

# Эффективность препаратов замедленного структурно-модифицирующего действия в зависимости от фенотипа остеоартрита

М.А. Кабалык, ORCID: 0000-0003-0054-0202, e-mail: maxi\_maxim@mail.ru

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2

## Резюме

**Цель исследования.** Дать оценку эффективности фиксированной комбинации хондроитина и глюкозамина сульфата (Терафлекс, Байер) в лечении остеоартрита (ОА) в зависимости от молекулярного фенотипа заболевания.

**Материалы и методы.** В 6-месячное проспективное открытое рандомизированное исследование включено 65 пациентов с ОА коленных суставов, которым назначалась терапия препаратом Терафлекс (Байер) в суточной дозе 1500 мг + 1200 мг. Клиническую оценку суставного статуса проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли и опросника WOMAC, в сыворотке крови определяли концентрации CRTAP (хрящ-ассоциированный протеин), OSGIN-1 (индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1), IL-1 $\beta$  (интерлейкин-1 бета). Измерения указанных параметров производили в начале исследования, через 3 и 6 месяцев.

**Результаты.** Установлено, что скорость наступления терапевтического эффекта и влияние на молекулярные паттерны воспаления и оксидативного стресса зависит от фенотипа заболевания. Так, при оксидативном и смешанном фенотипах заболевания наблюдается клиническая эффективность при лечении Терафлексом уже через 3 месяца от начала терапии. Показатели оксидативного стресса на фоне лечения снижались в группе больных с оксидативным фенотипом заболевания, в то время как уровень интерлейкина-1 достоверно снижался только в группах больных воспалительным и смешанным фенотипами ОА.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Терафлекс (Байер) для лечения больных ОА. Результаты исследования свидетельствуют о таргетном влиянии фиксированной комбинации хондроитин+глюкозамин на молекулярные механизмы заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартрит, фенотип, Терафлекс, хондроитин, глюкозамин

**Для цитирования:** Кабалык М.А. Эффективность препаратов замедленного структурно-модифицирующего действия в зависимости от фенотипа остеоартрита. *Медицинский совет.* 2019;(21):136-141. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-136-141.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Effectiveness of drugs with delayed-release structurally modified action depending on the phenotype of osteoarthritis

Maksim A. Kabalyk, ORCID: 0000-0003-0054-0202, e-mail: maxi\_maxim@mail.ru

Vladivostok State Medical University; 2, Ostryakova pr-t, Vladivostok, Primorski Krai, 690002, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of a fixed combination of honadroitin and glucosamine sulfate (Teraflex, Bayer) in the treatment of osteoarthritis (OA), depending on the molecular phenotype of the disease.

**Materials and methods.** A 6-month prospective, open, randomized trial included 65 patients with OA of the knee joints who were prescribed therapy with Teraflex (Bayer) daily dose of 1500 mg + 1200 mg. Kinetic assessment of articular status was performed using a visual analogue pain scale and a WOMAC questionnaire, and serum concentrations of CRTAP (cartilage-associated protein), OSGIN-1 (oxidative stress-induced growth inhibitor 1), IL-1 $\beta$  (interleukin-1 beta) were determined in blood serum. Measurements of these parameters were made at the beginning of the study, after 3 and 6 months.

**Results.** It was established that the rate of onset of the therapeutic effect and the effect on the molecular patterns of inflammation and oxidative stress depend on the phenotype of the disease. So, with oxidative and mixed phenotypes of the disease, clinical efficacy is observed in the treatment of teraflex after 3 months from the start of therapy. Indicators of oxidative stress during treatment decreased in the group of patients with the oxidative phenotype of the disease, while the level of interleukin-1 significantly decreased only in groups of patients with inflammatory and mixed OA phenotypes.

**Conclusions.** The results indicate the effectiveness and safety of the drug Teraflex (Bayer) for the treatment of patients with OA. The results of the study indicate the targeted effect of a fixed combination of chondroitin + glucosamine on the molecular mechanisms of the disease.

**Keywords:** osteoarthritis, phenotype, Teraflex, chondroitin, glucosamine

**For citation:** Кабалык М.А. Effectiveness of drugs with delayed-release structurally modified action depending on the phenotype of osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(21):136-141. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-136-141.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Терапия структурно-модифицирующими препаратами замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for OA – SYSADOA) на сегодняшний день является ключевым методом управления остеоартритом (ОА) [1]. Вместе с тем продолжается дискуссия относительно эффективности применения SYSADOA у больных ОА. Так, в ряде исследований применение данной группы препаратов не показало эффективности относительно снижения боли и функционального дефицита [2, 3, 4]. В подавляющем большинстве других рандомизированных исследований и метаанализов, напротив, была показана краткосрочная и долгосрочная эффективность SYSADOA при ОА [5, 6]. В 2013 году в систематическом обзоре Reginster J.Y. и соавт. была показана высокая эффективность фиксированных комбинаций хондроитина и глюкозамина, превосходящая таковую при мототерапии [7]. Учитывая несогласованность мнений экспертов и результатов исследований относительно эффективности SYSADOA, особую актуальность приобретает тезис о том, что когорта больных ОА является фенотипически гетерогенной [8, 9]. При этом неоднородность когорты больных реализуется на клиническом, молекулярном и структурном уровнях [10, 11, 12, 13]. Понятие о фенотипической неоднородности ОА позволило предположить, что клиническая картина, эффективность того или иного метода лечения определяется особенностями эндотипа заболевания.

Нами ранее были разработаны критерии диагностики молекулярных эндотипов ОА [14], что позволило выявить три когорты больных, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ с воспалительным, оксидативным и смешанным молекулярными эндотипами заболевания. Такая градация может быть интересна в плане прогнозирования эффективности тех или иных методов лечения ОА с позиций персонализированных подходов. Мы предполагаем, что молекулярные фенотипические особенности ОА способны определять эффективность терапии препаратами SYSADOA.

Цель исследования – дать оценку эффективности фиксированной комбинации хондроитин + глюкозамин (Терафлекс, Байер) в лечении остеоартрита в зависимости от молекулярного фенотипа заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 6-месячное проспективное открытое исследование включено 65 пациентов с ОА коленных суставов. Диагноз установлен в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR 2010 г.). Клиническая характеристика групп больных приведена в *таблице 1*. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, онкологические заболевания, гемохроматоз, микрокристаллические артриты, системные заболевания соединительной ткани, переломы мыщелков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, сердечная недостаточность III–IV функ-

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика исследуемых групп (Me [25; 75])

● **Table 1.** Clinical characteristics of the study groups (Me [25; 75])

Показатель	Эндотип		
	Воспалительный (n = 9)	Оксидативный (n = 28)	Смешанный (n = 28)
Возраст, годы	63 [59; 69]	58 [53; 62]	60 [55; 66]
Пол, n	мужчины – 1 женщины – 8	мужчины – 4 женщины – 24	мужчины – 3 женщины – 25
Возраст дебюта ОА, годы	59 [54; 65]	55 [50; 61]	56 [53; 65]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 [30,4; 38,2]	32,03 [30,1; 36,4]	31,39 [28,6; 35,1]

циональных классов, перенесенный в течение 24 месяцев инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Исследование выполнено на базе КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 3». Прием пациентов осуществлялся в кабинете врача-ревматолога. С целью верификации диагноза выполнена рентгенография коленных суставов в двух проекциях на цифровом аппарате «Электрон». Рентгенологическую стадию гонартроза оценивали согласно классификации Kellgren-Lowrance: I стадия – 16 (24,6%), II стадия – 39 (55,4%), III–IV стадии – 10 (20,0%).

Всем больным после установления диагноза назначалась терапия SYSADOA в фиксированной комбинации хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат (Терафлекс, Байер) в суточной дозе 1500 мг + 1200 мг. Клиническую оценку суставного статуса проводили с использованием визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) и опросника WOMAC в начале исследования, через 3 и 6 месяцев.

Серологическое тестирование образцов крови пациентов проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Для определения в начале и конце исследования CRTAP (хрящ-ассоциированный протеин), OSGIN-1 (индуцированный оксидативным стрессом ингибитор роста 1), IL-1 $\beta$  (интерлейкин-1 бета) использован иммуноферментный анализ с помощью коммерческих наборов ELISA kits производства Cloud-Clone Corp., США.

Статистический анализ результатов проведен в программной среде Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описано посредством среднего значения и его стандартного отклонения ( $M \pm m$ ), ранговых показателей с помощью медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных определена с помощью непараметрического z-критерия Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными, если значение вероятности было более или равно 95% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что в течение 6-месячного наблюдения нежелательные реакции были зафиксированы у четырех человек (6,1%). Они были предостережены дискомфортом в эпигастрии после приема препарата и не требовали его отмены.

Эффективность лечения фиксированной комбинацией хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат у больных с разными молекулярными субтипами ОА оценивалась по динамике уровня боли и функционального дефицита с использованием шкалы ВАШ, WOMAC. При этом оценку симптомов оценивали в начале лечения, через 3 и 6 месяцев (табл. 2).

Исходно уровень боли, измеренный по ВАШ, был статистически наименьшим у больных с воспалительным эндотипом по сравнению с группами оксидативного и смешанного (соответственно  $z = -2,5, p = 0,01$ ;  $z = -2,7, p = 0,008$ ), но достоверно не различался при сравнении больных с оксидативным и смешанным фенотипом ( $z = 1,6, p = 0,2$ ). Оценка суставного статуса больных ОА по анкете WOMAC показала также наименьший уровень боли у больных воспалительным подтипом по сравнению с группами оксидативного и смешанного субтипов (соответственно  $z = -2,6, p = 0,01$ ;  $z = -2,5, p = 0,01$ ). Функциональный дефицит, по версии WOMAC, был статистически значимо выше у больных со смешанным эндотипом по сравнению с воспалительным и оксидативным (соответственно  $z = 2,7, p = 0,008$ ;  $z = 2,5, p = 0,01$ ). Суммарный балл WOMAC был достоверно выше у больных со смешанным эндотипом по сравнению с воспалительным и оксидативным (соответственно  $z = 2,5, p = 0,01$ ;  $z = 2,2, p = 0,03$ ).

Через 3 месяца у больных с оксидативным и смешанным эндотипами ОА уровень боли достоверно снижался по сравнению с исходными показателями (соответственно

$z = -2,5, p = 0,01$ ;  $z = -2,2, p = 0,02$ ), но не имел достоверных различий в группе воспалительного субтипа ( $z = 1,5, p = 0,3$ ). Функциональный дефицит через 3 месяца от начала исследования был достоверно ниже в группах воспалительного и оксидативного фенотипов заболевания по сравнению со смешанным (соответственно  $z = -2,7, p = 0,008$ ;  $z = -2,5, p = 0,01$ ). При этом показатель дисфункции суставов, по версии WOMAC, был статистически значимо ниже по сравнению с исходным уровнем только при оксидативном и смешанном фенотипах ОА (соответственно  $z = -2,5, p = 0,01$ ;  $z = -2,7, p = 0,008$ ), но не имел достоверных различий по сравнению с исходными показателями в группе воспалительного эндотипа ( $z = 1,7, p = 0,1$ ). Общая эффективность терапии, оцененная по сумме баллов WOMAC, не имела достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ), но была значимо ниже по сравнению с исходным значением при оксидативном и смешанном фенотипах ОА (соответственно  $z = -2,5, p = 0,01$ ;  $z = -2,9, p = 0,0001$ ). У больных с воспалительным эндотипом данный показатель через 3 месяца также не имел статистически значимых отличий от исходного уровня ( $z = 1,6, p = 0,2$ ).

Через 6 месяцев уровень боли, функционального дефицита и общая эффективность терапии не имели достоверных различий между исследуемыми группами ( $p > 0,05$ ). Показатель боли был достоверно ниже относительно исходного уровня больных с воспалительным, оксидативным и смешанным эндотипами ОА (соответственно  $z = -2,2, p = 0,03$ ;  $z = -2,7, p = 0,008$ ;  $z = -2,8, p = 0,005$ ). Примечательно, что ни в одной из групп уровень боли не имел достоверных различий по сравнению с показателями трехмесячной давности ( $p > 0,05$ ). В конце исследования функциональный дефицит был достоверно ниже у больных со смешанным эндотипом относительно исходного и трехмесячного уровней (соответственно  $z = -2,9, p = 0,001$ ;  $z = -2,7, p = 0,008$ ). Уровень функциональной недостаточности суставов не имел достоверных

● **Таблица 2.** Динамика клинических показателей в исследуемых группах на фоне лечения

● **Table 2.** Dynamics of clinical scores in the study groups during treatment

Показатель	Месяц	Остеоартрит		
		Воспалительный эндотип	Оксидативный эндотип	Смешанный эндотип
Боль по ВАШ, см	0	5,2 [3,6; 5,4]**	6,5 [6,0; 8,0]	7,3 [6,1; 8,6]
	3	4,1 [2,5; 5,5]	4,4 [2,6; 5,5]#	5,6 [3,2; 6,0]#
	6	3,0 [1,0; 3,2]#	2,2 [1,5; 2,9]#	3 [2,0; 4,6]#
Функциональный дефицит по WOMAC, баллы	0	51,1 [42,7; 61,5]**	78,0 [65,1; 80,0]*	96,4 [90,2; 106,7]
	3	50,5 [39,4; 56,7]*	56,6 [42,1; 63,2]*#	85,9 [69,1; 89,0]#
	6	43,5 [33,4; 46,1]	46,8 [37,0; 55,2]#	63,0 [42,0; 66,4]#x
Сумма баллов по WOMAC, баллы	0	70,2 [58,5; 93,3]*	108,4 [87,0; 115,1]*	125,2 [115,0; 144,0]
	3	64,5 [49,9; 69,1]	77,6 [65,1; 84,1]#	86,3 [69,1; 94,1]#
	6	57,6 [48,3; 64,5]	70,0 [54,2; 74,0]#	74,9 [52,0; 83,5]#

Примечания: † различия статистически значимы по сравнению с оксидативным фенотипом при  $p < 0,05$ ; \* различия статистически значимы по сравнению со смешанным фенотипом при  $p < 0,05$ ; # различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем в начале исследования при  $p < 0,05$ ; x различия статистически значимы по сравнению с 3-м месяцем исследования при  $p < 0,05$ .

● **Таблица 3.** Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах на фоне лечения  
 ● **Table 3.** Dynamics of laboratory parameters in the study groups during treatment

Показатель	Месяц	Остеоартрит		
		Воспалительный эндотип	Оксидативный эндотип	Смешанный эндотип
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0	6,2 [4,4; 8,9] <sup>†</sup>	2,6 [0,8; 3,7] <sup>*</sup>	5,6 [3,8; 8,5]
	6	3,6 [1,4; 4,3] <sup>#</sup>	2,2 [1,3; 3,6]	3,2 [1,4; 3,6] <sup>#</sup>
OASGIN-1, пг/мл	0	4,7 [3,0; 5,2] <sup>**</sup>	7,1 [5,8; 8,2]	6,9 [5,4; 7,7]
	6	4,3 [2,9; 5,0]	4,0 [2,8; 5,5] <sup>#</sup>	4,4 [3,0; 5,6]
CRTAP, пг/мл	0	9,4 [5,8; 14,9] <sup>*</sup>	10,5 [9,1; 12,5] <sup>*</sup>	16,8 [15,5; 23,1]
	6	11,4 [7,9; 16,8] <sup>*</sup>	17,2 [12,8; 22,6] <sup>*#</sup>	24,9 [23,5; 26,1] <sup>#</sup>

Примечания: <sup>†</sup> различия статистически значимы по сравнению с оксидативным фенотипом при  $p < 0,05$ ; <sup>\*</sup> различия статистически значимы по сравнению со смешанным фенотипом при  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем в начале исследования при  $p < 0,05$ .

различий по сравнению с трехмесячным уровнем в группах воспалительного и оксидативного фенотипа ( $p > 0,05$ ), но был достоверно ниже исходных значений у больных с оксидативным фенотипом ОА ( $z = -2,5, p = 0,01$ ). Общая эффективность терапии (сумма баллов WOMAC) через 6 месяцев не имела достоверных различий во всех группах относительно исходного уровня ( $p > 0,05$ ), но была достоверно ниже относительно исходных значений в группах оксидативного и смешанного субтипов (соответственно  $z = -2,9, p = 0,001$ ;  $z = -2,9, p = 0,001$ ).

Проведен анализ динамики молекулярных маркеров воспаления, окислительного статуса и хрящевого обмена на фоне лечения (табл. 3). Исходная концентрация IL-1 $\beta$  была достоверно ниже у больных с оксидативным эндотипом ОА по сравнению с воспалительным и смешанным фенотипом (соответственно  $z = -2,4, p = 0,02$ ;  $z = -2,2, p = 0,03$ ). При этом уровень OASGIN-1 был статистически значимо ниже у больных с воспалительным фенотипом относительно больных с оксидативным и смешанным эндотипами заболевания (соответственно  $z = -2,3, p = 0,03$ ;  $z = -2,2, p = 0,03$ ). Исходно уровень CRTAP был статистически значимо ниже у больных с воспалительным и оксидативным молекулярными подтипами по сравнению со смешанным субтипом ОА (соответственно  $z = -2,4, p = 0,02$ ;  $z = -2,2, p = 0,03$ ).

Анализ динамики маркеров воспаления, оксидативно-го стресса и хрящевого метаболизма показал, что через 6 месяцев лечения концентрация IL-1 была достоверно ниже относительно исходных данных в группах больных с воспалительным и смешанным эндотипами ОА (соответственно  $z = -2,1, p = 0,04$ ;  $z = -2,2, p = 0,03$ ), но не имела статистически значимых различий в группе воспалительного фенотипа ( $z = -1,6, p = 0,2$ ). Уровень OASGIN-1 достоверно снижался через 6 месяцев только в группе оксидативного фенотипа ( $z = -2,4, p = 0,02$ ). Через 6 месяцев лечения фиксированной комбинацией хондроитина/глюкозамина концентрация CRTAP была достоверно выше у больных со смешанным фенотипом относительно оксидативного и воспалительного эндотипов (соответственно  $z = -2,5, p = 0,01$ ;  $z = -2,7, p = 0,008$ ). При этом CRTAP статистически значимо повышался относи-

тельно исходного уровня только в группах больных ОА с оксидативным и смешанным фенотипами (соответственно  $z = -2,2, p = 0,03$ ;  $z = -2,2, p = 0,03$ ), но не имел различий относительно исходного уровня у больных воспалительным эндотипом ОА ( $z = -1,8, p = 0,08$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование, целью которого было установить терапевтические возможности препаратов SYSADOA в виде фиксированной комбинации хондроитина сульфат + глюкозамина сульфат в суточной дозе 1500 мг + 1200 мг у больных с разными молекулярными субтипами ОА, показало общую безопасность и клиническую эффективность данного подхода. Вместе с тем было показано, что у больных с воспалительным эндотипом ОА на фоне лечения препаратом Терафлекс уровень боли достоверно снижался только к 6-му месяцу исследования. Уровень функционального дефицита на протяжении всего лечения достоверно не менялся. У больных с воспалительным эндотипом на фоне лечения отмечено снижение провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , в то время как OASGIN-1 и CRTAP достоверно не менялись. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение препаратов хондроитин+глюкозамин (1500+1200 мг/сут) в течение 6 месяцев у больных с воспалительным эндотипом ОА оказывает влияние на уровень боли только к шестому месяцу терапии, при этом не оказывает влияния на показатели дисфункции суставов. Эти данные свидетельствуют о низкой эффективности данного терапевтического подхода у больных с воспалительным эндотипом заболевания. Полученные результаты можно объяснить прямым влиянием хондроитина и глюкозамина на продукцию провоспалительных цитокинов в тканях суставов [2, 11, 13, 15]. Однако данная когорта больных, как сообщалось ранее, характеризуется относительно низкими параметрами альгофункционального и структурного статуса [14]. Кроме того, воспалительный фенотип реализуется через дисбаланс факторов роста и дифференцировки. Можно предположить, что хондроитин и глюкозамин не имеют патофизиологических «точек приложения» при

данном эндотипе заболевания и имеются весомые основания предложить субстанции, реализующие эффекты на клеточный фенотип хондроцитов и остеоцитов [16, 17].

При применении комбинации хондроитин/глюкозамин в течение шести месяцев у больных ОА с оксидативным эндотипом уровень боли и функционального дефицита достоверно снижались уже к третьему месяцу исследования, но в дальнейшем достоверно не менялись. В данной группе больных было отмечено снижение концентрации OASGIN-1 и повышение CRTAP, что свидетельствует о снижении оксидативной нагрузки и повышении активности образования внеклеточного матрикса. Полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности препарата Терафлекс в когорте больных с оксидативным фенотипом ОА. Это объясняется существенным отличием патогенеза данного фенотипа, который реализуется по «классическому» сценарию свободнорадикального окисления. Известно, что фиксированная комбинация хондроитина и глюкозамина снижает уровень оксидативного стресса в течение уже 28 дней от начала терапии [18]. Активные формы кислорода, индуцированные ишемией хряща и субхондральной кости вследствие нарушения сосудистых паттернов, способствуют активации патологического внутриклеточного каскада ядерного фактора каппа В [19, 20, 21], который, в свою очередь, запускает транскрипцию генов MMPs, цитокинов, хемокинов, приводящих к деградации внеклеточного матрикса [22, 23]. Более того, активное свободнорадикальное окисление способствует повреждению ДНК и формированию патологического фенотипа хондроцитов [24, 25].

Больные со смешанным фенотипом, имевшие исходно более высокие показатели боли и дисфункции суставов, на фоне лечения продемонстрировали снижение уровня боли и функционального дефицита уже к третьему месяцу исследования. Примечательно, что показатель дисфункции суставов продолжал снижаться на протяжении всего исследования. В данной группе было отмечено снижение уровня IL-1 $\beta$  и повышение CRTAP, что может свидетельствовать о снижении катаболического стресса и усилении образования внеклеточного матрикса. Полученные результаты позволяют сделать вывод о высокой эффективности фик-

сированной комбинации хондроитин+глюкозамин (1500+1200 мг/сут) у больных смешанным фенотипом ОА. Как уже сообщалось, смешанный эндотип реализуется через патогенетические механизмы ангиопротекции, эндотелиальной дисфункции и апоптоза. Также известно, что хондроитина сульфат положительно влияет на функцию эндотелия, замедляет процессы атерогенеза [26, 27]. Глюкозамин обладает регулирующим влиянием на аутофагию и запрограммированную клеточную смерть путем регуляции сигнального каскада m-TOR [28, 29]. Применение фиксированной комбинации хондроитина и глюкозамина на животной модели спонтанного ОА у морских свинок линии Хартли способствовало нормализации клеточного фенотипа, ингибировало апоптоз [30].

## ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Терафлекс (Байер) для лечения больных ОА. Установлено, что скорость наступления терапевтического эффекта и влияние на молекулярные паттерны воспаления и оксидативного стресса зависят от фенотипа заболевания. Так, при оксидативном и смешанном фенотипах заболевания наблюдается клиническая эффективность при лечении Терафлексом уже через 3 месяца от начала терапии. Показатели оксидативного стресса на фоне лечения снижались в группе больных с оксидативным фенотипом заболевания, в то время как уровень интерлейкина-1 достоверно снижался только в группах больных воспалительным и смешанным фенотипами ОА. Эти данные свидетельствуют о таргетном влиянии фиксированной комбинации хондроитин + глюкозамин на молекулярные механизмы заболевания. Предложенная фенотипическая классификация больных актуальна с молекулярно-патогенетических и терапевтических позиций и может быть использована при планировании дальнейших исследований по эффективности и безопасности методов лечения остеоартрита в больших когортах больных.



Поступила / Received 13.10.2019  
Поступила после рецензирования / Revised 02.11.2019  
Принята в печать / Accepted 19.11.2019

## Список литературы / References

1. Reginster J.L., Arden N.K., Haugen I.K., Rannou F., Cavalier E., Bruyère O., et al. Guidelines for the conduct of pharmacological clinical trials in hand osteoarthritis: Consensus of a Working Group of the European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.003.
2. Hughes R., Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology.* 2002;41(3):279–284. Available at: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/3/279/1784262>.
3. Rindone J.P., Hiller D., Collacott E., Nordhaugen N., Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med.* 2000;172(2):91–94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1070762/>
4. McAlindon T., Formica M., LaValley M., Lehmer M., Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med.* 2004;117(9):643–649. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343\(04\)00477-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343(04)00477-2).
5. Leffler C.T., Philippi A.F., Leffler S.G., Mosure J.C., Kim P.D. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil Med.* 1999;164(2):85–91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10050562>.
6. Houpt J.B., McMillan R., Wein C., Paget-Dellio S.D. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 1999;26(11):2423–2430. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10555905>.
7. Reginster J.-Y., Neuprez A., Lecart M.-P., Sarlet N., Bruyère O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):2959–2967. doi: 10.1007/s00296-012-2416-2.
8. Bruyère O., Cooper C., Arden N., Branco J., Brandi M.L., Herrero-Beaumont G., et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis

- progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2015;32(3):179–187. doi: 10.1007/s40266-015-0243-3.
9. Rovati L.C., Brambilla N., Blicharski T., Connell J., Vitalini C., Bonazzi A., et al. Efficacy and safety of the first-in-class imidazoline-2 receptor ligand CR4056 in pain from knee osteoarthritis and disease phenotypes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. doi: 10.1016/j.joca.2019.09.002.
  10. Karlsson M.K., Magnusson H., Cöster M.C., Vonschewelov T., Karlsson C., Rosengren B.E. Patients with hip osteoarthritis have a phenotype with high bone mass and low lean body mass. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(4):1224–1229. DOI: 10.1007/s11999-013-3395-7.
  11. Deveza L.A., Nelson A.E., Loeser R.F. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):0064–0072. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14705>.
  12. Carlesso L.C., Neogi T. Identifying pain susceptibility phenotypes in knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):0096–0099. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14704>.
  13. Roemer F.W., Collins J., Kwoh C.K., Hannon M.J., Neogi T., Felson D.T., et al. MRI-based screening for structural definition of eligibility in clinical DMOAD trials: Rapid OsteoArthritis MRI Eligibility Score (ROAMES). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;pii:S1063-4584(19)31192-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31513920>.
  14. Кабалык М.А., Гнеденков С.В., Коваленко Т.С., Синенко А.А., Молдованова Л.М. Молекулярные подтипы остеоартрита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;(4):40–44. doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.4.40-44. Kabalyk M.A., Gnedenkov S.V., Kovalenko T.S., Sinenko A.A., Moldovanova L.M. Molecular subtypes of osteoarthritis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2017;(4):40–44. (In Russ.) doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.4.40-44.
  15. Millerand M., Berenbaum F., Jacques C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):0048–0056. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14559>.
  16. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014;78(3):184–187. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
  17. Terabe K., Ohashi Y., Tsuchiya S., Ishizuka S., Knudson C.B., Knudson W. Chondroprotective effects of 4-methylumbelliferone and hyaluronan synthase-2 overexpression involve changes in chondrocyte energy metabolism. *J Biol Chem*. 2019. 294:17799–17817. doi: 10.1074/jbc.RA119.009556.
  18. Navarro S.L., White E., Kantor E.D., Zhang Y., Rho J., Song X., et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534.
  19. Pahl H.L. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*. 1999;18(49):6853–6866. Available at: <https://www.nature.com/articles/1203239>.
  20. Кабалык М.А., Невзорова В.А., Коваленко Т.С., Суханова Г.И. Эндотелий-зависимые молекулярные механизмы ремоделирования суставного хряща и субхондральной кости в условиях сердечно-сосудистой коморбидности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(5):102–107. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-102-107. Kabalyk M.A., Nevzorova V.A., Kovalenko T.S., Sukhanova G.I. Endothelium-dependent molecular mechanisms of articular cartilage and subchondral bone remodeling in conditions of cardiovascular comorbidity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(5):102–107. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-102-107.
  21. Kovács B., Vajda E., Nagy E.E. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):46–53. doi: 10.3390/ijms20184653.
  22. Song Y.O., Kim M., Woo M., Baek J.M., Kang K.H., Kim S.H., et al. Chondroitin Sulfate-Rich Extract of Skate Cartilage Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Liver Damage in Mice. *Mar Drugs*. 2017;15(6):pii: E178. doi: 10.3390/md15060178.
  23. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Полиморфизмы генов окислительного стресса при остеоартрите с сердечно-сосудистой коморбидностью. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):72–77. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/18236195>.
  24. Bartsch H., Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(5):499–510. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2F1500423-006-0073-1>.
  25. Nelson A.E., Fang F., Arbeeva L., Cleveland R.J., Schwartz T.A., Callahan L.F., et al. A machine learning approach to knee osteoarthritis phenotyping: data from the FNHI Biomarkers Consortium. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(7):994–1001. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.027.
  26. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J.L., Montell E., et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016;245:82–87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016.
  27. Kabalyk M.A. Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv Gerontol*. 2017;30(3):341–346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28849876>.
  28. Jiang L., Jin Y., Wang H., Jiang Y., Dong J. Glucosamine protects nucleus pulposus cells and induces autophagy via the mTOR-dependent pathway. *J Orthop Res*. 2014;32(11):1532–1542. doi: 10.1002/jor.22699.
  29. Ragni E., De Luca P., Perucca Orfei C., Colombini A., Viganò M., Lugano G., et al. Insights into Inflammatory Priming of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: Validation of Extracellular Vesicles-Embedded miRNA Reference Genes as A Crucial Step for Donor Selection. *Cells*. 2019;8(4):369. doi: 10.3390/cells8040369.
  30. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012;30(5):673–678. doi: 10.1002/jor.22003.

### Информация об авторе:

**Кабалык Максим Александрович**, к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; e-mail: maxi\_maxim@mail.ru

### Information about the author:

**Maksim A. Kabalyk**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Institute for Therapy and Clinical Investigations, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Vladivostok State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Ostryakova pr-t, Vladivostok, Primorski Krai, 690002, Russia; e-mail: maxi\_maxim@mail.ru