

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186

Умное сложение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите

И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных подходов к лечению остеоартрита (ОА). Основное внимание уделено внутрисуставным инъекциям гиалуроновой кислоты (ГК) и полинуклеотидов природного происхождения. ГК является естественным компонентом соединительной ткани, обладает способностью восстанавливать вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Кроме того, ГК проявляет антиапоптотические, противовоспалительные, антиангиогенные и антифибротические свойства. Полинуклеотиды — макромолекулы, полученные из ДНК природного происхождения. Они обладают трофической активностью и способствуют росту клеток и выработке коллагена, как было показано в доклинических и клинических исследованиях, касающихся регенерации хряща. При введении в полость сустава полинуклеотиды подвергаются ферментативному расщеплению с высвобождением нуклеозидов, нуклеотидов и азотистых оснований, обеспечивая тем самым долговременные увлажняющие и вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Изучена эффективность препаратов ГК в сочетании с полинуклеотидами для внутрисуставного введения при лечении ОА коленного сустава. Установлено, что комбинированная терапия полинуклеотидами и ГК приводит к более стойкому лечебному эффекту, сохраняющемуся в течение 2 лет после проведенного курса лечения, в сравнении с монотерапией ГК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, синовиальная жидкость, вязкоупругие свойства, протезы синовиальной жидкости, внутрисуставные инъекции, гиалуроновая кислота, полинуклеотиды.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Свинцицкая И.С., Волков К.Ю. Умное сложение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(4):182–186. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186.

Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis

I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents an overview of modern methods to the treatment of osteoarthritis (OA). It is focused on intra-articular injections of hyaluronic acid and polynucleotides (PNs) of natural origin. Hyaluronic acid is a natural component of connective tissue that has the ability to restore the viscoelastic properties of synovial fluid. Besides, it also has anti-apoptotic, anti-inflammatory, anti-angiogenic and antifibrotic characteristics. PNs are natural macromolecules derived from DNA. They have trophic activity and promote cell growth and collagen production, as has been shown in preclinical and clinical studies concerning cartilage regeneration. When injected into the joint cavity, PNs are subjected to enzymatic cleavage with the release of nucleosides, nucleotides and nitrogenous bases, thereby, providing long-term moisturizing and viscoelastic properties of synovial fluid. The efficacy of a combination of hyaluronic acid preparations with PNs for intra-articular administration for the treatment of knee OA has been studied. It has been established that the combined therapy with PNs and hyaluronic acid leads to the development of a more persistent therapeutic effect for 2 years after the treatment course versus with hyaluronic acid monotherapy.

KEYWORDS: osteoarthritis, synovial fluid, viscoelastic properties, synovial fluid substitute, intra-articular injections, hyaluronic acid, polynucleotides.

FOR CITATION: Svintsitskaya I.S., Volkov K.Yu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(4):182–186 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов, на долю которого приходится до 60–70% всех ревматических болезней. Эпидемиологические исследования показывают, что ОА страдает около 10–14%

обследованного населения всех возрастов [1–3]. Около 10% пациентов старше 55 лет имеют признаки ОА на рентгенограммах коленного сустава. С возрастом распространенность ОА увеличивается [4], достигая среди лиц старше 60 лет 27%, а старше 70 лет — 97%.

Остеоартрит характеризуется дегенерацией всех тканей сустава и локальным воспалительным процессом, затрагивающим в том числе и околоуставные мягкие ткани. Клинически это проявляется болью в суставах, скованностью и снижением объема движений. ОА остается одной из основных причин снижения качества жизни и инвалидизации у пожилых людей [5, 6].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОА

В патогенезе ОА ведущее место занимают нарушения нормальных процессов деградации и синтеза в хондроцитах, внеклеточном матриксе и субхондральной кости. На рисунке схематически представлен патогенез ОА. Ключевую роль в развитии ОА играют провоспалительные цитокины, определяющее значение среди которых имеют интерлейкин (ИЛ) 1, и фактор некроза опухоли α , которые активируют матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases, MMPs) и снижают продукцию протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеиназ, а также стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще [7, 8].

Одним из ведущих звеньев в этом процессе является активация синовиальных клеток, остеокластов и хондроцитов, что в конечном счете приводит к воспалению, деградации субхондральной кости и ее репаративным изменениям. Определенную роль в патогенетическом каскаде ОА играют также уменьшение синтеза синовиоцитами гиалуроновой кислоты (ГК) и гиперпродукция простагландина E_2 , что способствует воспалению в тканях сустава и индуцированию фибропластической дегенерации хряща.

Также показано, что в патофизиологии ОА участвуют и другие регуляторные (ИЛ-6, ИЛ-8) и ингибирующие (ИЛ-4, ИЛ-10, интерферон- γ) цитокины, в том числе и адипокины (лептин, адипонектин, резистин).

С другой стороны, при ОА имеет место дефицит противовоспалительных цитокинов, например трансформирующего фактора роста β и ингибитора плазминогена 1, которые ингибируют анаболические процессы в пораженном хряще.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОА

В клинической практике врачи в настоящее время руководствуются различными рекомендациями, разработанными профессиональными организациями, включая рекомендации Ассоциации ревматологов России (АРР, 2017), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ, 2016), Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2018), Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO, 2019), Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) [9], Американского колледжа ревматологии (ACR) [10]. Все они подчеркивают, что современные терапевтические стратегии направлены на изменение образа жизни, немедикаментозное воздействие, прием длительно действующих болезньюмодифицирующих препаратов, анальгетиков, НПВП, опиоидов, а также применение интраартикулярных введений глюкокортикоидов и протезов синовиальной жидкости [11].

Цели лечения ОА заключаются в минимизации боли, оптимизации функции и замедлении процесса структурного повреждения суставов. Из-за недостаточного эффекта отдельных вариантов лечения на практике обычно используется комбинация различных терапевтических подходов. Тем не менее важно отметить, что во многих странах общее качество лечения ОА было признано неоптимальным, с менее чем 50% соответствием показателям надлежащего лечения, что уступает другим хроническим заболеваниям, таким как сахарный диабет и остеопороз.

Пациентам с тяжелыми проявлениями ОА на поздних рентгенологических стадиях при отсутствии эффекта от вышеупомянутых методов лечения обычно проводится тотальное эндопротезирование суставов [12].

Поскольку хирургическое вмешательство имеет ряд ограничений, особенно у пожилых пациентов из-за наличия сопутствующих заболеваний и ряда других причин, целью современных фармакологических методов лечения ОА является не только уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и возможность проведения оперативного вмешательства на более поздних сроках [13].

Несмотря на успехи современной медицинской науки, поиск терапевтических средств, воздействующих на все звенья патогенеза ОА, продолжается.

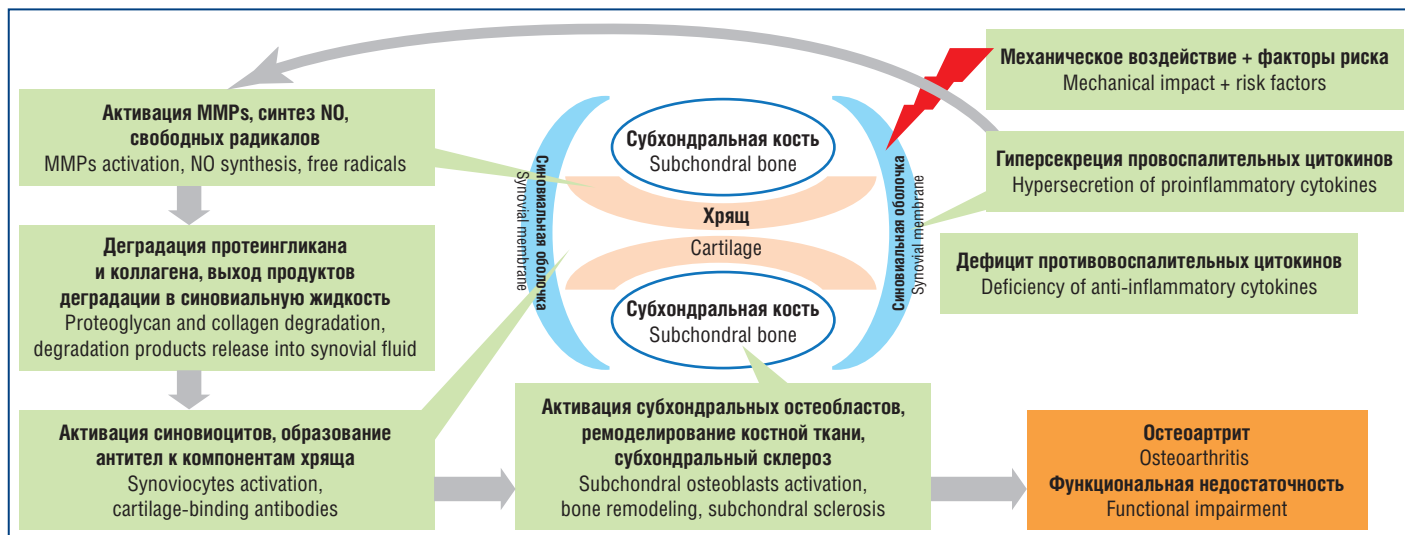


Рисунок. Патогенез остеоартрита

Figure. Pathogenetic mechanism of osteoarthritis

МЕСТО ВНУТРИСУСТАВНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ПРОТЕЗОВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ТЕРАПИИ ОА

Одним из способов повышения эффективности терапии и отсрочки оперативного вмешательства видятся внутрисуставные введения протезов синовиальной жидкости. Из них инъекции ГК используются наиболее часто. ГК является естественным компонентом соединительной ткани, обладает способностью восстанавливать вязкоупругие свойства синовиальной жидкости. Кроме того, она также обладает антиапоптотическими, противовоспалительными, антиангиогенными и антифибротическими свойствами [14]. Хотя доклинические и клинические исследования продемонстрировали положительные результаты введения ГК при лечении ОА [15], ее эффективность все еще остается предметом постоянных дискуссий в клинической практике [16].

В ряде исследований было показано, что введение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet rich plasma, PRP), в полость коленного сустава является достаточно эффективным способом уменьшения боли и улучшения функции сустава [17]. Превосходство PRP по сравнению с физиологическим раствором, ГК или кортикостероидами при ОА коленного сустава было продемонстрировано в некоторых рандомизированных клинических исследованиях [18].

ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК СРЕДСТВО, ВЛИЯЮЩЕЕ НА НЕСКОЛЬКО ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА ОА

Полученные результаты в последнее время усилили интерес к разработке биоактивных веществ с регенеративной функцией, которые воздействовали бы на всю измененную внутрисуставную микросреду и могли бы восстановить физиологические свойства хряща. Таким веществом являются полинуклеотиды — макромолекулы, полученные из ДНК природного происхождения и обладающие трофической активностью, они способствовали росту клеток и выработке коллагена в доклинических и клинических исследованиях, касающихся регенерации хряща.

Полинуклеотиды представляют собой смесь пуринов, пиримидинов, дезоксирибонуклеотидов и дезоксирибонуклеозидов с трофической активностью. Они не производятся синтетическим путем и имеют естественное происхождение, будучи полученными чаще всего из гонад форели или человеческой плаценты. Высокоочищенные полинуклеотиды из гонад форели обеспечивают постоянную поддержку вязкости, а также обеспечивают азотистыми основаниями предшественников нуклеозидов и нуклеотидов хондроциты и мезенхимальные клетки, и уменьшают боль более эффективно, чем ГК [19–21].

Высокоочищенные полинуклеотиды природного происхождения при введении в полость сустава подвергаются ферментативному расщеплению с высвобождением нуклеозидов, нуклеотидов и азотистых оснований, обеспечивая тем самым долговременные увлажняющие и вязкоупругие свойства синовиальной жидкости [19–21].

Кроме того, полинуклеотиды могут индуцировать рост хондроцитов, выработку коллагена, миграцию некоторых типов клеток, в том числе мезенхимальных и стволовых, и тем самым способствуют уменьшению воспаления, что подтверждено исследованием уровня провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости на фоне лечения полинуклеотидными препаратами [22–24].

В доклинических и клинических исследованиях полинуклеотиды показали положительные результаты

в регенерации костно-мышечной ткани [25], снижении деградации протеогликанов и активности MMPs в хрящевой ткани. На модели артрита отмечено уменьшение признаков воспаления и продукции провоспалительных цитокинов [22, 26].

По данным ряда исследований, полинуклеотиды приводят к уменьшению симптомов ОА коленного сустава с эффектом, равным эффекту от ГК, однако с более ранним ответом [19–21]. В клинических исследованиях инъекции полинуклеотидов показали хорошую переносимость и эффективность в уменьшении боли в суставах при лечении ОА коленного сустава [27–29].

Два исследования с 3 или 5 инъекциями полинуклеотидов или ГК показали равное уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава через 4 и 6 мес. [19–21] с более ранним влиянием на физические параметры при применении полинуклеотидов [20, 21]. В работе [20] наблюдалось улучшение функции и уменьшение боли у пациентов, страдающих ОА, сохраняющееся в течение 2 мес. после инъекции полинуклеотидов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГК С ПОЛИНУКЛЕОТИДАМИ В ЛЕЧЕНИИ ОА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Полученные результаты закономерно привели к идее комбинировать ГК с полинуклеотидами. Результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого клинического исследования по изучению эффективности внутрисуставных инъекций полинуклеотидов в сочетании с ГК [30] продемонстрировали уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациентов, страдающих ОА коленного сустава. Этот эффект достоверно сохранялся в течение 12 мес. после первой инъекции комбинированного препарата ГК с полинуклеотидами. Это исследование продемонстрировало превосходство комбинированного лечения полинуклеотидами и ГК по сравнению с применением только ГК, наиболее широко используемой в лечении ОА коленного сустава с целью уменьшения боли и улучшения общей функции сустава.

Результаты дальнейшего двухлетнего исследования [31] подтвердили, что короткий цикл внутрисуставного лечения (3 еженедельные инъекции) полинуклеотидами в комбинации со среднемолекулярной 1,0–1,6 мДа ГК наиболее эффективен в улучшении функции коленного сустава и уменьшении боли у пациентов с ОА коленного сустава. Также было доказано влияние полинуклеотидов и ГК на трофику хондроцитов и контроль боли [32]. Ни одно внутрисуставное введение не было связано с какими-либо клинически значимыми краткосрочными осложнениями или долгосрочными побочными эффектами.

В клинике факультетской терапии нами неоднократно проводилось внутрисуставное введение как ГК, так и ГК в сочетании с полинуклеотидами, в частности Ферматрона 1%, Флексотрона Смарт 1,6% с Хронотроном пациентам с ОА коленных суставов. Эти процедуры выполнялись одновременно с назначением препаратов SYSADOA. В результате лечения большинство пациентов, получавших комбинированную терапию, включающую внутрисуставное введение полинуклеотидов и ГК с хондропротекторами, отметили быстрое и стойкое купирование болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале, и улучшение функций сустава (увеличение объема движений).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полинуклеотиды сочетают свои первичные вязкоупругие и механические свойства с некоторой защитной и, возможно, трофической активностью в отношении хондроцитов, фибробластов и хряща. Применение полинуклеотидов также, по-видимому, может ассоциироваться с более существенным влиянием на интенсивность болевого синдрома, чем ГК, у пациентов с ОА коленного сустава. Результаты двухлетнего двойного слепого исследования подтвердили, что высокоочищенные полинуклеотиды являются агентами с длительным действием и стойкой защитной активностью в отношении компонентов хряща. Собственный опыт применения препаратов ГК, таких как Ферматрон 1% либо Флексотрон Смарт 1,6%, в сочетании с полинуклеотидным препаратом Хронотрон показывает, что полинуклеотиды природного происхождения являются ценным дополнением к ГК для облегчения боли и купирования функциональных симптомов при ОА коленного сустава. Эффективность комбинированного применения препаратов ГК с полинуклеотидами выше, чем монотерапия препаратами ГК. Комбинированная терапия полинуклеотидами и ГК в сравнении с монотерапией ГК приводит к более стойкому лечебному эффекту, сохраняющемуся в течение 2 лет после проведенного курса лечения. ▲

Литература / References

- Allen K.D., Golightly Y.M. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(3):276–283. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000161.
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- [Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11–17 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Matthews G.L., Hunter D.J. Emerging drugs for osteoarthritis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16(3):479–491. DOI: 10.1517/14728214.2011.576670.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Veronesi F., Giavaresi G., Maglio M. et al. Chondroprotective activity of N-acetyl phenylalanine glucosamine derivative on knee joint structure and inflammation in a murine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(4):589–599. DOI: 10.1016/j.joca.2016.10.021.
- Liu-Bryan R., Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(1):35–44. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.162.
- Wojdasiewicz P., Poniatowski Ł.A., Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:561459. DOI: 10.1155/2014/561459.
- Mackenzie I.S., Rutherford D., MacDonald T.M. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10 Suppl 2(Suppl 2):S3. DOI: 10.1186/ar2464.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. DOI: 10.1002/art.41142.
- Gallagher B., Tjoumakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic

- review of treatment agents. *Am J Sports Med.* 2015;43(3):734–744. DOI: 10.1177/0363546514533777.
- Dash S.K., Palo N., Arora G. et al. Effects of preoperative walking ability and patient's surgical education on quality of life and functional outcomes after total knee arthroplasty. *Rev Bras Ortop.* 2016;52(4):435–441. DOI: 10.1016/j.rboe.2016.12.011.
- Busija L., Bridgett L., Williams S.R. et al. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):757–768. DOI: 10.1016/j.berh.2010.11.001.
- Migliore A., Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31–33. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.1.031.
- Edouard P., Rannou F., Coudeyre E. Animal evidence for hyaluronic acid efficacy in knee trauma injuries. Review of animal-model studies. *Phys Ther Sport.* 2013;14(2):116–123. DOI: 10.1016/j.ptsp.2013.02.001.
- Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):140–149. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011.
- Shen L., Yuan T., Chen S. et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):16. DOI: 10.1186/s13018-017-0521-3.
- Vaquero V., Plasencia M.Á., Arribas I. et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2013;29(10):1635–1643. DOI: 10.1016/j.arthro.2013.07.264.
- Vanelli R., Costa P., Rossi S.M., Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(7):901–907. DOI: 10.1007/s00167-009-1039-y.
- Saggini R., Di Stefano A., Cavezza T. et al. Intra-articular treatment of osteoarthritis knee with polynucleotides: a pilot study with medium-term follow-up. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(2):543–549.
- Giarratana L.S., Marelli B.M., Crapanzano C. et al. A randomized double-blind clinical trial on the treatment of knee osteoarthritis: the efficacy of polynucleotides compared to standard hyaluronan viscosupplementation. *Knee.* 2014;21(3):661–668. DOI: 10.1016/j.knee.2014.02.010.
- Bitto A., Polito F., Irrera N. et al. Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulation of adenosine A_{2A} receptor. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3364–3371. DOI: 10.1002/art.30538.
- Chung K.I., Kim H.K., Kim W.S., Bae T.H. The effects of polydeoxyribonucleotide on the survival of random pattern skin flaps in rats. *Arch Plast Surg.* 2013;40(3):181–186. DOI: 10.5999/aps.2013.40.3.181.
- Kim S.K., Huh C.K., Lee J.H. et al. Histologic study of bone-forming capacity on polydeoxyribonucleotide combined with demineralized dentin matrix. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2016;38(1):7. DOI: 10.1186/s40902-016-0053-5.
- Veronesi F., Dallari D., Sabbioni G. et al. Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From Skin to Musculoskeletal Tissue Regeneration via Adenosine A_{2A} Receptor Involvement. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2299–2307. DOI: 10.1002/jcp.25663.
- Gennero L., Denysenko T., Calisti G.F. et al. Protective effects of polydeoxyribonucleotides on cartilage degradation in experimental cultures. *Cell Biochem Funct.* 2013;31(3):214–227. DOI: 10.1002/cbf.2875.
- Arramon J.Y., Bergamasco P., Blasco G., Vincent P. Intra-articular sodium hyaluronate (ARTHRUM® H 2.0%) in the treatment of patients with knee osteoarthritis: A multi-centric, randomized, comparative clinical trial. *Minerva Ortopedica e Traumatologica.* 2008;59(2):69–79.
- Mun J.U., Cho H.R., Choi Y.S., Kim Y.U. Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9127. DOI: 10.1097/MD.00000000000009127.
- Ayhan E., Kesmezacar H., Akgun I. Intra-articular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):351–361. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.351.
- Dallari D., Sabbioni G., Del Piccolo N. et al. Efficacy of Intra-Articular Polynucleotides Associated With Hyaluronic Acid Versus Hyaluronic Acid Alone in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Randomized,

Double-Blind, Controlled Clinical Trial. Clin J Sport Med. 2020;30(1):1-7. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000569.

31. Stagni C., Rocchi M., Mazzotta A. et al. Randomised, double-blind comparison of a fixed co-formulation of intra-articular polynucleotides and hyaluronic acid versus hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis: two-year follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):773. DOI: 10.1186/s12891-021-04648-0.

32. Guizzardi S., Uggeri J., Belletti S., Cattarini G. Hyaluronate increases polynucleotides effect on human cultured fibroblasts. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 2013;3:124-128. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.31019.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Волков Константин Юрьевич — старший ординатор отделения клиники кафедры факультетской терапии; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.03.2022.

Поступила после рецензирования 06.04.2022.

Принята в печать 29.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina S. Svintsitskaya — Cand. of Sci. (Med.), senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Konstantin Yu. Volkov — Senior Resident of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 14.03.2022.

Revised 06.04.2022.

Accepted 29.04.2022.