

Плейотропные эффекты терапии остеоартрита

Ю.С. Филатова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Н.В. Яльцева, <https://orcid.org/0000-0001-7834-0775>, yaltzewa@yandex.ru

Е.А. Леонтьева, <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>, eleo@ysmu.ru

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

В статье обсуждается проблема остеоартрита, роста его распространенности и высокой коморбидности. Приводятся данные о влиянии остеоартрита на течение коморбидных состояний, а также ряда распространенных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, на развитие остеоартрита. В вопросах терапии приводятся данные об эффективности использования глюкозамина, хондроитина сульфата и диацереина. В статье рассматриваются результаты исследований, продемонстрировавшие плейотропные свойства этих молекул. Так, к самым важным плейотропным эффектам глюкозамина можно отнести профилактическую роль в развитии атеросклероза, влияние на снижение риска общих сердечно-сосудистых событий на 15% и отдельных сердечно-сосудистых событий на 9–22%. Также прием глюкозамина связан со снижением риска развития рака легких и смертности от рака легких. Результаты крупных когортных исследований продемонстрировали, что употребление глюкозамина было связано со снижением риска развития СД2 на 17%, а также с более низким риском развития подагры и деменции у женщин. Применение хондроитина сульфата увеличивало минеральную плотность костной ткани крыс с сахарным диабетом, а также облегчало симптомы гипергликемии, полидипсии и полифагии, вызванные диабетом, у крыс. Также в статье приводятся результаты исследования, продемонстрировавшие значительное ингибирование развития опухоли ксенотрансплантата НСТ-116 у мышей посредством подавления пролиферации и индукции апоптоза на фоне приема хондроитина сульфата. В других исследованиях он продемонстрировал способность снижать окислительный стресс и увеличивать количество антиоксидантов, которые важны для нейрорегенерации. Применение диацереина способствует увеличению секреции инсулина и улучшению метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Таким образом, регулярный прием глюкозамина, хондроитина сульфата и диацереина может влиять на коморбидные состояния, улучшая их течение, а также снижать сердечно-сосудистые риски.

Ключевые слова: остеоартрит, терапия, плейотропные эффекты, глюкозамин, хондроитин сульфат, диацереин

Для цитирования: Филатова ЮС, Яльцева НВ, Леонтьева ЕА. Плейотропные эффекты терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2024;18(22):96–104. <https://doi.org/10.21518/ms2024-535>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy

Yulia S. Filatova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ru

Natalya V. Yaltseva, <https://orcid.org/0000-0001-7834-0775>, yaltzewa@yandex.ru

Elena A. Leontieva, <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>, eleo@ysmu.ru

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiyonnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article discusses the problem of osteoarthritis, its increasing prevalence and high comorbidity. The data on the effect of osteoarthritis on the course of comorbid conditions, as well as the influence of a number of common diseases, such as hypertension on the development of osteoarthritis, are presented. In matters of therapy, data are provided on the effectiveness of the use of glucosamine, chondroitin sulfate and diacerein. The article presents the results of studies demonstrating the pleiotropic properties of these molecules. Thus, the most important pleiotropic effects of glucosamine include a preventive role in the development of atherosclerosis, an effect on reducing the risk of general cardiovascular events by 15% and the risk of individual cardiovascular events by 9–22%. Glucosamine intake is also associated with a reduced risk of lung cancer and mortality from lung cancer. The results of large cohort studies demonstrated that glucosamine use was associated with a 17% reduction in the risk of developing DM2, as well as a lower risk of developing gout in women and a lower risk of developing dementia. The use of chondroitin sulfate increased the bone mineral density of rats with diabetes mellitus, and also relieved the symptoms of hyperglycemia, polydipsia and polyphagia caused by diabetes in rats. The article also presents the results of a study that demonstrated significant inhibition of HCT-116 xenograft tumor development in mice by suppressing proliferation and inducing apoptosis while taking chondroitin sulfate. In other studies, it has demonstrated the ability to reduce oxidative stress and increase the amount of antioxidants that are important for neuroregeneration. The use of diacerein helps to increase insulin secretion and improve metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Thus, regular intake of glucosamine, chondroitin sulfate and diacerein can affect comorbid conditions, improving their course, as well as reduce cardiovascular risks.

Keywords: osteoarthritis, therapy, pleiotropic effects, glucosamine, chondroitin sulfate, diacerein

For citation: Filatova YuS, Yaltseva NV, Leontieva EA. Pleiotropic effects of osteoarthritis therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):96–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-535>

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

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — хроническое заболевание суставов, часто встречающееся среди людей среднего и пожилого возраста [1]. Его симптомы включают боль в суставах, скованность и в последующем ограничение движений [2]. Патологический процесс при ОА затрагивает хрящ, что провоцирует в дальнейшем ремоделирование субхондральной кости [1], как следствие, нарушается подвижность суставов и снижается качество жизни. Прогрессирование заболевания приводит к эндопротезированию суставов, что приносит значительный экономический ущерб для общества.

ОА является серьезной проблемой здравоохранения всего мира на протяжении последних десятилетий. Распространенность ОА зависит от пораженных суставов. Наиболее часто поражаются коленные суставы, за ним следуют суставы кистей и тазобедренные суставы [3]. Глобальные тенденции показали увеличение количества лет, прожитых с инвалидностью из-за ОА на 114,5% с 1990 по 2019 г. [4]. А данные масштабного исследования продемонстрировали, что распространенность ОА увеличивается с возрастом и чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Многолетние тенденции распространенности ОА различаются в зависимости от анатомической локализации. За исключением ежегодного снижения частоты ОА кисти на 0,36%, во всех остальных трех анатомических областях наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости с ежегодным ростом на 0,32% для коленных, 0,28% для тазобедренных и 0,18% для других суставов [5]. Глобальное бремя ОА значительно возросло с 1990 по 2019 г. и, по прогнозам, будет увеличиваться в последующие годы. Высокий индекс массы тела является фактором риска развития ОА. Для предотвращения заболеваемости ОА следует принять множество мер, направленных на его коррекцию [6].

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

ОА — это заболевание с высокой коморбидностью. Так, в метаанализе, в который было включено 42 исследования из 16 стран (средний возраст участников варьировал от 51 до 76 лет), было продемонстрировано, что общая распространенность любых сопутствующих заболеваний у лиц с ОА составила 67% (95% ДИ 57–74) по сравнению с 56% (95% ДИ 44–68) у лиц без ОА. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что у лиц с ОА более вероятно наличие других хронических заболеваний [7].

Ожирение, тревога, депрессия и сердечно-сосудистые заболевания подчас являются неотъемлемыми спутниками ОА и связаны с худшими показателями WOMAC. По данным S. Zambon, ожирение, когнитивные нарушения, депрессия, заболевания периферических артерий и инсульт были связаны с замедлением ходьбы [8].

Сопутствующая патология не влияла на функциональные ограничения и работоспособность пациентов с ОА суставов кистей, в то время как боль существенно снижала эти показатели. А тревога, депрессия, инсульт и остеопороз

были связаны с показателями функционального индекса AUSCAN, отражающими более выраженные нарушения. Также депрессия и остеопороз были связаны с меньшей силой захвата кисти [9].

ОА и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными заболеваниями во всем мире среди населения в возрасте старше 50 лет [10]. В последнее десятилетие получено достаточно доказательств о наличии общих факторов риска ОА и ССЗ. Принято считать, что ОА является косвенной причиной ССЗ за счет общих молекулярных механизмов [11], снижения физической активности, депрессии и ожирения [10]. Кроме того, некоторые методы лечения ОА, такие как применение нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов, оказывают негативное влияние на течение ССЗ [12].

Самой частой коморбидной патологией пациентов с ОА является артериальная гипертензия (АГ). Так, по данным перекрестного исследования, проведенного Н. Kim, было установлено, что пациенты с АГ чаще имели рентгенологический ОА по сравнению с пациентами без АГ [13]. В исследовании KNHANES (Korean National Health and Nutrition Examination Survey) с участием 17 128 пациентов было показано, что продолжительность АГ более 10 лет коррелировала с высокой частотой развития ОА [14]. По данным метаанализа, проведенного Y. Zhang, было установлено, что АГ в 2 раза повышает риск развития как рентгенологического, так и симптоматического ОА [15]. Таким образом, можно сделать вывод, что АГ является самостоятельным фактором риска развития ОА. К тому же к наиболее значимым факторам развития ОА можно отнести ожирение, АГ и гиперлипидемию [16].

По данным российских исследователей, самыми частыми коморбидными патологиями среди исследуемых пациентов с ОА являются ожирение, гипертоническая болезнь, хронический гастрит, редко встречаются хронический холецистит, варикозная болезнь нижних конечностей. Также подтверждено, что ожирение и чрезмерная физическая активность являются факторами риска развития ОА [17].

В лонгитюдном крупномасштабном популяционном когортном исследовании для изучения связи между ОА коленного сустава и ССЗ с использованием данных национального медицинского страхования среди населения Азии было проанализировано 297 165 человек старше 50 лет, которые прошли общий медицинский осмотр с 2009 по 2015 г. В группе ОА коленного сустава частота ССЗ, инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин была выше, чем в группе сравнения (показатель заболеваемости 1000 человеко-лет; ССЗ: 8,96 против 6,04, ИМ: 2,23 против 1,71, инсульт: 7,05 против 4,48, смерть от всех причин: 8,98 против 7,38 соответственно). Статистический анализ показал, что в когорте пациентов с ОА коленного сустава кумулятивная частота ССЗ, инфаркта миокарда, инсульта и смертей от всех причин была значительно выше, чем в группе сравнения. Эти результаты подчеркивают, что ОА коленного сустава может быть связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний в национальном репрезентативном популяционном контексте [18].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ОА являются распространенными заболеваниями, которые часто сосуществуют наряду с избыточной массой тела/ожирением [19]. В метаанализе 49 исследований с участием более 1 млн участников ($n = 1\,192\,518$) К. Louati обнаружено, что ОА и СД2 были достоверно связаны [20]. Отношение шансов (OR) СД2 в популяции с ОА по сравнению с популяцией без ОА составило 1,41 (95% ДИ 1,21, 1,65), а распространенность СД2 среди пациентов с ОА составила 14%. Общее наличие ОА в популяции с СД2 по сравнению с популяцией без СД2 (OR) составило 1,46 (95% ДИ 1,08, 1,96). В этой популяции (средний возраст 61 год) распространенность ОА среди пациентов с СД2 составила 30% (ОА кисти – 38%, ОА бедра – 12% и ОА колена – 17%) [20].

ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Подходы к терапии ОА постоянно пересматриваются, т.к. появляются новые молекулы, накапливаются данные об уже применяющихся препаратах/молекулах, в т.ч. о нежелательных явлениях, становятся доступными результаты новых рандомизированных контролируемых исследований новых методов вспомогательной терапии. Лечение ОА регламентируется в документах нескольких медицинских профессиональных международных сообществ, а на территории Российской Федерации юридическую силу имеют клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России, и стандарты терапии по заданному профилю. Как в рекомендациях, так и в стандартах в рамках медикаментозной терапии в качестве основной терапии с высоким уровнем доказательности и убедительности указаны глюкозамин, ХС и диацереин.

ГЛЮКОЗАМИН

Несмотря на продолжающиеся обсуждения эффективности глюкозамина (ГА) у пациентов с ОА, его влияние на снижение боли и улучшение функции суставов доказано во многих системных метаанализах, а данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что глюкозамин может играть определенную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21] и снижении смертности [22]. В исследовании на животных сообщалось, что глюкозамин увеличивает продолжительность жизни за счет имитации низкоуглеводной диеты [23], а исследования на людях последовательно демонстрируют защитный эффект низкоуглеводной диеты на развитие ССЗ [24]. В других исследованиях на животных сообщалось, что противовоспалительные свойства глюкозамина могут играть профилактическую роль в развитии атеросклероза [25].

В проспективном когортном исследовании была изучена связь между привычным употреблением добавок глюкозамина и риском развития сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт) у почти полутора миллиона взрослых в Британском биобанке. Также было

проанализировано потенциальное изменение эффекта под влиянием других известных факторов риска ССЗ. В этом крупном проспективном исследовании обычное употребление глюкозамина было связано со снижением риска общих сердечно-сосудистых событий на 15% и отдельных сердечно-сосудистых событий на 9–22% (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и инсульт). Такие ассоциации не зависели от традиционных факторов риска, включая пол, возраст, доход, индекс массы тела, физическую активность, здоровое питание, употребление алкоголя, статус курения, диабет, гипертонию, высокий уровень холестерина, артрит, употребление наркотиков и других пищевых добавок [26].

В когортное исследование, проведенное G. Li, были включены 439 393 участника (средний возраст 56 лет; 53% женщин) в период с 2006 по 2010 г., которые наблюдались до 2020 г. О регулярном приеме глюкозамина в начале исследования сообщили 82 603 (18,80%) участника. За время наблюдения было задокументировано 1971 (0,45%) случай рака легких. Употребление глюкозамина было достоверно связано со снижением риска развития рака легких (отношение рисков (OR) 0,84, 95% ДИ 0,75–0,92; $p < 0,001$) и смертности от рака легких (OR 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96; $p = 0,002$) в полностью скорректированных моделях. Более сильная связь между употреблением глюкозамина и снижением риска развития рака легких наблюдалась у участников с семейным анамнезом рака легких по сравнению с участниками без семейного анамнеза. Авторы, основываясь на данных этого общенационального проспективного когортного исследования, делают выводы о том, что регулярное употребление глюкозамина было в значительной степени связано со снижением риска развития рака легких и смертности от рака легких [27].

В нескольких исследованиях *in vitro* сообщалось, что глюкозамин изменяет метаболизм глюкозы и индуцирует резистентность к инсулину, однако эти результаты не были подтверждены в исследованиях на людях, в то время как долгосрочное клиническое исследование (3 года) применения глюкозамина с участием 212 участников показало, что в группе применявших глюкозамин наблюдался незначительный эффект снижения уровня глюкозы [28–31]. Кроме того, предыдущие исследования показывают, что глюкозамин может влиять на состояние воспаления [32, 33], которое также было связано с метаболизмом глюкозы, резистентностью к инсулину и риском развития СД2 [34].

В проспективном исследовании, проведенном Н. Ма, были проанализированы 404 508 участников из Британского биобанка, которые не страдали диабетом, раком или сердечно-сосудистыми заболеваниями на исходном этапе и заполнили анкету об использовании добавок. За 8,1 года наблюдения было задокументировано 7 228 случаев СД2. Употребление глюкозамина было связано со значительно более низким риском СД2 (отношение рисков 0,83, 95% ДИ 0,78–0,89) после корректировки на возраст, пол, ИМТ, расу, факторы образа жизни, историю заболеваний и использование других добавок. Эта обратная связь была

более выражена у участников с более высоким исходным уровнем С-реактивного белка в крови, чем у участников с более низким уровнем этого маркера воспаления (p -взаимодействие = 0,02). Оценка генетического риска СД2 не изменила эту связь (p -взаимодействие = 0,99). Авторы приходят к выводу, что обычное употребление глюкозамина было связано со снижением риска развития СД2 на 17%. Эта связь не зависела от традиционных факторов риска СД2, социально-экономических факторов и использования других добавок [35].

В исследовании М. Liu было проанализировано влияние приема глюкозамина на риск развития подагры. На исходном этапе 53 433 (22,1%) женщины и 30 685 (15,8%) мужчин сообщили о постоянном употреблении глюкозамина. За средний период наблюдения 12,1 года у 1 718 (0,7%) женщин и 5 685 (2,9%) мужчин развилась подагра. После многофакторной корректировки на основные факторы риска применение глюкозамина было связано со значительно более низким риском обострения подагры у женщин (отношение рисков [ОР] 0,81, 95%-ный доверительный интервал [ДИ] 0,71–0,92), но не у мужчин (ОР 1,05, 95% ДИ 0,97–1,13) по сравнению с отказом от употребления (p -взаимодействие < 0,001). Среди женщин обратная связь между употреблением глюкозамина и подагрой была сильнее у участниц, принимавших диуретики (ОР 0,64, 95% ДИ 0,50–0,81), чем у тех, кто не принимал диуретики (ОР 0,89, 95% ДИ 0,77–1,03; p -взаимодействие = 0,015). Более того, показатели генетического риска подагры существенно не изменили связь между употреблением глюкозамина и риском обострения подагры у мужчин (p -взаимодействие = 0,548) или женщин (p -взаимодействие = 0,183). Авторы приходят к выводам, что регулярное употребление глюкозамина было связано с более низким риском развития подагры у женщин, но не у мужчин [36].

В популяционное проспективное когортное исследование, в котором оценивали смертность от всех причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака, заболеваний органов дыхания и пищеварения, были включены 495 077 женщин и мужчин (средний возраст 56,6 (8,1) года) из исследования Британского биобанка. Участники были набраны с 2006 по 2010 г. и находились под наблюдением до 2018 г. На исходном этапе 19,1% участников сообщили о регулярном употреблении добавок с глюкозамином. За период наблюдения в среднем 8,9 года (IQR 8,3–9,7 года) было зарегистрировано 19 882 случая смерти от всех причин, включая 3 802 случая смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, 8 090 случаев смерти от рака, 3 380 случаев смерти от респираторных заболеваний и 1 061 случай смерти от заболеваний пищеварительной системы. В многофакторных скорректированных анализах ЧСС, связанные с употреблением глюкозамина, составили 0,85 (95% ДИ 0,82–0,89) для смертности от всех причин, 0,82 (95% ДИ 0,74–0,90) – для смертности от ССЗ, 0,94 (95% ДИ 0,88–0,99) – для смертности от рака, 0,73 (95% ДИ 0,66–0,81) – для смертности от респираторных заболеваний и 0,74

(95% ДИ 0,62–0,90) – для смертности от болезней органов пищеварения. Обратная связь употребления глюкозамина со смертностью от всех причин, по-видимому, была несколько сильнее среди курильщиков, которые курят в настоящее время, чем среди тех, кто не курит в настоящее время (p = 0,00080). Таким образом, регулярный прием глюкозамина был связан с более низкой смертностью от всех причин, включая рак, ССЗ, респираторные и пищеварительные заболевания [37].

В лонгитюдном когортном рандомизированном исследовании, проведенном J. Zheng, за период наблюдения в течение 8,9 года было зарегистрировано 2 458 случаев деменции от всех причин, 924 случая болезни Альцгеймера (БА) и 491 случай сосудистой деменции. При многофакторном анализе коэффициенты риска (HR) у пациентов, принимавших глюкозамин, развития деменции от всех причин, БА и сосудистой деменции составили 0,84 (95% ДИ 0,75–0,93), 0,83 (95% ДИ 0,71–0,98) и 0,74 (95% ДИ 0,58–0,95) соответственно. Обратная связь между употреблением глюкозамина и БА оказалась сильнее среди участников в возрасте до 60 лет, чем среди лиц в возрасте старше 60 лет (p = 0,04 для сравнения). Генотип APOE не изменял эту связь (p > 0,05 для определения взаимодействия). Авторы предполагают причинно-следственную связь между употреблением глюкозамина и более низким риском развития деменции. Многомерный статистический анализ показал, что прием глюкозамина продолжал защищать от деменции после контроля приема витаминов (деменция от всех причин, ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95; АД, ОР 0,78, 95% ДИ 0,72–0,85; сосудистая деменция, ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,94). Авторы приходят к выводам, что результаты этой крупномасштабной когорты свидетельствуют о потенциальных причинно-следственных связях между употреблением глюкозамина и более низким риском развития деменции. Эти результаты требуют дальнейшей проверки с помощью рандомизированных контролируемых исследований [38].

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

ХС является одним из пяти классов гликозаминогликанов, другими являются гепарансульфат, кератансульфат, дерматансульфат и гиалуроновая кислота [39]. Гликозаминогликаны представляют собой длинные линейные полисахариды, которые содержат повторяющуюся дисахаридную единицу, состоящую из аминосахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина) и уроновой (глюкуроновой или идуроновой) кислоты или галактозы [40]. Различные сульфатированные остатки (за исключением гиалуроновой кислоты) регулируют их биологические функции [40].

Сообщалось, что ХС оказывает противовоспалительное и антипсориазное действие, повышает иммунитет, снижает уровень липидов в крови и обладает противоопухолевыми свойствами [41–45].

По данным исследования, проведенного Р. Melgar-Lesmes, при лечении мышей с ожирением, индуцированным диетой, применение ХС уменьшало образование

пенистых клеток в атероматозных бляшках артериальных бифуркаций на 62,5%, сывороточную концентрацию IL-1 β на 70%, TNF- α на 82% и отдельных хемокинов на 25–35%. Культуры коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированные TNF- α , секретируют меньше провоспалительных цитокинов в присутствии ХС ($p < 0,01$). ХС снижал активацию сигнального пути TNF- α в эндотелиальных клетках (снижение pErk на 36% и NFkB на 33%) и миграцию активированных моноцитов к воспаленным эндотелиальным клеткам в трансвеллах (81 ± 6 против 13 ± 2 , $p < 0,001$). ХС препятствует провоспалительной активации моноцитов и эндотелиальных клеток, стимулируемой TNF- α , таким образом, уменьшая распространение воспаления и предотвращая образование атеросклеротических бляшек [41].

Опираясь на результаты исследований, в которых было продемонстрировано, что ХС обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и пребиотическими свойствами, K. Manohar et al. провели экспериментальное исследование эффективности применения ХС на модели некротизирующего энтероколита у мышей, которое показало, что добавление ХС улучшило экспериментальный результат [46, 47]. Данные исследования свидетельствуют о том, что добавление ХС улучшает исходы при некротизирующем энтероколите, терапия ХС улучшает цитокиновый профиль кишечника, и дальнейшие эксперименты позволят изучить механистическую роль ХС в изменении иммунных путей при этом заболевании [48].

В исследовании, проведенном S. Qi, было продемонстрировано, что ХС ингибировал остеокластогенез, липогенез костного мозга, уменьшал окислительный стресс, подавлял воспалительные цитокины у крыс с СД1. Уровни других маркеров костного обмена в сыворотке крови, таких как RANKL, CTX-1 и ALP, были выше в группе больных СД1 по сравнению с контролем ($p < 0,01$), которые были значительно снижены в группах ХС, что указывает на то, что ХС может регулировать костный обмен крыс с СД1. После 10 нед. приема ХС трабекулярная структура кости была восстановлена. Данные микрокомпьютерной томографии показали, что объем кортикальной кости, площадь костной поверхности, количество костных трабекул и объем кости в группе больных СД1 были значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). После 10 нед. приема ХС вышеуказанные показатели были скорректированы и различия были значительными по сравнению с группой больных СД. Таким образом, ХС увеличивал минеральную плотность костной ткани крыс с СД, а также облегчал симптомы гипергликемии, полидипсии и полифагии, вызванные диабетом, у крыс с СД. На основании результатов авторы приходят к выводам, что ХС может быть использован для разработки функциональных продуктов питания с антидопинговыми свойствами и диетических вмешательств при диабете [49].

Исследование *in vitro* показало, что ХС может дозозависимым образом ингибировать пролиферацию клеточной линии рака толстой кишки человека НСТ-116, что было связано с остановкой клеточного цикла. Кроме того, ХС также приводил к обширному клеточному апоптозу

в клетках рака толстой кишки НСТ-116. Между тем исследование *in vivo* показало, что лечение ХС значительно ингибировало развитие опухоли ксенотрансплантата НСТ-116 у мышей посредством подавления пролиферации и индукции апоптоза. Кроме того, механистическое исследование продемонстрировало, что индукция апоптоза была в основном обусловлена активацией митохондриального пути, связанного с семейством Bcl-2 [50].

В исследовании, проведенном O. Olaseinde, крысам после перевязки седалищного нерва перорально вводился ХС (600 и 900 мг/кг в течение 21 дня), что приводило к значительному ($p < 0,05$) подавлению аллодинии (холодовой и механической) и тепловой гипералгезии. Перекисное окисление липидов, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), С-реактивный белок (CRP) и окислительный стресс были снижены на фоне терапии. ХС также снижал уровень интерлейкина-6 (IL), оксида азота, общей антиоксидантной способности. Ноцицептивные поведенческие исследования и гистологические данные показали значительное улучшение в группах, получавших ХС. Он также продемонстрировал способность снижать окислительный стресс и увеличивать количество антиоксидантов, которые важны для нейрорегенерации [51].

ДИАЦЕРЕИН

Начиная с 1982 г. в нескольких исследованиях диацереин был апробирован для лечения ОА, а с 1994 г. препарат продается по всему миру [52]. На основании результатов нескольких исследований было высказано предположение, что диацереин является медленно действующим, изменяющим симптомы и, возможно, заболевание/структуру лекарственным средством при ОА.

Основным механизмом действия диацереина является ингибирование системы интерлейкина-1 β (IL-1 β) и связанной с ней последующей передачи сигналов [53]. Было показано, что диацереин влияет на активацию IL-1 β за счет снижения продукции IL-1-превращающего фермента [54], а также на чувствительность к IL-1 за счет снижения уровня рецептора IL-1 на клеточной поверхности хондроцитов и косвенного увеличения продукции антагониста рецептора IL-1 [55]. Также может быть затронута продукция IL-1 β , поскольку было показано, что диацереин ингибирует индуцированную IL-1 β активацию фактора транскрипции NF- κ B, который стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов. Было подтверждено снижение уровня IL-1 в синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава.

Диацереин ингибирует *in vitro* продукцию IL-1 и снижает содержание матриксных металлопротеиназ (ММП) в хряще человека при ОА. Он также стимулирует синтез простагландинов, гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Блокируя синтез и активность IL-1, диацереин действует на премембранном и постмембранном уровнях клетки. На премембранном уровне он уменьшает количество IL-1-рецепторов на поверхности хондроцитов, что приводит к снижению чувствительности клеток к действию цитокина. Внутриклеточно диацереин блокирует

активацию и транслокацию ядерного фактора NF- κ B, угнетая таким образом экспрессию NF- κ B-зависимых генов, ответственных за продукцию цитокинов: IL-1, IL- β , TNF- α , оксида азота и MMP. На моделях ОА у животных диацереин эффективно уменьшал синовиальное воспаление и повреждение хряща.

Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что диацереин действует не только на хрящ, но и на все ткани, участвующие в патогенезе ОА, включая синовиоциты, синовиальную мембрану, субхондральную кость и хондроциты. Помимо своего ингибирующего действия на IL-1, диацереин снижает другие важные медиаторы, такие как металлопротеиназы, оксид азота, ADAMTS-4 (дезинтеграция и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина) и ADAMTS-5 [53].

Помимо своих противовоспалительных свойств, диацереин, как было показано, оказывает антикатаболическое и проаболическое действие на хрящ и синовиальную оболочку, а также защитное действие против ремоделирования субхондральной кости. На основании исследований, продемонстрировавших эффективность диацереина, ESCO приходит к выводу, что баланс пользы и риска диацереина остается положительным при симптоматическом лечении ОА тазобедренного и коленного суставов. Кроме того, как и другие системные препараты, ESCO позиционирует диацереин как фармакологическое фоновое средство для лечения ОА первой линии, особенно для пациентов, которым противопоказаны НПВП или парацетамол [56].

В метаанализ, проведенный F. Zeng, были включены 12 РКИ с участием 1 732 пациентов. Результаты показали, что диацереин обладает сопоставимой эффективностью с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в снижении показателей боли, таких как индекс ОА университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) (SMD = 0,09, 95% ДИ [-0,10, 0,28], $p = 0,34$) и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (SMD = -0,19, 95% ДИ [-0,65, 0,27], $p = 0,42$). Однако диацереин превосходил НПВП с точки зрения глобальной оценки эффективности как пациентами, так и исследователями (пациенты: 1,97, 95% ДИ [1,18, 3,29], $p = 0,01$; исследователи: 2,18, 95% ДИ [0,99, 4,81], $p = 0,05$) в конце лечения и устойчивой эффективности в снижении показателей WOMAC и ВАШ через четыре недели после лечения. Более того, не было выявлено существенной разницы в частоте нежелательных явлений между группами диацереина и НПВП. Авторы приходят к выводу, что результаты этого исследования позволяют предположить, что диацереин потенциально можно рассматривать как фармакологическое средство со значительной эффективностью для лечения пациентов, страдающих ОА, предлагая потенциально альтернативную стратегию лечения для тех пациентов, которым противопоказан прием НПВ [57].

Известно, что диацереин ингибирует синтез и активность провоспалительных цитокинов, уменьшает инфильтрацию макрофагами жировой ткани и, таким образом, повышает чувствительность к инсулину и передачу сигналов. Опираясь на эти данные, J. Jangsiripornrakorn et al. провели исследование, чтобы определить эффективность

низких доз диацереина в улучшении гликемического контроля у пациентов с СД2 с неадекватным гликемическим контролем и выявить метаболические детерминанты такого улучшения при рандомизации 25 пациентов с СД2 с плохим контролем гликемии, несмотря на лечение по крайней мере тремя сахароснижающими препаратами, для приема диацереина по 50 мг один раз в день ($n = 18$) или плацебо ($n = 17$) в течение 12 нед. Изменения гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали на 4-й и 12-й нед. Уровни HbA1c были значительно снижены по сравнению с исходным уровнем в группе диацереина через 12 нед. (-0,6%, $p < 0,05$), тогда как уровни глюкозы в плазме крови натощак достоверно снижены не были (-18,9 мг/дл, $p = 0,06$). Статистический анализ продемонстрировал связь между содержанием треизоцитриновой кислоты (ICA) в сыворотке крови и ответом HbA1c в группе диацереина. После корректировки сывороточный высочувствительный С-реактивный белок по-прежнему был значимо связан с изменением уровня HbA1c [58].

Ряд исследований противовоспалительного средства диацереина, проведенных у пациентов с СД2, показали улучшение метаболического контроля как у пациентов, не получавших медикаментозное лечение [59], так и у пациентов, получавших сахароснижающую терапию. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании на 40 взрослых пациентах с СД2, не принимающих лекарств, оценивался метаболический профиль, включающий IL-1 β , TNF- α , IL-6 и уровни инсулина натощак, до терапии и через 2 мес. после нее. После рандомизации 20 пациентов получали диацереин (50 мг один раз в день) в течение первых 15 дней и дважды в день в течение дополнительных 45 дней. Остальные пациенты получали плацебо. После введения диацереина наблюдалось значительное увеличение первой (102 ± 63 против 130 ± 75 пмоль/л; $p < 0,01$), поздней (219 ± 111 против 280 ± 135 пмоль/л; $p < 0,01$) и общей секреции инсулина (178 ± 91 против 216 ± 99 пмоль/л; $p < 0,01$), секреции без изменения чувствительности к инсулину. После введения диацереина наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы натощак ($7,9 \pm 1,4$ по сравнению с $6,8 \pm 1,0$ ммоль/л; $p < 0,01$) и уровня A1C ($8,3 \pm 1,0$ по сравнению с $7,0 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$). В вышеупомянутых оценках не было выявлено существенных изменений после приема плацебо. Таким образом, секреция инсулина увеличилась, а метаболический контроль улучшился после введения диацереина у не применяющих лекарств пациентов с СД2 [60].

Кроме того, диацереин замедляет ухудшение метаболического контроля у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек. Диацереин предотвращал повышение уровня глюкозы в крови до уровня, наблюдаемого в группе плацебо ($p = 0,04$), улучшая метаболический контроль на 74%, снижая 24-часовое диастолическое АД, ночное систолическое и диастолическое АД по сравнению с группой плацебо. Среди пациентов с СД2 и ХБП диацереин не оказывает влияния на СКФ, но замедляет ухудшение метаболического контроля и связан со снижением ночного систолического и диастолического артериального давления. [61].

В двойное слепое параллельное плацебо-контролируемое исследование включили 72 участника, которым случайным образом назначили диацереин в дозе 50 мг или плацебо на 12 нед. Первичной конечной точкой было межгрупповое различие в изменении уровня HbA1c. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, достигших метаболического контроля [$\text{HbA1c} \leq 7,0\%$ (53 ммоль/моль)] и изменения медиаторов воспаления. У участников группы диацереина наблюдалось большее снижение среднего уровня HbA1c по сравнению с плацебо ($-0,98$; 95% ДИ от $-2,02$ до $0,05$, $p = 0,06$) независимо от сопутствующих факторов. Разница в уровне HbA1c составила $-1,3$ (95% ДИ от $-2,3$ до $-0,4$) в пользу диацереина ($p = 0,007$) у пациентов с длительностью СД < 14 лет по сравнению с $0,05$ (от $-0,7$ до $0,8$; $p = 0,9$) у пациентов с большей продолжительностью. В группе диацереина количество участников с самым низким уровнем TNF- α увеличилось на 50% ($\leq 1,46$ пг/мл). Таким образом, у пациентов с давно установленным СД2, находящихся на длительном лечении сахароснижающими средствами, диацереин улучшает метаболический контроль, измеряемый по уровню HbA1c, и оказывал благоприятное влияние на профиль воспаления [62].

За последнее время были опубликованы исследования, свидетельствующие не только о позитивном влиянии диацереина на углеводный и липидный обмен, о его гепатопротективных и противоопухолевых свойствах, но и о положительном влиянии на функцию щитовидной железы, снижение риска развития язвенного колита, почечной недостаточности, течение язвы желудка, а также о позитивной роли в лечении заболеваний пародонта и буллезного эпидермолиза [63]. В открытом проспективном когортном исследовании, включавшем 47 пациентов в возрасте 44–69 лет с ОА КС I–II стадии, опираясь на предшествующие исследования, продемонстрировавшие способность диацереина уменьшать синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, ФНО- α), и гипотезу об участии воспалительных изменений в патогенезе ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда, было проведено экспериментальное исследование, в котором сделан вывод об улучшении желудочкового ремоделирования при приеме диацереина за счет частичного блокирования пути ядерного фактора транскрипции [64]. Несмотря на то что диацереин позиционируется как противовоспалительный препарат, на протяжении более чем 20 лет применения диацереина не зарегистрировано ни одного сообщения о развитии острого коронарного синдрома или других

острых сосудистых катастроф. Эти данные свидетельствуют об отсутствии сердечно-сосудистых нежелательных реакций у этого препарата и позволяют рекомендовать его пациентам с ОА и сердечно-сосудистой коморбидностью, особенно в случае наличия противопоказаний для назначения НПВП [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является достаточно распространенным заболеванием, и, по данным масштабных когортных и популяционных исследований, его частота прогрессивно растет. Глобальное бремя ОА значительно возросло с 1990 по 2019 г. и, по прогнозам, будет увеличиваться в последующие годы. По данным российских исследователей, самыми частыми коморбидными патологиями среди исследуемых пациентов с ОА являются ожирение, гипертоническая болезнь, хронический гастрит и т. д. Высокая коморбидность ОА затрудняет терапию боли ввиду высоких рисков при назначении НПВП. Терапия ОА регламентирована многочисленными профессиональными сообществами, в большинстве которых в качестве основной терапии рекомендованы препараты из группы SYSADOA (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – симптоматические медленно действующие препараты для лечения ОА). Среди них лидирующую позицию с высоким уровнем достоверности в клинических рекомендациях по лечению ОА различной локализации занимают глюкозамин, ХС и диацереин. За годы их применения накоплен большой объем клинических исследований и системных метаанализов, демонстрирующих эффективность и безопасность их применения при ОА. В последние годы возрос интерес к возможным плейотропным эффектам этих молекул. Учитывая данные исследований, приведенных в статье, можно сделать вывод о важности раннего назначения и регулярного приема препаратов из группы SYSADOA, особенно у пациентов с коморбидными состояниями. Регулярный прием глюкозамина, ХС и диацереина может влиять на коморбидные состояния, улучшая их течение, а также снижать сердечно-сосудистые риски. В данной статье мы привели данные исследований, продемонстрировавших ряд плейотропных эффектов глюкозамина, ХС и диацереина, предполагая, что их количество в ближайшие годы значительно увеличится.



Поступила / Received 25.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024

Принята в печать / Accepted 01.11.2024

Список литературы / References

1. Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem.* 2019;91:123–159. https://doi.org/10.1007/978-981-13-3681-2_6.
2. Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasher A, Englund M, Luyten FP. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):621–632. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00673-4>.
3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, 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 Rheumatol.* 2020;72(2):220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
5. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, Zhang Y et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1172–1183. <https://doi.org/10.1002/art.42089>.
6. Chen X, Tang H, Lin J, Zeng R. Temporal trends in the disease burden of osteoarthritis from 1990 to 2019, and projections until 2030. *PLoS ONE.* 2023;18(7):e0288561. <https://doi.org/10.1002/art.42089>.
7. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res.* 2020;72(7):991–1000. <https://doi.org/10.1002/acr.24008>.
8. Zambon S, Sivilio P, Denkinger M, Limongi F, Victoria Castell M, van der Pas et al.; Eposa Research Group. Role of Osteoarthritis, Comorbidity,

- and Pain in Determining Functional Limitations in Older Populations: European Project on Osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(6):801–810. <https://doi.org/10.1002/acr.22755>.
9. Siviero P, Zambon S, Limongi F, Castell MV, Cooper C, Deeg DJ et al.; EPOSA Research Group. How Hand Osteoarthritis, Comorbidity, and Pain Interact to Determine Functional Limitation in Older People: Observations From the European Project on Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2662–2670. <https://doi.org/10.1002/art.39757>.
 10. Corsi M, Alvarez C, Callahan LF, Cleveland RJ, Golightly YM, Jordan JM et al. Contributions of symptomatic osteoarthritis and physical function to incident cardiovascular disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):393. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2311-4>.
 11. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(4):405–414. <https://doi.org/10.1111/eci.12413>.
 12. Кабалык МА, Невзорова ВА, Дубов ВС, Цыганков МА, Коваленко ТС. Молекулярные и клеточные эффекты внутрисуставного введения бета-метазона при экспериментальном остеоартрите. *Гений ортопедии.* 2020;26(1):65–71. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-1-65-71>.
 13. Kabalyk MA, Nevzorova VA, Dubov VS, Tsygankov MA, Kovalenko S. Molecular and cellular effects of intraarticular injection of betamethasone in experimental osteoarthritis. *Genii Ortopedii.* 2020;26(1):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2020-26-1-65-71>.
 14. Kim HS, Shin JS, Lee J, Lee YJ, Kim MR, Bae YH et al. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0165325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165325>.
 15. Bae YH, Shin JS, Lee J, Kim MR, Park KB, Cho JH et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0138790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138790>.
 16. Zhang YM, Wang J, Liu XG. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine.* 2017;96(32):e7584. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007584>.
 17. Кабалык МА, Невзорова ВА. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):97–104. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2660>.
 18. Кабалык МА, Невзорова ВА. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2660>.
 19. Филимонова ОГ, Леушина ЕА. Частота сопутствующей патологии у больных остеоартрозом. *Евразийское научное объединение.* 2021;8(2):135–137. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ejmxvn>.
 20. Filimonova OG, Leushina EA. Frequency of concomitant pathology in patients with osteoarthritis. *Eurasian Scientific Association.* 2021;8(2):135–137. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ejmxvn>.
 21. Park D, Park YM, Ko SH, Choi YH, Min DU, Ahn JH et al. Association between knee osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease and the synergistic adverse effects of lack of exercise. *Sci Rep.* 2023;13(1):2777. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29581-1>.
 22. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):9–19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.005>.
 23. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000077. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>.
 24. Sibbritt D, Adams J, Lui CW, Broom A, Wardle J. Who uses glucosamine and why? A study of 266,848 Australians aged 45 years and older. *PLoS ONE.* 2012;7:e41540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041540>.
 25. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, Shen DD, White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:593–603. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9714-6>.
 26. Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, Groth M, Priebe S, Mansfeld J et al. D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat Commun.* 2014;5:5563. <https://doi.org/10.1038/ncomms4563>.
 27. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:309–318. <https://doi.org/10.7326/M14-0180>.
 28. Yao D, Xu L, Xu O, Li R, Chen M, Shen H et al. O-Linked β -N-Acetylglucosamine Modification of A20 Enhances the Inhibition of NF- κ B (Nuclear Factor- κ B) Activation and Elicits Vascular Protection After Acute Endoluminal Arterial Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(6):1309–1320. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310468>.
 29. Ma H, Li X, Sun D, Zhou T, Ley SH, Gustaf J et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ.* 2019;365:l1628. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1628>.
 30. Li G, Zhang X, Liu Y, Zhang J, Li L, Huang X et al. Relationship between glucosamine use and the risk of lung cancer: data from a nationwide prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2022;59(3):2101399. <https://doi.org/10.1183/13993003.01399-2021>.
 31. Robinson KA, Sens DA, Buse MG. Pre-exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. Study of mechanisms in muscle and in rat-1 fibroblasts overexpressing the human insulin receptor. *Diabetes.* 1993;42(9):1333–1346. <https://doi.org/10.2337/diab.42.9.1333>.
 32. Patti ME, Virkamäki A, Landaker EJ, Kahn CR, Yki-Järvinen H. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes.* 1999;48(8):1562–1571. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.8.1562>.
 33. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, McPherson T. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(11):2800–2803. <https://doi.org/10.2337/dc07-0545>.
 34. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyère O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001;357(9252):251–256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03610-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03610-2).
 35. Yomogida S, Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine suppresses interleukin-8 production and ICAM-1 expression by TNF- α -stimulated human colonic epithelial HT-29 cells. *Int J Mol Med.* 2008;22(2):205–211. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636175>.
 36. Azuma K, Osaki T, Wakuda T, Tsuka T, Imagawa T, Okamoto Y, Minami S. Suppressive effects of N-acetyl-D-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation.* 2012;35(4):1462–1465. <https://doi.org/10.1007/s10753-012-9459-0>.
 37. Hu FB, Stampfer MJ. Is type 2 diabetes mellitus a vascular condition? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1715–1716. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000094360.38911.71>.
 38. Ma H, Li X, Zhou T, Sun D, Liang Z, Li Y et al. Glucosamine Use, Inflammation, and Genetic Susceptibility, and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study in UK Biobank. *Diabetes Care.* 2020;43(4):719–725. <https://doi.org/10.2337/dc19-1836>.
 39. Liu M, Ye Z, Zhang Y, Yang S, Wu Q, Zhou C et al. Associations of habitual glucosamine supplementation with incident gout: a large population based cohort study. *Biol Sex Differ.* 2022;13(1):52. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00461-z>.
 40. Li ZH, Gao X, Chung VC, Zhong WF, Fu Q, Lv YB et al. Associations of regular glucosamine use with all-cause and cause-specific mortality: a large prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):829–836. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217176>.
 41. Zheng J, Ni C, Zhang Y, Huang J, Hukportie DN, Liang B, Tang S. Association of regular glucosamine use with incident dementia: evidence from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2023;21(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02816-8>.
 42. Osago H, Shibata T, Hara N, Kuwata S, Kono M, Uchio Y, Tsuchiya M. Quantitative analysis of glycosaminoglycans, chondroitin/dermatan sulfate, hyaluronic acid, heparan sulfate, and keratan sulfate by liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *Anal Biochem.* 2014;467:62–74. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.08.005>.
 43. Anower-E-Khuda MF, Kimata K. Human blood glycosaminoglycans: isolation and analysis. *Methods Mol Biol.* 2015;1229:95–103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1714-3_10.
 44. Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, Rosas E, Dreyfuss JL, Montell E et al. Treatment With Chondroitin Sulfate to Modulate Inflammation and Atherogenesis in Obesity. *Atherosclerosis.* 2016;245:82–87. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016>.
 45. Vergés J, Montell E, Herrero M, Perna C, Cuevas J, Dalmay J et al. Clinical and Histopathological Improvement of Psoriasis With Oral Chondroitin Sulfate: A Serendipitous Finding. *Dermatol Online J.* 2005;11(1):31–44. <https://doi.org/10.5070/D32zh8x3vf>.
 46. Hatano S, Watanabe H. Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Specific Adaptive Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:232–232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00232>.
 47. Seol BG, Kim JH, Woo M, Song YO, Choi YH, Noh JS et al. Skate Cartilage Extracts Containing Chondroitin Sulfate Ameliorates Hyperlipidemia-Induced Inflammation and Oxidative Stress in High Cholesterol Diet-Fed LDL Receptor Knockout Mice in Comparison With Shark Chondroitin Sulfate. *Nutr Res Pract.* 2020;14(3):175–187. <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.3.175>.
 48. Pudetko A, Wisowski G, Olczyk K, Koźma EM. The Dual Role of the Glycosaminoglycan Chondroitin-6-Sulfate in the Development, Progression and Metastasis of Cancer. *FEBS J.* 2019;286(10):1815–1837. <https://doi.org/10.1111/febs.14748>.
 49. Knowles TA, Hosfield BD, Pecoraro AR, Li H, Shelley WC, Market TA. It's all in the milk: chondroitin sulfate as potential preventative therapy for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2021;89(6):1373–1379. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01125-7>.
 50. Shmagel A, Demmer R, Knights D, Butler M, Langsetmo L, Lane NE, Ensrud K. The Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients.* 2019;11(2):294. <https://doi.org/10.3390/nu11020294>.
 51. Manohar K, Hosfield BD, Mesfin FM, Colgate C, Shelley WC, Liu J et al. Chondroitin sulfate supplementation improves clinical outcomes in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Physiol Rep.* 2023;11(17):e15819. <https://doi.org/10.14814/phy2.15819>.

49. Qi SS, Shao ML, Sun Z, Chen SM, Hu YJ, Li XS et al. Chondroitin Sulfate Alleviates Diabetic Osteoporosis and Repairs Bone Microstructure via Anti-Oxidation, Anti-Inflammation, and Regulating Bone Metabolism. *Front Endocrinol.* 2021;12:759843. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.759843>.
50. Wu R, Shang N, Gui M, Yin J, Li P. Sturgeon (*Acipenser*)-Derived Chondroitin Sulfate Suppresses Human Colon Cancer HCT-116 Both In Vitro and In Vivo by Inhibiting Proliferation and Inducing Apoptosis. *Nutrients.* 2020;12(4):1130. <https://doi.org/10.3390/nu12041130>.
51. Olaseinde OF, Owoyele BV. Chondroitin sulfate produces antinociception and neuroprotection in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats by increasing anti-inflammatory molecules and reducing oxidative stress. *Int J Health Sci.* 2021;15(5):3–17 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548858>.
52. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1899–1906. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1899>.
53. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(2):95–104. <https://doi.org/10.1177/1759720X09359104>.
54. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicœur FC, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthr Cartil.* 2000;8(3):186–196. <https://doi.org/10.1053/joca.1999.0289>.
55. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthr Cartil.* 1999;7(3):272–280. <https://doi.org/10.1053/joca.1998.0201>.
56. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCO. *Drugs Aging.* 2016;33(2):75–85. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0347-4>.
57. Zeng F, Wang K, Duan H, Xu XT, Kuang GY, Lu M. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):308. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03786-6>.
58. Jangsiripornpakorn J, Sirisuk S, Chailurkit L, Nimitphong H, Saetung S, Ongphiphadhanakul B. The glucose-lowering effect of low-dose diacerein and its responsiveness metabolic markers in uncontrolled diabetes. *BMC Res Notes.* 2022;15(1):91. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-05974-9>.
59. Villar MM, Martínez-Abundis E, Preciado-Márquez RO, González-Ortiz M. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(2):188–192. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000242>.
60. Ramos-Zavala MG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Robles-Cervantes JA, Gonzalez-Lopez R, Santiago-Hernandez NJ. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1591–1594. <https://doi.org/10.2337/dc11-0357>.
61. Piovesan F, Tres GS, Moreira LB, Andrades ME, Lisboa HK, Fuchs SC. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186554>.
62. Tres GS, Fuchs SC, Piovesan F, Koehler-Santos P, Pereira FDS, Camey S et al. Effect of Diacerein on Metabolic Control and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes Using Antidiabetic Agents: A Randomized Controlled Trial. *J Diabetes Res.* 2018;2018:4246521. <https://doi.org/10.1155/2018/4246521>.
63. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, Shamsan E, Gamah M, Al-Shaebi F et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110594>.
64. Torina AG, Reichert K, Lima F, de Souza Vilarinho KA, de Oliveira PP, do Carmo HR et al. Diacerein improves left ventricular remodeling and cardiac function by reducing the inflammatory response after myocardial infarction. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0121842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121842>.
65. Беляева ИБ, Мазуров ВИ. Плейотропные эффекты диацерина у коморбидных пациентов с остеоартритом. *Современная ревматология.* 2022;16(4):98–104. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-98-104>. Belyaeva IB, Mazurov VI. Pleiotropic effects of diacerein in comorbid patients with osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2022;16(4):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-98-104>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева
 Концепция и дизайн исследования – Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева
 Написание текста – Ю.С. Филатова, Е.А. Леонтьева
 Сбор и обработка материала – Ю.С. Филатова, Н.В. Яльцева
 Обзор литературы – Е.А. Леонтьева
 Анализ материала – Ю.С. Филатова
 Редактирование – Ю.С. Филатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.С. Филатова

Contribution of authors:

The concept of the article – Yulia S. Filatova, Natalya V. Yaltseva
 Concept and design of the study – Yulia S. Filatova, Natalya V. Yaltseva
 Text development – Yulia S. Filatova, Elena A. Leontieva
 Collection and processing of the material – Yulia S. Filatova, Natalya V. Yaltseva.
 Literature review – Elena A. Leontieva
 Material analysis – Yulia S. Filatova
 Editing – Yulia S. Filatova
 Approval of the final version of the article – Yulia S. Filatova

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии имени Е.Н.Дормидонтова Института непрерывного последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; y.s.filatova@mail.ru
Яльцева Наталья Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии имени Е.Н.Дормидонтова Института непрерывного последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; yaltsewa@yandex.ru
Леонтьева Елена Андреевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; eleo@ysmu.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy at the Institute of Continuing Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru
Natalya V. Yaltseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy at the Institute of Continuing Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; yaltsewa@yandex.ru
Elena A. Leontieva, Assistant of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; eleo@ysmu.ru