



저작자표시-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

A Thesis for the Degree of Master

Intra-articular Administration of ELHLD  
Peptide for the Recovery of Articular  
Function after Medial Patellar Luxation  
Corrective Surgery in Dogs

GRADUATE SCHOOL

JEJU NATIONAL UNIVERSITY

Department of Veterinary Medicine

Jeonghyun Seo

August 2023

Intra-articular Administration of ELHLD Peptide for the  
Recovery of Articular Function after Medial Patellar Luxation  
Corrective surgery in dogs

Jeonghyun Seo  
(Supervised by professor Jongtae Cheong)

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirement for  
the degree of Master of Veterinary Medicine

2023. 06.

This thesis has been examined and approved.

---

Thesis director, Joo Myoung Lee, Prof. of Veterinary Medicine

---

Jongtae Cheong, Prof. of Veterinary Medicine

---

Hyunjung Park, Prof. of Veterinary Medicine

Department of Veterinary Medicine  
GRADUATE SCHOOL  
JEJU NATIONAL UNIVERSITY

Abstract

Intra-articular Administration of ELHLD  
Peptide for the Recovery of Articular  
Function after Medial Patellar Luxation  
Corrective Surgery in Dogs

Supervised by professor Jongtae Cheong

Jeonghyun Seo

Department of Veterinary Medicine

Graduate School

Jeju National University

Medial patellar luxation corrective surgery cause lameness due to pain and edema occurs post-operation and this can take months to be reduced. Trochleoplasty performed during the surgical procedure damages the cartilage intentionally to stabilize the anatomical structure which reduces the symptom

but this can also induce degenerative arthritis. Therefore, small breed dogs treated with surgical correction of patellar luxation on both limbs, administered with ELHLD peptide on unilateral limb, can be candidates of standard clinical trial models for the evaluation of efficacy of ELHLD peptide by comparing administered group and non administered group. Fifteen dogs were selected and fifteen subjects administered with ELHLD peptide and fifteen subjects non administered were divided into each group.

A statistically significant improvement was confirmed by comparing the inflammatory index, muscle circumference of femur, muscle width of femur, range of motion of the stifle joint, and owner's assessment of walking evaluation score until the 8th week at intervals of 2 weeks after patella luxation corrective surgery. Inflammatory index, muscle circumference of femur, muscle width of femur of the ELHLD peptide administered group showed statistically significant improvement from 6 weeks after surgery compared to the non-administered group. It was confirmed that the range of motion of the stifle joint, improved significantly from 4 weeks and the walking evaluation score from 8 weeks. In conclusion, this means that ELHLD peptide is effective in recovery of joint function after surgery. Through these results, it can be seen that ELHLD peptide administered in the joint cavity acted as an inhibitor of TGF- $\beta$ 1 and effectively acted as an anti-inflammatory agent for osteoarthritis.

**Keywords:** patellar luxation, TGF- $\beta$ 1 inhibitor, osteoarthritis, articular function, ELHLD peptide

초록

# 내측 슬개골 탈구가 있는 개에서 슬개골 탈구 교정 수술 후 관절강 내 ELHLD Peptide 주사 후 관절 기능 개선에 대한 평가

(지도교수: 정종태)

서정현

제주대학교 대학원 수의학과

슬개골 탈구 수술은 연부조직의 절개, 연골 및 골조직의 절제, 소파 등이 이루어지고, 이로 인해서 슬부에 심한 염증이 발생하여 일시적으로 관절 기능을 급격히 하락시킨다. 본 연구는 양측 슬개골 탈구 교정 수술을 받은 개의 관절 내에 TGF- $\beta$ 1의 억제제인 ELHLD Peptide를 투여하여 관절 기능 개선에 대한 효과를 확인하여 표준 임상모델로의 가능성을 제시하고자 하였다. 15마리의 개에서 투여군 15개와 ELHLD peptide 비투여군 15개로 그룹화하여 실험을 수행하였다. 슬개골 탈구 수술 후 2주 간격으로 8주까지 염증평가 지수, 허벅지 둘레, 허벅지 너비, 슬관절 가동 범위, 보행평가 점수를 측정하여 반복측정 분산분석을 통하여 평가하였다. ELHLD peptide 투여군의 염증평가 지수, 허벅지 둘레, 허벅지 너비는 비투여군과 비교하여 수술 후 6주부터 통계적으로 유의한 개선을 확인하였다.

슬관절 가동 범위는 4주부터, 보행평가 점수는 8주부터 유의하게 개선됨을 확인하였다. 결과적으로, ELHLD peptide의 관절강 내 투여는 슬개골 탈구 교정 수술 후에 저하된 관절 기능의 회복에 효과가 있었다. 이러한 결과들을 통하여 관절강 내 투여된 ELHLD peptide는 TGF- $\beta$ 1의 억제제로 작용하여 진통, 소염제로써 유효하게 작용하였음을 확인할 수 있다.

**Keywords:** 슬개골 탈구, TGF- $\beta$ 1 억제제, 관절염, 관절 기능, ELHLD peptide

# Contents

I. Introduction	1
II. Materials and Methods	3
III. Results	8
IV. Discussion	13
V. Conclusion	15
VI. References	16



## I . Introduction

슬개골 탈구 수술에서는 연부조직의 절개, 연골 및 골조직의 절제, 소파등이 이루어지고, 이로 인해서 발생하는 심한 통증과 부종이 일시적으로 관절 기능을 급격히 하락시킨다. 장기적으로는 관절의 퇴행성 변화를 유발할 수 있다. 이는 만성적인 통증과 불편감을 유발하고, 전방십자인대파열의 발생 가능성을 증가시키게 되는 요인이다. 따라서 슬개골 탈구 교정 수술 이후에도 퇴행성 관절염의 진행을 늦추기 위한 지속적인 관리가 필요하다(1, 27).

가장 흔히 사용되는 관리방법은 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)의 투여로, 수술 직후에는 진통소염 용량으로 투약하고 만성관절염 관리를 위해서는 저용량 장기 투약을 통한 관리를 한다(3, 12, 19, 21). 그러나 COX-inhibiting agents인 NSAIDs의 특성상 위장관과 신장에 부작용을 일으키므로 노령견에서는 NSAIDs의 적용이 부적합한 경우가 많다. 그리고 NSAIDs 투약만으로는 퇴행성관절염을 완벽하게 조절하기에는 충분하지 못하다(12, 26, 28). 따라서 최근에는 다양한 관절강 내 투여 물질들을 통한 퇴행성 관절염 치료가 연구되고 있다(8, 10, 11, 12, 16, 18, 20).

TGF- $\beta$ 1은 연골 생성 및 연골 세포외 기질의 생성을 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 이는 관절 연골의 항상성을 유지하는 데 중요하다(17, 23, 25). 정상 관절에서 TGF- $\beta$ 1은 Smad 2/3 경로에 작용함으로써 연골세포의 변화를 억제한다. 골관절염이 발생한 경우에는 TGF- $\beta$ 1이 과발현되어 Smad 2/3 경로 대신 Smad 1/5/8 경로를 활성화시키고, 이로 인해 연골세포를 대식세포 또는 세포사멸세포로 변형시킨다.(9). 이러한 변화는 관절내 골극 형성과 연골하골의 변성으로 이어져 움직임 중 불편함을 유발하고 관절의 가동범위를 감소시킨다. 최근의 연구에서 TGF- $\beta$ 1의 억제가 설치류와 인간의 골관절염에서 연골 보호 및 재생 효과를 가진다고 보고되었다(24). ELHLD peptide는 TGF- $\beta$ 1의 억제제로 개발되었고 관절세포의 TGF- $\beta$ 1에 결합하여 Smad 1/5/8 경로를 선택적으로 차단함으로써 염증반응과 통증은 억제하고, 연골재생을 촉진한다(25).

본 연구에서는 TGF- $\beta$ 1 억제제인 ELHLD Peptide를 슬개골 탈구 교정 수술 초기에 투여하였을 때 관절 수술 이후 발생하는 통증과 염증, 관절의 퇴행성 변화를 억제하여 초기 관절 기능의 회복을 평가할 목적으로 수행하였다.

## II. Materials and Methods

### **Dog selection & Study protocol**

양측 슬개골 내측 탈구 2기에 교정 수술을 한 15마리의 개를 대상으로 진행하였다. 근골격계에 다른 기저질환이 있거나, 양측 관절의 손상 정도가 상이하거나, 기존에 다른 약물치료를 받고 있던 개는 제외하였다(15). 시술 전 보호자에게 수술 및 ELHLD peptide 투약에 관련된 정보를 제공하고 동의서를 작성하였다. 수술 전 신체 검사(체중, 혈압, 체온, 심박수, 호흡수, 신체 충실 지수 등), 혈액검사를 실시하였다.

수술 방법은 활차구 성형술, 경골조면이식술, 근막중첩술 등을 적용 후 관절낭과 근막을 봉합 후 관절강 내에 ELHLD peptide를 주사 후 피하봉합 및 피부봉합 실시하여 수술 종료하였다(1, 27). 반대편 슬관절은 동일한 수술법만을 적용하여 수술을 마쳤다.

### **ELHLD peptide**

ELHLD peptide는 상용화된 JointVex®(Vexpert, Korea)를 생리식염수로 희석하여 사용하였다. ELHLD peptide 투여량은 100 µg/kg 으로 주사기를 이용하여 관절 내에 주입하였다.

### 염증평가 지수(Inflammatory index)

염증을 평가하기 위하여 통증, 기능 저하, 부종, 열감 및 발적의 5개 항목을 각각 0점부터 2점까지 평가하여 총점 10점 기준으로 측정하였다(13, 29, 30). 염증 평가는 숙달된 동일한 수의사에 의해 수술 전, 수술 후 2, 4, 6 및 8주에 점수를 측정하였다.

### 허벅지 둘레(Muscle Circumference of Femur, MCF)

수술 전, 후에 운동부하의 변화에 따른 허벅지 근육량의 차이를 조사하기 위하여 허벅지 둘레를 측정하였다. 허벅지 둘레의 측정은 수술 전, 수술 후 2, 4, 6 및 8주에 실시하였다. 측정은 기립자세에서 대전자와 종자골까지의 길이의 중간 지점에서 Gulick II tape measure(줄자)를 사용하여 실시하였다(Fig. 1).



**Fig. 1. Muscle Circumference of Femur.** Measure thigh circumference using Gulick II tape measure. Measure the circumference of the thigh while maintaining constant tension so that one red bead on the handle is fully exposed (white arrow).

### 허벅지 너비(Muscle Width of Femur, MWF)

MCF의 측정의 주관성을 보완하기 위하여 허벅지의 너비를 측정하였다(5). 후지의 복배상 방사선 사진을 촬영하여 대전자와 종자골까지의 길이의 중간 지점에서 대퇴골에 수직인 허벅지 근육의 너비를 측정하였다(Fig. 2). 측정은 PACS DICOM viewer (Weview, Woorien, Korea)를 사용하였고, 수술 전, 수술 후 2, 4, 6 및 8주에 실시하였다.



**Fig. 2. Muscle Width of Femur.** Measure the width (red arrow) of the thigh muscles using the PACS DICOM viewer.

### 슬관절 가동 범위(Range Of Motion of the stifle joints, ROM)

정상 기립 상태에서 슬관절의 각도를 숙달된 동일한 수의사가 각도기를 사용하여 반복 측정하여 평가하였다(Fig. 3). 수술 전, 수술 후 2, 4, 6 및 8주에 측정하였다(29).



**Fig. 3. Range Of Motion of the stifle joints.** Measure the angle of the stifle joint between the femur and tibia using a protractor in normal standing stance.

### 보행평가 점수(owner's assessment score of walking evaluation score)

보행평가 점수는 canine brief pain inventory(CBPI) 와 Helsinki Chronic Pain Index(HCPI)를 참고하였다. 보행 참여정도, 휴식 시의 좌우 다리 위치, 앉아 있을 때의 자세, 식사 급여 시의 기립자세 및 배변-배뇨 자세에서 양측 후지의 참여도 등을 구분하여 평가할 수 있도록 항목들을 설정하여 5항목을 0~1점까지 설정하여 총 5점이 되도록 설문 형식을 구성하였다. 수술 전, 수술 후 2, 4, 6 및 8주의 검진 시에 보호자에게 작성하여 제출하도록 하여 수치화하였다(3, 6, 7, 29).

### 통계 분석(Statistical analysis)

통계 분석은 IBM SPSS version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 프로그램을 사용하였다. 수술 전, 수술 후 2, 4, 6 및 8주에 측정된 염증평가 지수, MCF, MWF, ROM, 보행평가 점수를 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)으로 평가하였다. 유의확률은  $p < 0.05$  경우 통계적으로 유의미한 것으로 설정하고 유의수준  $p < 0.05$ 는 (\*),  $p < 0.01$  (\*\*) 로 그래프에 표시하였다.

### III. Results

#### 염증평가 지수(Inflammatory index)

슬개골 탈구 수술 2주 후, ELHLD peptide 투여군과 비투여군 모두에서 수술 후 통증, 부종, 발적, 파행, 열감 및 기능저하 등 염증평가 지수의 증가가 확인되었다.

비투여군과 비교하였을 때 ELHLD peptide 투여군에서 수술 2주에 염증평가 지수가 상대적으로 낮았다. 수술 후 2주부터 8주에 걸쳐 염증평가 지수는 모두 감소하였고, 수술 후 6주 및 8주에 ELHLD peptide 투여군의 염증 평가 지수가 비투여군에 비하여 유의적으로 낮았다(Fig. 4).

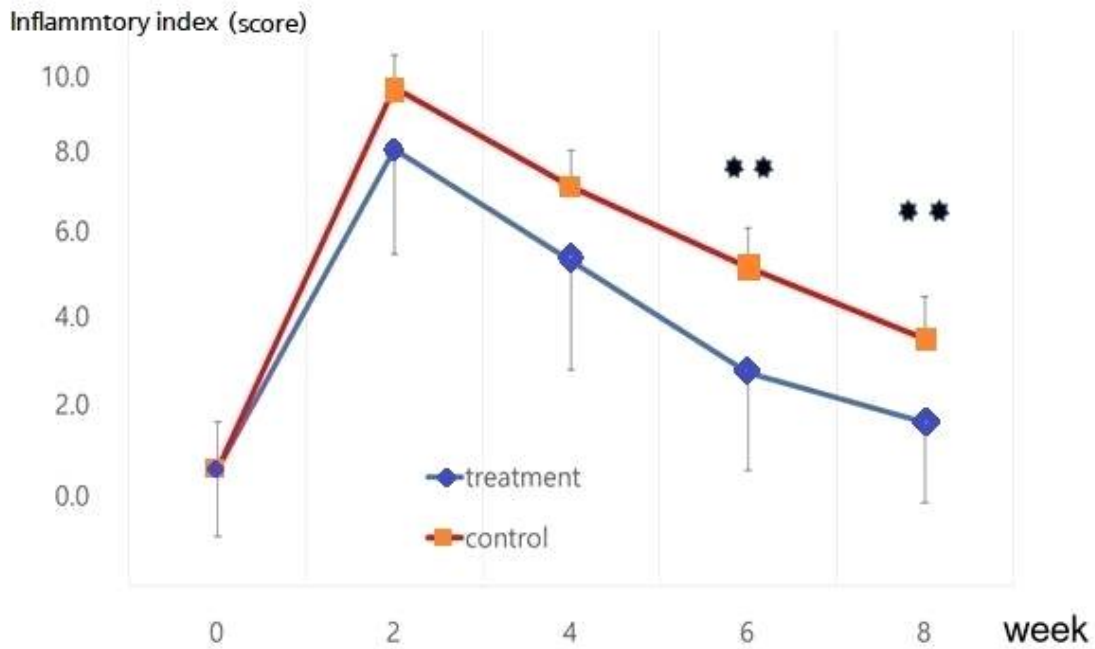


Fig. 4. Inflammatory index. Significant decreases were seen at 6 and 8 weeks.

(\*\*p < 0.01)

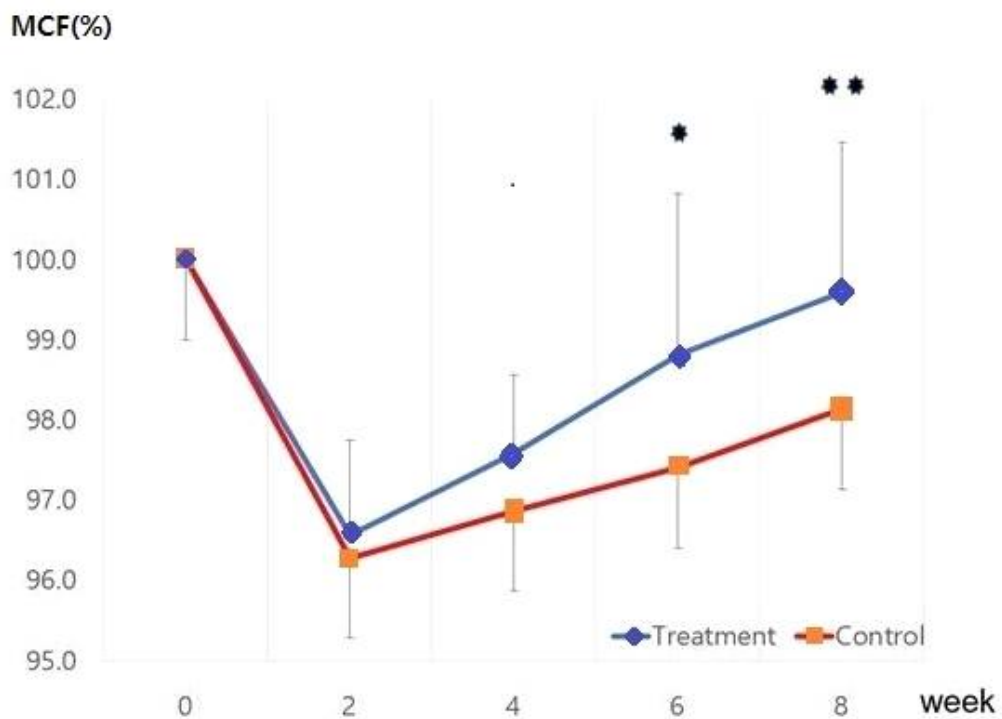


### 허벅지 둘레(Muscle Circumference of Femur, MCF)

슬개골 탈구 수술 2주 후, 비투여군과 ELHLD peptide 투여군 모두에서 허벅지 둘레(MCF)가 감소하는 양상을 확인하였다.

2주 간격으로 MCF를 측정하였고 양측 모두 점진적으로 MCF 수치가 증가 하였다. MCF 수치의 증가 정도는 ELHLD 투여군에서 더욱 명확히 나타났으며, 6주 및 8주에 ELHLD 투여군에서는 비투여군에 비교하여 MCF 수치가 유의하게 높았다(Fig. 5).

수술 후 8주차에서는 ELHLD peptide 투여군의 경우 수술 전 MCF 수치와 거의 비슷한 수준까지 회복하였다.

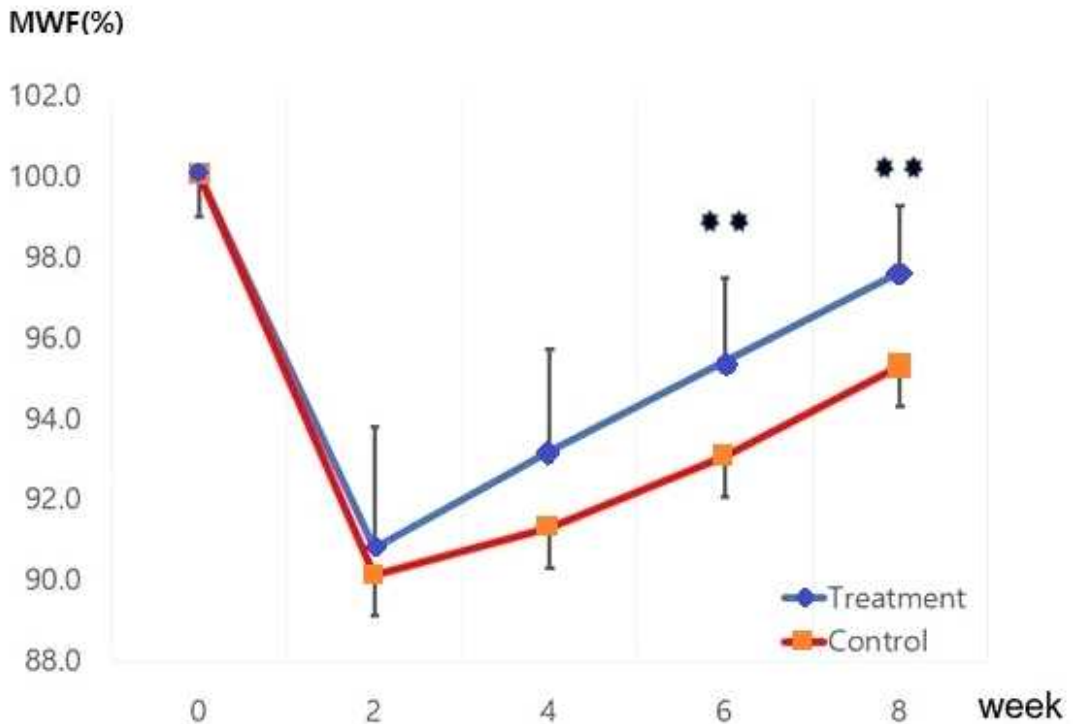


**Fig. 5. Muscle circumference of femur.** Significant increases were confirmed in Week 6 and Week 8. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ )

### 허벅지 너비(Muscle Width of Femur, MWF)

슬개골 탈구 수술 2주 후, 비투여군과 ELHLD peptide 투여군 모두 수술 전 측정 수치보다 허벅지 너비(MWF) 감소하는 양상을 확인하였다.

2주 간격으로 MWF 측정을 실시하였고 양측 모두 점진적으로 MCF 수치가 증가 하였다. MWF 수치의 증가 정도는 ELHLD 투여군에서 6주와 8주에서 비투여군보다 유의하게 증가 하였다(Fig. 6).

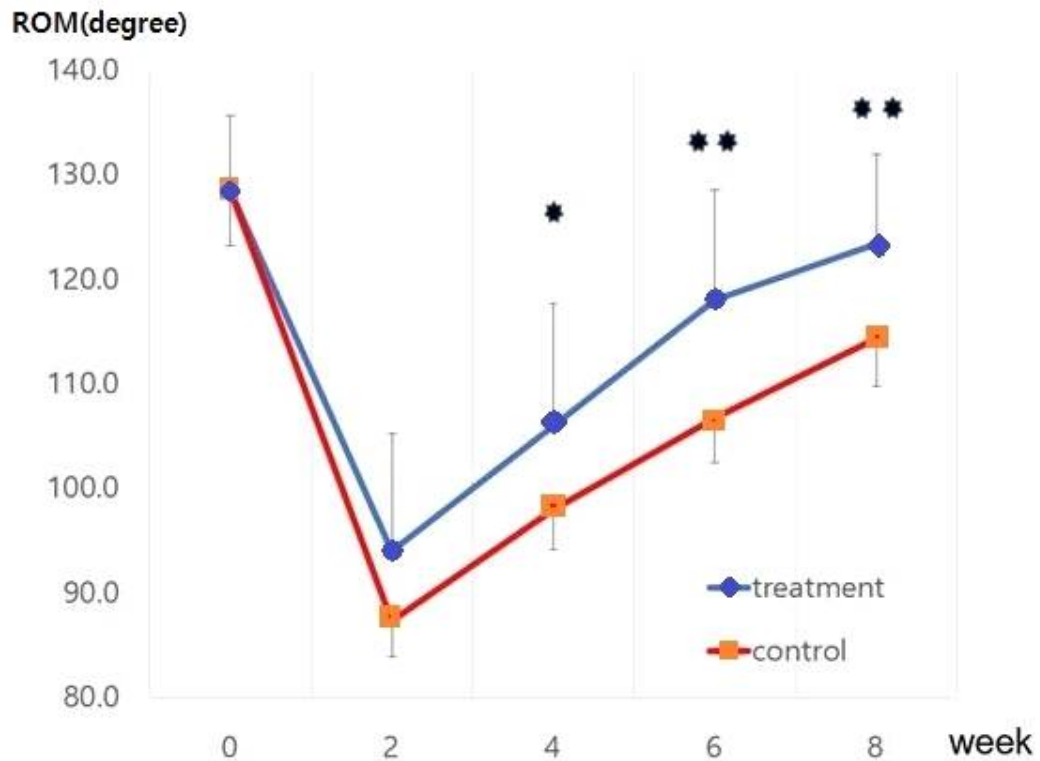


**Fig. 6. Muscle Width of Femur.** Significant increases were confirmed in Week 6 and Week 8. (\*\*p < 0.01)

### 슬관절 가동 범위(Range Of Motion of the stifle joints, ROM)

슬개골 탈구 수술 2주 후, 비투여군과 ELHLD peptide 투여군 모두에서 슬관절의 가동범위(ROM)가 감소하는 양상을 확인하였다. 양측 모두 점진적으로 ROM 수치가 증가하였다. ROM 수치의 증가 정도는 4주부터 ELHLD peptide 투여군이 비투여군보다 유의미하게 증가하는 것으로 나타났으며, 특히 6주 및 8주에는 더욱 명확하게 증가하였다(Fig. 7).

수술 후 8주에는 ELHLD peptide 투여군의 경우 수술 전 수치와 거의 비슷한 수준까지 상승하였다.



**Fig. 7. Range Of Motion of the stifle joints.** Significant increase was confirmed from week 4 to week 8 (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ )

### 보행 평가점수(owner's assessment of walking evaluation score)

슬개골 탈구 수술 2주 후, 비투여군과 ELHLD peptide 투여군 모두에서 보호자 설문을 통한 보행 평가점수가 감소하였다.

2주 간격으로 평가점수 측정을 실시하였고 양측 모두 점진적으로 평가점수가 상승하였다. 평가점수의 증가 정도는 ELHLD peptide 투여군에서 더욱 명확히 나타났으며, 특히 8주에 ELHLD peptide 투여군에서는 비투여군에 비교하여 평가점수가 유의하게 증가하였다(Fig. 8).

수술 후 8주 차에서는 ELHLD peptide 투여군과 비투여군 모두 평가점수가 수술 전 보다 높은 수준으로 상승하였다.

### Evaluation score

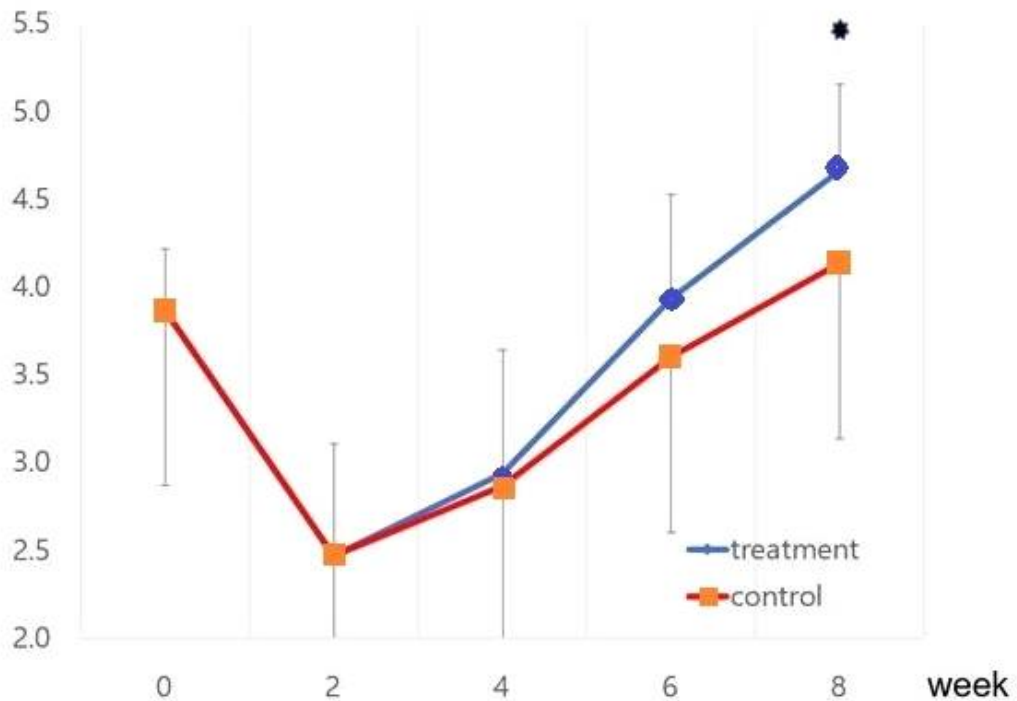


Fig. 8. owner's assessment of walking evaluation score. At week 8, the administration group showed significantly higher scores. (\*p < 0.05)

## IV. Discussion

종래의 NSAIDs 투여를 통한 진통소염 관리는 명확한 한계와 부작용이 존재한다(15). 따라서, 최근 관절염 치료를 위한 관절강 내 투여 물질에 관한 연구가 다양하게 이루어지고 있다. hyaluronic acid (HA), platelet-rich plasma (PRP), mesenchymal stem cells (MSC), 그리고 corticosteroids 등이 관절강 내 투여 물질로 사용되었다(11, 19, 20). MSC를 투여한 연구에서 통증과 관절의 가동범위가 개선되었다(14). PRP와 HA를 투여한 한 연구에서는 개의 관절 기능이 최소 57%에서 최대 81%까지 향상되었다(20). 고관절이형성증(hip dysplasia) 환견에게 triamcinolone을 투여한 연구에서 95%의 통증 개선 효과가 보고 되기도 하였다(2).

본 연구에서는 TGF- $\beta$ 1의 선택적 억제제인 ELHLD peptide를 관절강 내 투여하여 슬개골 탈구 수술 이후에 필연적으로 발생하는 관절염에 ELHLD peptide가 진통소염제로써 효과적으로 작용하는지를 평가하기 위하여 염증평가 지수, 허벅지 둘레, 허벅지 너비, 슬관절 가동 범위, 보행평가 점수를 8주간 2주간격으로 측정하였다.

염증평가 지수는 실험군과 대조군 모두 2주차에 급격히 상승하였다. 투여군이 상대적으로 적게 증가 하였지만 대조군과 통계적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았다. 슬개골 탈구 수술의 특성상 연부조직의 절개, 연골 및 골조직의 절제, 소파등이 이루어짐으로, 이로 인해서 발생하는 심한 염증으로 인해 관절기능이 급격히 하락한 것으로 보인다. 하지만 6주, 8주 차에서 실험군의 염증평가 지수가 대조군과 비교하여 통계적으로 유의미하게 낮게 확인되었다.

허벅지 둘레(MCF)와 허벅지 너비(MWF)은 슬관절 수술 후 발생하는 통증, 염증, 관절 섬유화등에 의하여 후지 체중부중이 감소함에 따라 발생하는 허벅지 근육의 불용성 위축의 정도를 평가하기 위한 수치이다. 경우에 따라서는 현장에서 일시적으로 이루어지는 검사 수치보다도 환축의 일상생활에서 각 후지의 체중부중의 지속적인 기여도를 평가할 수 있어 널리 사용되고 있는 좋은 지표이다(4,

5). 하지만 MCF의 경우에는 숙련된 검사자가 시행을 하더라도 환자의 자세, 긴장 상태, 관절의 굴신상태, 진정제 투여 등 다양한 변수에 의해서 오차가 발생할 수 있다(22). 이를 보완하기 위해서 복배상으로 촬영한 후지 방사선 사진에서 MWF를 측정하였다(5).

실험군과 대조군 모두 2주차에서 MCF와 MWF의 심한 감소가 확인되었고 MCF는 4-6주 구간에서 급격히 상승한 경향을 보이지만 MWF 등 다른 검사 수치들과 비교 하였을 경우 두드러지는 경향이 있어 측정법에 기인한 오차가 발생된 것으로 보인다. 이후 4-8 주에 걸쳐 두 가지 수치 모두 대조군과 통계적으로 유의미한 차이를 보였다.

ROM은 수술 전과 술 후 2 주차 사이에 양측 평균적으로 30% 정도의 큰 감소가 일어났다. ELHLD peptide를 투여한 실험군은 26% 감소하였고 대조군은 34% 감소하였다. 4-8주차 동안의 평가에서 실험군의 ROM 수치의 지속적인 증가가 대조군과 비교하여 통계적으로 유의미하게 확인되었다.

보호자 설문을 통한 보행평가 점수는 수술 후 2 주차에는 실험군과 대조군 모두 평가점수는 비슷한 수준으로 낮게 측정되었다. 하지만 2-8주차에 걸쳐 보행빈도, 활동성 등이 점차 늘어나며 가파르게 상승하였으며 8주 차에는 투여군의 보행평가 점수가 통계적으로 유의하게 높게 평가되었다.

본 연구는 슬개골 탈구 교정 수술 후 ELHLD peptide 1회 투여로 8주간의 슬관절 기능 회복양상을 평가하였다. 따라서 몇 가지 한계가 존재한다. 첫 번째로 8주간의 짧은 평가 기간으로는 만성적인 관절염의 평가가 이루어지기에는 부족하다. 관절의 퇴행성 변화에 작용하는 ELHLD peptide의 효과를 더욱 명확하게 검증하기 위해서는 1년 이상의 장기적인 모니터링을 통한 방사선 사진상의 퇴행성 변화 평가, 정기적인 추가 투여의 효과 등의 비교가 이루어져야 할 것이다. 두 번째는 다른 치료제들과의 비교가 이루어지지 않았다. NSAIDs 경구제, HA, PRP, MSC 그리고 corticosteroid 등과의 병행 치료 또는 대조 실험도 관절의 기능 회복과 퇴행성 변화를 억제하고 개선하는 관절염 치료방법 설립에 도움이 될 것으로 기대된다.

## V. Conclusion

본 연구는 총 15마리의 개에서 우측 후지를 투여군, 좌측 후지를 비투여군으로 그룹화하여 수행하였다. 슬개골 탈구 수술 후 TGF- $\beta$ 1의 선택적 억제제인 ELHLD peptide를 한쪽 관절에만 투여하여 비투여군인 반대편 관절과 비교하였을 때, 수술 후 투여군의 다양한 지표들이 수술 직후 비투여군보다 낮은 관절 기능 하락을 확인하였다. 8주 동안의 슬관절 기능 회복 평가에서도 대조군보다 명확하게 양호한 추세를 보임을 통계적으로 확인하였다. 이는 슬개골 탈구 수술 초기에 발생하는 심한 부종과 통증 등의 후유증에 ELHLD peptide가 진통, 소염제로써 관절의 기능 회복에 효과가 있음을 의미한다.

## VI. References

1. Alam MR, Lee JI, Kang HS, Kim IS, Park SY, Lee KC, Kim NS. Frequency and distribution of patellar luxation in dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 2007, 20.01: 59-64.
2. Alves JC, Santos A, Jorge P, Lavrador C, Carreira LM. Intraarticular triamcinolone hexacetonide, stanozolol, Hylan GF 20 and platelet concentrate in a naturally occurring canine osteoarthritis model. *Scientific Reports*, 2021, 11.1: 3118.
3. Autefage A, Palissier FM, Asimus E, Pepin-Richard C. Long term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary record*, 2011, 168.23: 617-617.
4. Baker SG, Roush JK, Unis MD, Wodiske T. Comparison of four commercial devices to measure limb circumference in dogs. *Veterinary and comparative Orthopaedics and traumatology*, 2010, 23.06: 406-410
5. Bascuñán AL, Kieves N, Goh C, Hart J, Regier P, Rao S, Foster S, Palmer R, Duerr FM. Evaluation of factors influencing thigh circumference measurement in dogs. *Veterinary Evidence*, 2016, 1.2.
6. Belshaw Z, Asher L, Dean RS. Systematic review of outcome measures reported in clinical canine osteoarthritis research. *Veterinary Surgery*, 2016, 45.4: 480-487.
7. Brown DC, Bell M, Rhodes L. Power of treatment success definitions when the Canine Brief Pain Inventory is used to evaluate carprofen treatment for the control of pain and inflammation in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 2013, 74.12: 1467-1473.
8. Cabon Q, Febre M, Gomez N, Cachon T, Pillard P, Carozzo C. Long-term safety and efficacy of single or repeated intra-articular injection of



- allogeneic neonatal mesenchymal stromal cells for managing pain and lameness in moderate to severe canine osteoarthritis without anti-inflammatory pharmacological support: pilot clinical study. *Frontiers in veterinary science*, 2019, 6: 10.
9. Canzhang Li, Yinhong He, Yanlin Li, Guoliang Wang, Dejian Liu, Guofeng Cai and Chuan He. A novel method to establish the rabbit model of knee osteoarthritis: intra-articular injection of SDF-1 induces OA. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2021, 22: 1-10.
  10. Chevalier X. Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Current drug targets*, 2010, 11.5: 546-560.
  11. Cook JL, Smith PA, Bozynski CC, Kuroki K, Cook CR, Stoker AM. Multiple injections of leukoreduced platelet rich plasma reduce pain and functional impairment in a canine model of ACL and meniscal deficiency. *Journal of Orthopaedic Research*, 2016, 34.4: 607-615.
  12. Henrotin Y, Sanchez C, Balligand M. Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: present and future perspectives. *The veterinary journal*, 2005, 170.1: 113-123.
  13. Hielm-Björkman AK, Rita H, Tulamo RM. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *American journal of veterinary research*, 2009, 70.6: 727-734.
  14. Hoffman AM, Dow SW. Concise review: stem cell trials using companion animal disease models. *Stem cells*, 2016, 34.7: 1709-1729.
  15. Innes JF, Clayton J, Lascelles BD. Review of the safety and efficacy of long term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record*, 2010, 166.8: 226-230.
  16. Jeong NR, Kang BJ. Intra-articular injection of high-dose ELHLD peptide for

- managing canine stifle osteoarthritis: Kinetic gait analysis. *Journal of veterinary clinics*, 2021, 38.3: 105-114.
17. Johnston SA. Osteoarthritis: joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1997, 27.4: 699-723.
  18. Kim SE, Pozzi A, Yeh JC, Lopez-Velazquez M, Au Yong JA, Townsend S. Intra-articular umbilical cord derived mesenchymal stem cell therapy for chronic elbow osteoarthritis in dogs: a double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in veterinary science*, 2019, 6: 474.
  19. KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*, 2012, 39.1: 69-90.
  20. Lee MI, Kim JH, Kwak HH, Woo HM, Han JH, Yayon A. A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma conjugate in a canine model of osteoarthritis. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 2019, 14: 1-12.
  21. Luna SP, Basilio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American journal of veterinary research*, 2007, 68.3: 258-264.
  22. McCarthy DA, Millis DL, Levine D, Weigel JP. Variables affecting thigh girth measurement and observer reliability in dogs. *Frontiers in veterinary science*, 2018, 5: 203.
  23. Mobasher A, Henrotin Y. Identification, validation and qualification of biomarkers for osteoarthritis in humans and companion animals: mission for the next decade. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 2010, 185.2: 95-97.

24. Ping SH, Tian FM, Liu H, Sun Q, Shao LT, Lian QQ. Raloxifene inhibits the overexpression of TGF- $\beta$ 1 in cartilage and regulates the metabolism of subchondral bone in rats with osteoporotic osteoarthritis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 2021, 21.3: 284.
25. Pombo-Suarez M, Castaño-Oreja MT, Calaza M, Gomez-Reino J, Gonzalez A. Differential upregulation of the three transforming growth factor beta isoforms in human osteoarthritic cartilage. *Annals of the rheumatic diseases*, 2009, 68.4: 568-571.
26. Richard A Gowan, Amy E Lingard, Laura Johnston, Wibke Stansen, Scott A Brown, Richard Malik. Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of feline medicine and surgery*, 2011, 13.10: 752-761.
27. Roy RG, Wallace LJ, Johnston GR, Wickstrom SL. A retrospective evaluation of stifle osteoarthritis in dogs with bilateral medial patellar luxation and unilateral surgical repair. *Veterinary Surgery*, 1992, 21.6: 475-479.
28. Ryan WG, Moldave K, Carithers D. Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Veterinary Therapeutics*, 2006, 7.2: 119.
29. Waxman AS, Robinson DA, Evans RB, Hulse DA, Innes JF, Conzemius MG. Relationship between objective and subjective assessment of limb function in normal dogs with an experimentally induced lameness. *Veterinary Surgery*, 2008, 37.3: 241-246.
30. Webster RP, Anderson GI, Gearing DP. Canine Brief Pain Inventory scores for dogs with osteoarthritis before and after administration of a monoclonal antibody against nerve growth factor. *American journal of veterinary research*, 2014, 75.6: 532-535.