

Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике

И.С. Дыдыкина^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2985-8831, e-mail: dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, ORCID: 0000-0002-6076-4374, e-mail: polina_dydykina@mail.ru

А.А. Коваленко², ORCID: 0000-0002-3333-0220, e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В статье представлены основные современные подходы к выбору лечения остеоартрита и основные звенья патогенеза этого заболевания. Описаны воздействия глюкозамина и хондроитина на основные и ключевые патогенетические механизмы остеоартрита, препятствующие его прогрессированию. Обсуждаются эффективность и безопасность лечения заболевания с фокусом на использование комбинированного препарата глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата (Артра), а также их комбинации с метилсульфонилметаном и гиалуронатом натрия (Артра МСМ). Метилсульфонилметан уменьшает боль, участвует в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани, в синтезе сульфатированных гликозаминогликанов и коллагена. Предполагается, что это соединение может обладать анальгетическим и противовоспалительными свойствами благодаря ингибированию сигнального пути ядерного фактора κВ, что позволяет уменьшить местную и системную воспалительную реакцию, а также подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и многое другое. В статье также представлены экспериментальные и клинические доказательства эффективности и безопасности этих соединений. Убедительно продемонстрирована возможность с помощью этих препаратов уменьшить боль в суставах, потребность в анальгетиках и нестероидных противовоспалительных препаратах, улучшить качество жизни. В настоящее время симптоматические препараты замедленного действия, к которым относятся обсуждаемые средства, рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения остеоартрита. Своевременное назначение симптом-модифицирующих медленнодействующих средств, их длительное применение способствует не только уменьшению прогрессирования заболевания, но и дает возможность избежать или отсрочить проведение эндопротезирования. В статье обозначен вклад российских ученых в получение доказательств эффективности и безопасности Артра и Артра МСМ при применении различных схем лечения у больных остеоартритом коленных суставов или с болью в нижней части спины.

Ключевые слова: остеоартрит, лечение остеоартрита, патогенез остеоартрита, комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, метилсульфонилметан

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике. *Медицинский совет.* 2020;(8):113–119. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-113-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice

Irina S. Dydykina^{1✉}, ORCID: 0000-0002-2985-8831, e-mail: dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, ORCID: 0000-0002-6076-4374, e-mail: polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko², ORCID: 0000-0002-3333-0220, e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article presents the main approaches to choosing the treatment of osteoarthritis and the main links in the pathogenesis of this disease. The effects of glucosamine and chondroitin on the main pathogenetic mechanisms of osteoarthritis that prevent its progression are described. There are discussed an effectiveness and safety of treatment of the disease with a focus on the use of a combination of glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate (Arthra), as well as their combination with methylsulfonylmethane and sodium hyaluronic acid (Arthra MSM). Methylsulfonylmethane reduces pain, it is involved in the processes of maintaining and regeneration of connective tissue, in the synthesis of sulfated glycosaminoglycans and collagen. It is suggested that this compound may have analgesic and anti-inflammatory properties due to the inhibition of the nuclear factor κB signaling pathway, which allows to reduce the local and systemic inflammatory response, as well as suppressing the expression of proinflammatory cytokines and much more. This article also presents experimental and clinical evidence of the effectiveness and safety of these compounds. It has been convincingly demonstrated the possibility with these drugs to reduce joint pain and the need for analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, to improve the quality of life. Currently, symptomatic slow-acting drugs, which include the discussed ones, are recommended to be prescribed as first-line drugs for the treatment of osteoarthritis. Timely administration of symptomatic slow-acting drugs, their long-term use contributes not only to reducing the progression of the disease, but also makes it possible to avoid or delay endoprosthetics. In this article there is indicated the contribution of Russian scientists to obtaining evidence

of the effectiveness and safety of Arthra and Arthra MSM in the application of various treatment modes in osteoarthritis of the knee joints and lower back pain.

Keywords: osteoarthritis, treatment of osteoarthritis, pathogenesis of osteoarthritis, combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride, methylsulfonylmethane

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):113–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-113-119.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматические и мышечно-скелетные заболевания – большая группа развивающихся у взрослых и детей заболеваний (более 200 различных нозологических форм), при которых обычно поражаются суставы, а также другие органы. Развитие ревматических и мышечно-скелетных заболеваний связано с патологией иммунной системы, воспалением, инфекцией. Основными клиническими проявлениями являются боль, прогрессирующее нарушение функции суставов, мышц, костей и внутренних органов, которые приводят к инвалидности, снижению качества и уменьшению продолжительности жизни.

Остеоартрит (ОА) – наиболее частая форма поражения суставов (мелких, средних, крупных). По данным эпидемиологических исследований российских ученых, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [1]. В США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45–64 лет и у 63–85% старше 65 лет [2]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось в 2,5 раза [3]. В 2016 г. общая заболеваемость ОА в Российской Федерации составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [4]. Однако, по мнению большинства специалистов, эти данные не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране.

Благодаря клиническим наблюдениям и научным достижениям в области иммунологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии были раскрыты и описаны основные патогенетические механизмы заболевания, изучен вклад различных цитокинов в инициацию и прогрессирование ОА. В связи с этим несколько лет назад было предложено новое определение ОА, которое объясняет, почему в патологический процесс вовлекаются все структуры, образующие сустав (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы). Согласно этому определению ОА – заболевание суставов, в основе которого лежит клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, инициирующие микро- и макроповреждения, активацию неадекватного восстановительного ответа, запускающие провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (характеризуется деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов, воспалением и снижением функции сустава) [5].

Воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стой-

кое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [6]. Характерной жалобой пациентов с ОА является боль (острая или хроническая, преимущественно механическая, у подавляющего большинства – ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации). Учитывая прогноз специалистов в отношении увеличения числа больных с ОА, а значит, и рост затрат на здравоохранение и социальные институты, очевидно, что поиск адекватных и эффективных средств лечения ОА является актуальной задачей. Выбор лечения предполагает анализ факторов риска заболевания, с учетом возраста пациента на момент возникновения болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), анализ доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое. Лечение должно быть направлено, прежде всего, на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента.

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) впервые предложило единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих странах мира, в т. ч. в России [7, 8]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания, эффективности проводимого лечения, с учетом коморбидности. Эти рекомендации являются первым опытом создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах фармакологического и нефармакологического лечения ОА и выбирать адекватную терапию на различных стадиях заболевания. В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением новых доказательств, в частности, того, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные (вероятно, клинически не значимые) преимущества у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава [9, 10].

ТЕРАПИЯ ОА С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ФОКУС НА КОМБИНАЦИЮ ХОНДРОИТИНА И ГЛЮКОЗАМИНА (АРТРА МСМ ФОРТЕ И АРТРА)

Следует отметить, что арсенал лекарственных средств лечения больных ОА существенно расширился. В последние годы широкое распространение получили симптоматические лекарственные средства замедленного действия

(symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA), в первую очередь глюкозамин (ГА) и хондроитинсульфат (ХС). Получены клинические доказательства того, что эти препараты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. При изучении механизма действия установлено, что ХС стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирует катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, дающего плотность и упругость хрящевому матриксу. Появились убедительные данные о предотвращении (снижении) неогенеза в хрящевой и синовиальной ткани; показано, что эти препараты при длительном применении способны уменьшить резорбцию субхондральной кости, предотвратить эрозирование суставных поверхностей суставов кистей рук при ОА верхних конечностей и замедлить сужение суставной щели при ОА коленных суставов [11–15].

Экзогенный ГА оказывает непосредственное фармакологическое воздействие на хрящевую ткань и хондроциты при ОА [16–18]: влияет на экспрессию генов хрящевой ткани; обладает антикатаболической активностью [19]; уменьшает продукцию простагландина E2 (PGE2) и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF-κB), таким образом, ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено *in vitro* [18, 21–23]. ГА препятствует активации провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина-1 бета (ИЛ-1β), который продуцируется в больших количествах в суставах при ОА [18]. ИЛ-1β является не только мощным провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей альфа (ФНОα). Способствует увеличению продукции факторов деградации матрикса хряща, прежде всего металлопротеиназы (MMP) и дезинтегина. ГА снижает экспрессию генов ЦОГ-2, iNOS и микросомальной простагландин Е синтазы-1 (mPGEs1), синтез PGE2 после стимуляции ИЛ-1β, способен контролировать каскад, запускаемый при воспалении [23]. Установлено, что длительное введение ГА внутрь уменьшает разрушение хряща и снижает экспрессию MMP-3 мРНК в моделях *in vitro* [24]. Эти эффекты продемонстрированы *in vitro* для большинства солей ГА и продуктов на их основе. Наиболее распространенной формой ГА является глюкозамин гидрохлорид. Как правило, глюкозамин гидрохлорид используется в комбинации с ХС, их синергичный эффект подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях, в т. ч. процитированных выше.

Назначение ГА и ХС (SYSADOA) занимает центральное место в алгоритме лечения ОА ESCO. В ходе клинических исследований убедительно доказано, что SYSADOA обладают симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим, болезнь-модифицирующим эффектами и высоким уровнем безопасности, включены в национальные, в т. ч. в российские, а также в международные клинические реко-

мендации по лечению ОА. Справедливости ради следует отметить, что в Северной Америке (США, Канада) в качестве SYSADOA при лечении ОА широко используются биологически активные добавки (БАД), а в опубликованных в феврале 2020 г. рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование ГА не рекомендуется, а ХС условно показан только при ОА суставов кистей [25].

Между тем именно в США было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью в коленных суставах [26]. Там же, при участии известного и авторитетного американского эксперта М.С. Hochberg et al. было показано, что комбинация ГА и ХС имеет одинаковую анальгетическую эффективность с нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) целекоксибом при лечении и наблюдении за больными ОА коленных суставов в течение 6 мес. [27]. Другими исследователями была подтверждена с помощью МРТ меньшая потеря объема хряща после длительной (24 мес.) терапии комбинацией ХС и ГА в сравнении с контрольной группой, не получавшей лечение [28]. Кроме того, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом длительном (2 года) исследовании было установлено, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава по сравнению с монотерапией этими препаратами [29]. Таким образом, был доказан структурно-модифицирующий эффект комбинации ГА и ХС.

Большой вклад в изучение эффективности комбинации ХС и ГА (препарат Артра®) внесли российские ученые. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании, которое проводилось в 7 центрах и включало 375 пациентов с ОА коленных суставов, был подтвержден анальгетический и противовоспалительный эффект комбинации, показана ее высокая безопасность [30]. Другое многоцентровое открытое наблюдательное проспективное масштабное исследование по изучению эффективности комбинации ХС и ГА (Артра®) при неспецифической боли в нижней части спины осуществлено врачами из 22 городов России (46 центров) в реальной клинической амбулаторной практике. Установлено, что на фоне терапии значительно уменьшилась боль в спине, обусловленная преимущественно изменениями в фасеточных суставах, повысилась качество жизни и трудоспособность больных, что привело к снижению потребности или полному отказу от приема НПВП и, как следствие, к снижению неблагоприятных реакций, ассоциированных с приемом НПВП [31].

Поиск эффективных комбинаций продолжается. В конце 1990-х гг. в литературе появились данные об использовании метилсульфонилметана (МСМ) при ОА, как в виде монотерапии, так и в составе комплексных препаратов, содержащих ХС, ГА и гиалуроновую кислоту. МСМ в качестве пищевой добавки широко применяется в Америке для терапии суставной боли, обладает высоким профилем безопасности, МСМ – органическое серосодержащее соединение [32]. Содержит 34% натуральной серы и является

начальным метаболитом диметилсульфоксида. В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани, в синтезе сульфатированных гликозаминогликанов и коллагена [33]. Предполагается, что МСМ может обладать некоторыми противовоспалительными свойствами: ингибирует сигнальный путь ядерного фактора κB , что тормозит местную и системную воспалительную реакцию, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов; обладает антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простагландина и влиять на метаболизм эйкозаноидов, увеличивает антиоксидантную защиту клеток, снижает окислительный стресс [34–36]. Одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ на небольшой выборке больных с ОА коленных суставов было проведено в 1998 г. [37]. Уже через 6 нед. лечения МСМ было отмечено уменьшение боли на 82%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил 18%. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МСМ в дозе 6 г/сут достоверно уменьшает боль по сравнению с плацебо и улучшает функцию суставов без существенных побочных эффектов [38]. В 2011 г. эффективность МСМ в лечении ОА коленных суставов также была подтверждена [39]. Данные 26-недельного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости МСМ при ОА коленных и тазобедренных суставов у 100 больных показали достоверное уменьшение боли и улучшение функции суставов без нежелательных явлений [40]. В другом исследовании были отмечены уменьшение боли и улучшение функции суставов – уже после 4 нед. приема комбинации МСМ с ГА и ХС у пациентов с ОА, принимавших средство по 1 таблетке 2 р/сут в течение 12 нед. Побочные явления не зафиксированы [41].

В России зарегистрировано лекарственное средство Артра® МСМ Форте (1 таблетка содержит 400 мг ХС, 500 мг глюкозамин гидрохлорида, 300 мг МСМ, 10 мг гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). Механизм действия гиалуроновой кислоты при ОА ассоциируется с улучшением амортизационных и реологических свойств синовиальной жидкости, снижением уровня медиаторов воспаления, включая простагландин E2, с ингибированием продукции матриксных металлопротеиназ, разрушающих структуру внеклеточного матрикса (в частности, коллаген), с протективным действием на процесс синтеза коллагена в хондроцитах. Этим объясняется интерес к данной комбинации. Учеными ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено исследование по изучению эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра® МСМ Форте в сравнении с препаратом Артра® у пациентов с ОА коленного сустава при непрерывном приеме в течение 4 мес. В рандомизированное открытое сравнительное исследование были включены 100 больных (мужчины и женщины) в возрасте от 45 до 75 лет, с ОА коленного сустава 2–3-й степени по Kellgren – Lawrence, по 50 человек в каждой группе. Одна группа получала Артру МСМ по 2 таблетки в сутки 1 мес., затем по 1 таблетке в сутки.

Во второй группе пациенты получали Артру по той же схеме. Группы исходно были сопоставимы по основным анамнестическим, клиническим и рентгенологическим показателям. По результатам исследования был сделан вывод: препараты Артра® МСМ Форте и Артра® обладают равной эффективностью в отношении уменьшения интенсивности боли, скованности, улучшения функционального состояния суставов, которые были отмечены через 1 мес. лечения и сохранялись в течение всего периода. Однако Артра® МСМ Форте обладает более быстрым наступлением эффекта у большинства больных уже через 1 мес. лечения. Нежелательные явления, которые потребовали бы отмены препарата, отсутствовали в обеих группах. По мнению исследователей, препарат Артра® МСМ Форте может быть рекомендован для лечения ОА в реальной клинической практике [42].

Спустя 3 года были опубликованы результаты другого российского многоцентрового проспективного наблюдательного (неинтервенционного) 3-месячного исследования эффективности и безопасности применения препаратов Артра и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, и/или болью в нижней части спины в условиях реальной клинической практики [43]. Всего в исследование было включено 12 171 чел., получивших хотя бы одну дозу этих препаратов. Были использованы три схемы терапии: Артра МСМ Форте 1 мес. + Артра 2 мес., Артра МСМ Форте в течение 3 мес., Артра – 3 мес. В результате через 3 мес. лечения было установлено достоверное уменьшение боли во всех анализируемых группах (анализируемых суставах и спине). Это позволило авторам утверждать, что проводимое лечение комбинацией ХС и глюкозамина гидрохлорида, в т. ч. в комбинации с МСМ, эффективно и безопасно. У получавших Артру МСМ Форте / Артру и Артру МСМ Форте имела тенденция к более эффективному купированию боли при ходьбе, чем в группе пациентов, получавших только Артру. Был сделан вывод, что препараты Артра и Артра МСМ могут быть рекомендованы для лечения не только ОА, но и болей в нижней части спины в реальной клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляется возможным говорить о том, что при своевременном назначении симптом-модифицирующих медленнодействующих препаратов при лечении ОА возможно не только уменьшить боль и страдания пациентов, но и избежать назначения им НПВП или уменьшить дозу и кратность приема этих препаратов, а значит, снизить число неблагоприятных реакций. SYSADOA способны обеспечить замедление прогрессирования ОА коленных суставов, отсрочить или избежать структурных повреждений в суставах, а значит, и необходимости в эндопротезировании. Отличительной чертой SYSADOA является не только их эффективность, но и безопасность, что чрезвычайно важно, поскольку больные ОА, как правило, коморбидные. 

Поступила / Received 05.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2020

Принята в печать / Accepted 10.06.2020

1. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11–17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
2. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J., Anthony J.M., Zhang Y., Wilson P.W. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1994;84(3):351–358. doi: 10.2105/ajph.84.3.351.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):10–12. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15–21. doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
5. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Лекция. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9–21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., ред. *Боль (практическое руководство для врачей)*. М.: Издательство РАМН; 2012. 512 с.
7. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
8. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641–653. doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
9. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N., Branco J., Curtis E. 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):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
10. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.cd013273.
11. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Cutkin D.J., Hurst R.E. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage “leaky bladder” model of cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13–483.e4.83E17. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
12. Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):3–5. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80004-6.
13. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. 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.
14. Алексеева Л.И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. *Трудный пациент*. 2007;5(5):43–47. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6150/>
15. Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J., Marcos M., Herrero-Beaumont G. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ B dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(Suppl 4):28–29. doi: 10.1016/S1063-4584(08)60081-3.
16. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med*. 1989;320(20):1322–1330. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.
17. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167–180. doi: 10.1177/1759720X12437753.
18. Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S., Bruyère O., Cooper C., Reginster J.-Y. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):997–1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521.
19. 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.
20. Chiassaroli R., Piepoli T., Zanelli T., Ballanti P., Lanza M., Rovati L.C., Caselli G. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265.
21. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J., Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(4):290–298. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1.
22. Guoze J.N., Bianchi A., Bécuwe P., Dauça M., Netter P., Magdalou J., Terlain B., Bordji K. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett*. 2002;510(3):166–170. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03255-0.
23. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(5):387–394. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003.
24. 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.
25. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
26. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O’Dell J.R., Hooper M.M., Bradley J.D. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808. doi: 10.1056/nejmoa052771.
27. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Moller I., du Souich P., Pelletier J.-P. The Multicentric Osteoarthritis interVention Study with Sysaduo (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:S25. doi: 10.1016/j.joca.2014.02.069.
28. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
29. Fransen M., Agaliotis M., Nairn L., Votrubec M., Bridgett L., Su S. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
30. Алексеева Л.И., Чисасова Н.В., Мендель О.И., Артеменко Н.А., Зоткин Е.Г., Лесняк О.М., Кудрявцева Н.В. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *РМЖ*. 2005;24(12):1637–1640. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Racionalnyuy_ybor_bazisnoy_terapii_pri_osteoartroze_Rезультаты_otkrytogo_randomizirovannogo_mnogocentrovogo_issledovaniya_preparata_ARTRA_v_Rossii/#ixzz6Q5SW6PTR.
31. Алексеева Л., Алексеев В., Баринов А., Синг Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):16–20. doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20.
32. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;243:104–109. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb25349.x.
33. Engelke U.F., Tangerman A., Willemsen M.A., Moskau D., Loss S., Mudd S.H., Wevers R.A. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one dimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*. 2005;18(5):331–336. doi: 10.1002/nbm.966.
34. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003;23(1A):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12680248/>
35. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann NY Acad Sci*. 1983;411:318–320. doi: 10.1111/j.1749-6632.1983.tb47314.x.
36. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110(1):91–96. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598341/>
37. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int J Anti-Aging Med*. 1998;1:50.
38. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):286–294. doi: 10.1016/j.joca.2005.10.003.
39. Debbi E.M., Agar G., Fichman G., Ziv Y.B., Kardosh R., Halperin N., Avi E. et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.
40. Pagonis T.A., Givissis P.K., Kritis A.C., Christodoulou A.C. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int J Orthopaedics*. 2014;1(1):19–24. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/ijoo/article/view/745>.
41. Vidyasagar S., Mukhyapra P., Shashikiran U., Sachidananda A., Rao S., Bairy K.L. et al. Efficacy and tolerability of glucosamine chondroitin sulphate-methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian

- Patients. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*. 2004;(3):61–65. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf/pt04009>.
- Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):49–54. doi: 10.17116/terarkh2015871249-54.
 - Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Лила А.М., Мендель О.И. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент*. 2018;(16):34–41. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2018/09/51.pdf>.
 - Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Применение препаратов Артра и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. *Медицинский совет*. 2019;(9):96–100. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-96-100.
-
- ## References
- Galushko E.A., Bolshakova T.Y., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–17. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
 - Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J., Anthony J.M., Zhang Y., Wilson P.W. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health. Am J Public Health*. 1994;84(3):351–358. doi: 10.2105/ajph.84.3.351.
 - Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):10–12. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
 - Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):15–21. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
 - Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kашеварова Н.Г. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9–21. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
 - Yakhno N.N., Kukushkin M.L., eds. *Pain (a practical guide for doctors)*. Moscow: Publishing of Russian Academy of Medical Sciences; 2012. 512 p. (In Russ.)
 - Bruyère O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Brandi M., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
 - Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.S., Bugrova O.V., Dydykina I.S., Dubikov A.I. et al. Algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Applicable in Russian clinical practice: joint conclusion of leading Russian specialists and experts (ESCEO) on osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(6):641–653. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
 - Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N., Branco J., Curtis E. 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):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
 - Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.cd013273.
 - Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage “leaky bladder” model of cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483. e13–483.e4.83E17. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
 - Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6(Suppl A):3–5. doi: 10.1016/S1063-4584(98)80004-6.
 - Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H. 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.
 - Alekseeva L.I. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2007;(5):43–47. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6150/>
 - Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J., Marcos M., Herrero-Beaumont G. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ B dependent pathway. *Osteoarthr Cart*. 2008;16(Suppl 4):28–29. doi: 10.1016/S1063-4584(08)00081-3.
 - Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med*. 1989;320(20):1322–1330. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.
 - Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167–180. doi: 10.1177/1759720X12437753.
 - Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S., Bruyère O., Cooper C., Reginster J.-Y. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):997–1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521.
 - 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.
 - Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T., Ballanti P., Lanza M., Rovati L.C., Caselli G. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265.
 - Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I., Calvo E., Sánchez-Pernaute O., Egido J., Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(4):290–298. doi: 10.1016/S1063-4584(03)00028-1.
 - Gouze J.N., Bianchi A., Bécuwe P., Dauça M., Netter P., Magdalou J., Terlain B., Bordji K. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF- κ B pathway. *FEBS Lett*. 2002;510(3):166–170. doi: 10.1016/S0014-5793(01)03255-0.
 - Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(5):387–394. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003.
 - 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.
 - Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*. 2020;(72):2:149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
 - Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O’Dell J.R., Hooper M.M., Bradley J.D. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795–808. doi: 10.1056/nejmoa052771.
 - Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Moller I., du Souich P., Pelletier J.-P. The Multicentric Osteoarthritis interVention Study with Sysadoa (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:S25. doi: 10.1016/j.joca.2014.02.069.
 - Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):547–556. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
 - Fransen M., Agaloti M., Nairn L., Votrubec M., Bridgett L., Su S. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
 - Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I., Artemenko N.A., Zotkin E.G., Lesnyak O.M., Kudryavtseva N.V. Rational choice of background therapy for osteoarthritis. Results of an open, randomized, multicenter study of ARTPA® in Russia. *RMZh = RMJ*. 2005;(24):1637–1640. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Racionalnyy_vybor_bazisnoy_terapii_pri_osteoartroze_Rezulytaty_otkrytogo_randimizirovannogo_mnogocentrovogo_issledovaniya_preparata_ARTPA_Rossii/#ixzz6Q05SW6PTR.
 - Alekseeva L., Alekseev V., Barinov A., Sinh G. New approaches to the treatment of nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(1):16–20. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20.
 - Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;243:104–109. doi: 10.1111/j.1749-6632.1975.tb25349.x.
 - Engelke U.F., Tangerman A., Willemsen M.A., Moskau D., Loss S., Mudd S.H., Wevers R.A. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one dimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*. 2005;18(5):331–336. doi: 10.1002/nbm.966.
 - Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003;23(1A):453–458. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12680248/>
 - Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann NY Acad Sci*. 1983;411:318–320. doi: 10.1111/j.1749-6632.1983.tb47314.x.
 - Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110(1):91–96. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3598341/>

37. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int J Anti-Aging Med.* 1998;1:50.
38. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(3):286–294. doi: 10.1016/j.joca.2005.10.003.
39. Debbi E.M., Agar G., Fichman G., Ziv Y.B., Kardosh R., Halperin N., Avi E. et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.
40. Pagonis T.A., Givissis P.K., Kritis A.C., Christodoulou A.C. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int J Orthopaedics.* 2014;1(1):19–24. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/ijo/article/view/745>.
41. Vidyasagar S., Mukhyaprana P., Shashikiran U., Sachidananda A., Rao S., Bairy K.L. et al. Efficacy and tolerability of glucosamine chondroitin sulphate-methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics.* 2004;(3):61–65. Available at: <http://www.bioline.org.br/pdf?pt04009>.
42. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized, open, comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv = Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(12):49–54. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2015871249-54.
43. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Lila A.M., Mendel O.I. A multicenter prospective observational study on the use of ARTHRA MSM Forte and ARTHRA in patients with knee and/or hip osteoarthritis and/or lower back pain (preliminary results). *Difficult patient.* 2018;(1)6:34–41. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/wp-content/uploads/2018/09/51.pdf>.
44. Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Use of Artra and Artra MSM Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(9):96–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-96-100.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: dudykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; e-mail: polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., главный врач санатория «Звенигород», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dudykina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of the Safety of Anti-Rheumatic Drugs, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: dudykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring of the Safety of Anti-Rheumatic Drugs, Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"; 34A, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia; e-mail: polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer of Zvenigorod Sanatorium, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: alexey-kovalenko@yandex.ru