam sterilization and biocompatibility studies of hyaluronic acid hydrogel for viscosupplementation. *Polymer Degradation and Stability.* 2019; 163: 220–227. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2019.03.019.
43. O'Connell C. D., Onofrillo C., Duchi S., Li X., Zhang Y., Tian P. et al. Evaluation of sterilisation methods for bio-ink components: gelatin, gelatin methacryloyl, hyaluronic acid and hyaluronic acid methacryloyl. *Biofabrication.* 2019; 11(3): 035003. DOI: 10.1088/1758-5090/ab0b7c.
44. Krause W. E., Bellomo E. G., Colby R. H. Rheology of sodium hyaluronate under physiological conditions. *Biomacromolecules*. 2001; 2(1): 65–69. DOI: 10.1021/bm0055798.
45. Haward S. J. Characterization of hyaluronic acid and synovial fluid in stagnation point elongational flow. Biopolymers. 2014; 101: 287–305. DOI:10.1002/bip.22357.
46. Das S., Banquy X., Zappone B., Greene G. W., Jay G. D., Israelachvili J. N. Synergistic interactions between grafted hyaluronic acid and lubricin provide enhanced wear protection and lubrication. *Biomacromolecules* 2013; 14 (5): 1669–1677. DOI: 10.1021/bm400327a.
47. Forsey R. W., Fisher J., Thompson J., Stone M. H., Bell C., Ingham E. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials.* 2006; 27(26), 4581–4590. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.018.
48. Yoon W. H., Lee K. H. Rheological properties and efficacy of the formulation of hyaluronic acid with tamarind seed polysaccharide for arthritis. *Biorheology.* 2019; 56(1): 31–38. Doi: 10.3233/BIR-190208.
49. Hanafy A. S., El-Ganainy S. O. Thermoresponsive Hyalomer intra-articular hydrogels improve monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutics.* 2020; 573: 118859. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118859.
50. Zhu L., Seror J., Day A. J., Kampf N., Klein J. Ultra-low friction between boundary layers of hyaluronan-phosphatidylcholine complexes. *Acta Biomaterialia*. 2017; 59: 283–292. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.06.043.
51. Zerrillo L., Que I., Vepris O., Morgado L. N., Chan A., Bierau K., Li Y., Galli F., Bos E., Censi R. pH-responsive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles containing near-infrared dye for visualization and hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis. *J Control Release*. 2019; 309: 265–276. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.07.031.
52. Ji X., Yan Y., Sun T., Zhang Q., Wang Y., Zhang M., Zhang M., Zhao X. Glucosamine sulphate-loaded distearoyl phosphocholine liposomes for osteoarthritis treatment: Combination of sustained drug release and improved lubrication. *Biomaterials Science*. 2019; 7(7): 2716–2728. DOI:10.1039/c9bm00201d.

REFERENCES

1. Barker S. A., Bayyuk S. H., Brimacombe J. S., Hawkins C. F., Stacey M. Fingerprinting the hyaluronic acid component of normal and pathological synovial fluids. *Clin Chim. Acta.* 1963; 8: 902–909. DOI:10.1016/0009-8981(63)90013-5.
2. Dahl L. B., Dahl I. M., Engstrom-Laurent A., Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1985, 44: 817–822. DOI:10.1136/ard.44.12.817.
3. Dernek B., Kesiktas F. N., Duymus T. M., Diracoglu D., Aksoy C. Therapeutic efficacy of three hyaluronic acid formulations in young and middle-aged patients with early-stage meniscal injuries. *J Phys Ther Sci.* 2017; 29(7): 1148–1153. DOI: 10.1589/jpts.29.1148.
4. Temple-Wong M. M., Ren S., Quach P., Hansen B. C., Chen A. C., Hasegawa A., D'Lima D. D., Koziol J., Masuda K., Lotz M. K., Sah R. L. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degeneration. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 18. DOI: 10.1186/s13075-016-0922-4.
5. de Rezende M. U., de Campos G. C. Viscosupplementation. *Rev Bras Ortop*. 2015; 6;47(2):160-4. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30080-X.
6. Bowman S., Awad M. E., Hamrick M. W., Hunter M., Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2018; 7(1): 6. DOI: 10.1186/s40169-017-0180-3.
7. Migliore A., Granate M. Intra-articular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clinical Interventios in Aging.* 2008; 3(20): 365–369. DOI: 10.2147/cia.s778.
8. Hakakzadeh A., Azarsina S., Biglari F. A New Approach to Treatment of Patellar Chondromala Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid. *Trauma Mon.* 2019; 24(4): e88983. DOI: 10.5812/traumamon.88983.
9. Selyanin M. A. Boykov P. Y. Khabarov V. N., Polyak F. Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine. J*ohn Wiley & Sons, Ltd.* 2015: 198. DOI: 10.1002/9781118695920.
10. Sirin D., Kaplan N., Yilmaz I., Karaarslan N., Ozbek H., Akyuva Y. The association between different molecular weights of hyaluronic acid and CHAD, HIF-1α, COL2A1 expression in chondrocyte cultures. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018. DOI: 10.3892/etm.2018.5943.
11. Smith M. M., Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int.* 1987; 7: 113–122. DOI: 10.1007/bf00270463.
12. Zheng Y., Yang J., Liang J., Xu X., Cui W., Deng L. Zhang H. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. *Biomacromolecules*. 2019; 20(11): 4135–4142. DOI: 10.1021/acs.biomac.9b00964.
13. Sigaeva N. N., Kolesov S. V., Nazarov P. V., Vildanova R. R. Chemical modification of hyaluronic acid and its application in medicine. *Bulletin of Bashkir University.* 2012; 17, 3: 1220–1241. (in Russ).
14. Borzacchiello A., Mayol L., Schiavinato A., Ambrosio, L. Effect of hyaluronic acid amide derivative on equine synovial fluid viscoelasticity. *J. Biomed. Mater. Res.* 2010; 92A: 1162–1170. DOI:10.1002/jbm.a.32455.
15. Fan Z., Li J., Liu J., Jiao H., Liu B. Anti-Inflammation and Joint Lubrication Dual Effects of a Novel Hyaluronic Acid/Curcumin Nanomicelle Improve the Efficacy of Rheumatoid Arthritis Therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018; 10(28): 23595–23604. DOI: 10.1021/acsami.8b06236.
16. Leone G., Consumi M., Pepi S., Pardini A., Bonechi C., Tamasi G., Donati A., Lamponi S., Rossi C., Magnani A. Enriched Gellan Gum hydrogel as visco-supplement. *Carbohydr Polym.* 2020; 227: 115347. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115347.
17. Liu A., Wang P., Zhang J., Ye W., Wei Q. Restoration effect and tribological behavior of hyaluronic acid reinforced with graphene oxide in osteoarthritis. *J. Nanosci.Nanotechno.* 2019; 19 (1): 91–97. DOI: 10.1166/jnn.2019.16443.
18. NOLTREX™. Available from: https://www.noltrex.ru/pacientam/o-molekulyarnoj-masse/ (accessed 27.01.2020) (in Russ).

19. Ye H., Han M., Huang R., Schmidt T.A., Qi W., He Z. Interactions between Lubricin and Hyaluronic Acid Synergistically Enhance Antiadhesive Properties. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11: 18090–18102. DOI:11(20):18090-18102.
20. Savoskin O. V, Semyonova E. F., Rashevskaya E. Y/, Polyakova A. A., Grybkova E. A., Agabalaeva K. O., Moiseeva I. Ya. A description of different methods used to obtain hyaluronic acid. *Scientific Review. Biological science*. 2017; 2: 125–135 (in Russ).
21. Tirtaatmadja V., Boger D. V., Fraser J. R. E. The dynamic and steady shear properties of synovial fluid and of the components making up synovial fluid. *Rheol Acta*. 1984; 23: 311–321. DOI: 10.1007/bf01332196.
22. Cowman M. K., Shortt C., Arora S., Fu Y., Villavieja J., Rathore J., Huang X., Rakshit T., Jung G. I., Kirsch T. Role of Hyaluronan in Inflammatory Effects on Human Articular Chondrocytes. *Inflammation*. 2019; 42(5): 1808–1820. DOI: 10.1007/s10753-019-01043-9.
23. Tadmor R., Chen N., Israelachvili J. N. Thin film rheology and lubricity of hyaluronic acid solutions at a normal physiological concentration. *J Biomed Mater Res*. 2002; 61(4): 514–523. DOI: 10.1002/jbm.10215.
24. Zappone B., Ruths M., Greene G. W., Jay G. D., Israelachvili J. N. Adsorption, lubrication, and wear of lubricin on model surfaces: Polymer brush-like behavior of a glycoprotein. *Biophys J*. 2007; 92(5): 1693–1708. DOI:10.1529/biophysj.106.088799.
25. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur. J. Cell Biol*. 2004; 83: 317–325. DOI: 10.1078/0171-9335-00392.
26. Synvisc® (Hylan G-F 20). Available at: https://www.sanofi.ru/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-RU/Home/healthcare-solutions/internal-illnesses/ Synvisc-03Jun2012.pdf?la=ru (accessed 27.01.2020).
27. The state register of medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (accessed 27.01.2020) (in Russ).
28. Hyruan®. Available at: https://philosmed.com/wp-content/uploads/2018/11/20180717.pdf. (accessed 10.02.2020).
29. Fermathron® Viscosupplements. Available at: http://www.meditecbeontop.it/images/pdf/Biologic/0425.2-EMEAenFermathronFamilyBrochure-DIGITAL.pdf (accessed 27.01.2020).
30. Synocrom®. Available at: https://docplayer.ru/34843434-Synocrom-forte-2-2-ml-40-mg-stabilizirovannyy-rastvor-gialuronata-natriya.html (accessed 27.01.2020).
31. Fidalgo López J., Deglesne P-A., Arroyo R., Sepúlveda L., Ranneva E., Deprez P. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC– MS analysis. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2018; 11: 367–76. DOI: 10.2147/mder.s166999.
32. The state register of medical devices and organizations engaged in the production and manufacture of medical devices. Available at: http://www.roszdravnadzor.ru/services/misearch. (accessed 27.01.2020) (in Russ).
33. Durolane®. Available at: https://www.durolane.com/cae/durolanesj/ (accessed 27.01.2020).
34. OSTENIL®. Available at: http://www.chemedica.mx/files/OSTENILLINEBrochure.pdf (accessed 27.01.2020).
35. RenehaVisTM. Available at: https://www.renehavis.com/Instruction-for-use (accessed 27.01.2020).
36. Hyalual®-ARTRO. Available at: https://www.uf.ua/wp-content/uploads/2017/05/The-outcomes-of-the-experimental-study_Diart-Artro.pdf (accessed 27.01.2020).
37. Viscoplus®. Available at: https://visco-plus.ru/ (accessed 27.01.2020).
38. Nicholls M., Manjoo A., Shaw P., Niazi F., Rosen J. Rheological Properties of Commercially Available Hyaluronic Acid Products in the United States for the Treatment of Osteoarthritis Knee Pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2018; 11. DOI: 10.1177/1179544117751622.
39. Mendoza G., Alvarez A. I., Pulido M. M., Molina A. J., Merino G., Real R., Fernandes P., Prieto J. G. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydr Res*. 2007; 342(1): 96–102. DOI: 10.1016/j.carres.2006.10.027.
40. Conrozier T., Mathieu P., Rinaudo M. Mannitol Preserves the Viscoelastic Properties of Hyaluronic Acid in an In Vitro Model of Oxidative Stress. *Rheumatol Ther*. 2014; (1): 45–54. DOI: 10.1007/s40744-014-0001-8.
41. Hyapro. Available at: http://www.hyapro.ru/ (accessed 27.01.2020).
42. Haridas N., Rosemary M. J. Effect of steam sterilization and biocompatibility studies of hyaluronic acid hydrogel for viscosupplementation. *Polymer Degradation and Stability*. 2019; 163: 220–227. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2019.03.019.
43. O'Connell C. D., Onofrillo C., Duchi S., Li X., Zhang Y., Tian P. et al. Evaluation of sterilisation methods for bio-ink components: gelatin, gelatin methacryloyl, hyaluronic acid and hyaluronic acid methacryloyl. *Biofabrication*. 2019; 11(3): 035003. DOI: 10.1088/1758-5090/ab0b7c.
44. Krause W. E., Bellomo E. G., Colby R. H. Rheology of sodium hyaluronate under physiological conditions. *Biomacromolecules*. 2001; 2(1): 65–69. DOI: 10.1021/bm0055798.
45. Haward S. J. Characterization of hyaluronic acid and synovial fluid in stagnation point elongational flow. Biopolymers. 2014; 101: 287–305. DOI:10.1002/bip.22357.
46. Das S., Banquy X., Zappone B., Greene G. W., Jay G. D., Israelachvili J. N. Synergistic interactions between grafted hyaluronic acid and lubricin provide enhanced wear protection and lubrication. *Biomacromolecules* 2013; 14 (5): 1669–1677. DOI: 10.1021/bm400327a.
47. Forsey R. W., Fisher J., Thompson J., Stone M. H., Bell C., Ingham E. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials*. 2006; 27(26), 4581–4590. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.04.018.
48. Yoon W. H., Lee K. H. Rheological properties and efficacy of the formulation of hyaluronic acid with tamarind seed polysaccharide for arthritis. *Biorheology*. 2019; 56(1): 31–38. Doi: 10.3233/BIR-190208.
49. Hanafy A. S., El-Ganainy S. O. Thermoresponsive Hyalomer intra-articular hydrogels improve monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 573: 118859. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118859.
50. Zhu L., Seror J., Day A. J., Kampf N., Klein J. Ultra-low friction between boundary layers of hyaluronan-phosphatidylcholine complexes. *Acta Biomaterialia*. 2017; 59: 283–292. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.06.043.
51. Zerrillo L., Que I., Vepris O., Morgado L. N., Chan A., Bierau K., Li Y., Galli F., Bos E., Censi R. pH-responsive poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles containing near-infrared dye for visualization and hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis. *J Control Release*. 2019; 309: 265–276. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.07.031.
52. Ji X., Yan Y., Sun T., Zhang Q., Wang Y., Zhang M., Zhang M., Zhao X. Glucosamine sulphate-loaded distearoyl phosphocholine liposomes for osteoarthritis treatment: Combination of sustained drug release and improved lubrication. *Biomaterials Science*. 2019; 7(7): 2716–2728. DOI:10.1039/c9bm00201d.