

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫМ ХОНДРОПРОТЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ

Цель работы. Изучение изменений некоторых показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, липидного спектра на фоне длительной терапии комбинированным хондропротективным препаратом АРТРА у больных остеоартрозом коленных суставов (ОА).

Методы. В открытое проспективное исследование для изучения влияния КХП были включены 24 пациента с остеоартрозом коленных суставов с I–III рентгенологической стадией заболевания (по Келлгрену и Лоуренсу, 1957) в возрасте $41,8 \pm 6,1$ лет. В сыворотке и эритроцитах определялись следующие показатели: начальные продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ)) в гептановой и изопропанольной фазе (метод И.А. Волчегорского и соавт., 1989); промежуточные интермедианты (тест с тиобарбитуровой кислотой в модификации Л. И. Андреевой с соавт., 1988); каталазная активность (метод М.А. Королюк с соавт., 1988); антиокислительная активность плазмы (метод М.И. Промыслова, 1990); перекисная резистентность эритроцитов (Г.А. Яровая, 1987). Определялось количественное содержание общего холестерина, холестеринов липопротеидов низкой плотности, очень низкой плотности, высокой плотности, триглицеридов с использованием готовых стандартизированных наборов CORMEY (Германия). Состояние больных и лабораторные показатели оценивали до проведения исследования, через 12 и 24 нед. приема КХП. Изменения изучаемых показателей документировано после 24-недельного курса. Установлено торможение процессов липопероксидации в виде снижения показателей первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах. Показано возрастание антиоксидантной защиты (повышение активности каталазы сыворотки крови и эритроцитов и общей антиокислительной активности сыворотки крови). У пациентов отмечалось снижение концентрации общего холестерина и холестеринов липопротеидов низкой плотности.

Вывод. Установлены позитивные эффекты влияния АРТРА на систему «ПОЛ-антиоксидантная защита и липидный спектр» у больных ОА через 24 недели приема препарата.

Ключевые слова: остеоартроз, хондропротекторы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

E.Yu. ALEKSENKO, Yu.F. GATIYATOV

Chita State Medical Academy

CHANGE OF ANTIOXIDANT PROTECTION INDICATORS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN THE COURSE OF THE TREATMENT WITH A COMBINED CHONDROPROTECTIVE DRUG

Objective of the study. The study of changes in some parameters of the lipid peroxidation system - antioxidant protection, lipid spectrum in the course of the long-term therapy with the combined chondroprotective drug ARTRA in patients with knee osteoarthritis (OA)

Methods. 24 patients with osteoarthritis of the knee joints with 1-3 X-ray stage of the disease (Kellgren and Lawrence, 1957) at the age of 41.8 ± 6.1 years were included in an open prospective study to evaluate the effects of CCD. The following indicators in serum and erythrocytes were determined: initial products of LPO (diene conjugates (DC), ketodienes and conjugated trienes (KD and CT)) in the heptane and isopropanol phase (the method of I.A. Volchegorsky, et al, 1989); intermediates (thiobarbituric acid test modified by L.I. Andreeva, et al, 1988); catalase activity (the method of M.A. Korolyuk et al., 1988); antioxidant activity of plasma (the method of M. Promyslov, 1990); peroxide erythrocyte resistance (G.A. Yarovaya, 1987). The quantitative determination of serum total cholesterol, low-density, very-low-density, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides was carried out using the ready-made CORMEY standardized sets (Germany). The patients' condition and laboratory parameters were evaluated before the study, in 12 and 24 weeks after CCD was taken. Changes in the examined indicators were documented after a 24-week course. The inhibition of lipid peroxidation processes in the form of a decrease in the primary products and intermediates in the serum and erythrocytes was established. The study showed an increase in antioxidant protection (increased activity of blood serum catalase and erythrocytes and total antioxidant activity of blood serum).

The patients' tests showed a decrease in the concentration of total cholesterol and cholesterol of low-density lipoproteins.

Conclusion. The study demonstrated the positive impact of ARTRA on the LPO-antioxidant protection system and the lipid spectrum in patients with OA following the 24-week administration.

Keywords: osteoarthritis, chondroprotectors, lipid peroxidation, antioxidant protection.

ВВЕДЕНИЕ

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) имеют большое значение в жизнедеятельности клеток и тканей. Исследование роли реакций свободнорадикального окисления в развитии заболеваний суставов продолжает изучаться [1–3]. Развитие окислительного стресса рассматривают как результат нарушения баланса между продукцией оксидантов и активностью системы антиоксидантной защиты. Общеизвестно, что прооксидантный статус клетки – это необходимое условие для ее пролиферации, в которой принимает участие перекись водорода [1, 4]. На фоне усиления процессов липопероксидации у больных остеоартрозом (ОА) констатируется снижение антиоксидантной защиты (АОЗ) [2].

В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее десятилетие, был продемонстрирован болезнь-модифицирующий эффект хондроитин сульфата и глюкозамина

Свободные радикалы, реагируя с ненасыщенными липидными мембранами, способствуют образованию липидных перекисей, окисляя восприимчивые группы белков и нуклеиновых кислот [5]. Избыток активных форм кислорода негативно влияет на все клеточные структуры сустава. Появляются разные клоны хондроцитов как с низким, так и с высоким уровнем окислительных процессов, что приводит к неполноценной репарации хряща [1, 2]. С прогрессированием ОА уменьшается содержание глюкозамингликанов и протеогликанов в матриксе хряща. Хондроциты, наряду с коллагеном II типа, начинают синтезировать коллаген I типа, несвойственный хрящевой ткани. В матриксе хрящевой ткани происходит потеря хондроитин сульфата и гиалуроновой кислоты [1, 6].

Остеоартроз является самым распространенным заболеванием суставов. Частота ОА коленных и тазобедренных суставов среди взрослого населения в РФ составляет 13% по данным эпидемиологических исследований. Заболевание коррелирует с возрастом, чаще развивается после 30–35 лет [7, 8]. По данным ВОЗ, среди основных причин нетрудоспособности у женщин ОА коленных суставов находится на 4-м и у мужчин на 8-м месте [9]. Последние достижения в изучении патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования ОА наметили определенный прогресс в лечении заболевания. Широкое применение в лечении ОА нашли структурные аналоги хряща, к которым относятся хондроитин сульфат и глюкозамин, рекомендации по использованию которых имеют высокий уровень доказательности [9–11]. В многочисленных исследованиях, проведенных в последнее десятилетие, был продемонстрирован болезнь-модифицирующий эффект хондроитин сульфата и глюкозамина [7, 9, 10, 12]. Применение этих препаратов в комбинации оказывает многофакторное воздействие на различные звенья патогенеза забо-

левания. По данным литературы, противовоспалительный эффект хондроитин сульфата связывают с подавлением активности супероксидных радикалов, экспрессии провоспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов [10, 13–15].

Цель работы: изучение изменений некоторых показателей системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, липидного спектра на фоне длительной терапии комбинированным хондропротективным препаратом у больных остеоартрозом коленных суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование для изучения влияния препарата Артра® (хондроитин сульфат натрия 500 мг и глюкозамина гидрохлорид 500 мг, производитель «Юнифарм Инк», США) были включены 24 пациента. У всех был остеоартроз коленных суставов, I–III рентгенологическая стадия заболевания (по Келлгрэну и Лоуренсу, 1957) [7]. Диагноз был установлен на основании классификационных критериев остеоартроза ACR (Альтман и соавт., 1991) [16]. Средний возраст пациентов составил $41,8 \pm 6,1$ лет, среди них мужчин было 7, женщин – 17. Продолжительность заболевания составляла $4,5 \pm 3,9$ года. Индекс массы тела был $23,6 \pm 3,2$. В исследовании не участвовали больные с сопутствующей ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, с ожирением, заболеваниями крови, хроническим алкоголизмом, злокачественными новообразованиями, острой и хронической бронхолегочной патологией и заболеваниями почек и т.д. Больные включались в обследование по мере обращения по поводу заболевания в диагностическую поликлинику на базе Клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» в 2010 г., у всех получено информированное согласие на участие в проводимой работе. До начала исследования больные не принимали препараты глюкозамина гидрохлорида и хондроитин сульфата. При первом обращении 13 из 24 пациентов по поводу болевого синдрома использовали нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, мелоксикам, целекоксиб). Прием противовоспалительных препаратов был курсовым в течение 7–10 дней или ситуационным при болевом синдроме.

Противовоспалительный эффект хондроитин сульфата связывают с подавлением активности супероксидных радикалов, экспрессии провоспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов

Помимо общеклинического, пациентам проводилось обследование методом перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Кровь забирали у обследуемых из вены локтевого сгиба в положении сидя в пробирку с ЭДТА в конечной концентрации 1 мг/мл. Эритроцитарную массу трижды

отмывали забуференным изотоническим раствором натрия хлорида, затем гемолизировали дистиллированной водой в соотношении 1:5, где 1 – это объем воды, 5 – объем эритроцитов. В плазме крови изучались концентрации общих липидов, количество липидов с кратными связями, диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД) и сопряженных триенов (СТ), ТБК-активных продуктов, активность каталазы и суммарная антиоксидантная активность (АОА). Эритроциты служили средой, где проводилось изучение их перекисной резистентности, активности каталазы и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой.

Нарушения липидного обмена, накопление продуктов ПОЛ, в первую очередь о-ЛПНП-обмена, играют существенную роль в развитии и прогрессировании ОА

В основу определения начальных продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ)) в гептановой и изопропанольной фазе был взят метод И.А. Волчегорского и соавт. (1989) [17].

Для исследования уровня промежуточных интермедиант свободнорадикального окисления липидов использовали тест с тиобарбитуровой кислотой в модификации Л.И. Андреевой с соавт. (1988) [18].

Состояние АОЗ определяли по каталазной активности в сыворотке и эритроцитах крови по методу М.А. Королюк с соавт. [19], по антиоксидантной активности плазмы (АОА) с использованием метода М.И. Промышлова [20]. Перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ) изучали согласно описанию Г.А. Яровой [21] и выражали в процентах гемолизированных клеток.

Определялось количественное содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с использованием готовых стандартизированных наборов CORMEY (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10. Применялись методы непараметрической статистики. Для описания количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). При использовании методов непараметрической статистики определялись медиана, межквартильный интервал (от 25%

до 75%). Достоверность различий оценивалась с помощью U-критерия Манна. При парном сравнении количественных признаков (до и после лечения) использовался критерий Вилкоксона. Критерий χ^2 использовался для сравнения частот бинарного признака, при малых значениях частот вводилась поправка Йетса на непрерывность. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По дизайну работы было запланировано три визита пациентов. Состояние и лабораторные показатели оценивали до проведения исследования, через 12 и 24 недели приема хондропротектора. Комбинированный хондропротективный препарат принимался по общепринятой схеме: по 1 таблетке 2 раза в день – первые три недели, затем по 1 таблетке в день до 6 месяцев. Во время проведения исследования ни один пациент не прекратил прием препарата. Побочные проявления в виде диареи и метеоризма (3–4 раза в сутки) наблюдались у 2 больных через 5 дней приема препарата. Лечение не прекращалось, при последующем наблюдении дисфункция желудочно-кишечного тракта исчезла.

На фоне терапии КХП зарегистрировано изменение показателей системы ПОЛ-антиоксидантной защиты у всех обследуемых больных. При изучении представленных параметров через 12 недель лечения (2-й визит)

Таблица 1. Динамика параметров системы «ПОЛ-АОЗ» у больных остеоартрозом при терапии препаратом АРТРА (медиана, 25-й – 75-й процентиля)

Показатель		Визиты		Уровень статистической значимости
		1 (до лечения)	3 (через 24 недели)	
Гептановая фаза	ДК (DE ₂₃₂ на мг липидов)	3,644 [3,498–3,846]	3,413 [3,287–3,64]	$p_{1-3} = 0,03$
	КД и СТ (DE ₂₇₈ на мг липидов)	0,288 [0,272–0,313]	0,248 [0,231–0,288]	$p_{1-3} = 0,046$
Изопропан. фаза	ДК (DE ₂₃₂ на мг липидов)	1,638 [1,546–1,789]	1,416 [1,342–1,609]	$p_{1-3} = 0,03$
	КД и СТ (DE ₂₇₈ на мг липидов)	1,111 [1,033–1,299]	1,048 [1,006–1,11]	$p_{1-3} = 0,043$
Сыворотка	ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,88 [1,8–1,95]	1,7 [1,7–1,8]	$p_{1-3} = 0,021$
	АОА, %	11,8 [11,4–12,1]	12,1 [11,5–12,5]	$p_{1-3} = 0,045$
	Каталаза, нмоль/с*мг белка	2 [1,9–2,05]	2,1 [2,1–2,2]	$p_{1-3} = 0,047$
Эритроциты	Каталаза, нмоль/с*мг эритр. белка	11,9 [11,7–12,3]	12,3 [12–12,8]	$p_{1-3} = 0,006$
	ТБК-активные продукты, мкмоль/мг	68,3 [68,1–70,8]	66,4 [64,8–67,5]	$p_{1-3} = 0,01$
	ПРЭ, %	6,1 [5,6–6,8]	5,1 [4,8–6,3]	$p_{1-3} = 0,039$

Таблица 2. Сравнительная характеристика липидного спектра больных ОА до лечения и после терапии комбинированным препаратом АРТРА (медиана, 25-й – 75-й процентиля)

Показатель	Визиты		Уровень статистической значимости
	1 (до лечения)	3 (через 24 недели)	
ОХ, ммоль/л	4,74 [4,14–5,26]	4,14 [3,76–4,61]	$p_{1-3} = 0,016$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,74 [2,37–3,22]	2,12 [1,79–2,37]	$p_{1-3} = 0,002$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,83 [0,65–0,99]	0,76 [0,65–0,88]	$p_{1-3} = 0,53$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,14–1,22]	1,2 [1,18–1,21]	$p_{1-3} = 0,84$
ТГ, ммоль/л	1,81 [1,43–2,17]	1,67 [1,43–1,93]	$p_{1-3} = 0,62$

значимых изменений не было выявлено. Однако через 24 недели приема препарата констатировано изменение всех изучаемых показателей. В представленной *таблице 1* отражена динамика системы «ПОЛ-АОЗ» до начала терапии и после 24 недель приема препарата. Содержание начальных и промежуточных продуктов ПОЛ значимо снижалось. Обнаружены изменения ДК, КД и СТ в гептановой и изопропанольной фазах, ТБК-активных продуктов в сыворотке и эритроцитах больных ОА. Вместе с этим зафиксирована активация показателей антирадикальной защиты. Возрастают средние величины каталазы сыворотки и эритроцитов. Увеличилась антиокислительная активность сыворотки и уменьшилось количество гемолизированных эритроцитов (повысилась перекисная резистентность эритроцитов). Подавление свободнорадикального окисления и усиление антиоксидантной защиты было расценено как один из механизмов действия комбинированного хондропротективного препарата.

Была зафиксирована динамика величин липидного спектра у больных ОА после 24-недельного приема комбинированного хондропротектора. В группе больных значения общего холестерина исходно колебались от 3,65 до 6,25 ммоль/л. Дислипидемия определялась нередко при нормальном уровне ОХ в виде увеличения содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Эти изменения наблюдались как у женщин, так и у мужчин, различий между группами по гендерному признаку не установлено. При дислипидемии возникает высокая вероятность модифицирования ЛПНП, превращения их в окисленные липиды вследствие активации процессов липопероксидации. Окисленные ЛПНП, в свою очередь, приводят к усилению проницаемости эндотелия и высвобождению биологически активных веществ.

Как видно из *таблицы 2*, через 24 недели терапии отмечена позитивная динамика показателей ОХ, ХС

ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ. Концентрация ХС ЛПВП не претерпела каких-либо изменений на фоне приема КХП. Наиболее значимо уменьшились уровни ОХ и ХС ЛПНП. Содержание ОХ снизилось на 12,6%, а ХС ЛПНП – на 25,8%. Значения ТГ и ХС ЛПОНП также однонаправленно изменились, но различия не достигли значимых различий по сравнению с контролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования перекисного метаболизма в сыворотке и эритроцитах крови у пациентов с ОА коленных суставов отражают влияние медикаментозной терапии на активность локального и общего воспаления. На местном уровне хондроитин сульфат, подавляя лизосомальные ферменты, которые освобождаются при фагоцитозе и элиминации продуктов деградации суставного хряща, уменьшает интенсивность реакций перекисного окисления липидов. Снижение содержания активных форм кислорода приводит к изменению метаболизма арахидоновой кислоты, принимающей активное участие в реализации воспалительных механизмов при ОА [2, 6, 8]. Подавление свободнорадикального окисления и синергичного действия ферментов является одним из механизмов действия хондропротективного препарата. Полученные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых было обнаружено повышение содержания малонового диальдегида в условиях снижения антиоксидантной защиты у больных ОА [22].

Проведя анализ результатов исследования, можно утверждать, что у больных ОА документируются относительная гиперхолестеринемия и дислипидемия. В настоящее время неизвестно, вызывают ли эти изменения липидного спектра повреждения суставного хряща через сосудистый механизм. Возможно, связь между повреждением хрящевой ткани и нарушением липидного состава сыворотки у больных ОА есть результат воспалительного процесса или еще неизученного механизма [14].

В результате длительного приема препарата АРТРА® больными остеоартрозом коленных суставов установлено торможение процессов липопероксидации в виде изменения показателей первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах

Davies-Tuck M. L. с соавт. (2009) при наблюдении за 148 женщинами (40–67 лет) без признаков ОА (гонартроза) в течение двух лет продемонстрировал, что выявление новых костно-мозговых изменений на МРТ коленных суставов ассоциируется с высокими уровнями ОХ ($p = 0,048$) и ТГ ($p = 0,01$), но не с концентрациями ХС ЛПВП ($p = 0,93$) [23]. Исследователи расценивают полученные данные как подтверждение того, что сосудистая патология играет важную роль в патогенезе ОА и нацеливает разработку патогенетической терапии на снижение уровня холестерина для уменьшения клинической симптоматики.

Активация процессов липопероксидации и дислипидемия, выявленные при исследовании у больных ОА, могут приводить к модификации липопротеинов низкой плотности, в результате чего образуются о-ЛПНП [3, 4]. Последние имеют повышенную иммуногенность, результатом чего является образование антител к ним. Антитела к о-ЛПНП являются фактором повреждения в патогенезе многих заболеваний: системных васкулитов, болезней соединительной ткани и др. [1, 3–5]. В последние годы появились данные, подтверждающие участие о-ЛПНП в патогенезе ОА. Проведенные исследования доказывают, что о-ЛПНП и антитела к ним инициируют апоптоз хондроцитов и снижение синтеза протеогликанов [3, 15, 22]. Таким образом, нарушения липидного обмена, накопление продуктов ПОЛ, в первую очередь о-ЛПНП-обмена, играют существенную роль в развитии и прогрессировании ОА.

ВЫВОДЫ

В результате длительного приема препарата АРТРА® больными остеоартрозом коленных суставов установлено торможение процессов липопероксидации в виде изменения показателей первичных продуктов и промежуточных интермедиантов в сыворотке и эритроцитах. Отмечено возрастание антиоксидантной защиты (повышение активности каталазы сыворотки крови и эритроцитов и общей антиоксидантной активности сыворотки крови). Наряду с этим, выявлен позитивный сопутствующий эффект комбинированного хондропротективного препарата в виде уменьшения концентраций ОХ и ХС ЛПНП в сыворотке крови больных ОА.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. М.: Медицина, 2005: 51-56. /Zborovskaya IA. Rheumatic diseases and antioxidant system. M.: Medicine, 2005: 51-56.
- Новиков В.Е. Хондропротекторы. *Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2010, 8(2): 41-47. /Novikov VE. Chondroprotectors. *Obzory Klinicheskoy Farmakologii i Lekarstvennoy Terapii*, 2010, 8 (2): 41-47.
- Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В. и др. Клинико-патогенетическое значение нарушений липидного обмена у больных остеоартрозом. *Вестник ВолГМУ*, 2010, 3(35): 69-71. /Zborovsky AB, Zavodovsky BV, Nikitina NV, et al. Clinical and pathogenetic significance of lipid metabolism disorders in patients with osteoarthritis. *Vestnik VolGМУ*, 2010, 3 (35): 69-71.
- Титов В.Н., Лисицын Д.М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. Тверь: Триада, 2006: 558-665. Titov VN, Lisitsyn DM. Fatty acid. Physical chemistry, biology and medicine. Tver: Triada, 2006: 558-665.
- Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В. и др. Лечение остеоартроза в зависимости от уровня окисленных липопротеинов и антител к ним. *Доктор Ру*, 2010, 3(54): 49-52. Zborovsky AB, Zavodovsky BV, Nikitina NV et al. Treatment of osteoarthritis depending on the oxidized lipoproteins and antibodies level. *Doktor Ru*, 2010, 3 (54): 49-52.
- Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *РМЖ*, 2014, 3: 1-4. Shostak NA. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *RMJ*, 2014, 3: 1-4.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Н. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: 240-252. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Edited by Nasonov EN. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 240-252.
- Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(3): 276–283.
- Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. *Современная ревматология*, 2012, 2: 59-64. Lygina EV. Chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2012, 2: 59-64.
- Арабидзе Г.Г., Желваков С.В. Остеоартроз. Часть II. *Терапевт*, 2010, 7: 65-74. / Arabidze GG, Zhelvakov SV. Osteoarthritis. Part II. *Terapevt*, 2010, 7: 65-74.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, 75(1): 37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
- Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium medicum*, 2009, 1: 5–8. Nasonova VA. Osteoarthritis: a problem of polymorbidity. *Consilium medicum*, 2009, 1: 5–8.
- Хитров Н.А. Современные пути лечения остеоартроза. *РМЖ*, 2009, 17(21): 1453-1457. /Khitrov NA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. *RMJ*, 2009, 17 (21): 1453-1457.
- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R. New horizons in osteoarthritis. *Swiss. Med. Wkly*, 2010, 140: 13098.
- Davies CM, Guilak F, Weinberg JB et al. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(5): 624-630.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*, 1991, 34: 505-514.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*, 1989, 1: 127-131.
- Volchegorsky IA, Nalimov AG, Yarovinskiy BG, Livshits RI. Comparison of different approaches to the determination of LPO products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, 1989, 1: 127-131.
- Андреева Л.И., Кожемякин Л.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*, 1988, 11: 41-46 /Andreeva LI, Kozhemyakin LA. Modification of the method for determining lipid peroxides with the thiobarbituric acid test. *Laboratornoe Delo*, 1988, 11: 41-46.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*, 1988, 1: 16-19. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determining catalase activity. *Laboratornoe Delo*, 1988, 1: 16-19.
- Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови. *Вопросы медицинской химии*, 1990, 36(4): 90-92. Promyslov MSh, Demchuk ML. Modification of the method for determining the total antioxidant activity of blood serum. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*, 1990, 36 (4): 90-92.
- Яровой Г.А. Исследование показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов: метод, рекомендации ЦОЛИУВ. 1987. М.: 1987: 24. /Yarovy GA. Investigation of lipid metabolism and lipid peroxidation: methodic recommendations of Central Order of Lenin Physicians' Continuing Education Institute. 1987, Moscow: 1987: 24.
- Afonso V, Champy R, Mitrovic D et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(4): 324-329.
- Davies-Tuck ML, Hanna F, Davis SR et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women – a prospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 2009, 11: 181.