

Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы

О.А. Шавловская¹, И.А. Золотовская², Ю.С. Прокофьева^{3,4}

¹АНО ВО «Международный Университет восстановительной медицины», кафедра восстановительной медицины и реабилитации, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Распространенность остеоартрита (ОА) увеличивается пропорционально возрасту, так в популяции лиц старше 65 лет. В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, что приводит к повреждению хряща, активированию сигнальных путей и повышению уровня цитокинов.

Цель. Изучить данные литературы в отношении ремоделирования костно-хрящевой ткани с развитием резорбтивных процессов и обсудить возможные алгоритмы и рекомендации по ведению больных ОА на фоне хондропротективной терапии.

Материалы и методы. Проведен комплексный анализ данных, представленных в открытых источниках, опубликованных и доступных на таких ресурсах, как PubMed, EMBASE, Cochrane, Elibrary.

Результаты. Согласно имеющимся рекомендациям и мнению экспертов обязательным компонентом комплексной терапии ОА являются препараты, содержащие фармацевтический хондроитин сульфат, который в ряде исследований также продемонстрировал высокую антирезорбтивную эффективность.

Заключение. Применение лекарственного препарата на основе фармацевтического хондроитина сульфата (Хондрогард) не только способствует уменьшению болевого синдрома при ОА, но и оказывает положительное действие на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме.

Ключевые слова: старение, остеоартрит, инфламэйджинг, хондропротекторы, хондроитина сульфат, костная резорбция.

Для цитирования: Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 75–79. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200448

Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group

O.A. Shavlovskaya¹, I.A. Zolotovskaya², Yu.S. Prokofyeva^{3,4}

¹International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Spasokukotsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

The prevalence of osteoarthritis (OA) increases in proportion to age, so in the population of people over 65 years of age. The pathogenesis of OA is based on inflammation of the cartilage tissue of the joint, which leads to damage to the cartilage, activation of signaling pathways and increased levels of cytokines.

Aim. To study the literature data on bone and cartilage remodeling with the development of resorptive processes and discuss possible algorithms and recommendations for the management of patients with OA on the background of chondroprotective therapy.

Materials and methods. A comprehensive analysis of data presented in open sources, published and available on such resources as PubMed, EMBASE, Cochrane, and Library.

Results. According to the available recommendations and the opinion of experts, among the methods of OA therapy, drugs containing pharmaceutical chondroitin sulfate are currently being discussed, which in a number of studies has demonstrated high antiresorptive effectiveness.

Conclusion. The use of drugs based on pharmaceutical chondroitin sulfate (Chondroguard) contributes not only to the reduction of pain in OA, but also has a positive effect on the processes of inflammation, including those associated with age-related changes in the body.

Keywords: aging, osteoarthritis, inflammation, chondroprotectors, chondroitin sulfate, bone resorption.

For citation: Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Yu.S. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 75–79. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200448

БНЧС – боль в нижней части спины

ИЛ – интерлейкин

ЛП – лекарственный препарат

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ОА – остеоартрит

СРБ – С-реактивный белок

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХП – хондропротектор

ХС – хондроитина сульфат

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ESCEO – Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита

NF-kB – ядерный фактор kB

SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) – симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита

Введение

Широкая распространенность болезней костно-мышечной системы и увеличение числа больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний, ограничивает возможность назначения традиционных лекарственных препаратов (ЛП) в терапии боли [1]. Инволютивные изменения, как внутренние, так и внешние, являются одним из наиболее значимых факторов риска развития остеоартрита (ОА) [2]. У пожилых лиц дегенеративно-дистрофический процесс в суставе идет быстрее, нежели у лиц молодого возраста, и сопровождается резким уменьшением количества хондроитина сульфата (ХС), входящего в состав суставного хряща. Происходящая прогрессивная потеря гиалинового хряща и ремоделирование субхондральной кости сопровождаются синовиальным воспалением, что проявляется болевым синдромом в суставе.

Распространенность ОА увеличивается пропорционально возрасту: так, в популяции лиц старше 65 лет клинические проявления ОА могут наблюдаться примерно в 50% случаев [3]. В исследовании ROAD (Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability) продемонстрирована высокая частота встречаемости (до 50%) дегенеративной патологии суставов в популяции лиц старше 60 лет [4, 5].

Повышение уровня цитокинов ведет к хронизации процесса при ОА

Суставная боль является серьезным фактором, ухудшающим качество жизни пожилых людей, которые и без того имеют ограниченную способность реагировать на дополнительные стрессоры. Вследствие локальных реакций воспаления хондроциты экспрессируют множество рецепторов, дополнительно вырабатывая воспалительные и катаболические медиаторы, что приводит к формированию боли [6]. Представленность хронического болевого синдрома в старшей возрастной группе: боли в кисти – 15%, шее – до 52%, нижней части спины (БНЧС) – до 45%, неспецифические боли в суставах нижней конечности – до 40% (среди них боль в бедре – 20%, коленях – 18%, стопе – 14%) [7]. В свою очередь, хроническая боль является фактором риска преждевременной смертности [8], развития раннего когнитивного расстройства [9].

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, что приводит к повреждению хряща и активирует сигнальные пути (TLR – Toll-like receptor, NOD-like receptor, receptor for advanced glycation) [10], запускающие «цитокиновый шторм», приводя к гиперпродукции провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [11], провоспалительных ферментов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [12], хемокинов (CC-chemokine ligand 2) [13], и ведет к образованию активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species) [14, 15] и синтазы оксида азота (nitric oxide synthase) [16], повышению уровня С-реактивного белка (СРБ) – маркера системного воспаления [17, 18].

Снижение экспрессии генов 508 медиаторов воспаления уменьшает цитокин-опосредованную интенсификацию воспаления, влияет на медиаторы воспаления внутри хондроцитов и во внеклеточном матриксе, ускоряя репарацию ДНК [19]. Так, при саркопении избыточная экспрессия ФНО- α , ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению дегенерации скелетных мышц. Действие провоспалительных цитокинов проявляется в увеличении, прежде всего, экспрессии каскада ядерного фактора κ B (NF- κ B) [12], тогда как активизация рецептора CD44 молекулами ХС нивелирует эффекты провоспалительного сигнального белка NF- κ B. Ингибирование сигнального пути ФНО- α /NF- κ B замедляет дистрофические изменения в мышцах.

Модуляция воспалительного процесса ХС

Патофизиологию ОА связывают со множественными микротравмами суставного хряща и образованием фрагментов внеклеточного матрикса. Эти фрагменты связываются с рецептором интегрина α 5 β 1, CD44 и TLRs на хондроцитах и макрофагах синовиальной мембраны [20], где они активируют ряд патологических процессов, запускающих ядерную транслокацию белка-активатора-1 (AP-1) и NF- κ B, усиливая экспрессию матриксных металлопротеаз, ИЛ-1 β , ФНО- α , ЦОГ-2 и синтазы оксида азота. Эта хроническая воспалительная реакция лежит в основе синовита и повреждения, ведущего к разрушению хрящевой ткани [21]. В исследовании *in vivo* (кролики) отмечены процесс ингибирования NF- κ B под влиянием ХС, а также уменьшение биомаркеров воспаления, СРБ, ИЛ-6, синтазы оксида азота [22].

Алгоритмы и рекомендации по ведению больных ОА

Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO) разработан Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [23], где применение симптоматических препаратов замедленного действия в терапии ОА (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) или хондропротекторов (ХП) составляет основу базового лечения (шаг 1). ХС, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, оказывают еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. ХП фармацевтического качества назначаются по зарегистрированным в инструкции показаниям. В ряде исследований показано, что ХП применяются у больных с аутоиммунными заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа [24].

Согласно рекомендациям ESCEO [25] и Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology) [26] только фармацевтическая (лекарственная) субстанция ХС, а не ХС-содержащие биологически активные добавки, может быть использована в терапевтических целях, а также длительное применение ХС у пациентов с ОА, а не курсовое лечение. К ЛП, содержащим высокоочищенную фармацевтическую субстанцию ХС, относится Хондрокард [27], производимый из субстанции CS-BIOACTIVE® Биоиберика С.А.У (Испания), получаемой из хрящевой ткани быка в

Сведения об авторах:

Золотовская Ирина Александровна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-0555-4016

Прокофьева Юлия Сергеевна – врач-невролог, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого». ORCID: 0000-0003-4454-7174

Контактная информация:

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., доц. каф. восстановительной медицины и реабилитации, АНО ВО «МУВМ». Тел.: +7(925)383-98-73; e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru; ORCID: 0000-0003-3726-0730

условия жесткого фармацевтического контроля постоянства молекулярного состава конечного продукта.

Согласно применяемой методологии «Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) строится сегодня объективная оценка качества доказательной базы данных. Разделение рекомендаций проводится на основе консенсуса экспертов, голосующих за тот или иной вид лечения. Обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению заболевания. Благодаря системе доказательств GRADE дано обоснование целесообразности назначения SYSADOA в качестве базисной терапии ОА, начиная с самого первого этапа лечения и не прекращая применения SYSADOA на всех последующих этапах, с поэтапным назначением дополнительных ЛП, что, безусловно, будет полезным для практикующих врачей [28].

Следует отметить неоднозначность мнений в отношении применения ХС. Согласно Рекомендациям Международной ассоциации по исследованию и изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International), среди методов терапии ОА с назначением ХС у пациентов со старческой астенией отмечен низкий уровень консенсуса при лечении коленного сустава (уровень 4В – 26–40% «за – целесообразно», 60–74% «против») и генерализованного ОА (уровень 4А – 0–25% «за – целесообразно», 75–100% – «против») [29]. Столь неоднозначная оценка эффективности ХС («минимальное» преимущество или «отсутствие эффекта») может быть обусловлена тем, что не во все исследования включены препараты, содержащие фармацевтический ХС. Мы придерживаемся мнения экспертов ESCO, считая их алгоритм наиболее приемлемым в терапии ОА.

Основные эффекты ХС при ОА

Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, источников сырья, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несulfатированных дисахаридов ХС [30]. В ряде исследований доказаны [31] следующие эффекты ХП:

- 1) воздействие ХС на подавление апоптоза хондроцитов осуществляется посредством ингибирования ядерной транслокации NF- κ B в ИЛ-1 β -стимулированных хондроцитах; дифференциальный хемореактивный анализ молекулы показал, что он стимулирует ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов и матричных металлопротеиназ, эффектов транскрипционного фактора NF- κ B и ФНО- α ;
- 2) противовоспалительный эффект обеспечивается ингибированием индуцированной ИЛ-1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста;
- 3) ХС тормозит ангиогенез в хряще, усиливает синтез факторов ангиогенеза и тем самым уменьшает воспаление;
- 4) болезнь-модифицирующий эффект при ОА выражается в сокращении площади субхондральной резорбции. Именно антирезорбтивная активность ХС играет роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина E₂ и ИЛ-1, ИЛ-6, экспрессии цитокинов и NF- κ B, ЦОГ-2.

Терапия ОА у лиц пожилого возраста

Гериатрический подход к терапии ОА заключается в комплексном подходе, при котором должны учитываться возрастные особенности и коморбидные с ним состояния (динапения и саркопения, падения или риск падений, снижение мобильности, остеопороз, полипрагмазия, деменция, депрессия, мальнутриция).

Состояние молекул ХС, экспрессируемых различными тканями (хрящ, сухожилие, мышцы и связки мышц), зависит от возраста, наличия ОА, сахарного диабета 2-го типа и другой патологии. Кроме того, фактором риска физических проблем у пациентов старше 60 лет является гиподинамия, которая проявляется:

- 1) в снижении синтеза противовоспалительных цитокинов и, соответственно, прогрессировании системного воспаления;
- 2) прогрессировании саркопении и, соответственно, снижении функционального статуса;
- 3) снижении метаболизма хрящевой и костной ткани и, соответственно, снижении мобильности и формировании болевого синдрома. Указанные факторы, в свою очередь, ведут к увеличению риска развития старческой астении и дестабилизации полиморбидности [32].

Антирезорбтивный эффект ХС

Влияние ХС на резорбцию субхондральной кости в эксперименте: статистически значимое ($p=0,01$) уменьшение площади резорбции при применении ХС (концентрация 200 нг/мл) в сравнении с физиологическим раствором [33]. В клиническом исследовании, в котором приняли участие 50 больных ОА коленного сустава, назначался ХС (капсула 500 мг), период наблюдения – в течение 6 мес, в ходе исследования отмечено уменьшение площади резорбтивной поверхности в субхондральной области [34].

В одном из отечественных пилотных исследований дана оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондротективной терапии ХС неспецифической БНЧС и ОА коленных суставов [6]. В исследование включены 116 пациентов, получавших внутримышечно инъекции ХС (Хондрогард) в комбинации с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), и 115 пациентов, получавших только НПВП. Каждому из больных назначался один из НПВП: мелоксикам (15 мг), нимесулид (200 мг), цефекоксид (200 мг) или эториноксид (60 мг) в течение 10 дней. В ходе исследования в сыворотке крови определяли содержание трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1), ИЛ-1 β и ИЛ-6. На фоне терапии ХС имелось статистически значимое ($p<0,001$) снижение уровня цитокинов ТФР- β 1, ИЛ-1 β и ИЛ-6.

В пилотном многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании на 69 пациентах (возраст от 40 до 80 лет) с ОА коленного сустава продемонстрировано, что применение ХС (800 мг ежедневно) тормозит потерю объема хряща при контроле магнитно-резонансной томографии (МРТ) [35]. Длительность наблюдения составила 6 и 12 мес. У обследуемых больных наблюдались клинические признаки синовита. При помощи МРТ измеряли объем хряща, толщину синовиальной оболочки сустава, область субхондральной пластинки и степень повреждения костного мозга. В ходе исследования статистически значимые различия ($p=0,035$; через 12 мес) получены в группе больных, принимающих ХС ($n=35$), по сравнению с группой плацебо ($n=34$). Сделан вывод: на фоне терапии ХС значительно уменьшились потеря объема хряща при ОА коленного сустава, начиная с 6 мес лечения, и степень повреж-

дения субхондральной пластинки и костного мозга – к 12 мес [35]. Таким образом, ХС обладает структурным защитным действием в зоне хронического воспалительного суставного процесса.

В другом сравнительном исследовании продемонстрировано, что постоянный прием ХС в течение 2 лет тормозит прогрессирование ОА у пациентов старше 60 лет [36]. В исследовании приняли участие 194 пациента с ОА, из них 97 больных (средний возраст 61,4±9,3 года) принимали ХС (1200 мг/сут) и 97 больных (средний возраст 61,3±8,3 года) – целекоксиб (200 мг/сут). Период наблюдения составил 24 мес под контролем МРТ. В ходе исследования оценивали объем хряща, толщину синовиальной оболочки сустава, область субхондральной пластинки и степень повреждения костного мозга. Динамика изменения толщины синовиальной мембраны составила -0,66±22,72 мм на фоне приема ХС против +17,96±33,73 мм – целекоксиба; изменение объема хряща на фоне приема ХС составило -6,8±3,5% против -9,4±4,7% – целекоксиба. В данном исследовании показано преимущество длительного применения ХС перед целекоксибом в отношении сохраняемого объема хряща [36].

Представлен анализ систематических обзоров и данных метаанализа PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) согласно рекомендациям Кокрейновского руководства по систематическим обзорам мер воздействия (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) [37]. В ходе проведенного исследования сделаны выводы: прием перорального ХС превосходит плацебо в терапии ОА. В частности, метаанализ продемонстрировал следующие результаты:

- 1) препараты на основе фармацевтического ХС оказывают более выраженный эффект в отношении терапии болевого синдрома (-37%) и функционального состояния (-18%), нежели препараты ХС нефармакологического класса;
- 2) эффект ХС положительный при 3 и 12 мес как в отношении боли, так и функционального статуса;
- 3) одновременное назначение НПВП (перорально) существенно не изменяет эффекты ХС в отношении боли [37].

Заключение

ХС не только является важным «строительным материалом» хряща, но и оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Применение ЛП на основе фармацевтического ХС (Хондрогард) способствует облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща при болях в спине, суставах при ОА, а также оказывает положительное действие на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging, инфламэйджинг), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем, а потому является одним из анти-возрастных ЛП (anti-age medicine).

Приведенные данные еще раз свидетельствуют о полезности модифицирующей активности, в частности, антиреорбтивной, фармацевтического ХС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С. и др. От знания механизма действия – к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. *PMЖ*. 2020;7:14-8 [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2020;7:14-8 (In Russ.)].
2. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. *PMЖ*. 2020;7:33-8 [Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMJ*. 2020;7:33-8 (In Russ.)].
3. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И. и др. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у пациентов с старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):42-8 [Naumov AV, Khovasova NO, Moroz VI, et al. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Therapeutic Archive*. 2019;91(12):42-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000487
4. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, et al. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthopaed Sci*. 2011;16:768-77. doi: 10.1007/s00776-011-0160-1
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Int J Epidemiol*. 2010;39:988-95. doi: 10.1093/ije/dyp276
6. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антиреорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. A antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202012004165
7. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:284-90. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.04.006
8. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211476
9. Whitlock EL, et al. Association between persistent pain and memory decline and dementia in a longitudinal cohort of elders. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1146-53. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1622
10. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and «Garbaging». *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005
11. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
13. Kiguchi N, Saika F, Kobayashi Y, Kishioka S. Epigenetic regulation of CC-chemokine ligand 2 in nonresolving inflammation. *BioMol Concepts*. 2014;5(4):265-73. doi: 10.1515/bmc-2014-0022
14. Valero T, Moschopoulou G, Mayor-Lopez L, Kintzios S. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2012;61(8):1333-43. doi: 10.1016/j.neuint.2012.09.010
15. Грознова О.С., Миклашевич И.М., Воинова В.Ю. и др. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2019;64(4):11-8 [Groznova OS, Miklashevich IM, Voinova VYu, et al. Biomarkers of early cardiovascular aging. *Ros. Vestn. Perinatologii i Pediatrii*. 2019; 64(4):11-8 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-40652019-64-4-11-18

16. Loeser RF, Yammani RR, Carlson CS, et al. Articular chondrocytes express the receptor for advanced glycation end products: potential role in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2376-85. doi: 10.1002/art.21199
17. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J.* 2015;45(3):790-806. doi: 10.1183/09031936.00229714
18. Парцерняк А.С., Халимов Ю.Ш. Хроническое воспаление и преждевременное старение – два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. *Вестн. Рос. Военно-медицинской академии.* 2019;3(67):78-82 [Parcernyak AS, Khalimov YuSh. Chronic inflammation and premature aging – two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;3(67):78-82 (In Russ.)].
19. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoSOne.* 2015;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534
20. Yasuda T. Cartilage destruction by matrix degradation products. *Mod Rheumatol.* 2006;16:197e205. doi: 10.3109/s10165-006-0490-6
21. Vallieres M, du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010;18(1):S1-6. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.017
22. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sanchez-Pernaute O, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol.* 2008;154:843e51. doi: 10.1038/bjp.2008.113
23. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015;20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules20034277
24. Шавловская О.А., Наумов А.В., Романов И.Д. Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции. Доктор.Ру. *Неврология Психиатрия.* 2020;19(4):11-7 [Shavlovskaya OA, Naumov AV, Romanov ID. Treating chronic pain during isolation. Doctor.Ru. *Neurology Psychiatry.* 2020;19(4):11-7 (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17
25. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
26. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
27. Шавловская О.А., Наумов А.В. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. *Ремедиум.* 2020;4-6:42-52 [Shavlovskaya OA, Naumov AV. Updated recommendations of the American College of rheumatology for the management of patients with osteoarthritis. *Remedium.* 2020;4-6:42-52 (In Russ.)]. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52
28. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMJ.* 2019;(4):2-6 [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ.* 2019;(4):2-6 (In Russ.)].
29. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *PMJ. Мед. обозрение.* 2019;4(1):4-10 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Systematic study review on antitumor effects of glucosamine and chondroitin sulfate cartilage protectors. *RMJ. Medical Review.* 2019;4(1):4-10 (In Russ.)].
31. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology J.* 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
32. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, et al. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet.* 2010;376:1775-84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61514-0
33. Tat SK, Pelletier J-P, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325
34. Elgawish MH, Zakaria MA, Fahmy HS, Shalaby AA. Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee. *Egypt Rheumatol Rehabilitation.* 2015;13(3):153-8. doi: 10.4103/1110-161x.163948
35. Wildi LM, Raynauld J-P, Martel-Pelletier J, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):982-9. doi: 10.1136/ard.2010.140848
36. Pelletier J-P, Raynauld J-P, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0
37. Honvo G, Bruyere O, Geerinckx A, et al. Efficacy of Chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2019;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w

Поступила 15.09.2020