

Сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения

Призов А.П.¹, Загородний Н.В.¹, Лазко Ф.Л.¹, Никитин А.А.¹, Беляк Е.А.¹,
Лазко М.Ф.¹, Каменчук Я.А.², Ильина Е.А.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²ООО «Гротекс», Санкт-Петербург
¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

²Россия, 195279, Санкт-Петербург, Индустриальный проспект, 71, стр. 2А

Остеoarthritis (OA) – наиболее распространенное заболевание суставов, которое поражает более 80% лиц старше 55 лет и на последних стадиях приводит к инвалидности. Одним из безопасных неоперативных методов лечения OA является использование внутрисуставных инъекций медицинских изделий гиалуроновой кислоты (ГЛК).

Цель исследования – сравнение вязкоупругих реологических свойств медицинских изделий ГЛК с различной концентрацией гиалуроната натрия (ГН), доступных для использования в Российской Федерации.

Материал и методы. Исследование проводилось с помощью модульного реометра MCR 302 (Anton Paar, Австрия). Все измерения выполнялись при температуре $25,0 \pm 0,1$ °C с использованием измерительной системы «конус-плоскость» (угол – 2°, диаметр конуса – 40 мм, высота зазора – 0,169 мм). Определение модулей упругости (G') и вязкости (G'') осуществляли в зависимости от частоты в линейной области напряжения сдвига, а динамической вязкости – при скорости сдвига 1 с^{-1} .

Результаты и обсуждение. Оценка реологических свойств исследуемых образцов выявила положительную связь с концентрацией ГН и отсутствием связи с молекулярной массой ГН. Самыми высокими вязкоупругими свойствами обладали медицинские изделия в группе с концентрацией ГН 1%: Армавискон и Рипарт; в группе с концентрацией ГН 1,5–1,6% все исследуемые образцы, кроме Хиа-лубликса, показали схожие, более высокие по сравнению с предыдущей группой, результаты; в группе с концентрацией ГН 2–3% наиболее высокие показатели имел Армавискон Платинум и несколько меньшие – Флексотрон Ультра и Армавискон Форте.

Заключение. Изучение реологических вязкоупругих свойств медицинских изделий ГЛК является наиболее доступным методом, на основании которого можно прогнозировать клинический эффект.

Ключевые слова: остеоартрит; гиалуроновая кислота; гиалуронат натрия; реологические свойства; внутрисуставные инъекции.

Контакты: Алексей Петрович Призов; aprizov@yandex.ru

Для ссылки: Призов АП, Загородний НВ, Лазко ФЛ, Никитин АА, Беляк ЕА, Лазко МФ, Каменчук ЯА, Ильина ЕА. Сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения. Современная ревматология. 2023;17(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-50-56

Comparison of rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid for intraarticular injections

Prizov A.P.¹, Zagorodniy N.V.¹, Lazko F.L.¹, Nikitin A.A.¹, Belyak E.A.¹, Lazko M.F.¹,
Kamenchuk Ya.A.², Il'ina E.A.²

¹RUDN University, Moscow; ²Grotex LLC, Saint Petersburg

¹6, Miklukho-Maclay Street, Moscow 117198, Russia; ²71, Industrial Prospect, Build. 2A, Saint Petersburg 195279, Russia

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease that affects more than 80% of people over 55 years and in its final stages leads to disability. One of the safe non-surgical methods of OA treatment is intra-articular injections of hyaluronic acid (HA).

Objective: to compare the viscoelastic rheological properties of HA medical products with different concentrations of sodium hyaluronate (SH) available in the Russian Federation.

Material and methods. The study was carried out using a modular rheometer MCR 302 (Anton Paar, Austria). All measurements were carried out at a temperature of 25.0 ± 0.1 °C using the measuring system "cone-plane" (angle – 2°, cone diameter – 40 mm, gap height – 0.169 mm). The determination of the elastic moduli (G') and viscosity (G'') was carried out depending on the frequency in the linear region of the shear stress, and the dynamic viscosity was determined at a shear rate of 1 sec^{-1} .

Results. The evaluation of the rheological properties of the studied samples revealed a positive relationship with the concentration of SH and no relationship with the molecular weight of SH. The highest viscoelastic properties were possessed by medical products in the 1% SH group: Ar-

maviscon and Ripart; in the group with SH concentration of 1.5–1.6%, all the studied samples, except for Hyalubrix, showed similar higher results compared to the previous group; in the group with SH concentration of 2–3%, Armaviscon Platinum had the highest results and Flexotron Ultra and Armaviscon Forte – somewhat lower results.

Conclusion. *The study of the rheological viscoelastic properties of HA medical products is the most accessible method, on the basis of which it is possible to predict the clinical effect.*

Keywords: *osteoarthritis; hyaluronic acid; sodium hyaluronate; rheological properties; intraarticular injections.*

Contact: *Alexey Petrovich Prizov; aprizov@yandex.ru*

For reference: *Prizov AP, Zagorodnyy NV, Lazko FL, Nikitin AA, Belyak EA, Lazko MF, Kamenchuk YaA, P'ina EA. Comparison of rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid for intraarticular injection. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-50-56*

Остеоартрит (ОА) — хроническое воспалительно-дегенеративное заболевание суставов, приводящее к формированию стойкого болевого синдрома и ограничению движений в суставе, что снижает активность пациентов в повседневной жизни. Более чем у 80% населения Земли в возрасте старше 55 лет наблюдаются признаки тех или иных дегенеративно-воспалительных изменений суставов [1]. В 2019 г. около 527 млн человек во всем мире страдали ОА, к 2020 г. их число увеличилось до 654 млн, ожидается, что эта цифра продолжит расти в связи со старением населения и распространением ожирения [2, 3]. Отмечается ежегодное увеличение показателя инвалидности, обусловленной ОА: с 2007 по 2017 г. он повысился на 31,4%. [4]. ОА чаще всего носит возрастной характер. Так, после 50 лет распространенность заболевания составляет 27%, после 60 лет — 97%, а после 75 лет ОА диагностируется практически в 100% случаев [5, 6]. Согласно прогнозам ACR (American College of Rheumatology), к 2050 г. общая распространенность ОА среди населения США составит около 47 млн человек [7].

Хотя все больше людей страдают симптоматическим ОА, до сих пор нет стратегии, позволяющей предотвратить или уменьшить его прогрессирование. Для воздействия на патогенез заболевания рекомендуется использовать в первую очередь нефармакологические методы, такие как снижение массы тела, укрепление мышц с помощью занятий лечебной физкультурой, применение ортезов для стабилизации суставов и коррекции оси конечности [8]. Современные фармакологические методы лечения ОА направлены на симптоматическую терапию и включают в себя парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) [9, 10]. НПВП назначают для облегчения боли в суставах и снижения воспаления, но их использование связано с повышенным риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [11]. Применяемые с 70-х годов прошлого века инъекции гиалуроновой кислоты (ГлК) позволяют уменьшить болевой синдром без значимых побочных явлений [12].

В пораженных суставах хронический воспалительный процесс приводит к снижению молекулярной массы (ММ) и концентрации ГлК, ухудшая смазывающие и защитные свойства синовиальной жидкости [13]. Увеличение вязкости синовиальной жидкости с помощью инъекции ГлК может восстановить ее реологические свойства и уменьшить коэффициент трения суставных поверхностей и тем самым защитить суставной хрящ [14]. В то же время ММ ГлК положительно коррелирует с реологическими свойствами и дли-

тельностью нахождения в суставе, что подтверждается рядом исследований [15–18]. Помимо повышения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, ГлК может влиять на механизмы модификации клеток, оказывая антиоксидантное, противовоспалительное и обезболивающее действие [19]. Биологические эффекты ГлК также сильно различаются в зависимости от ее ММ [20]. Исследования *in vitro* показали корреляцию между ММ и активацией макрофагов: ГлК с ММ <5 кДа индуцировала фенотипические изменения макрофагов, способствующие воспалительному ответу, в то время как ГлК с ММ >800 кДа приводила к противоположному эффекту [21]. Было обнаружено, что ГлК с ММ 2000–4000 кДа ингибирует индуцированную интерлейкином 6 (ИЛ6) продукцию матриксных металлопротеиназ из хондроцитов человека, подавляя деградацию протеогликанов в суставном хряще [22].

Механические свойства ГлК также связаны с ее молекулярной структурой. Чем ниже ММ при одинаковой концентрации и ниже концентрация при одинаковой ММ, тем ниже вязкость раствора. И, напротив, вязкость повышается при увеличении молекулярной длины ГлК и отношения длины к диаметру. Более длинные и запутанные (сшитые) цепи усиливают упругие эффекты [23].

Реологические и вязкоупругие свойства изделий ГлК (гиалуронат натрия, ГН) характеризуются в первую очередь такими параметрами, как модуль упругости (модуль накопления, G'), модуль вязкости (модуль потерь, G''), динамическая вязкость (сдвиговая вязкость) [24]. Синовиальная жидкость у здоровых лиц имеет высокий модуль вязкости на низких частотах и высокий модуль упругости на высоких частотах, что делает синовиальную жидкость подходящим «смазочным» материалом для низкочастотной активности (например, ходьба) и хорошим амортизатором при более частой активности (бег) [25]. Однако синовиальная жидкость при ОА имеет тенденцию терять свои эластические свойства. Предполагается, что пациенты с ОА испытывают болезненные ощущения при высокой нагрузке из-за потери синовиальной жидкостью амортизирующих свойств [24].

Изучение реологических вязкоупругих свойств продуктов ГлК *in vitro* является наиболее доступным методом, позволяющим прогнозировать клинический эффект, а существования механической теории развития ОА, а также множества различных изделий ГлК обуславливают актуальность подобных исследований.

Цель исследования — изучение и сравнение реологических и вязкоупругих свойств медицинских изделий ГлК для внутрисуставного (в/с) введения с различной ММ и концентрацией, доступных для использования в Российской Федерации.

Материал и методы. В эксперименте изучали вязко-эластические свойства следующих медицинских изделий ГЛК с различной концентрацией ГН для в/с введения:

- с концентрацией ГН 1%: Армавискон 1% 3000 кДа («Гротекс», Россия); Ферматрон 1% 1000 кДа (Hyaltech Ltd., Великобритания); Рипарт 1% 3000 кДа («Ингал», Россия);

- с концентрацией ГН 1,5–1,6%: Армавискон Плюс 1,5% 3000 кДа («Гротекс», Россия); Гиалуром 1,5% 2400 кДа (Rompharm, Румыния); Ферматрон Плюс 1,5% 1000 кДа (Hyaltech Ltd., Великобритания); Русвиск 1,6% 3500 кДа («Русвиск», Россия); Хиалубрикс 1,5 % 1500 кДа (Fidia Farmaceutici S.p.A., Италия);

- с концентрацией ГН 2–3%: Армавискон Форте 2,3% 3500 кДа («Гротекс», Россия); Армавискон Платинум 3% 3000 кДа («Гротекс», Россия); Интраджект 2,2% 2200 кДа (FBK Pharm, Россия); Флексотрон Соло 2,2% 1700–2200 кДа (Sothema, Марокко); Рипарт Лонг 2% 3000 кДа («Ингал», Россия); Ферматрон С 2,3% (в составе – перекрестно-сшитая молекула ГН – cross-linked; Hyaltech Ltd., Великобритания); Флексотрон Кросс 2% (в составе – перекрестно-сшитая молекула ГН; SciVision Biotech Inc., Тайвань); Флексотрон

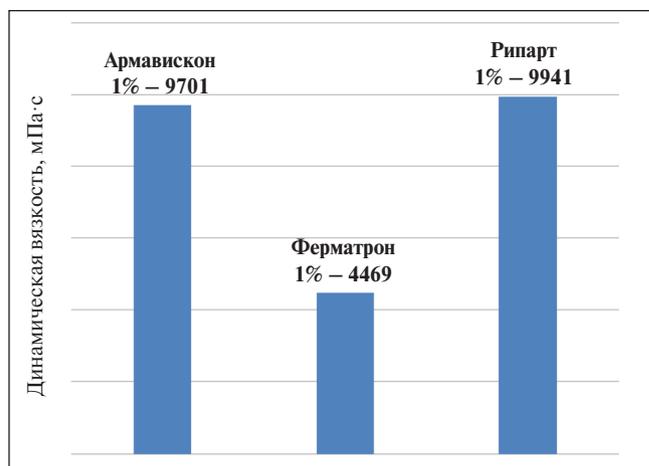


Рис. 1. Сравнение динамической вязкости изделий с концентрацией ГН 1%

Fig. 1. Comparison of dynamic viscosity of products with 1% SH concentration

Таблица 1. Сравнение вязкоупругих свойств изделий с концентрацией ГН 1%

Table 1. Comparison of viscoelastic properties of products with 1% SH concentration

Изделие	G' при 0,5 Гц, Па	G'' при 0,5 Гц, Па	G' при 2,5 Гц, Па	G'' при 2,5 Гц, Па	Частота кроссовера (fc), Гц
Армавискон 1%	11,7	18,3	38,7	34,8	1,78
Ферматрон 1%	4,2	10,7	20,8	26,7	5,35
Рипарт 1%	11,6	17,1	36,8	32,2	1,54

Ультра 2,5% двухфракционный ГН 1200 кДа – 3200 кДа («Альбомед ГмбХ», Германия).

Исследование проводилось с помощью модульного реометра MCR 302 (Anton Paar, Австрия). Все измерения выполняли при температуре 25,0±0,1 °С на измерительной системе «конус-плоскость» (угол – 2°, диаметр конуса – 40 мм, высота зазора – 0,169 мм). Определение модуля упругости (G') и модуля вязкости (G'') осуществляли в зависимости от частоты в линейной области напряжения сдвига, определение динамической вязкости – при скорости сдвига 1 с⁻¹.

Результаты. Сравнение изделий с концентрацией ГН 1%. Как видно из табл. 1, у данной категории изделий при частоте 0,5 Гц, имитирующей ходьбу, модуль вязкости G'' преобладает над модулем упругости G', т. е. в данных условиях осуществляется функция смазки.

Таблица 2. Сравнение вязкоупругих свойств изделий с концентрацией ГН 1,5–1,6%

Table 2. Comparison of the viscoelastic properties of products with SH concentration of 1.5–1.6%

Изделие	G' при 0,5 Гц, Па	G'' при 0,5 Гц, Па	G' при 2,5 Гц, Па	G'' при 2,5 Гц, Па	Частота кроссовера (fc), Гц
Армавискон Плюс 1,5%	96,2	70,4	181,2	83,5	0,19
Гиалуром 1,5 %	92,9	78,1	190,9	98,2	0,30
Ферматрон Плюс 1,5%	86,2	71,0	175,0	89,5	0,28
Русвиск 1,6%	88,2	54,1	150,3	59,9	0,10
Хиалубрикс 1,5 %	46,2	52,7	118,6	80,7	0,73

При частоте 2,5 Гц, имитирующей высокие нагрузки (например, бег), модуль упругости G' преобладает над модулем вязкости G'' у Армавискона 1% и Рипарта 1%, это значит, что раствор в данных условиях проявляет функцию амортизатора. У Ферматрона 1% при данной частоте упругие свойства не обнаружены. Судя по показателю «частота кроссовера (fc)», переход от вязких к упругим свойствам у Ферматрона 1% происходит при более высокой частоте (5,35 Гц) и больших нагрузках.

Дополнительно, изделия были протестированы по показателю «динамическая вязкость» (рис. 1). При сравнении динамической вязкости у изделий данной категории установлено, что у Ферматрона 1% она в 2 раза ниже, чем у Армавискона 1% и Рипарта 1%, которые показали сопоставимые результаты.

Сравнение изделий с концентрацией ГН 1,5–1,6%. Как видно из табл. 2, у продуктов данной категории, за исключе-

нием Хиалубрикса 1,5%, при частоте как 0,5 Гц, так и 2,5 Гц модуль упругости G' преобладает над модулем вязкости G'' , таким образом, эти изделия выполняют функцию эластического амортизатора при ходьбе и беге. У Хиалубрикса 1,5% упругие свойства проявляются при значительно более высокой частоте, чем у аналогичных продуктов (0,73 Гц).

Указанные образцы были протестированы также по показателю «динамическая вязкость» (рис. 2). При их сравнении самый низкий показатель динамической вязкости обнаружен у Хиалубрикса 1,5%, для остальных изделий получены схожие результаты.

Сравнение изделий с концентрацией ГН 2–3%. Как видно из табл. 3, у всех изделий данной категории, кроме

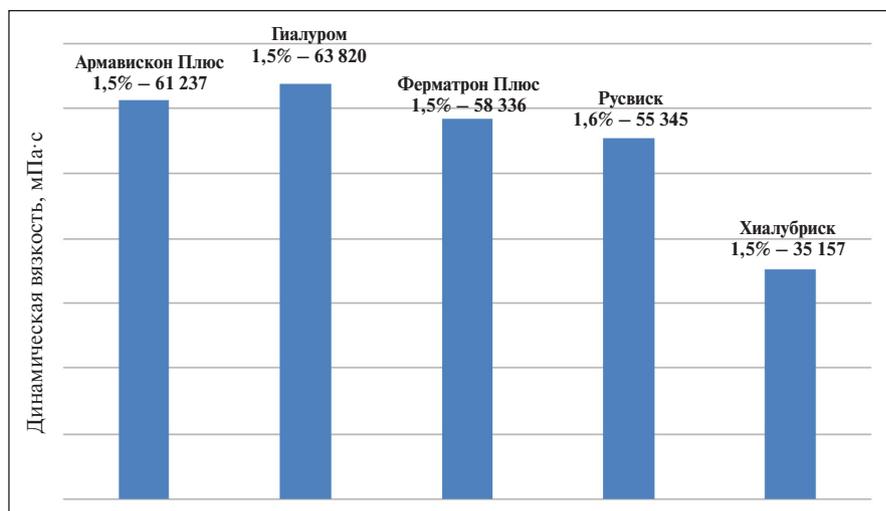


Рис. 2. Сравнение динамической вязкости изделий с концентрацией ГН 1,5–1,6%
Fig. 2. Comparison of the dynamic viscosity of products with SH concentration of 1.5–1.6%

Таблица 3. Сравнение вязкоупругих свойств изделий с концентрацией ГН 2–3%
Table 3. Comparison of the viscoelastic properties of products with SH concentration of 2–3%

Изделие	G' при 0,5 Гц, Па	G'' при 0,5 Гц, Па	G' при 2,5 Гц, Па	G'' при 2,5 Гц, Па	Частота кроссовера (fc), Гц
Армавискон Форте 2,3 %	218,2	181,3	443,9	224,2	0,25
Армавискон Платинум 3%	433	332	841	394	0,3
Интраджект 2,2%	54,0	85,1	180,1	158,3	2,13
Флексотрон Соло 2,2%	182,1	160,5	392,3	208,5	0,34
Рипарт Лонг, 2%	161,9	124,2	311,6	147,2	0,22
Ферматрон С 2,3%	2049,1	248,0	2280,0	190,5	Не пересекаются в диапазоне 0,01– 100 Гц, так как содержат сшитый ГН
Флексотрон Кросс 2%	257,5	71,5	327,3	67,8	Не пересекаются в диапазоне 0,01– 100 Гц, так как содержат сшитый ГН
Флексотрон Ультра 2,5%	256	217	530	271	0,3

Интраджекта 2,2%, при частоте как 0,5 Гц, так и при 2,5 Гц модуль упругости G' преобладает над модулем вязкости G'' . У Интраджекта 2,2% при частоте 0,5 Гц вязкие свойства преобладают над упругими, а высокая частота кроссовера (fc) также указывает на его более выраженную смазывающую функцию даже при значительных нагрузках.

Самые высокие показатели модуля упругости G' при частоте и 0,5 Гц, и при 2,5 Гц наблюдались у Ферматрона С 2,3%, а модуль вязкости G'' значительно уступал модулю упругости G' и показал средние результаты. Ферматрон С 2,3% и Флексотрон Кросс 2% содержат перекрестно-сшитую ГЛК (cross-linked), в состав остальных изделий включена линейная молекула ГЛК. Также у Ферматрона С 2,3% и Флексотрона Кросс 2% не зарегистрировано кроссовера на частотах до 100 Гц, что указывает на их выраженные упругие свойства во всем исследованном диапазоне модулирующих нагрузок.

При сравнительном анализе изделий с концентрацией ГН 2–3%, в состав которых включена линейная молекула

ГЛК, самые высокие вязкоупругие свойства как при низкой, так и при высокой частоте имел Армавискон Платинум 3%, на втором месте находился Флексотрон Ультра 2,5%, который незначительно превосходил Армавискон Форте 2,3%. Для остальных изделий продемонстрированы более низкие результаты.

У Интраджекта 2,2% переход от вязких к упругим свойствам наступает при более высокой частоте кроссовера (fc), чем у других изделий данной категории, за исключением образцов со сшитой ГЛК (cross-linked). Остальные изделия показали схожие результаты, а Рипарт Лонг 2% обладал самой низкой частотой кроссовера (fc), что говорит о его наибольшей пластичности при переходе вязких свойств в упругие и большей протекторной функции.

Эти изделия тоже были протестированы по показателю «динамическая вязкость» (рис. 3). На рис. 3 показано, что самая высокая динамическая вязкость (в 2 раза превосходящая таковую остальных изделий) наблюдалась у Армавискона Платинум 3%, а самая низкая – и у Интраджекта 2,2%.

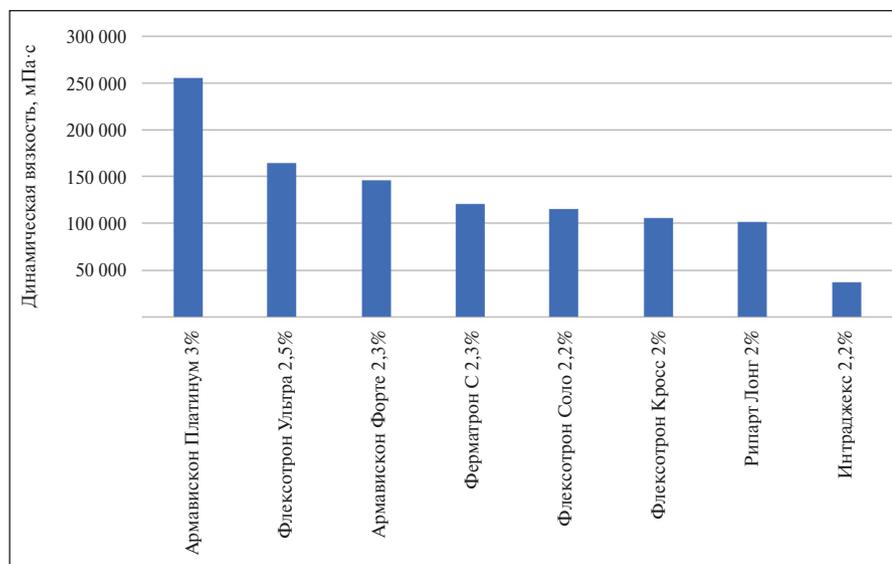


Рис. 3. Сравнение динамической вязкости изделий с концентрацией ГН 2–3%
Fig. 3. Comparison of the dynamic viscosity of products with SH concentration of 2–3%

Обсуждение. Широко используемым вариантом лечения ОА являются в/с инъекции ГЛК [26]. В суставах, пораженных ОА, концентрация ГЛК в синовиальной жидкости всегда снижена по сравнению со здоровыми суставами [27]. При воспалении и повреждении тканей ГЛК играет центральную роль, поскольку она может функционировать и как провоспалительная, и как противовоспалительная молекула [28]. Кроме того, по данным ряда исследований, высокомолекулярная ГЛК ингибирует выработку провоспалительных медиаторов [29].

Реологические свойства ГЛК характеризуются модулем упругости, или модулем накопления (G'), модулем вязкости, или модулем потерь (G''), динамической вязкостью (сдвиговой вязкостью), а также частотой кроссовера (f_c) [24].

Динамическая вязкость (сдвиговая вязкость), η — это единица измерения вязкости, или вязкотекучести, жидкости. Чем выше значение вязкости, тем более тягучая (вязкая) субстанция, чем меньше вязкость, тем она более жидкая (текучая) [30, 31]. Способность раствора ГЛК противостоять деформирующим силам и принимать первоначальную форму после прекращения их действия количественно выражается в виде *модуля упругости (G')*. Показатель устойчивости жидкости, подвергающейся деформации за счет натяжения или механического раздражения, характеризует текучесть препарата и количественно выражается как *модуль вязкости (G'')* [32]. Важной характеристикой продуктов ГЛК является *частота кроссовера (f_c)* — частота, при которой происходит пересечение модуля упругости G' и модуля вязкости G'' . Значение частоты кроссовера дает представление о нагрузке, при которой вязкоупругие свойства переходят от преимущественно вязкого поведения к преимущественно упругому [33].

При заболеваниях суставов наблюдается повышение частоты, при которой происходит пересечение кривых модуля упругости и модуля вязкости синовиальной жидкости, или отсутствие такого пересечения, что приводит к преобладанию вязких свойств над упругими в исследуемом диапазоне частот [34].

Известно, что синовиальная жидкость у здоровых добровольцев характеризуется высоким модулем вязкости при малой нагрузке ($\sim 0,5$ Гц) и высоким модулем упругости при большой нагрузке ($\sim 2,3$ – $2,5$ Гц) [35]. В модельных системах данные частоты отражают нагрузку на сустав при ходьбе и беге. Логично предположить, что оптимальными являются вязко-эластические характеристики медицинских изделий ГЛК для в/с введения, максимально приближенные к свойствам нативной синовиальной жидкости. Необходимые характеристики для обеспечения такого рода свойств препаратов ГЛК — перекрест кривых модуля вязкости (G') и модуля упругости (G'') в диапазоне частоты нагрузки 0,5–2,5 Гц. При обычных нагрузках, таких как ходьба, важно, чтобы преобладала вязкость жидкости и происходило эффективное смазывание суставных поверхностей и снижение

коэффициента трения между ними. При увеличении нагрузки (беге, прыжках и др.) такие препараты должны обеспечивать амортизацию и защиту сустава от одномоментного или циклического повреждения суставных поверхностей, т. е. упругость должна превалировать над вязкостью [34].

Оценка вязкоупругих свойств исследуемых изделий ГЛК различной концентрации показала, что часть из них имеет неоднородные характеристики. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Г.М. Кавалерского и соавт. [34]: Рипарт 1% и Рипарт Лонг 2% оказались одними из лучших по вязкоупругим свойствам и частоте кроссовера в своих категориях, однако в этой работе не оценивался Армавискон различной концентрации. Кроме того, авторы не разделяли результаты в зависимости от концентрации ГЛК в тех или иных продуктах.

В настоящем исследовании установлено, что значимое влияние на вязкоупругие свойства, такие как модуль вязкости G' и модуль упругости G'' , оказывает в первую очередь концентрация ГЛК. ММ ГЛК, которая по данным исследований *in vitro* [21, 22], положительно воздействует на воспалительный профиль синовиальной жидкости, практически не затрагивает реологические свойства. Данный факт подтверждают более высокие показатели вязкости и упругости у изделий с большей концентрацией ГЛК и одинаковой ММ (Рипарт 1%/Рипарт Лонг 2%, Армавискон 1%/Армавискон плюс 1,5%/Армавискон Форте 2,3%/Армавискон Платинум 3%, Ферматрон 1%/Ферматрон Плюс 1,5%).

Заключение. Результаты исследования вязкоупругих и реологических свойств медицинских изделий ГЛК для в/с введения с высокой ММ продемонстрировали положительную связь концентрации ГН с модулем вязкости G' и модулем упругости G'' , а также с динамической вязкостью и отсутствие связи реологических свойств с ММ ГЛК в пределах 1000–3500 кДа.

Самыми высокими показателями, по нашим данным, обладают медицинские изделия в группе 1% ГН: Армавискон 1%, Рипарт 1%, которые характеризуются схожей частотой кроссовера (f_c). В группе с концентрацией ГЛК 1,5–1,6% все

исследуемые образцы, кроме Хиалубрикса 1,5%, показали схожие результаты, однако по частоте кроссовера лидирующее место занял Русвикс 1,6%, что говорит о его более выраженных протективных свойствах для суставного хряща. В группе с концентрацией ГЛК 2–3% самые высокие показатели выявлены у Армавискона Платинум 3%, а Флексотрон Ультра 2,5% и Армавискон Форте 2,3% обладают несколько меньшими вязкоупругими свойствами; по частоте кроссовера (fc) лучшими протективными свойствами обладает Рипарт Лонг 2%. Самая

высокая частота кроссовера (fc) среди всех представленных продуктов зафиксирована у Интраджекта, что указывает на его большую смазывающую функцию.

Медицинские изделия для в/с введения, содержащие перекрестно-сшитый ГН (cross-linked), невозможно сравнивать по реологическим свойствам с изделиями с линейной молекулой ГН, так как у них не происходит пересечения модулей вязкости и упругости в точке кроссовера (fc) даже при модулирующих нагрузках до 100 Пд.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 573–88. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 573–88].
- Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: a serious disease, submitted to the US Food and Drug Administration. https://oarsi.org/sites/default/files/docs/2016/oarsi_white_paper_oa_serious_disease_121416_1.pdf
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan; 58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
- GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1859–922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
- Мартусевич НА. Остеоартроз. Вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Методические рекомендации. БГМУ; 2003. 28 с. [Martusevich NA. *Voprosy epidemiologii, etiopatogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya. Metodicheskie rekomendatsii* [Osteoarthritis. Issues of epidemiology, etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. Methodological recommendations]. BGMU; 2003. 28 p.].
- Huskinson EC. Nimesulide, a balanced drug for treatment for treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(1 Suppl 22):S21–5.
- Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. Современная ревматология. 2021;15(2):112–9. [Alekseeva LI, Lila AM. Osteoarthritis background therapy: current view on the glucosamine and chondroitin therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):112–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-112-119
- Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542–52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2015;53(5):542–52. (In Russ.)].
- Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolph KA. Osteoarthritis — an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Apr; 4(4):331–44. doi: 10.1038/nrd1693.
- Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Бабаева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143–7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(4):143–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147
- Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal antiinflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.* 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
- Honvo G, Reginster JY, Rannou F, et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid injections in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):101–27. doi: 10.1007/s40266-019-00657-w.
- Hyaluronan or hylans for knee osteoarthritis? *Drug Ther Bull.* 1999 Sep;37(9):71–2. doi: 10.1136/dtb.1999.37971.
- Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol.* 2012 Jul;39(7):1473–80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
- Agerup B, Berg P, Akermark C. Non-animal stabilized hyaluronic acid: a new formulation for the treatment of osteoarthritis. *BioDrugs.* 2005;19(1):23–30. doi: 10.2165/00063030-200519010-00003.
- Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Int J Stroke.* 2018 Aug;13(6):612–32. doi: 10.1177/1747493018778713. Epub 2018 May 22.
- Phillips M, Vannabouathong C, Devji T, et al. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020 Sep;28(9):3031–9. doi: 10.1007/s00167-019-05763-1. Epub 2020 Jan 3.
- Altman RD, Bedi A, Karlsson J, et al. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med.* 2016 Aug;44(8):2158–65. doi: 10.1177/0363546515609599. Epub 2015 Nov 17.
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192. eCollection 2019.
- Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: a complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol.* 2019 May;78–79:1–10. doi: 10.1016/j.matbio.2019.02.002. Epub 2019 Feb 23.
- Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, et al. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng.* 2015 Jul 13; 1(7):481–93. doi: 10.1021/acsbomaterials.5b00181.
- Hashizume M, Mihara M. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the ERK inhibitor, MKP-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Dec 10;403(2):184–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.10.135. Epub 2010 Nov 6.
- Хабаров ВН, Бойков ПЯ, Селянин МА. Гиалуроновая кислота. Москва: Практическая медицина; 2012. 224 с. [Khabarov VN, Boikov PYa, Selyanin MA *Gi-aluronovaya kislota* [Hyaluronic Acid]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012. 224 p.].

24. Загородний НВ, Призов АП, Каменчук ЯА, Ильина ЕА. Реологические и вязкоупругие свойства препаратов гиалуроновой кислоты. *Opinion Leader*. 2021; (2):28-35.
[Zagorodnii NV, Prizov AP, Kamenchuk YaA, Il'ina EA. Rheological and viscoelastic properties of hyaluronic acid preparations. *Opinion Leader*. 2021;(2):28-35. (In Russ.)].
25. Liu C, Sun J. A porcine acellular dermal matrix induces human fibroblasts to secrete hyaluronic acid by activating JAK2/STAT3 signalling. *RSC Adv*. 2020 May 19;10(32):18959-69. doi: 10.1039/c9ra03736e.
26. Bauer C, Niculescu-Morzs E, Jeyakumar V, et al. Chondroprotective effect of high-molecular-weight hyaluronic acid on osteoarthritic chondrocytes in a co-cultivation inflammation model with M1 macrophages. *J Inflamm (Lond)*. 2016 Sep 13;13(1):31. doi: 10.1186/s12950-016-0139-y. eCollection 2016.
27. Waddell DD. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications. *Drugs Aging*. 2007;24(8):629-42. doi: 10.2165/0002512-200724080-00002.
28. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67. doi: 10.1186/ar623. Epub 2003 Jan 14.
29. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994 Jan-Feb;12(1):75-82.
30. <https://www.flottweg.com/ru/wiki/separation-technology/dynamic-viscosity>
31. Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, et al. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers (Basel)*. 2020 Aug 11;12(8):1800. doi: 10.3390/polym12081800.
32. Fagien S, Bertucci V, von Grote E, Mashburn JH. Rheologic and Physicochemical Properties Used to Differentiate Injectable Hyaluronic Acid Filler Products. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Apr;143(4):707e-720e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005429.
33. Nicholls M, Manjoo A, Shaw P, et al. A Comparison Between Rheological Properties of Intra-articular Hyaluronic Acid Preparations and Reported Human Synovial Fluid. *Adv Ther*. 2018 Apr;35(4):523-530. doi: 10.1007/s12325-018-0688-y. Epub 2018 Mar 14.
34. Кавалерский ГМ, Кавалерский МГ, Дугина ЮЛ, Рукин ЯА. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. Кафедра травматологии и ортопедии. 2018;(1):18-22.
[Kavalerskii GM, Kavalerskii MG, Dugina YuL, Rukin YaA. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2018;(1):18-22. (In Russ.)].
35. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 May;90(5):970-9. doi: 10.2106/JBJS.F.01116.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.07.2022/18.11.2022/21.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Призов А.П. <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>

Лазко Ф.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5292-7930>

Никитин А.А. <https://orcid.org/0000-0002-6335-1997>

Беляк Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2542-8308>

Лазко М.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-6346-824X>

Каменчук Я.А. <https://orcid.org/0000-0002-6667-5006>

Ильина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-8573-063X>