

Гликозаминогликан-пептидный комплекс: данные о механизме действия и эффективности при остеоартрите

Н.В. Чичасова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

А.М. Ли́ла^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В статье представлено современное, основанное на уточнении патогенеза заболевания определение остеоартрита (ОА) не как дегенеративного повреждения хряща, а как заболевания, при котором активируются ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Описан подход к выделению разных фенотипов ОА. Представлены различные подходы к тактике фармакологического лечения заболевания. Описаны возможности гликозаминогликан-пептидного комплекса влиять на состояние хондроцитов и ткань хряща при различных экспериментальных моделях индуцированного ОА. В последнем экспериментальном исследовании продемонстрировано позитивное влияние препарата на клинические проявления двух моделей индуцированного ОА, зарегистрировано снижение концентрации С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ) 1β при повышении концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), достоверное снижение в синовиальной жидкости количества лейкоцитов, а также уменьшение патологических изменений в хряще при гистологическом исследовании, что свидетельствует о том, что препарат проявляет свое действие непосредственно в тканях сустава. Клинические исследования подтвердили анальгетическую и противовоспалительную активность гликозаминогликан-пептидного комплекса при ОА, хотя не во всех проведенных в XX в. исследованиях позитивный эффект в отношении суставной боли и функции суставов достоверно был лучше плацебо. Отсутствие в эти годы регламентированных критериев включения в исследования эффективности фармакологических препаратов при ОА, внедрение новых методов оценки боли и функции послужили предпосылкой для проведения исследований эффективности и переносимости гликозаминогликан-пептидного комплекса на современном этапе. Многоцентровые наблюдательные исследования, включившие массивные группы больных ОА различной локализации, подтвердили наличие у препарата анальгетической и противовоспалительной активности, проявляющейся при проведении уже 1-го курса инъекций, показали, что для достижения более выраженного и стабильного эффекта необходимы повторные курсы введения препарата. Представлены данные об увеличении эффекта при комбинированной терапии с диацереином и о возможности добиться эффекта у пациентов с предшествующей недостаточной эффективностью других медленнодействующих симптоматических препаратов.

Ключевые слова: остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, румалон, диацереин, экспериментальный остеоартрит, эффективность

Для цитирования: Чичасова Н.В., Ли́ла А.М. Гликозаминогликан-пептидный комплекс: данные о механизме действия и эффективности при остеоартрите. *Медицинский совет*. 2023;17(3):127–135. <https://doi.org/10.21518/ms2023-019>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycosaminoglycan-peptide complex: data on the mechanism of action and efficacy in osteoarthritis

Natalia V. Chichasova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>, kafedrarheum@yandex.ru

Aleksander M. Lila^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>, sokrat@irramn.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The article presents the modern definition of osteoarthritis (OA) not as a degenerative cartilage injury, but as a disease in which abnormal adaptive regenerative processes are activated, including pro-inflammatory pathways of the immune system, based on the clarification of the pathogenesis of the disease. An approach to the separation of various OA phenotypes is described. Various approaches to the tactics of pharmacological treatment of the disease are presented. The possibilities of the glycosaminoglycan-peptide complex to influence the state of chondrocytes and cartilage tissue in various experimental models of induced OA are described. And in the last experimental study, a positive effect of the drug on the clinical manifestations of 2 models of induced OA was demonstrated, a decrease in the concentration of CRP, interleukin 1β was recorded with an increase in the concentration of anti-inflammatory cytokines (interleukins 4 and 10), a significant decrease in the number

of leukocytes in the synovial fluid, as well as a decrease in pathological changes in cartilage during histological examination, which it indicates that the drug exerts its effect directly in the tissues of the joint. Clinical studies have confirmed the analgesic and anti-inflammatory activity of the glycosaminoglycan-peptide complex in OA, although not all conducted in the twentieth century, the positive effect on joint pain and joint function was significantly better than placebo. The absence in these years of regulated criteria for inclusion in studies of the effectiveness of pharmacological drugs in OA, the introduction of new methods for assessing pain, function served as a prerequisite for conducting studies of the effectiveness and tolerability of the glycosaminoglycan-peptide complex at the present stage. Multicenter observational studies, which included massive groups of patients with OA of various localization, confirmed the presence of analgesic and anti-inflammatory activity in the drug, manifested during the 1st course of injections, showed that repeated courses of drug administration are necessary to achieve a more pronounced and stable effect. Data on an increase in the effect of combination therapy with diacerein and on the possibility of achieving an effect in patients with previous insufficient efficacy of other slow-acting symptomatic drugs are presented.

Keywords: osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, rumalon, diacerein, experimental osteoarthritis, efficacy

For citation: Chichasova N.V., Lila A.M. Glycosaminoglycan-peptide complex: data on the mechanism of action and efficacy in osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):127–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-019>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГАГ-пептидный комплекс) – один из первых препаратов, который стал использоваться в лечении остеоартрита (ОА) как медленнодействующее симптоматическое средство (МДСС) уже в 1980-х гг. [1, 2]. На этом этапе ОА рассматривался как дегенеративное заболевание с повреждением хряща. На сегодняшний день ОА можно определить как результат патологических процессов различной этиологии, приводящих к повреждению всех суставных структур. Многочисленные исследования последних лет показали роль патологических изменений врожденного иммунитета и низкоинтенсивного воспаления (low-grade inflammation) в формировании проявлений этого заболевания [3]. Каскад событий регулирует начало и прогрессирование ОА, начиная с выработки провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α ; катаболические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (MMPs) 1, 3 и 13, что приводит к развитию воспаления, повреждению субхондральной кости и хряща, изменению нормального состава синовиальной жидкости с утратой ее лубрикационной и защитной функции, боли и снижению функциональной способности сустава [4]. В 2015 г. Международное общество по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International) представило другое определение этой болезни: ОА – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы [3, 5]. С учетом многообразия патологических процессов при ОА заболевание с клинической точки зрения представляется гетерогенным, что послужило основанием для выделения различных фенотипов ОА. Было предложено несколько различных стратегий для описания фенотипов ОА, включая фенотипирование, основанное на современной визуализации или патофизиологических механизмах [6].

В 2011 г. были идентифицированы пять фенотипов пациентов с ОА коленного сустава:

- фенотип минимального заболевания суставов,
- фенотип сильных мышц,
- фенотип без ожирения и слабых мышц,
- фенотип ожирения и слабых мышц,
- депрессивный фенотип [7].

Предлагалось определение фенотипов ОА на основе факторов риска (например, посттравматического ОА, связанного с ожирением, возрастного, постменопаузального, генетического, механического), что представляется слишком упрощенным. Многие люди имеют более одного фактора риска, и, как уже отмечалось, существуют общие механизмы среди факторов риска, причем механические факторы, вероятно, способствуют развитию всех вариантов ОА [8]. Для успешного фенотипирования необходимы данные с разнообразным набором переменных и четко определенными результатами. Это может включать различные социально-демографические факторы и клинические измерения, визуализацию и биохимические маркеры в дополнение к механическим измерениям. В некоторых случаях могут потребоваться генетические и омикские данные (транскриптомные, протеомные, метаболомные, микробиомные) или данные гистологического анализа образцов тканей, которые позволят провести более точное фенотипирование. В недавнем систематическом обзоре фенотипов ОА, опубликованном в 2016 г. [9], были предложены 6 фенотипов из 24 опубликованных исследований, которые включали:

- фенотип хронической боли с центральной сенситизацией;
- воспалительный фенотип;
- фенотип с метаболическим синдромом;
- фенотип с изменением метаболизма костей и хрящей;
- механический фенотип (при нарушении оси сустава);
- фенотип минимального заболевания суставов.

Помимо фенотипирования ОА на основании клинических признаков заболевания, предлагается и другой подход – на основании идентификации различных популяций хондроцитов [10] при проведении транскриптомного анализа scRNA-seq, вычислительного и гистологического анализа 1464 хондроцитов у пациентов с ОА, перенесших операцию по эндопротезированию коленного сустава

с оценкой взаимосвязи между транскрипционными программами ландшафта ОА и клиническим исходом заболевания. Основываясь на 19 566 генах, кодирующих белок человека, для всех типов хондроцитов с ОА образцы пациентов были разделены на две группы: те, у кого уровни экспрессии были выше (высокие) или ниже (низкие) определенных пороговых значений на основе каждого индивидуального профиля генов. Были идентифицированы 336 прогностических генов, что делает их потенциальными кандидатами для будущих исследований ОА. Эти прогностические гены были классифицированы на два типа, которые способствовали прогрессированию ОА: 199 прогностических генов связаны с благоприятными исходами (благоприятные гены) и 137 – с неблагоприятными (неблагоприятные гены). Благоприятные и неблагоприятные гены, признанные значимыми, позволили получить прогностические панели для клинических исходов ОА.

Такое внимание к гетерогенности ОА обусловлено поиском наиболее оптимальных подходов к терапии и улучшению исходов заболевания. Хотя механизм патологических изменений стал лучше понятен благодаря множеству биохимических и генетических исследований, терапевтические подходы к лечению ОА широко обсуждаются в литературе. Все доступные формы терапии ОА основаны главным образом на симптоматическом лечении, направленном на достижение общих целей терапии, которыми являются в первую очередь облегчение боли, а затем улучшение функции. Хорошо известно, что боль при ОА является ведущим симптомом, определяющим нарушение качества жизни пациентов. Потому наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения ОА являются обезболивающие (симптоматические быстродействующие) – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол, которые не могут использоваться длительно, особенно с учетом высокой коморбидности у больных ОА, вследствие развития симптомов непереносимости [11, 12], негативного влияния большинства НПВП на хрящ [13] и, соответственно, отсутствия подавления прогрессирования заболевания. Поэтому в лечении ОА по рекомендациям Европейского общества по изучению остеоартроза и остеопороза (ESCEO) 2019 г. ведущая роль принадлежит МДСС [14]. Рекомендации Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology) 2019 г. [15] условно называют только хондроитина сульфат для лечения ОА суставов кистей. Дебатируется возможность МДСС замедлять прогрессирование ОА, т. е. относиться к болезни-модифицирующим препаратам (БМП) – направленным на подавление катаболических процессов, связанных с патогенезом ОА, структурными повреждениями и последующим улучшением клинических симптомов [16, 17]. Здесь следует подчеркнуть, что регулирующие органы, такие как Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) еще не одобрили ни один препарат в качестве эффективного БМП, поскольку руководство по их утверждению требует, чтобы потенциальный БМП продемонстрировал замедление снижения ширины коленного или тазобедренного сустава на рентгеновских снимках с улучшением симптомов. Фармацевтические препараты, которые

изменяют прогрессирование заболевания, останавливая структурные изменения в суставах и облегчая симптомы, либо уменьшая боль, либо улучшая физическую функцию, могут относиться к БМП [18].

ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования влияния ГАГ-пептидного комплекса (препарат Румалон®) на клетки и ткани сустава при ОА проводились неоднократно. Известны экспериментальные работы М. Annefeld et al., изучавшие влияние препарата на ультраструктуру хондроцитов гиалинового хряща кур [19], крыс [20] с применением морфометрических методов, показавшие, что данный препарат уменьшает апоптоз хондроцитов (клетки, продуцирующие протеогликаны и коллагеновые волокна) даже в случае серьезного химического повреждения, повышает секреторную способность хондроцитов. Хондропротективное действие Румалона было показано и в другом экспериментальном исследовании при индуцированном ОА у собак: в образцах животных, леченных ГАГ-пептидным комплексом 8–12 нед., отмечалось статистически отчетливое увеличение плотности хондроцитов и слоя хряща [21, 22].

В 2022 г. было опубликовано отечественное исследование эффекта Румалона при экспериментальном ОА крыс [23]. Исследование проводилось на самцах аутбредных крыс ($n = 50$). В первой модели (1-я группа) экспериментальный ОА развивался при введении йодоацетата мононатрия (метаболический ингибитор, нарушающий клеточный аэробный путь гликолиза с последующей гибелью клеток). Ранее было показано, что введение йодоацетата натрия крысам вызывает патологические изменения, сходные с ОА человека [24, 25]. Во второй модели (2-я группа) экспериментального ОА крысам вводили 1 мг дексаметазона внутримышечно 3 раза в неделю в течение 7 нед. В более ранней работе М. Annefeld et al. [20] при введении дексаметазона 3 мг/кг массы тела было продемонстрировано подавление метаболизма хряща и более высокая гибель его клеток уже через 3 нед. Животные в группе каждой экспериментальной модели были разделены на две подгруппы: получавшая Румалон (ГАГ-пептидный комплекс) и группа контроля, которой вводили внутримышечно раствор хлорида натрия 0,9%. Животным 3-й группы без индукции ОА также вводили внутримышечно раствор хлорида натрия 0,9%. Оценивалась выраженность болевого синдрома по реакции крысы на механический раздражитель, двигательная активность по количеству пересеченных квадратов (тест «Открытое поле») за 3 мин, лабораторные показатели иммуноферментным методом (концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α , и С-реактивный белок (СРБ)). Каждые 3 дня от начала введения Румалона проводили оценку развития ОА по шкале выраженности проявлений заболевания от 0 до 4 баллов и тяжести ОА по уровню повреждения суставов (табл. 1). После окончания эксперимента в синовиальной жидкости оценивали количество лейкоцитов, моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. Гистологическое исследование проводилось на срезах хряща поврежденных участков большеберцовой кости с использованием гистоло-

● **Таблица 1.** Оценка развития экспериментального остеоартрита

● **Table 1.** Assessment of the development of experimental osteoarthritis

Баллы	Шкала выраженности остеоартрита	Шкала тяжести остеоартрита
0	Двигается нормально	Норма
1	Небольшая хромота	Слабая припухлость и краснота
2	Тяжелая хромота	Умеренная припухлость и краснота
3	Отказ опираться на лапу	Значительный отек, эритема, потеря функции двух лап
4	Отказ от движений	Полная потеря функции трех лап

гической/гистохимической шкалы Манкина [26] оценки тяжести повреждения ОА в баллах (табл. 2).

Авторы продемонстрировали позитивное влияние Румалона на клинические проявления болезни: снижение тяжести ОА с 2,6 до 0,8 балла и признаков заболевания с 2,4 до 0,8 балла в группе ОА, вызванного введением йодоацетата натрия ($p < 0,05$), а в группе ОА, вызванного дексаметазоном, – с 2,4 до 0,6 и с 1,4 до 0,2 балла соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, применение Румалона в обеих группах позволило достоверно снизить чувствительность к болевому стимулу ($p < 0,05$), а в 1-й группе достоверно увеличилась двигательная активность крыс ($p < 0,05$).

В данном исследовании показано снижение концентрации СРБ в обеих экспериментальных группах до уровня СРБ в группе нативного контроля. Отмечено снижение концентрации ИЛ-1 β в 1-й группе, в которой введение йодоацетата натрия сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) нарастанием уровня данного цитокина. Применение Румалона сопровождалось и повышением уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в обеих экспериментальных группах ($p < 0,05$). В обеих группах применение Румалона приводило к достоверному снижению в синовиальной жидкости количества лейкоцитов, в том числе полиморфноядерных, с повышением количества моноцитов ($p < 0,05$).

Наибольший интерес в данном исследовании вызывают гистологические данные. В 1-й группе отмечено достоверное снижение выраженности проявлений ОА со снижением среднего балла по шкале Манкина с 7 до 1,67 балла: выявлена очаговая пролиферация хондроцитов, гиперклеточность, базофильность матрикса и отсутствие сосудистой инвазии (рис. 1). Во 2-й группе при применении Румалона

снижение среднего балла по шкале Манкина составило с 2,17 до 1,17 балла, отмечена очаговая гиперклеточность хрящевой ткани и местами пролиферация хондроцитов, что трактуется как тенденция к снижению патологического процесса на фоне применения Румалона. Эти данные свидетельствуют, что ГАГ-пептидный комплекс (Румалон®) не только обладает симптом-модифицирующим действием, но и проявляет его непосредственно в тканях сустава, снижая патологические процессы при экспериментально вызванном ОА.

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

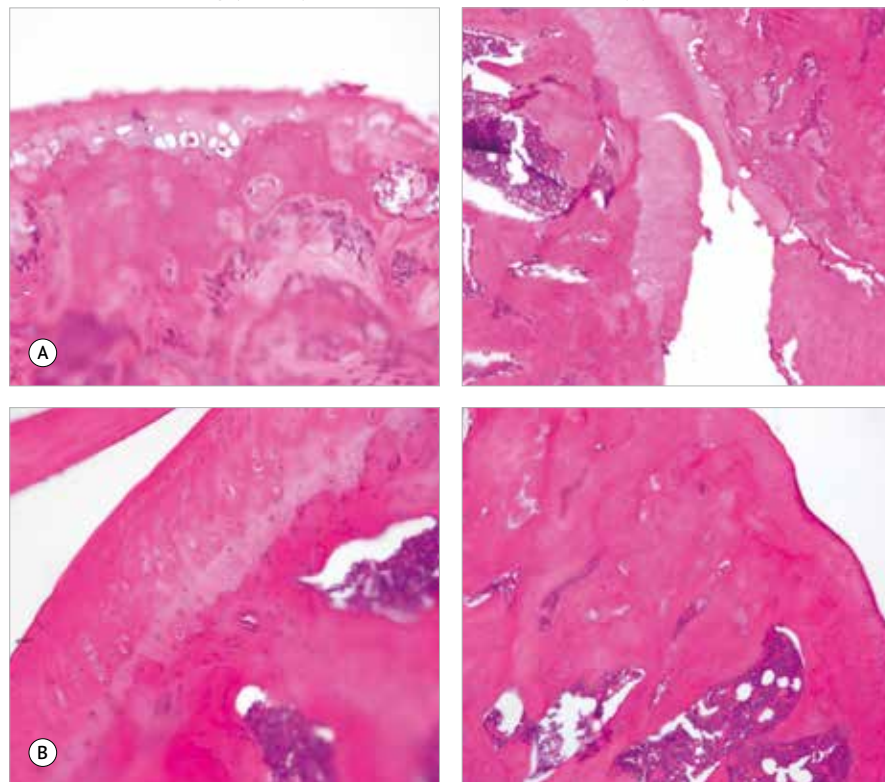
С 1980-х гг. было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в том числе двойных слепых многоцентровых, по влиянию ГАГ-пептидного комплекса на симптомы ОА коленных и (или) тазобедренных суставов и на рентгенологическое прогрессирование повреждения. В двойном слепом многоцентровом РКИ эффективности Румалона у 150 больных ОА тазобедренных суставов (два 12-недельных курса препарата в год 75 пациентам или аналогичное введение плацебо 75 пациентам) [27] через 24 нед. не было выявлено достоверных различий, по сравнению с плацебо, в уменьшении боли в покое или при ходьбе и улучшении функции сустава, а через 48 нед. не отмечено и различий в рентгенологической картине в короткие сроки исследования. В 12-месячном двойном слепом РКИ [28] был показан достоверно лучший эффект Румалона по сравнению с плацебо: эффект отмечен у 64 и 29% пациентов соответственно ($p < 0,05$). В другом, еще более длительном, трехлетнем РКИ [29], включившем 50 больных ОА коленных суставов (в 1-й год 25 пациентов получали Румалон по три 8-недельных курса в год и 25 – плацебо, на 2-й и 3-й год все пациенты получали по два 8-недельных курса), за 1-й год наблюдения не было достоверного уменьшения боли в покое, но отмечено достоверное уменьшение ночной, стартовой боли при ходьбе, при подъеме по лестнице, длительности утренней скованности ($p < 0,005-0,05$), но без достоверных различий с плацебо. Через 2 года у пациентов, получавших Румалон, наблюдалось уменьшение всех оцениваемых клинических параметров ($p < 0,005-0,05$), что достоверно отличалось от плацебо в отношении боли в покое и ночью. Лучшая динамика клинических параметров была у пациентов, получавших Румалон 3 года. Рентгенологические изме-

● **Таблица 2.** Гистологическая шкала повреждения при остеоартрите

● **Table 2.** Histological injury scale in osteoarthritis

Баллы	Структура сустава	Клетки	Окрашивание сафранином-О	Целостность
0	Норма	Норма	Норма	Неповрежденная
1	Поврежденная поверхность	Диффузная гиперцеллюлярность	Небольшое снижение	Скращенные кровеносными сосудами
2	Нарушение паннуса и поверхности	Пролиферация	Умеренное снижение	–
3	Трещина в переходной зоне	Гипоцеллюлярность	Значительное снижение	–
4	Трещины в радиальной зоне	–	Нет окраски	–
5	Трещина в зоне кальцификации	–	–	–
6	Полная дезорганизация	–	–	–

● **Рисунок 1.** Результаты гистологического исследования хряща суставов крыс контрольной группы модели йодоацетата натрия (А) и группы применения Румалона в дозе 1,125 мг (0,5 мл) внутримышечно 3 раза в неделю в течение 7 недель (В)
 ● **Figure 1.** The results of histological examination of the joint cartilage in rats of the control group of sodium iodoacetate model (А) and the group of Rumalon treatment at a dose of 1.125 mg (0.5 ml) IM 3 times a week for 7 weeks (В)



нения оценивали по методу J.H. Kellgren и J.S. Lawrence [30] через 2 и 3 года терапии: через 2 года отсутствие прогрессирования было у 66% пациентов, а у 12% авторы даже отметили улучшение рентгенологической картины; через 3 года у 74% пациентов не отмечено прогрессирования повреждения и у 16% отмечено улучшение.

Аналогичные клинические результаты были получены в другом слепом РКИ у 62 пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов [31], получавших три 8-недельных курса в год Румалона (или плацебо) в течение двух лет, к концу 2-го года применение Румалона привело к значительному уменьшению, по сравнению с плацебо, дневной и ночной боли с улучшением подвижности в суставах, уменьшению пациентов с припухлостью коленных суставов. Данные этих авторов [28, 29, 31] свидетельствуют, что длительное применение ГАГ-пептидного комплекса приводит к достоверному улучшению клинических и рентгенологических показателей. Это подтвердило и 5-летнее наблюдение за течением ОА коленных и тазобедренных суставов [32], в котором отмечено, что значимое уменьшение потребности в приеме НПВП (т. е. развитие анальгетического эффекта) на фоне Румалона начинается после 24 нед. наблюдения с дальнейшим увеличением числа пациентов, отменяющих НПВП, к 5 годам, в то время как в контрольной группе (получающие плацебо) потребность в НПВП постоянно увеличивалась за весь 5-летний период наблюдения. Рентгенологическое про-

грессирование за этот период отмечено у 42,6% пациентов, получавших по 2 курса Румалона в год, и у 100% – плацебо. Также за 10-летний период наблюдения в группе Румалона в 3 раза реже, чем на плацебо, потребовалось проведение эндопротезирования суставов (6 и 17% соответственно). Автор заключает, что ГАГ-пептидный комплекс способен модифицировать течение ОА.

Имеется и отечественное трехлетнее исследование возможности Румалона влиять на проявления ОА [33] у 100 пациентов, ОА коленных суставов у которых был выявлен при эпидемиологическом обследовании рабочих и служащих двух заводов. 80 пациентов получали по 2 курса Румалона в год, и 20 пациентов составили контрольную группу, получавшую только НПВП. Обследование проводилось 4 раза в год и включало оценку боли, припухлости, объема движений суставов, функциональное состояние по индексу Леккена. Рентгенограммы в прямой и боковой проекции оценивали в начале и конце периода лечения слепым методом. Зарегистрировано снижение интенсивности боли в обеих группах после 3 мес. терапии, но в груп-

пе пациентов, получающих Румалон, позитивная динамика в отношении боли продолжала нарастать в течение всего периода наблюдения и достигала минимальных значений через 1,5–2 года (с достоверным отличием от контрольной группы, $p < 0,05$), а в контрольной группе возвращалась к исходному уровню. Через 1,5 года терапии Румалоном достигнуто и достоверное уменьшение индекса Леккена ($p < 0,05$). Различий в изменении рентгенологических параметров между группами за 3 года не выявлено. В другом длительном 5-летнем РКИ [34] не продемонстрировано достоверного уменьшения боли, улучшения функции суставов при применении Румалона, также как плацебо, но в группе Румалона отмечена тенденция к замедлению прогрессирования. Все авторы отмечали хорошую переносимость препарата.

Противоречивость полученных результатов, а также изменение представлений о патогенезе ОА, выделение фенотипов заболевания, внедрение новых методов оценки клинических параметров и параметров повреждения структур сустава послужили предпосылкой для проведения исследований возможностей ГАГ-пептидного комплекса на современном этапе.

Опубликованы данные масштабного наблюдательного исследования «ГЛАДИОЛУС» при ОА коленных, тазобедренных суставов и при генерализованном ОА у 2955 пациентов, большинство из которых имели коморбидные заболевания [35]. В исследование включались пациенты

с умеренной и выраженной болью в суставах при постоянном приеме НПВП. Разрешалось применение физиотерапевтических методов, внутрисуставное введение ГК, назначение пероральных МДСС, в частности, был рекомендован диацереин (Диафлекс). Эффективность 1-го курса ГАГ-пептидного комплекса (25 инъекций) оценивали через 3 мес. по динамике боли в суставах (в баллах от 0 до 10), боли при пальпации сустава и области энтезисов, функции сустава (в баллах от 0 до 10), по снижению потребности в НПВП. Динамика оцениваемых параметров приведена в *табл. 3*. Хороший ответ в отношении боли и функциональных нарушений ($\geq 50\%$ улучшения) отмечен более чем у 50% пациентов. Отчетливый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата подтверждает и отказ от НПВП к 12-й неделе 68,1% пациентов. Интересны данные по комбинированному применению ГАГ-пептидного комплекса и диацереина ($n = 414$), что позволило увеличить частоту хорошего ответа на терапию с 54,3 до 62,8% пациентов, а частоту отказа от НПВП – до 77,5%.

Многоцентровое исследование «ПРИМУЛА» [36] 115 больных ОА коленных суставов, получавших в течение предшествующих 6 мес. МДСС, но имеющих боли в суставе ≥ 40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показало, что применение ГАГ-пептидного комплекса позволяет снизить боль, выраженность воспаления и функциональных нарушений, а также потребность в НПВП при ОА даже при предшествующей неэффективности других МДСС. Всем пациентам препарат был назначен по схеме, обозначенной в инструкции по применению, оценка эффекта производилась через 8 и 12 нед. (окончание курса) и через еще 1 мес. и включала уменьшение выраженности суставной боли (ВАШ) и значения индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Кроме этого, определялась динамика различных симптомов ОА (*табл. 4*), необходимость приема НПВП и удовлетворенность пациентов лечением по шкале 1–5 баллов (где 1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, а 5 – превосходный результат лечения). За 12 нед. отмечено достоверное уменьшение ряда параметров ($p < 0,05$) (*табл. 4*), дальнейшее снижение боли отмечалось и в течение месяца после окончания лечения, 75,6% пациентов оценили эффект как хороший и превосходный, почти у 1/3 удалось полностью отменить НПВП, а еще у 1/3 – существенно снизить их дозу. Достоверное уменьшение доли пациентов с клиническими признаками синовита через 8–12 нед. свидетельствует о наличии у ГАГ-пептидного комплекса и противовоспалительного эффекта.

Быстрое развитие анальгетического и противовоспалительного эффекта ГАГ-пептидного комплекса продемонстрировано еще в одном отечественном многоцентровом 10-месячном исследовании [37], в которое были включены 179 больных ОА коленных суставов с коморбидностью: сахарным диабетом 2-го типа (19,6% пациентов), артериальной гипертензией (92,2%), ишемической болезнью сердца (14,5%), ожирением (50,8%). Проведена оценка не только клинических проявлений ОА (оценка боли по ВАШ, индекс WOMAC, оценка состояния здоровья по ВАШ, общая оценка эффективности терапии), но и лабо-

● **Таблица 3.** Динамика клинических проявлений остеоартрита на фоне лечения гликозаминогликан-пептидным комплексом за 12 недель ($n = 2955$)

● **Table 3.** Changes in clinical presentations of osteoarthritis during therapy with glycosaminoglycan-peptide complex for 12 weeks ($n = 2955$)

Параметр	Исходно	Через 12 недель	p
Боль в покое, баллы	4	1	–
Боль при движении, баллы	6	2	–
Нарушение функции сустава, баллы	5	1	–
Число пациентов с синовитом, %	40,0	2,7	<0,001
Число пациентов с болезненностью пальпации суставов, %	85,7	4,5	<0,001
Число пациентов с болезненностью пальпации энтезисов, %	41,5	4,5	<0,001

● **Таблица 4.** Влияние терапии гликозаминогликан-пептидным комплексом на проявления остеоартроза в исследовании «ПРИМУЛА» ($n = 115$), %

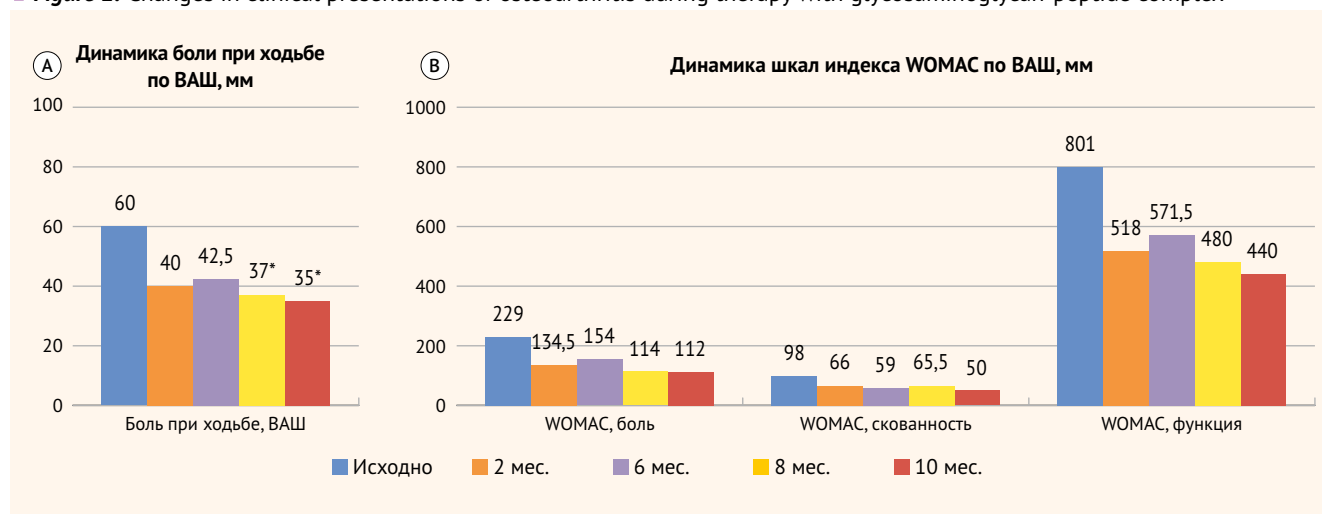
● **Table 4.** The effect of glycosaminoglycan-peptide complex therapy on the presentations of osteoarthritis in the PRIMULA study ($n = 115$), %

Симптом	Исходно	Через 8 недель	Через 12 недель
Боль при ходьбе	100	57,4*	53,0*
Стартовая боль	87,8	61,7	47,3*
Боль в покое	49,5	17,1*	18,7*
Боль ночью	53,9	31,2*	18,7*
Пробуждение ночью из-за боли	35,6	8,1*	4,3*
Боль при пробуждении утром	46,9	23,7*	21,2*
Синовит	39,1	15,4*	13,1*
Боль при сгибании колена	78,2	53,2	47,6
Боль в области «гусиной лапки»	82,6	67,3	67,3
Боли в области энтезисов боковых связок	59,1	29,1*	28,0*
Киста Беккера	20,8	14,7	14,7

* $p < 0,05$.

раторные показатели: уровень глюкозы, мочевой кислоты и СРБ; выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов (к началу терапии и после окончания 2-го курса введения препарата). Клинико-лабораторные параметры оценивали к началу и окончанию 1-го и 2-го курса введения препарата (исходно, через 2, 6, 8 мес. исследования) и через 2 мес. после окончания 2-го курса. Эффект в отношении боли и суммарного индекса WOMAC (сумма баллов шкал боли, скованности и нарушения функции) представлен на *рис. 2*, динамика лабораторных параметров представлена в *табл. 5*. Значимый анальгетический эффект препарата отмечен через 2 мес. (окончание 1-го курса), который далее нарастает, достигая статистически значимой разницы по сравнению с уровнем боли до начала терапии к концу 2-го курса ($p < 0,0001$), с сохранением достигнутого улучшения в течение 2 мес. после окончания 2-го курса

● **Рисунок 2.** Динамика клинических проявлений остеоартрита на фоне гликозаминогликан-пептидного комплекса
 ● **Figure 2.** Changes in clinical presentations of osteoarthritis during therapy with glycosaminoglycan-peptide complex



* $p < 0,05$.

введения препарата. Противовоспалительный эффект препарата продемонстрирован по уменьшению числа пациентов с синовитом после двух курсов с 55,7 до 39,3% ($p = 0,02$), достоверному ($p < 0,001$) уменьшению толщины синовиальной оболочки по УЗИ и достоверному снижению уровня СРБ. Отмечено отсутствие негативного влияния данной терапии на коморбидные состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ГАГ-пептидного комплекса (Румалон®) проводится в течение нескольких десятилетий. Его эффективность в отношении клинических проявлений заболевания и морфологической картины показана в нескольких экспериментальных работах на моделях индуцированного ОА у животных [19–23], что свидетельствует о влиянии данного препарата на некоторые аспекты патогенеза ОА. Зарегистрированное в последнем экспериментальном исследовании [23] снижение концентрации СРБ, достоверное снижение уровня ИЛ-1 β при достоверном повышении концентрации противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) свидетельствуют о наличии у ГАГ-пептидного комплекса противовоспалительной активности. Данные экспериментальных исследований подтверждаются и клиническими исследованиями. Анализируя данные ряда РКИ и открытых наблюдательных исследований, можно заключить, что ГАГ-пептидный комплекс (Румалон®) обладает отчетливым анальгетическим и противовоспалительным действием, которое развивается уже после 1-го курса введения препарата в соответствии с инструкцией (в 1-й день – 0,3 мл ГАГ-пептидного комплекса внутримышечно, во 2-й день – 0,5 мл, далее – по 1 мл через день, всего 25 инъекций). Регистрируются данные результаты при адекватном методическом подборе пациентов для исследования, когда у пациентов имеется умеренная/сильная боль в суставах (≥ 40 мм по 100-миллиметровой ВАШ) на фоне терапии быстродействующими симптоматическими средствами. В самых ранних работах по оценке эффекта препарата критерии отбора пациентов по уровню боли

● **Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей на фоне гликозаминогликан-пептидного комплекса у больных остеоартритом с коморбидностью

● **Table 5.** Changes in laboratory test results during therapy with glycosaminoglycan-peptide complex in osteoarthritis patients with comorbidities

Показатель	Исходно	Через 2 мес.	Через 6 мес.	Через 8 мес.	Через 10 мес.
С-реактивный белок, мг/л	3,2	2,8*	3,0	2,6*	3,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	317	310	316	301	298,5
Глюкоза, ммоль/л	5,7	5,6	5,8	5,7	5,7

* $p < 0,05$.

не приведены, что, возможно, и привело к различным результатам из-за гетерогенности групп пациентов. Отечественные исследования последних лет [36, 37] четко соблюдали принятые критерии включения пациентов в исследования такого рода, что позволило подтвердить наличие у препарата и анальгетической, и противовоспалительной активности. Полученные результаты говорят о том, что эффект терапии отмечается уже после 1-го курса введения препарата, но для получения более выраженного и стабильного эффекта необходимы повторные курсы, что позволяет улучшить функциональное состояние пациентов, а при многолетнем применении ГАГ-пептидного комплекса – уменьшить необходимость хирургического лечения. Достоинством препарата Румалон является хорошая переносимость, что особенно важно с учетом преимущественно пожилого возраста больных ОА, часто имеющих сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Представляется необходимым и проведение 2–3-летних РКИ для оценки возможности влияния препарата на прогрессирование структурных повреждений с применением современных методов и проведением рентгенологических исследований и магнитно-резонансной томографии.

Поступила / Received 12.01.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2023
 Принята в печать / Accepted 09.02.2023

Список литературы / References

- Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987;10(9):625–633. <https://doi.org/10.1185/03007998709112416>.
- Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E., Gibson J.L., Cáceres Maldonado J.C., Romero F.L., Houssay R.H. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(6):366–373. <https://doi.org/10.1185/03007998909110137>.
- Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеярова Н.Г., Аникин С.Г., Стребкова Е.А. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутон® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология.* 2020;14(1):67–73. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>.
- Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kasseharova N.G., Anikin S.G., Strebkova E.A. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>.
- Di Francesco M., Fragassi A., Pannuzzo M., Ferreira M., Brahmachari S., Decuzzi P. Management of osteoarthritis: From drug molecules to nano/micromedicines. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2022;14(3):e1780. <https://doi.org/10.1002/wnan.1780>.
- Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M., Karsdal M.A., Lohmander L.S. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(8):1233–1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>.
- Castañeda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):1–3. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket247>.
- Knoop J., van der Leeden M., Thorstenson C.A., Roorda L.D., Lems W.F., Knol D.L. et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):1535–1542. <https://doi.org/10.1002/acr.20571>.
- Deveza L.A., Nelson A.E., Loeser R.F. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(Suppl. 120):64–72. Available at: <https://www.clinexpheumatol.org/abstract.asp?a=14705>.
- Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L., Marreiros S.S., Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):425. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1286-2>.
- Ji Q., Zheng Y., Zhang G., Hu Y., Fan X., Hou Y. et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):100–110. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212863>.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., Herrero-Beaumont G., Bruyère O., Rannou F. et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl. 1):15–24. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.
- Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Latchem S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552–559. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
- Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):122–128. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94947>.
- Chichasova N.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: the problem of choice in terms of safety and impact on cartilage. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):122–128. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/2075-1753/article/view/94947>.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. 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. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- 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 Res (Hoboken).* 2020;72(2):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Ghouri A., Conaghan P.G. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(3):339–350. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00672-9>.
- Eckstein F., Hochberg M.C., Guehring H., Moreau F., Ona V., Bihlet A.R. et al. Long-term structural and symptomatic effects of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: 5-year results from the FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1062–1069. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219181>.
- Oo W.M., Little C., Duong V., Hunter D.J. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2921–2945. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S295224>.
- Annefeld M., Kalbhen D.A. Einfluß einer GAG-Peptid-haltigen Knorpelschutzsubstanz auf experimentell geschädigten Hühnerknorpel. *Aktuelle Rheumatologie.* 1983;8(6):180–185. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1051076>.
- Annefeld M., Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol.* 1987;6(3):340–349. <https://doi.org/10.1007/BF02206832>.
- Barceló H.A., Barreira J.C., Moreno J.A., Rillo O.L., Dzembrowski S.A., Barceló A., Houssay R. Morphologische Untersuchungen zur Struktur degenerativer Gelenkläsionen beim Kaninchen ohne und mit Behandlung mit GAG-Peptid-Komplex (GAG-Pep). *Aktuelle Rheumatologie.* 1984;9:113–121. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1048129>.
- Newton C.D., Fetter A., Bashey R.I., Jimenez S.A. Clinical Studies and Pathological Changes in Articular Cartilage in Experimental Canine Osteoarthritis and Effects of the In Vivo Administration of a Glycosaminoglycanpeptide (GAG-Peptidecomplex) from Bone Marrow and Cartilage. *Aktuelle Rheumatologie.* 1984;9:128–133. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1048131>.
- Недуров А.А., Бркич Г.Э., Зырянов О.А., Лисицына Д.М., Кудлай О.А., Алтухова С.И. Эффективность румалона при экспериментальном остеоартрите у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2022;85(10):31–40. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-31-40>.
- Nedorubov A.A., Brikh G.E., Zyryanov O.A., Lisitsyna D.M., Kudlay O.A., Altukhova S.I. Efficacy of rumalon in experimental osteoarthritis in rats. Efficacy of Rumanol in experimental osteoarthritis in rats. 2022;85(10):31–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-10-31-40>.
- Lamproulou-Adamidou K., Lelovas P., Karadimas E.V., Liakou C., Triantafillopoulos I.K., Dontas I., Papaioannou N.A. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014;24(3):263–271. <https://doi.org/10.1007/s00590-013-1205-2>.
- De Sousa M.V., Ferraresi C., de Magalhães A.C., Yoshimura E.M., Hamblin M.R. Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. *J Neurosci Methods.* 2014;232:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.04.017>.
- Mankin H.J. Biochemical and metabolic aspects of osteoarthritis. *Orthop Clin North Am.* 1971;2(1):19–31. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(20\)31137-8](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(20)31137-8).
- Dixon A.S., Kersley G.D., Mercer R., Thompson M., Mason R.M., Barnes C. et al. A double-blind controlled trial of Rumalon in the treatment of painful osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis.* 1970;29(2):193–194. <https://doi.org/10.1136/ard.29.2.193-b>.
- Adler E., Wolf E., Taustein I.A. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol.* 1987;16(1):6–11. <https://doi.org/10.3109/03009747009165349>.
- Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987;10(9):625–633. <https://doi.org/10.1185/03007998709112416>.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
- Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E., Gibson J.L., Cáceres Maldonado J.C., Romero F.L., Houssay R.H. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(6):366–373. <https://doi.org/10.1185/03007998909110137>.
- Rejholec V. Clinical trials of anti-osteoarthritic agents. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1990;81:28–31. <https://doi.org/10.3109/03009749009096943>.
- Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив.* 1997;69(5):64–66. Режим доступа: <https://www.rumalon.ru/files/publications/alekseeva-karyakin-smirnov.pdf>.
- Alekseeva L.I., Karyakin A.N., Smirnov A.V., Benevolenskaya L.I. The use of rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 1997;69(5):64–66. (In Russ.) Available at: <https://www.rumalon.ru/files/publications/alekseeva-karyakin-smirnov.pdf>.
- Pavelková K., Gatterová J., Gollerová V., Urbanová Z., Sedláčková M., Altman R.D. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(5):335–342. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0307>.
- Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ПТК при Лечение остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). *Современная ревматология.* 2020;14(2):76–83. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-76-83>.
- Alekseeva L.I., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis:

- a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-76-83>.
36. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М., Макаров С.А., Чичасова Н.В., Зонина Е.В. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51–57. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95086>. Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M., Makarov S.A., Chichasova N.V., Zonova E.V. et al. Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51–57. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95086>.
 37. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Шаранова Е.П., Стребкова Е.А., Аникин С.Г. и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью. *Современная ревматология*. 2021;15(1):51–59. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-51-59>. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Sharapova E.P., Strebkova E.A., Anikin S.G. et al. The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-51-59>.

Информация об авторах:

Чичасова Наталья Владимировна, д.м.н., старший преподаватель учебно-методического отдела, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; профессор кафедры ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedrarheum@yandex.ru
Лила Александр Михайлович, д.м.н., директор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; sokrat@irramn.ru

Information about the authors:

Natalia V. Chichasova, Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Educational and Methodological Department, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, kafedrarheum@yandex.ru
Aleksander M. Lila, Dr. Sci. (Med.), Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; sokrat@irramn.ru