О.Э. и др. Журнал питания (2016) 15:11
DOI 10.1186 / s12937-016-0128-2

Nutrition Journal

РЕВИЕШ. Открытый доступ

Гиалуроновая кислота для приема внутрь снимает боль в колене: обзор

, Тошиюки Таширо[2] , Хидето Есида[1] , Хироси Нисияма[1] , Ясунобу Масуда[1*], Остров Маруяма[3] , Марико Оэ[1]
Такаши Коикеда[4] , Рэйко Маруя[5] и Наоши Фукуи[6]

Аннотация

Гиалуроновая кислота (ГК) является компонентом, которого особенно много в синовиальной жидкости. Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования, проведенные в период с 2008 по 2015 год, доказали эффективность ГК для лечения симптомов, связанных с синовитом, и, в частности, боли в колене, облегчения синовиального выпота или воспаления и улучшения мышечной силы коленного сустава. Механизм, с помощью которого ГК оказывает свое действие в живом организме, в частности, связывание с рецепторами в кишечном эпителии, постепенно прояснялся. В этом обзоре рассматриваются эффекты ГК при болях в колене, оцененные в ходе клинических испытаний, а также механизм этих эффектов и безопасность ГК. Ключевые слова: Гиалуронан, Гиалуроновая кислота, Пищевая добавка, Колено, Сустав, Остеоартрит

Введение

Число пациентов с остеоартритом (ОА) в развитых странах растет . В 1997 году в США, по оценкам, у 43 миллионов пациентов был ОА, и эта цифра, по прогнозам, вырастет до более чем 60 миллионов к 2020 году [1].

Тяжелый ОА лечится путем остеотомии или повторной установки искусственного сустава, тогда как консервативные методы лечения включают внутрисуставную инъекцию гиалуроновой кислоты (ГК) [2]. Инъекции улучшают симптомы, хотя они представляют собой психическую нагрузку и риск заражения для пациентов, которым необходимо регулярно посещать больницу для получения этих болезненных инъекций.

Между тем, пищевые добавки, такие как ГК, глюкозамин и хондроитин, продаются как здоровые продукты питания, в основном предназначенные для лечения проблем с коленом. Эффекты лечения боли в колене низкими дозами ГК были источником большого количества исследований (например, доза ГК не более 240 мг/ сут; Таблица 1) по сравнению с глюкозамином (1500 мг/сут) и хондроитином (675 мг/сут) [3]. НА пищевые добавки ложатся небольшим бременем на пациентов.

Средняя оптовая цена на пять флаконов для внутрисуставной инъекции ГК (Hyalgen®, Fidia Farmaceutici S.p.A., Италия) составляет 661 доллар США, срок действия - 6 месяцев.

* Переписка: yasunobu_masuda@kewpie.co.jp
[1]Отдел разработки, Kewpie Corporation, 2-5-7, Сенгава-те, Чофу-ши, Токио, Япония Полный список сведений об авторе доступен в конце статьи

[4]. Это составляет 110 долларов США в месяц. Для сравнения, стоимость эффективных пищевых добавок с ГК в течение одного месяца составляет 50 долларов США (Play Again Now®, Viscos LLC., США). Не поступало сообщений относительно экономической эффективности внутрисуставных инъекций по сравнению с биологически активными добавками. Однако для потребителей есть некоторые преимущества в отношении пищевых добавок с ГК, если принять во внимание потенциальные риски и пользу.

В 2004 году Буччи и Терпин опубликовали обзорную статью об эффективности пищевых добавок, содержащих ГК , в США; однако в отчете не упоминаются ранние домизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования [5]. Таким образом, в этом обзоре обсуждается эффективность принимаемой внутрь ГК при лечении боли в колене на основе данных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, а также механизм действия и безопасность диетической ГК.

Характеристики ГК

ГК представляет собой высокомолекулярный полисахарид, состоящий из повторяющихся полимерных дисахаридов D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамин (рис. 1) [6]. Все позвоночные и немногие микроорганизмы синтезируют ГК in vivo. У человека ГК присутствует в каждой соединительной ткани и органе, таких как кожа, синовиальная жидкость, кровеносные сосуды, сыворотка крови, головной мозг, хрящи, сердечные клапаны и пуповина [7]. В частности, синовиальная жидкость имеет самую высокую концентрацию ГК.

[*]в любом месте организма в дозе 3-4 мг / мл [8].

© 2016 Oe et al. Открытый доступ Эта статья распространяется на условиях Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0 /), который разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе, при условии, что вы отдаете должное автору (ам) оригинала и источнику, предоставляете ссылку на лицензию Creative Commons и указываете, вносились ли изменения. Отказ от передачи в общественное достояние Creative Commons (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) применяется к данным, представленным в этой статье, если не указано иное.

Таблица 1 Краткое описание эффектов гиалуронана, уменьшающего боль в колене, при приеме внутрь

Дизайн исследования	Материалы и методы	Субъекты	Результаты	Список литературы
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК по 630 мг (НА 60 мг; MW <5 к) ежедневно в течение 2 недель	24 пациента с болью в колене (в Японии) 20	Значительное улучшение боли в колене и дискомфорта Значительное	[34]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК по 80 мг (НА 48 мг; MW 1000 к) ежедневно в течение 2 месяцев	пациентов в возрасте ≥ 40 лет с ОА коленного сустава (в США) 26	улучшение по сравнению с исходным уровнем для субшкалы телесной боли "Телесная боль" и сводки физических компонентов.	[35]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	ГК в дозе 240 мг (MW 900 k) ежедневно в течение 8 недель	пациентов в возрасте 50 лет ~ 65 лет с болью в колене и ригидностью	Значительное уменьшение боли в колене	[36]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	ГК в дозе 200 мг (MW 900 k) ежедневно в течение 8 недель	(в Японии) 25 пациентов с ОА коленного сустава [оценка боли по WOMAC > 10]	Значительное улучшение показателя tatal WOMAC и активности в повседневной жизни	[37]
Ретроспективное когортное исследование, Контролируемое РСТ исследование	Смесь ГК в дозе 80 мг (ГК 48 мг; MW N / A) ежедневно в течение 6 месяцев	(в США) 69 пациентов с ОА коленного сустава и синовитом (в Испании) 40 пациентов	Значительное уменьшение синовиального выпота и боли в колене	[38]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК по 630 мг (ГК 60 мг; MW <5 к) ежедневно в течение 4 месяцев	с ОА коленного сустава и синовитом (в Японии) 29 пациентов	Значительное улучшение болевой / усиливающей функции и совокупности общих симптомов	[39]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК в дозе 2520 мг (ГК 72 мг; MW <5 к) ежедневно в течение 12 недель	с ОА коленного сустава и синовитом (в Японии) 38 пациентов	, значительное улучшение маркера костного метаболизма.	[40]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	ГК в дозе 200 мг (MW 900 k) ежедневно в течение 12 месяцев	с ОА коленного сустава (в Японии) 21 пациент в возрасте ~ 70 лет	Значительное улучшение состояния здоровья Значительное улучшение общего JKOM	[41]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК по 80 мг (ГК 52 мг; MW N / A) ежедневно в течение 90 дней	с ОА коленного сустава (в Японии), - 40 здоровых лица с легкой механикой и мышечной функцией дискомфорт в суставах (в Испании) 148 здоровых людей Со значительным улучшением	оценка, боль и скованность в колене и общая активность Значительное улучшение состояния сустава	[42]
Метаанализ включал в себя два варианта рандомизированное, контролируемое, двойное- А) ежедневно в течение 3 месяцев слепые, плацебо-контролируемые исследования Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование А) ежедневно в	Смесь ГК в дозе 80 мг (ГК 48 мг; MW N/ Смесь НА в дозе 80 мг (НА 52 мг; MW N/ течение 90 дней	состояния мышц лица со слабой функцией, синовиальным выпотом и болью в колене (в Испании) уменьшают боль 68 здоровых людей Со значительным улучшением суставной боли, лица со слабым синовиальным выпотом и дискомфортом в мышцах коленного сустава (в Испании) 40 пациентов со значительным улучшением общего показателя WOMAC		[43] [44]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК по 80 мг (ГК 56 мг; MW N / А) ежедневно в течение 3 месяцев	ОА коленного сустава (в США) и боли в колене		[45]
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Смесь ГК ежедневно в течение 4 недель (ГК 225 мг у 72 пациентов с ежедневно в течение первых 2 недель, ГК 150 мг ежедневно при болях в коленях (в США) в течение последних 2 недель; MW 2500 k ~ 2800 k)		Значительное уменьшение боли в колене	[46]

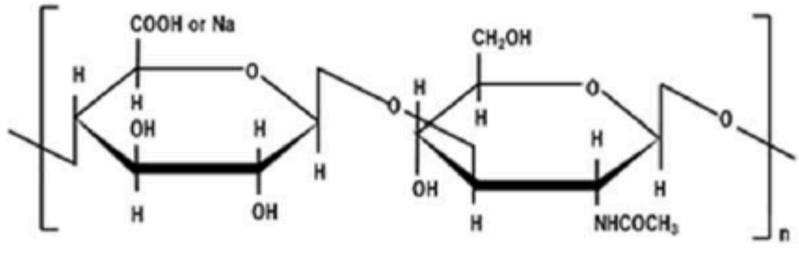

Рис. 1 Структура гиалуронана

ГК представляет собой полисахарид со средней молекулярной массой (MW) от нескольких сотен до нескольких миллионов, и, таким образом, он обладает высокой вязкостью в воде. Вязкость синовиальной жидкости обусловлена ГК и служит смазкой при движениях в суставах, в результате чего коэффициент трения в хряще сустава почти равен нулю [9]. Известно, что пациенты с ОА имеют низкие концентрации ГК в синовиальной жидкости [10]. Для восстановления сниженного уровня ГК и лечения ОА широко используются внутрисуставные инъекции ГК. Функции ГК включают предотвращение разрушения хряща натурацией [11, 12], защиту наружного слоя car-

тилаж [13-20], блокирующий воспаление синовиальной оболочки [21, 22], повышающий плотность хондроцитов [23], способствующий метаболизму синовиальной оболочки [24], нормализующий синовиальную жидкость [25] и лечащий острую боль [26]. Сообщалось о механизме, с помощью которого ГК уменьшает боль. Ха внутрисуставные инъекции снижение уровней воспаление, увеличат крово-воспалительных веществ, таких как простагландин E2, в результате чего снижается боль [27, 28]. Следовательно, известно, что ГК имеет тесную взаимосвязь со здоровьем коленных суставов.

Механизмы перорального лечения ГК при боли в колене

Обычно считается, что организму трудно усваивать полисахарид. ГК не всасывается в организме в виде высокомолекулярного полимера после приема внутрь. Тест с использованием модельных клеток кишечного эпителия (клеток Caco-2) показал, что ГК с MW, превышающим 1×10^5 редко всасывается. Напротив, количество HA, поглощаемое клетками Caco-2, увеличивается по мере того, как MW HA уменьшается до 7×10^4, 2×10^4, или 5×10^3 [29]. Kurihara et

соавт. сообщили, что ГК разлагается кишечными бактериями на 2 6-членных полисахарида, и эти полисахариды частично всасываются в организм через тонкий кишечник [30]..... Известно, что после разложения ГК кишечнорастворимыми бактериями до низкомолекулярной формы свободные полисахариды мигрируют в суставы и другие ткани . Лактобациллы и Bzfidobacterirn были описаны в качестве примеров кишечных бактерий, которые играют важную роль в всасывании ГК [31]. Balogh et al. сообщили, что ^{99м}HA, меченный технецием (MBT, 1×10^6) накапливается в тканях, таких как суставы, после перорального введения крысам и собакам [32]. Структура поглощения тканями радиоактивности для ^{99m} меченный технецием ГК не аналогична схеме для ^{99m} меченный технецием пертехнетат (PCT), которая использовалась в качестве контроля; это означает, что

^{99m} HA, меченный технецием, ^{99m}техне-

не выделял тий в тканях.

Эти исследования ясно показывают, что ГК усваивается организмом; однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить влияние способа всасывания на облегчение боли в колене.

Другой механизм был прояснен Азари и др. в 2010 году [33]. В этом отчете был идентифицирован сигнальный каскад, в котором активируются рецепторы на эпителиальных клетках кишечника. с помощью пероральной ГК, что приводит к уменьшению боли. HA (MW, 9×105; Hyabest® (J), Kewpie Corporation, Токио, Япония) вводили перорально мышам MRL-lpr/lpr, модели аутоиммунного заболевания Th-1- типа. Пероральная ГК связывается с кишечным рецептором (Toll-подобный рецептор-4; TLR-4). Анализ массива цитокинов показал, что ГК усиливает выработку интерлейкина-10 (IL-10), противовоспалительного цитокина..... Анализ ДНК-матрицы ткани из большого in-теста показал, что ГК усиливает экспрессию подавителя цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3) и подавляет экспрессию плейотрофина. Эти результаты предполагают, что связывание HA с TLR-4 способствует экспрессии IL-10 и SOCS3 и подавляет экспрессию плейотропина, что приводит к противовоспалительному действию при артрите (рис. 2).

Клинические испытания пероральной ГК для лечения боли в колене.

Мы провели поиск по базам данных до 29 октября 2015 г.; PubMed, Кокрейновская библиотека, Scopus, UMIN-CTR, JDreamIII (на японском языке) и Ichushi Web (на японском языке). Поисковые слова, используемые во всех базах данных, содержали термины; гиалуроновая кислота, прием внутрь и боль в колене. Мы выбрали следующие-

осталось 13 релевантных отчетов после полнотекстового обзора [31-43].

Многие рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали эффективность диетической ГК в облегчении боли в коленях с 2008 года в США, ЕС и Азии (таблица 1).

В 2008 году после двух клинических испытаний было опубликовано сообщение о пищевой добавке, содержащей ГК в качестве основного ингредиента. Поскольку добавка содержит множество компонентов, нельзя отрицать потенциальное воздействие ингредиентов, отличных от ГК, на боль в колене, но было подтверждено влияние добавки на боль в колене.

Хатаяма и соавт. [34] пролечили 24 японских пациента с хронической болью в колене (группа ГК, n = 13; группа плацебо, n = 11 лет, средний возраст 47,5 лет) смесью ГК в дозе 1800 мг/ сут (содержание ГК 60 мг/ сут) или плацебо в течение 2 недель. В группе ГК наблюдалось значительное улучшение боли и дискомфорта в колене по сравнению с группой плацебо (< 0,05). p

В США Калман и соавт. [35] пролечили 20 испытуемых в возрасте > 40 лет с ОА коленного сустава (группа ГК, n = 11; плацебо Группа, n = 9, средний возраст 56,3 года) со смесью ГК в дозе 80 мг / сут (содержание ГК 48 мг / сут) или плацебо в течение 2 месяцев, и их результаты оценивались с использованием индекса боли в коленном суставе; индекса остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC), и краткой формы-36 острой американской версии 2 (SF-36v2) в качестве индекса качества жизни (QOL). [ПРИМЕЧАНИЕ 4] Оценка WOMAC в обеих группах выявила значительное улучшение боли в колене по сравнению с исходным уровнем (< 0,05), но физическая функция и общая p оценка симптомов в группе ГК продемонстрировали более резкое улучшение, чем в группе плацебо. На SF-36 v2

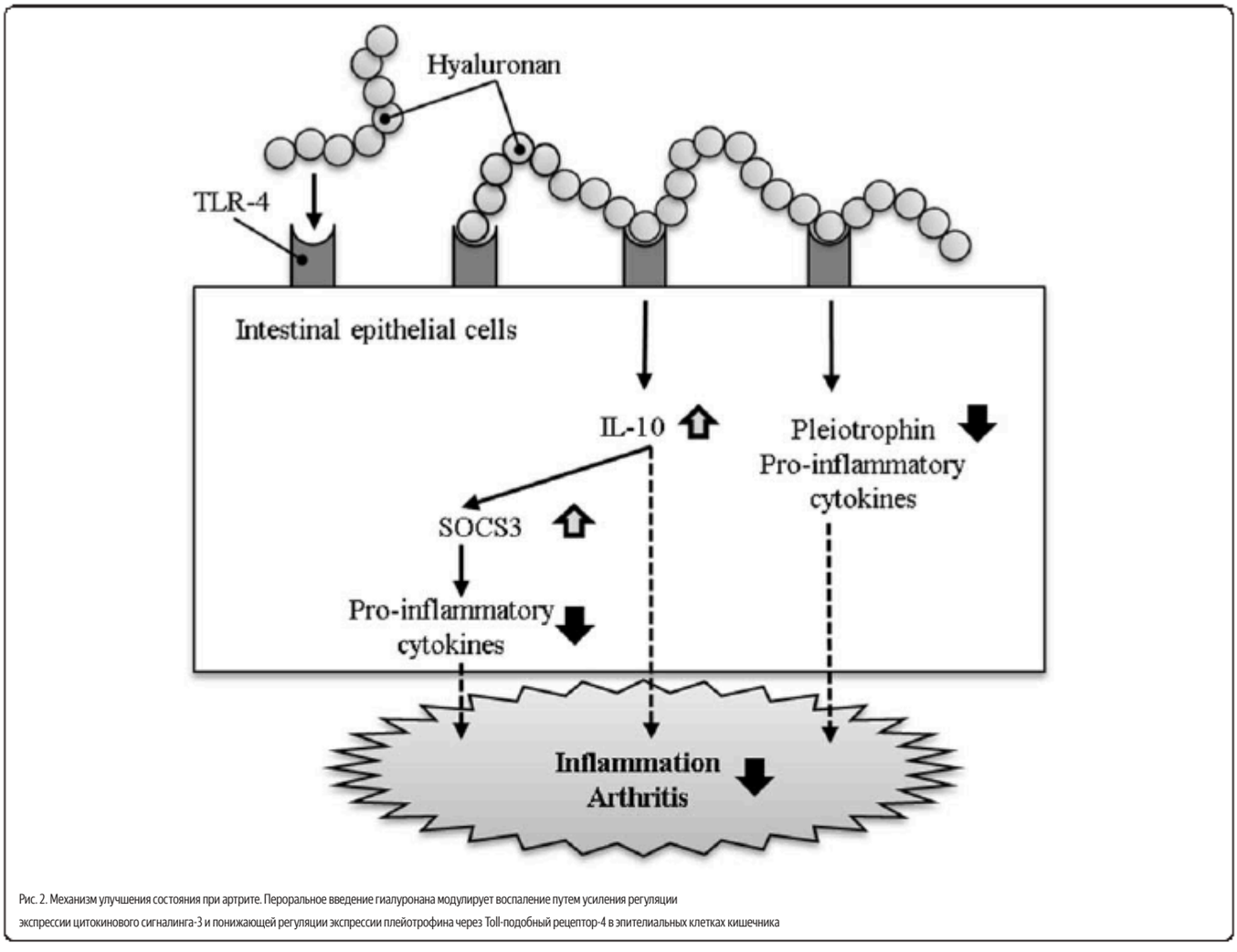

Рис. 2. Механизм улучшения состояния при артрите. Пероральное введение гиалуронана модулирует воспаление путем усиления регуляции экспрессии цитокинового сигналинга-3 и понижающей регуляции экспрессии плейотрофина через Toll-подобный рецептор-4 в эпителиальных клетках кишечника

показатели группы ГК были значительно улучшены по сравнению с исходным уровнем (<0,05) в отношении телесной боли и суммарного физического компонента, и показатели были более значительно достоверно улучшены в группе ГК, чем в группе плацебо .

В 2009 году сообщалось о двух клинических испытаниях с использованием высокочистой ГК (более 98 % чистоты). Эти испытания показали, что влияние добавок, содержащих ГК, на боль в колене было связано с ГК.

Ивасо и соавт. [36] сообщили, что 33 японских пациента с болью в колене (группа ГК, n = 16; группа плацебо, n = 17, средний возраст 58,3 года) вводили ГК в дозе 240 мг/сут или прием плацебо в течение 8 недель и результаты оценивались с использованием японского метода измерения остеоартрита коленного сустава (JKOM). Показатель JKOM был значительно улучшен по сравнению с исходным уровнем в обеих группах (< 0,01), особенно среди 26 пациенты в возрасте 50-65 лет (группа ГК, группа - n = 13; плацебо 13). Значительное уменьшение боли в колене и скованности было зарегистрировано в группе ГК по сравнению с группой плацебо (< 0,05).

Сато и соавт. [37] сообщили об исследовании, в котором 37 американцев страдали ОА коленного сустава (группа ГК, n = 20; группа плацебо, n = 17 лет, средний возраст 70,8) получали перорально 200 мг / день ГК или плацебо в течение 8 недель, при этом результаты il- люстрировали, что показатель WOMAC был значительно улучшен в обеих группах по сравнению с исходным уровнем (<0,05), особенно среди 25 пациентов с показателями боли по WOMAC, превышающими 10 (группа ГК, n =13; pla- группа cebo, n = 12). Кроме того, общий балл WOMAC и показатель активности повседневной жизни были значительно значительно улучшены в группе ГК по сравнению с группой плацебо (<0,05).

В том же году Меллер и др. [38] провели ретроспективное когортное исследование в Испании, в котором ГК сравнивали с обезболивающим препаратом парацетамолом (PCT). Шестидесяти девяти пациентам (средний возраст, N / A) с OA коленного сустава и синовитом вводили смесь ГК в дозе 80 мг/ сут (содержание ГК 48 мг / сут) или PCT в течение 6 месяцев. Ультразвуковое исследование показало, что течение синовита в надпателлярной впадине было значительно уменьшено в группе ГК по сравнению с группой PCT (<0,0001), и количество случаев тяжелого синовиального выпота было значительно уменьшено в группе ГК по сравнению с группой PCT (<0,001).

В период с 2010 по 2015 год были возобновлены восемь клинических испытаний, что свидетельствует о том, что интерес к приему ГК становится более интенсивным в развитых странах.

В 2010 году Нагаока и соавт. [39] сообщили, что 40 японских пациентов с ОА коленного сустава (группа ГК, n = 19; группа плацебо, n = 21, средний возраст, 62.9) назначали пероральный га смеси на 1800 мг/сут (содержания гиалуроновой кислоты, 60 мг/сут) или плацебо в течение 4 месяцев и в итоге видно, что боли/шаг вверх и шаг вниз функция и совокупность всего симптомы японской ортопедической Ассоциации клинических испытаниях ответ критерии были значительно им- оказалось на ха группе по сравнению с плацебо группа (< 0,05)руказывающая на облегчение боли в колене.

В 2012 году Йошимура и соавт. [40] сообщили, что 29 японских спортсменов (группа ГК, n = 14; группа плацебо, n = 15, средний возраст 20,0) вводили смесь ГК в дозе 4800 мг/сут (содержание ГК 72 мг/сут) или плацебо в течение 12 недель. Уровни в моче костных маркеров метаболизма - N-концевых телопептидов костноспецифичного коллагена I типа были значительно ниже в группе ГК(p< 0.05). Этот результат указывает на то, что пероральный прием ГК влияет на здоровье коленного сустава.

Таширо и соавт. [41] сообщили об исследовании, в котором приняли участие 38 японских пациентов с ОА коленного сустава (группа ГК, n = 18; группа плацебо , n = 20 лет, средний возраст 69,9) получали высокочистую ГК (более 97 %) в дозе 200 мг / сут или плацебо в течение 12 месяцев. В ходе исследования пациентам было предложено ежедневно выполнять упражнения для укрепления четырехглавой мышцы как часть лечения. Результат показывает, что качество жизни по шкале JKOM было значительно улучшено в группе ГК по сравнению с группой плацебо (< 0,05), и эта тенденция была более очевидной среди пациентов в возрасте ≥70 лет (n= 21). Для этих сравнительно молодых па- пациентов в группе га, общая JKOM результат был ока- зывает существенное лучше, чем в группе плацебо (< 0.05). Таким образом, прием ГК и упражнения, укрепляющие четырехглавую мышцу, ercise эффективно облегчают боль в колене, особенно при ПА- ≤пациенты в возрасте 70 лет (рис. 3).

В 2013 году Мартинес-Пуиг и др. [42] сообщили, что 50 здоровым субъектам с дискомфортом в суставах (ВАШ от 10 до 40 мм; группа ГК, средний возраст 59,6 года) вводили смесь ГК в дозе 80 мг / сут (содержание ГК 48 мг / сут) или плацебо в течение 90 дней, и результаты оценивались с помощью изокинетического динамометра. Максимальный пиковый крутящий момент был значительно выше в группе ГК, чем в группе плацебо (0,05). В группе ГК общее разгибание колена и средняя сила разгибания колена также были значительно выше, чем значения в группе плацебо (Это исследование продемонстрировало, что пероральная ГК эффективно улучшает способность коленного сустава сгибаться и растягиваться.

Моринья и др. [43] сообщили о метаанализе двух рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований. , плацебо-контролируемые исследования с участием в общей сложности 148 пациентов с легкой формой коленного сустава

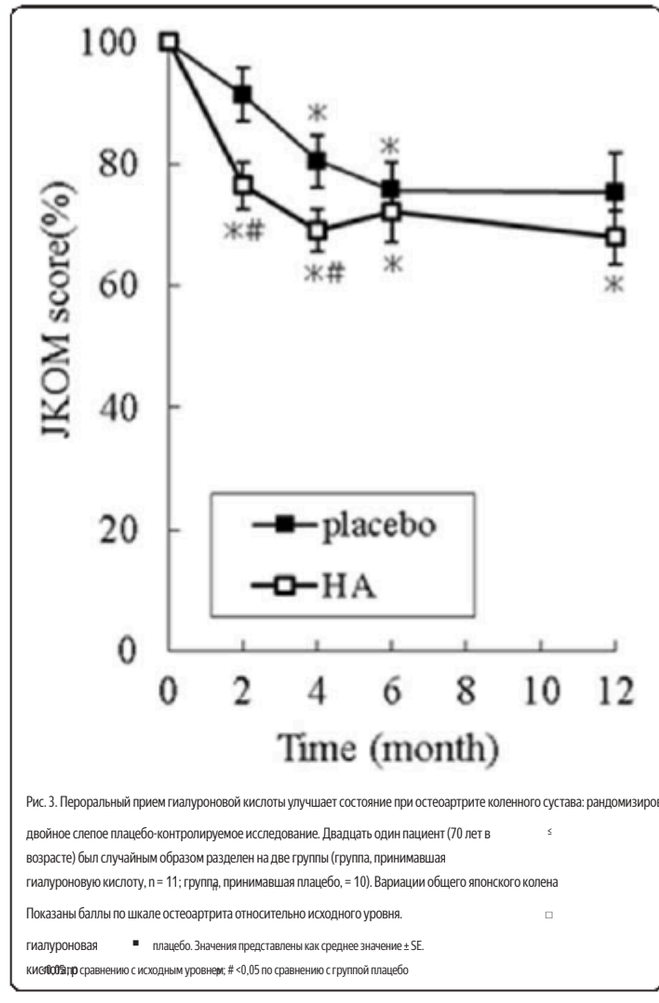

Рис. 3. Пероральный прием гиалуроновой кислоты улучшает состояние при остеоартрите коленного сустава: рандомизированный, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Двадцать один пациент (70 лет в возрасте) был случайным образом разделен на две группы (группа, принимавшая гиалуроновую кислоту, n = 11; группа, принимавшая плацебо, = 10). Вариации общего японского колена Показаны баллы по шкале остеоартрита относительно исходного уровня. □ гиалуроновая ■ плацебо. Значения представлены как среднее значение ± SE. кислота по сравнению с исходным уровнем; # <0,05 по сравнению с группой плацебо

боль (ВАШ от 30 до 50 мм, возраст от 20 до 75 лет). В ходе исследований пациентам вводили пероральный ГК смесь в дозе 80 мг/сут (содержание ГК 48 мг/сут) или pla- прием cebo в течение 3 месяцев и результаты оценивались с использованием изокинетический динамометр. Анализ показал, что пораженный сустав демонстрировал большее сгибание в НА в большей группе, чем в группе плацебо (p = 0.039). Результат ультразвукового исследования синовиального выпота показал, что синовиальный выпот значительно уменьшился у группа НА (p = 0.029). Оценка с использованием ВАШ показала, что боль в колене дополнительно уменьшилась в группе ГК по сравнению с результатами в группе плацебо (p = 0.0036).

В 2014 году Санчес и соавт. [44] сообщили, что 68 пациентов с легкой болью в колене (ВАШ от 30 до 50 мм; группа ГК , n = 34; группа плацебо, n = 34 года, средний возраст 69,5) получали перорально смесь ГК в дозе 80 мг / сут (содержание ГК 48 мг / сут) или плацебо в течение 90 дней. Значительное улучшение боли в колене по данным ВАШ было зарегистрировано в группе ГК по сравнению с группой pla- cebo (p = 0.0005). Ультразвуковое исследование показало, что синовиальный выпот уменьшился в области ГК.

Группа p =(0.041). В Результат используя в изокинетический

Таблица 2 Испытания гиалуроновой кислоты на безопасность

Процедуры тестирования		Испытуемые	Маршрут	Результаты	Список литературы
Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование		человек	Пероральный прием, 60 мг / сут в течение 2 недель	Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой. Никаких побочных эффектов, связанных с гиалуроновой кислотой, не было. LD50 (мг/кг) > 2400 LD50 (мг/кг) > 500 LD50 (мг/кг) > 800 LD50 (мг/кг) > 200 LD50 (мг/кг) > 1000 NOAEL 50 мг/кг/сут	[34]
		Человеку	Пероральный прием, 48 мг / сут в течение 2 месяцев		[35]
		Человеку	Пероральный прием, 240 мг / сут в течение 8 недель		[36]
		Человеку	Пероральный прием, 200 мг / сут в течение 8 недель		[37]
		Человек	Пероральный прием по 60 мг / сут в течение 4 месяцев		[39]
		Человеку	Пероральный прием, 200 мг / сут в течение 12 месяцев		[41]
		Человеку	Пероральный прием, 52 мг / сут в течение 3 месяцев		[42]
		Человек	Пероральный прием, 52 мг / сут в течение 3 месяцев		[43]
		Человек	Пероральный прием в течение 4 недель (225 мг / сут в течение первых 2 недель, 150 мг / сут в течение последних 2 недель) Пероральный прием,		[46]
исследование токсичности однократной дозы		Мышь,			[48]
		Мышь ,	пероральный прием,		[49]
		Крыса,	Пероральный прием,		[48]
		Крыса,	Пероральный прием,		[50]
		Кролик ,	Пероральный прием,		[48]
Исследование токсичности повторных доз		Крыса	Пероральный прием,		[51]
		Собака породы бигль	Пероральный прием, Пероральный прием, Подкожное введение в течение 13 недель с 4-недельным тестом восстановления, Пероральный прием в течение 13 недель с 4-недельным тестом восстановления, Пероральный прием в течение 30 дней, Пероральный прием в течение 90 дней, Пероральный прием в течение 90 дней, Пероральный прием 28 дней, , Внутрибрюшинный прием 90 дней,,, Внутрибрюшинный прием в течение 3 месяцев,,, Пероральный прием в течение 13 недель	НОАЭЛЬ 10 мг/ кг /сут	[52]
		Крыса		НОАЭЛЬ 1500 мг / кг /сут	[53]
		Крыса		НОАЭЛЬ 1333 мг/кг/сут	[54]
		Крыса		НОАЭЛЬ 1000 мг/кг/сут	[55]
		Крыса		НОАЭЛЬ 3500 мг/ кг/сут	[56]
		Крыса		НОАЭЛЬ 9 мг/кг /сут	[57]
		Крыса		НОАЭЛЬ 60 мг/кг/сут	[58]
		крыса		НОЭЛЬ 12.5 мг/кг/сут	[59]
Исследования токсичности для репродуктивной системы и развития		Бигль-собака,	Пероральное введение в течение 90 дней с 28-дневным восстановительным тестом NOAEL 48 мг / кг / сут.		[60] [61]
		Крыса, Крыса,	Внутрисуставное введение в течение 6 месяцев NOAEL 12 мг / кг /сут.		-[62 64]
		Кролик	Подкожное введение NOAEL 50 мг / кг /сут. Пероральное введение		[65]
		Бактерии (тест	NOAEL 670 мг / кг / сут. Подкожное введение NOAEL 50 мг /		-[66 68]
		Эймса),	кг /сут. Подкожное введение NOAEL 50 мг / кг /сут.		[69]
Тест на мутагенность	Тест на хромосомную аберрацию с обратной мутацией	культивируемые	мк1000 г / пластинка	Отрицательный результат	[70]
		клетки	1,00 мг / мл	Отрицательный	[71]
		млекопитающих,			
		культивируемые	мкм1000 г/пластина	Отрицательный	[72]
	Микроядерный тест	клетки млекопитающих,	300 мг / кг	Отрицательный	[73]
		Мышь,	Внутрибрюшинное введение, 30 мг/кг	Отрицательный	[74]
		Мышь, Крыса			
Исследование антигенности			Внутрибрюшинное введение, 100 г. μg/個体	Отрицательный	[75]

Таблица 2 Испытания гиалуроновой кислоты на безопасность (Продолжение)

Влияние на раковую клетку	Морская свинка, Кролик , мышь, клетка	Внутримышечное введение, 30 мг / кг Пероральное введение, 200 мг / сут	Отрицательный результат Отрицательный результат Не оказывает влияния на раковую клетку	[76] [77]

динамометр показал, что мышечная сила (пиковый крутящий момент) была значительно выше среди пациентов в группе ГК, чем среди пациентов в группе плацебо (= p 0,0324). Были проведены анализы крови на экспрессию РНК у 20 пациентов (группа ГК, n = 10; группа плацебо, n = 10). Результаты продемонстрировали, что экспрессия генов показатели метаболизма гликозаминогликанов и динамики внеклеточного матрикса различались в группах ГК и pla- cebo. Был сделан вывод, что различия в экспрессии гена объясняют улучшение боли в колене и мышечной силы в группе ГК.

В 2015 году Нельсон и соавт. [45] пролечили 40 пациентов с ОА коленного сустава (ВАШ> 50 мм; группа ГК, n = 21; группа плацебо , n = 19 лет, средний возраст 61,0) с пероральным приемом смеси ГК в дозе 80 мг / сут (содержание ГК 56 мг / сут) или плацебо в течение 3 месяцев. В группе ГК по сравнению с группой плацебо наблюдались значительные улучшения по ВАШ, общему баллу по шкале WOMAC и баллу боли по шкале WOMAC (< 0,05).)....., Анализ сыворотки крови и синовиальной p жидкости показал, что уровни воспалительных цитокинов были значительно повышены в группе плацебо (<0,05) и p значительно снижены в группе ГК (<0,05). p Что касается брадикинина, который связан с воспалением и болью, и лептина, который связан с ОА, вызванным ожирением, уровни обоих веществ были значительно ниже в группе ГК, чем в группе плацебо (< 0,05). Десять пациентов в каждой группе пили большое p количество воды, чтобы изучить обмен ГК в синовиальной жидкости. Скорость оборачиваемости была значительно снижена в группе ГК по сравнению с таковой в группе плацебо (= 0,046). Следовательно, этот отчет продемонстрировал, что p пероральный прием ГК полезен для лечения пациентов с ожирением с ОА.

В 2015 году Дженсен и соавт. [46] провели исследование, в котором 72 пациента с ОА коленного сустава (группа ГК, n = 37; плацебо n = 35, средний возраст 47,2 года) получали li-группу, смесь quid HA или плацебо в течение 4 недель. В течение первых 2 недель смесь ГК вводили по 45 мл/сут (содержание HA 225 мг/сут) и по 30 мл/сут (содержание HA 150 мг/сут) в течение следующих 2 недель. После 2 недель приема боль в колене, оцененная с помощью ВАШ, значительно уменьшилась в группе ГК по сравнению с группой сравнения. p < 0.05). Напротив, в группе плацебо не было зарегистрировано улучшения по сравнению с исходным уровнем (боли в колене). Таким образом, пероральная ГК может облегчить боль в колене.

Среди всех исследований, проведенных в рамках клинических испытаний с 2008 по 2015 год, семь исследований включали лечение по методу Оэ. симптомы, связанные с синовитом, в основном боль [33, 37, 39, 41, 46]; четыре из них включали меры, принятые для облегчения синовиального выпота или воспаления яичников [38, 43-45]; и три комплексные меры, принятые для улучшения мышечной массы коленного сустава. -сила [42-44].

Исследования, в которых использовалась смесь, содержащая ГК и другие компоненты, не могли исключить возможность того, что другие компоненты влияли на боль в колене. Однако в исследованиях, в которых использовалась высокочистая ГК (более 97 %), также сообщалось о благотворном влиянии на боль в колене. Таким образом, пероральный прием ГК может эффективно уменьшить боль в колене.

Очевидно, что в вышеупомянутых клинических исследованиях было исследовано несколько больше женщин, чем мужчин (среднее соотношение: мужчины 43 %, женщины 57 %). Однако в каждом исследовании использовалось одинаковое соотношение полов в группах ГК и плацебо. В целом, число пациентов с fe- ОА мужского пола было больше, чем мужчин. Вероятно, это связано с тем, что у женщин меньше мышц, чем у мужчин, и, следовательно, увеличивается нагрузка на колено . Сообщалось, что ГК регулируется овариальными стероидами [47]; однако пока не ясно, влияет ли пероральный прием ГК на гормональный баланс. Это требует дальнейших исследований.

Потребление ГК различается в зависимости от соответствующих исследований, таких как в виде 48-240 мг / сут в течение 2 недель-12 месяцев. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для уточнения минимальной эффективной дозы и минимального периода приема ГК.

Безопасность НА

Куриный гребень, содержащий высококонцентрированную ГК, уже давно употребляется в Германии, Франции и Китае. В Японии пищевые добавки с ГК доступны с 1992 года. ГК одобрен в качестве полезного сырья для производства продуктов питания new resource в Китае, в качестве пищевой добавки к функциональному питанию в Корее и в качестве пищевой добавки в Японии. Кроме того, ГК продается по всему миру в таких странах, как США, Канада, Италия и Бельгия , и никаких побочных эффектов, вызванных ГК, зарегистрировано не было.

Было проведено несколько исследований безопасности ГК (Таблица 2). Токсичность не наблюдалась при однократном введении токсичных веществ- исследования icity [48-50], исследования токсичности при повторных дозах [51 61], исследования токсичности для репродуктивной системы и развития [62, 69], тесты на мутагенность [70, 74] и исследования на антигенность [75, 76]. Сообщается, что экзогенная ГК, такая как us, вводимая перорально, не наносит вреда клеткам can- cer человека [77]. 12-месячное клиническое исследование не выявило никаких побочных явлений, связанных с ГК [41]. При пероральном введении

ГК используется тканями организма, и примерно 90 % экзогенной ГК метаболизируется и выделяется с выдыханием и мочой; таким образом, полисахарид не накапливается в чрезмерных количествах в организме [78]. Ни в одном из вышеперечисленных стихотворений не было никаких событий, связанных с ХА. - специализированные клинические испытания [34-44]. Исходя из этих факторов, ГК можно рассматривать как безопасный пищевой материал.

Заключения

Население во всем мире быстро стареет. В дополнение к медикаментозному лечению чаще практикуется самолечение для снижения нагрузки на пациента и улучшения качества жизни. ГК является безопасным сырьем, и эффективность перорального применения ГК в облегчении боли в колене была продемонстрирована в нескольких клинических испытаниях. ГК в качестве пищевой добавки демонстрирует умеренную эффективность и отсутствие побочных эффектов. Используя эти характеристики, пищевые добавки с ГК обеспечивают, по крайней мере, некоторые возможности для лечения и профилактики серьезных состояний у пациентов с ОА, проявляющихся легкой болью в колене . Этот обзор может улучшить понимание пищевых добавок с ГК, и ожидается, что ГК появится в качестве средства для лечения боли в колене, которое может безопасно использоваться пациентами.

Сокращения

HA: гиалуроновая кислота; IL-10: интерлейкин-10; JKOM: японское измерение остеоартрита коленного сустава ; LD50: смертельная доза 50%; MW: средняя молекулярная масса; N / A: Не доступно; NOAEL: уровень нежелательных эффектов не наблюдался; OA: остеоартрит; PCT: парацетамол; SF-36v2: короткая форма-36 Острая американская версия 2; SOCS3: подавление цитокиновой сигнализации3; TLR-4: Toll-подобный рецептор 4; WOMAC : Индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера .

Конкурирующие интересы

Авторы заявляют, что у них нет конкурирующих интересов.

Вклад авторов

Все авторы руководили поиском литературы, сформулировали гипотезу и внесли свой вклад в обсуждение и выводы. Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи.

Сведения об авторе

R[1]Отдел разработки, Kewpie Corporation, 2-5-7, Сенгава-те, Чофу-ши, Токио, Япония. Токийский[2] медицинский центр Ямате, 3-22-1 Хякунин-те, Синдзюку-ку, Токио, Япония. Городская[3] больница Гейт, 1-6-19, Секимачи-кита, Нерима-ку, Токио., Япония. Клиника[4] Сиба Палас, 1-9-10 Хамамацучо, Минато-ку, Токио, Япония. Корпорация[5] "СОУКЕН", 1-9-10, Хамамацу-те, Минато-ку, Токио, Япония. Факультет[6] естественных наук Высшей школы искусств и наук, Университет Токийский университет, 3-8-1 Комаба, Мегуро-ку, Токио, Япония.

Получено: 9 ноября 2015 г. Принято: 19 января 2016 г.

Список литературы

1. 2. Центры по контролю и профилактике заболеваний. Распространенность артрита-Соединенные Штаты, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001;50:334 - 6. Пейрон Ю.Г., Балажс Е.А. Предварительная клиническая оценка инъекции Na-гиалуроната в суставы человека, пораженные артритом. Патологическая биология. 1974; 22:731 6. Накамура Х., Нисиока К. Влияние добавок глюкозамина / хондроитина на остеоартрит: вовлечение PGE2 и YKL-40. Совместный доклад Jpn J. 2002; 11: 175-84. Деннис И., доктор медицинских наук. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава . Я семейный врач. 2000;62:565-70. Буччи Р.Л., Терпин А.А. Встанет ли, пожалуйста, настоящая гиалуроновая кислота. ЯНВАРЬ 2004; 54

3. 4. 5. 6. Фрейзер-младший, Лоран ТК, Лоран УБ. Гиалуроновая кислота: ее природа, распределение, функции и оборот. J Intern Med. 1997; 242:27-33.

7. Лоран ТК, Фрейзер Мл. Гиалуроновая кислота. ФАСЕБ Дж. 1992; 6:2397 402. -

8. Балажс Е.А., Ватсон Д., Дафф И.Ф., Розман С. Гиалуроновая кислота в синовиальной жидкости. I. Молекулярные параметры гиалуроновой кислоты в нормальных тканях человека и при артрите жидкости. Ревматический артрит. 1967;10:357 76. -

9. Серор Дж., Меркер У., Кампф Н., Коллинсон Л., Дэй А. Дж., Марудас А. и др. Суставные протеогликаны хряща как граничные смазки: структура и фрикционные свойства взаимодействие прикрепленных к поверхности гиалуронана и гиалуронан-аггрекана - комплексов. Биомакромолекулы. 2011;12:3432 43. -

10. Багга Х., Буркхардт Д., Самбрук П., Марч Л. Долгосрочные последствия внутрисуставная гиалуроновая кислота в синовиальной жидкости при остеоартрите коленного сустава. J -Ревматолог. 2006;33:946 50.

11. Симидзу С, Кубо Т, Хирасава У, Куттс Р.Д., Амиэль Д. Гистоморфометрическое и биохимическое действие различных гиалуронанов на ранний остеоартрит. J -Ревматолог. 1998;25:1813 9.

12. Листрат V, Айрал Х, Патарнелло F, Бонварле JP, Симонне J, Амор B и др. Артроскопическая оценка потенциальной структурно-модифицирующей активности гиалуронана (Hyalgan) при остеоартрите коленного сустава. Хрящевой остеоартрит. 1997;5:153 60. Гош П., Холберт С., Рид

13. Р., Армстронг С. Гиалуроновая кислота (hyaluronan) при экспериментальном остеоартрите. J Rheumatol Suppl. 1995;43:155-7. Скьявинато

14. А., Лини Е., Гвидолин Д., Пеццоли Г., Ботти П., Мартелли М. и др. Внутрисуставные инъекции гиалуроната натрия в экспериментальной модели Понд-Нуки остеоартрит у собак. II. Морфологические данные. Клинический ортопед Отв. 1989;241:286 99. Есими Т., Кикучи Т.,

15. Обара Т., Ямагучи Т., Сакакибара У., Ито Х. и др. Влияние высокомолекулярного гиалуроната натрия на экспериментальный остеоартроз, вызванный резекцией передней крестообразной связки кролика. Клиническая ортопедия, 1994;298:296 304. -

16. Сакакибара Ю., Миура Т., Ивата Х., Кикучи Т., Ямагучи Т., Йошими Т. и др. Влияние высокомолекулярного гиалуроната натрия на иммобилизованного кролика колено. Clin Orthop Отв. 1994;299:282 92. -

17. Фу Л.Л., Маффулли Н., Чан К.М. Внутрисуставная гиалуроновая кислота после коленного сустава иммобилизация на 6 недель у кроликов. Clin Rheumatol. 2001;20(2):98 -

18. 103. Есиока М, Симидзу С, Харвуд Флорида, Куттс Роуд, Амиэль Д. Эффекты гиалуроновой кислоты при развитии остеоартрита. Остеоартрит -Хрящ. 1997;5:251 60.

19. Симидзу С., Есиока М., Куттс Р.Д., Харвуд Ф.Л., Кубо Т., Хирасава Ю. и др. Долгосрочное воздействие гиалуроновой кислоты на экспериментальный остеоартрит у кролика коленного сустава. Хрящевой остеоартрит. 1998;

20. 6:1-9. Венц В., Бреуш С.Дж., Граф Дж., Стратманн У. Ультраструктурные данные после внутрисуставного применения гиалуронана на собачьей модели артропатии. J Orthop, 2000;18:604-12. Фриззьеро Л., Говони Э.,

21. Баччини П. Внутрисуставная гиалуроновая кислота в лечении остеоартрита коленного сустава: клинико-морфологическое исследование. Clin ExpRheumatol. 1998;16:441-9. Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi

22. F, Bergamini G, Mori G, et al. Морфологический анализ биоптатов синовиальной оболочки коленного сустава из рандомизированного контролируемого клинического исследования, сравнивающего эффекты гиалуроната натрия (Гиалган) и метилпреднизолона ацетата (Депомедрол) при остеоартрит. Ревматология. 2001;40:158 69. -

23. Гвидолин Д.Д., Ронкетти И.П., Лини Э., Гуэрра Д., Фриззьеро Л. Морфологический анализ биопсий суставного хряща в ходе рандомизированного клинического исследования сравнение эффектов гиалуроната натрия (Гиалган) с массой тела 500-730 кДа и ацетата метилпреднизолона при первичном остеоартрите коленного сустава. Остеоартрит хряща. 2001;9:371 81. -

24. Манива С., Очи М., Мотомура Т., Нисикори Т., Чендж, Наора Х. Влияние гиалуроновой кислоты и основного фактора роста фибробластов на подвижность хондроцитов и синовиальных клеток в культуре. Акт ортопедии. -2001;72:299 303.

25. Азари А, Мияучи С, Мацузака С, Ито Т, Кominами Е, Утияма Ю. Молекулярные восьмизависимые эффекты гиалуроната на пораженную артритом синовиальную оболочку. Арх. - Гистол. Цитол. 1998;61:125 35.

26. Дэй Р, Брукс П., Конаган П.Г., Петерсен М. Двойная слепота, рандомизированное, многоцентровое, параллельное групповое исследование эффективности и переносимости внутрисуставного гиалуронана при остеоартрите коленного сустава. J -Ревматолог. 2004;31:775 82.

27. Сантанджело К.С., Джонсон А.Л., Рупперт А.С., Бертоне А.Л. Эффекты гиалуроновой кислоты лечение фибробластоподобных клеток синовиальной оболочки, содержащих липополисахариды. Продолжение артрита. 2007; 9: R1.

28. Икеда К. Изменения показателей синовиальной жидкости и клинические эффекты после внутрисуставной инъекции гиалуроната натрия: с особым упором на противовоспалительный эффект в отношении простагландина E_2 концентрация. Токийский женский медицинский университет. 1998; 68:22-36 (на японском языке).

29. Хисада Н., Сацу Х., Мори А., Тоцука М., Камей Дж., Нозава Т. и др. Низкомолекулярный гиалуронан проникает через монослои клеток кишечника человека Caco-2 по параклеточному пути. Biosci Biotechnol Biochem. 2008;72:1111 4.

30. Курихара Х., Кавада С., Йошида Х., Кимура М., Канемицу Т., Масуда У. и др. Абсорбция и действие гиалуроновой кислоты для полости рта на кожу, 14th Научная встреча японского общества антивозрастной медицины. 2014 (на японском языке).

31. Ишибаши Г., Ямагата Т., Рикитаке С., Такигучи Ю. Переваривание и ферментация гиалуроновой кислоты. Журнал для комплексного изучения диетических привычек. 2002; -13 (2): 107-11 (на японском языке).

32. Балог Л., Поляк А., Мате Д., Кирали Р., Турочи Дж., Терез М. и др. Абсорбция, поглощение и тканевое сродство высокомолекулярной гиалуронаны после приема внутрь введение крысам и собакам, . J Agric Food Chem. 2008;56:10582 93. Азари

33. А., Канемицу Т., Курихара Х. Пероральное введение высокомолекулярного гиалуронана (900 кДа) контролирует иммунную систему через Toll-подобный рецептор 4 в эпителии кишечника. J Biol Chem. 2010;285:24751 8.

34. Хатаяма Т, Нагано М, Ямагути Н, Кумагаи С, Охнуки К. Влияние добавки на боль и дискомфорт в колене оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Kenko- -сиен. 2008;10:13 7 (на японском).

35. Калман Д.С., Хаймер М., Вальдеон А., Шварц Х., Шелдон Э. Влияние натурального экстракта куриных гребешков с высоким содержанием гиалуроновой кислоты (Hyal- Joint®) на облегчение боли и качество жизни у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: пилотное рандомизированное двойное

36. слепое плацебо-контролируемое исследование. Нутр. Дж. 2008;7 Ивасо Х., Сато Т. Исследование эффективности и безопасности перорального введения Hyabest® (J) -высокоочищенной гиалуроновой кислоты при болях в коленном

37. суставе . J JPN Soc Clin Sports Med. 2009; 58:566-72 (на японском языке). Сато Т., Ивасо Х. Исследование эффективности гиалуроновой кислоты Hyabest® (J) в лечении остеоартрита коленного сустава на пациентах в Соединенном штате. J

38. New Rem & Clin. 2009; 58:551-8. Меллер И., Мартинес-Пуиг Д., Четрит С. Пероральное введение натурального экстракта, богатого гиалуроновой кислотой, для лечения ОА коленного сустава с синовитом: ретроспективное когортное

39. исследование. Дополнение к Clin Nutr. 2009; 4:171-2. Нагаока I, Набэсима К., Мураками С., Ямамото Т., Ватанабэ К., Томонага А. и др. Оценка влияния дополнительной диеты, содержащей экстракт куриных гребешков, на симптомы и метаболизм хряща у пациентов с остеоартритом коленного сустава. 2010; 1:817 27. Есимура М., Аоба У., Ватари Т., Момомура Р., Ватанабэ К., Томонага А. и

40. др. Оценка влияния добавки, содержащей экстракт куриного гребня, на метаболизм хрящей и костей у спортсменов. Exp Ther Med. -2012;4:577 80.

41. Таширо Т., Сейно С., Сато Т., Мацуока Р., Масуда Ю., Фукуи Н. Орал введение полимерной гиалуроновой кислоты облегчает симптомы остеоартрита коленного сустава: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 12-месячного периода. Sci. World, 2012;doi:10.1100/2012/167928

42. . Мартинес-Пуч Д., Меллер И., Фернандес С., Четрит С. Эффективность перорального приема йогурта с добавлением препарата, содержащего ™ гиалуроновая кислота (Mobilee) у взрослых с легким дискомфортом в суставах: а рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое интервенционное исследование. Mediterr J -Nutr Metab. 2013; 6:63 8.

43. Моринья Д., Сола Р., Вальс Р.М., Лопес де Фрутос В., Монтеро М., Хиральт М. и др. Эффективность нежирного йогурта с добавлением экстракта петушиного гребня на функцию суставов у пациентов с легкой болью в колене: мета-анализ на уровне субъекта. Энн Нутряной обмен. 2013; 63:1386. Санчес Дж., Бонет Мл., Кейджер

44. Дж., ван Шотхорст Э.М., Меллер И., Четрит С. и др. Транскриптомика клеток крови как источник потенциальных биомаркеров улучшения здоровья суставов : эффекты перорального приема экстракта петушиных гребней, богатого гиалуроновой кислотой. Genes Nutr. 2014; 9:417. Нельсон Ф.Р., Звирбулис Р.А., Зонка Б., Ли КВ, Тернер

45. С.М., Пасирб М. и др. Воздействие перорального препарата, содержащего гиалуроновую кислоту (Oralvisc®), на пациентов с остеоартрозом коленного сустава с ожирением определялось по результатам анализа боли, функции, брадикинина, лептина, воспалительных цитокинов и содержания тяжелой воды. Ревматол Внутривенный. -2015;35:43 52.

46. Дженсен Г.С., Аттридж В.Л., Леннингер М.Р., Бенсон К. Ф. Пероральный прием жидкости высокомолекулярная гиалуронка, связанная с облегчением хронической боли и сокращением использования обезболивающих препаратов: результаты рандомизированного плацебо-исследования- контролируемое двойное слепое пилотное исследование. J Med Food. 2015; 18:95 101.

47. Рахим К.А., Марей В.Ф., Мифсуд К., Халид М., Ватес Д.К., Фулади-Нашта А.А. Регуляция гиалуроновой системы в эндометрии овец овариальными стероидами. Размножение. 2013;145:491 504. Нагано

48. К., Гото С., Абэ У., Ямагучи Т. Испытание на острую токсичность натрия гиалуронат. Jpn Pharmacol, 1984;12:37 45 (на японском языке).

49. Вакидзава Ю., Эйро Х., Мацумото Х., Ямаги М., Есихара К., Курамото М. и др. Исследование острой токсичности ялуроната натрия (SL-1010) на мышах. Jpn -Фармакология. 1991; 19:7-12 (на японском языке).

50. Морита Х., Каваками Ю., Шимомура К., Сунага М. Исследование острой токсичности ялуроната натрия (SL-1010) у крыс и собак. Jpn Pharmacol Ther. 1991; 19: -13 8 (на японском языке).

51. Морита Х., Каваками Ю., Судзуки С., Хирата М., Коидзуми Х. Тринадцатинедельный период исследование подкожной токсичности гиалуроната натрия (SL-1010) с 4-недельным интервалом тест на восстановление у крыс. Jpn Pharmacol Ther. 1991;19:19 52 (на японском языке).

52. Морита Х., Шимомура К., Судзуки С., Хирата М., Коидзуми Х. Тринадцатинедельное исследование подкожной токсичности гиалуроната натрия (SL-1010) с 4-недельным тест на восстановление у собак. Jpn Pharmacol Ther. 1991;19:53 80 (на

53. японском). Ян Г., Чжан Т., Го Х, Цюй Б., Сон Ю. Токсикологический тест на гиалуронат кальция . Еда и лекарства. 2009; 11:46-8 (на китайском). Тан

54. Х, Чжао П, Ма У, Ли Ф, Фу В, Хэ Л. и др. Исследование токсикологии натрия гиалуронат. Применялся ранее в медицине. 2008; 14:296 9 (на китайском языке).

55. Го Ф., Гао П., Гэн Г., Ван Х., Лю Х., Чжи У и др. Исследование токсикологии гиалуроната натрия. Китайская компания J Biochem Pharm. 2010;31:316 9 (на китайском).

56. Оз М., Есида Т., Канемицу Т., Мацуока Р., Масуда Ю. Повторный 28-дневный устный токсикологическое исследование гиалуроновой кислоты на крысах. Фармакометрия. 2011;81:11 21 (на японском языке). Такахаши Дж., Сето А., Ишизука

57. Т., Кимура К., Кояма М., Кашивабара Дж. и др. Повторное 90-дневное пероральное токсикологическое исследование гиалуроновой кислоты на крысах. Jpn J - Медицинские фармацевтические науки. 1985;13:1458 79 (на японском языке).

58. Хасегава Т, Миеси К, Номура А, Наказава М. Тест на подострую токсичность гиалуроната натрия (SPH) у крыс при внутрибрюшинном введении для 3 месяца и тест на восстановление. Фармакометрия. 1984;28:1021 40 (на японском).

59. Като Т., Накадзима С., Курихара Х., Азари А., Секигучи Т., Сунозе А. Предварительное исследование токсичности гиалуроната натрия (Na-HA) у крыс при повторном пероральном введении в течение 13 недель. Клинический отчет. 1993; 27: -5809 30. Исихара М., Иноуэ Т., Исияма У., Саката

60. Т., Итикава А., Фунахаси Н. и др. Исследование токсичности гиалуроната натрия (Na-HA) у крыс при повторном пероральном введении в течение 90 дней с последующим 28-дневным исследованием восстановления. -Фармакометрия. 1996;51:97 113.

61. Миеси К., Хасэгава Т., Наказава М. Тест на хроническую токсичность гиалуроната натрия (SPH) у собак породы бигль при внутрисуставном введении в течение 6 месяцев и тест на восстановление (1) Общие результаты. Фармакометрия. 1985; 29: -49 81 (на японском языке).

62. Оно С, Ивама А, Накадзима У, Китсуя А, Накамура Т. Исследование токсичности гиалуроната натрия для репродукции и развития (SH) -(1) Исследование подкожного введения крысам в период органогенеза-. -Jpn Pharmacol, 1992;20:11 26 (на японском языке).

63. Оно с, Фудзивара г, Курра с Цутида ч, Накамура т. репродуктивная и эмбриотоксичность исследование гиалуронат натрия(Ш)-(2)исследование подкожного введения крысам до и на ранних стадиях беременность-. Jpn Pharmacol Ther. 1992;20:27 35 (на японском языке).

64. Оно К., Ишитоби Х., Кузуока К., Конагай С., Накамура Т. Исследование токсичности гиалуроната натрия (SH) для репродуктивной системы и развития -(3) Исследование по подкожному введению крысам в перинатальный период и период лактации -. Jpn Pharmacol Ther. 1992; 20:37 50 (на японском языке).

65. Го Ф., Гэн Г., Ван Х., Лю Х., Чжи Ю. Тест на тератогенность гиалуроната натрия. Пищевой препарат. 2010; 12:321-3 (на китайском языке). Танака

66. С., Саса Х., Хирама С., Инаба Т., Токунага С., Эйро Х. и др. Исследования репродуктивной токсичности гиалуроната натрия (SL-1010) для детей (I)- Исследование фертильности на крысах. Jpn Pharmacol Ther. 1991;19:81 92 (на

67. японском языке). Танака С., Саса Х., Хирама С., Инаба Т., Токунага С., Эйро Х. и др. Исследования репродуктивной и детской токсичности гиалуроната натрия (SL-1010) (II)- Исследование тератогенности на крысах. Jpn Pharmacol, 1991;19:93 110 (на японском).

68. Вада К., Хашимато У., Мидзутани М., Чиаки Т. Исследования репродуктивной и репродуктивной токсичности гиалуроната натрия (SL-1010) (III) -исследование тератогенности в условиях репродуктивной системы. кролики-. Jpn Pharmacol Ther. 1991;19:111 9 (на японском языке).

69. Татеда С., Нагаока С., Нагаи Т., Накамура Т. Репродуктивные и исследование токсичности гиалуроната натрия (SH) для развития -(4) Исследование

подкожное введение кроликам в период
органогенеза-. Jpn Pharmacol, 1992;20:51-8 (на японском языке).
70. Сугияма С., Ягаме О. Тесты на мутагенность гиалуроната натрия (SL-1010)
(I) - Тест на обратную мутацию у бактерий-. Jpn Pharmacol Ther.
1991;19:177-81 (на японском языке). Сугияма
71. С., Кобаяши Х. Тесты на мутагенность гиалуроната натрия (SL-1010) (II)- Цитогенетический
тест In vitro-. Jpn Pharmacol, 1991;19:183,91 (на японском
72. языке). Ониши М., Нагата Т., Сайго К., Самешима Х., Нагата Р. Исследования
мутагенности гиалуроната натрия (SH). Jpn Pharmacol, 1992;20:6572
(на японском). Хара Т, Хория Н, Катох М, Сибуя Т. Микроядерный
73. тест у мышей на гиалуронате натрия (SL-1010). Jpn Pharmacol,
1991;19:193-7 (на японском языке). Аруга Ф., Мива У., Фузимура
74. Т., Охта С. Микроядерный тест гиалуроната натрия (SH) на мышах. Jpn
Pharmacol Ther. 1992;20:73-5 (на японском языке). Такемото М., Охзоне
75. У, Асахи К. Тест на антигенность гиалуроната натрия (SH). Jpn Pharmacol
Ther. 1992;20:59-64 (на японском языке). Камедзи Р., Итокава
76. С., Ямаваки С, Цудзита К, Хара У, Сюкунобе К. Тесты на антигенность
гиалуроната натрия (SL-1010) у кролика. Jpn Pharmacol Ther.
1991;19:159,75 (на японском языке). Сейно С., Такашита Ф., Азари А.,
77. Масуда У., Куно М., Очия Т. Не оказывает влияния экзогенный гиалуронан на
поведение раковых клеток человека или образование капилляров
эндотелиальными клетками. J Food Sci. 2014; 79: 1469-75. Оз М.,
78. Мицуги К., Оданака В. Перорально вводимая гиалуроновая кислота
мигрирует в кожу крыс. Sci World J. 2014;2014:378024.

Отправьте вашу следующую рукопись в
BioMed Central, и мы поможем вам на каждом этапе.:

- Мы принимаем запросы перед отправкой
- Наш инструмент выбора поможет вам найти наиболее
подходящий журнал - Мы обеспечиваем круглосуточную
поддержку клиентов - Удобная онлайн-заявка
- Тщательная экспертная оценка
- Включение в PubMed и все основные сервисы индексации
- Максимальная наглядность ваших исследований

Отправьте свою рукопись по адресу
www.biomedcentral.ком/Отправить

BioMed Central