

# Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии

**К.Ю. Белова**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-7856-1567, e-mail: ksbelova@mail.ru

**А.В. Назарова**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3198-5829, e-mail: nazanna@rambler.ru

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

<sup>2</sup> Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева; 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный Сад, д. 11

## Резюме

В связи с увеличением продолжительности жизни растет число людей пожилого и старческого возраста, имеющих различные хронические заболевания. Одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата является остеоартрит. Согласно существующим рекомендациям, среди всех медикаментозных препаратов ведущее место в терапии пациентов с остеоартритом отводится симптоматическим медленнодействующим препаратам (SYSADOA). Данные многочисленных исследований показывают, что нередко у пожилых пациентов наблюдается мультиморбидность, что значительно ограничивает назначение им многих лекарственных препаратов. В таких случаях применение препаратов из группы SYSADOA становится основой терапии благодаря их безопасности. К лекарственным средствам данной группы относятся хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат. Они являются одними из основных структурных компонентов хряща и синовиальной жидкости, используются для синтеза гликозаминогликанов, уменьшают процессы деградации хряща, а также проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие. Кроме того, был показан целый ряд дополнительных плейотропных эффектов этих препаратов, включающих положительное влияние на состояние мышц при саркопении, на снижение риска смертности от некоторых онкологических заболеваний и осложнений сахарного диабета. В последние годы появились также данные о применении препарата натуральной яичной мембраны (NEM), содержащего естественные гликозаминогликаны и белки, необходимые для поддержания состояния хряща и синовиальной оболочки. В исследованиях было показано его противовоспалительное действие, снижение интенсивности боли и улучшение функциональных показателей у пациентов с остеоартритом. Также было отмечено уменьшение продукции провоспалительных цитокинов при остеоартрите для вещества растительного происхождения гарпагофитума, которое имеет терапевтический потенциал в лечении заболеваний, связанных с воспалением и окислительным стрессом.

**Ключевые слова:** остеоартрит, мультиморбидность, SYSADOA, хондроитина сульфат, NEM-комплекс, гарпагофитум

**Для цитирования:** Белова К.Ю., Назарова А.В. Стратегия лечения остеоартрита у мультиморбидных пациентов: баланс эффективности и безопасности при выборе лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2020;(11):164–176. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy

**Kseniia Yu. Belova**<sup>1,2✉</sup>, ORCID: 0000-0002-7856-1567, e-mail: ksbelova@mail.ru

**Anna V. Nazarova**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-3198-5829, e-mail: nazanna@rambler.ru

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150003, Russia

<sup>2</sup> Yaroslavl Regional Clinical emergency hospital named after N.V. Solovyov; 11, Zagorodny Sad St., Yaroslavl, 150000, Russia

## Abstract

Due to the increase in life expectancy, the number of elderly and senile people with various chronic diseases is growing. One of the most common diseases of the musculoskeletal system is osteoarthritis. According to existing recommendations among all medications the leading place in the treatment of patients with osteoarthritis is given to symptomatic slow-acting drugs (SYSADOA). Data from numerous studies show that these patients are often multimorbid, and this fact significantly restricts the appointment of many medications. In such cases, the use of drugs from the SYSADOA group becomes the basis of therapy due to their safety. Medications of this group include chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. They are the main structural components of cartilage and synovial fluid and they are used for the synthesis of glycosaminoglycans, they reduce the degradation of cartilage, and also exhibit analgesic and anti-inflammatory effects. In addition, a number of other pleiotropic effects of these drugs have been shown, including a positive effect on muscles in sarcopenia, on reducing the risk of death from several cancers and complications of diabetes mellitus. In recent years, there has also been evidence of the use of the natural egg membrane preparation (NEM), which contains natural glycosamino-

glycans and proteins necessary for maintaining the condition of the cartilage and synovial membrane. Studies have shown its anti-inflammatory effect, reducing the intensity of pain and improving functional indicators in patients with osteoarthritis. There was also a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines in osteoarthritis for the plant-derived substance harpagophytum, which has therapeutic potential in the treatment of diseases associated with inflammation and oxidative stress.

**Keywords:** osteoarthritis, multimorbidity, SYSADOA, chondroitin sulfate, NEM-complex, harpagophytum

**For citation:** Belova K.Yu., Nazarova A.V. Strategy for the management of osteoarthritis in multimorbid patients: the balance of effectiveness and safety while choosing drug therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(11):164–176. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-164-176.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире отмечается существенное увеличение продолжительности жизни. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, опубликованным во Всемирном докладе о старении и здоровье, на сегодняшний день впервые в истории большинство людей могут ожидать, что они доживут до своих 60 лет. В связи с этим закономерно и остро встает проблема мультиморбидности, так как к 70–85 годам почти четверть людей имеют одновременно пять и более заболеваний<sup>1</sup>.

Среди них существенную долю составляют заболевания опорно-двигательного аппарата, занимая второе место среди причин инвалидизации людей во всем мире [1]. Наиболее распространенные из них – остеоартрит (ОА), остеопороз и саркопения – входят в так называемую аге-триаду.

Распространенность ОА в Европе у населения в возрасте 60–70 лет достигает 40%, а 80–85 лет – 60% [2]. По данным отечественных гериатров, в амбулаторной практике частота болевого синдрома в суставах и позвоночнике составляет 84%, а рентгенологические симптомы ОА коленных и/или тазобедренных суставов выявляются у 59,2% больных [3, 4]. При этом болевой синдром при ОА у лиц старше 60 лет характеризуется большей интенсивностью и продолжительностью, а также достоверно более значимым снижением физической активности, чем в группе лиц более молодого возраста [5].

Кроме того, пациенты, страдающие ОА, имеют большее число других хронических заболеваний. Так, по данным когортных исследований, лица с симптоматическим ОА коленного или тазобедренного суставов имеют на 8–61% выше риск развития депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, болей в спине и остеопороза, а при ОА коленного сустава также повышен риск сахарного диабета и перелома дистального отдела предплечья [6]. В другом систематическом обзоре 2019 г., включившем 42 исследования из 16 стран, у 67% (95% ДИ 57–74) больных с ОА отмечены другие сопутствующие заболевания, и наиболее часто среди них встречались инсульт (PR 2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка (PR 2,36; 95% ДИ 1,71–3,27) и метаболический синдром (PR 1,94; 95% ДИ 1,21–3,12) [7].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОА И ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ

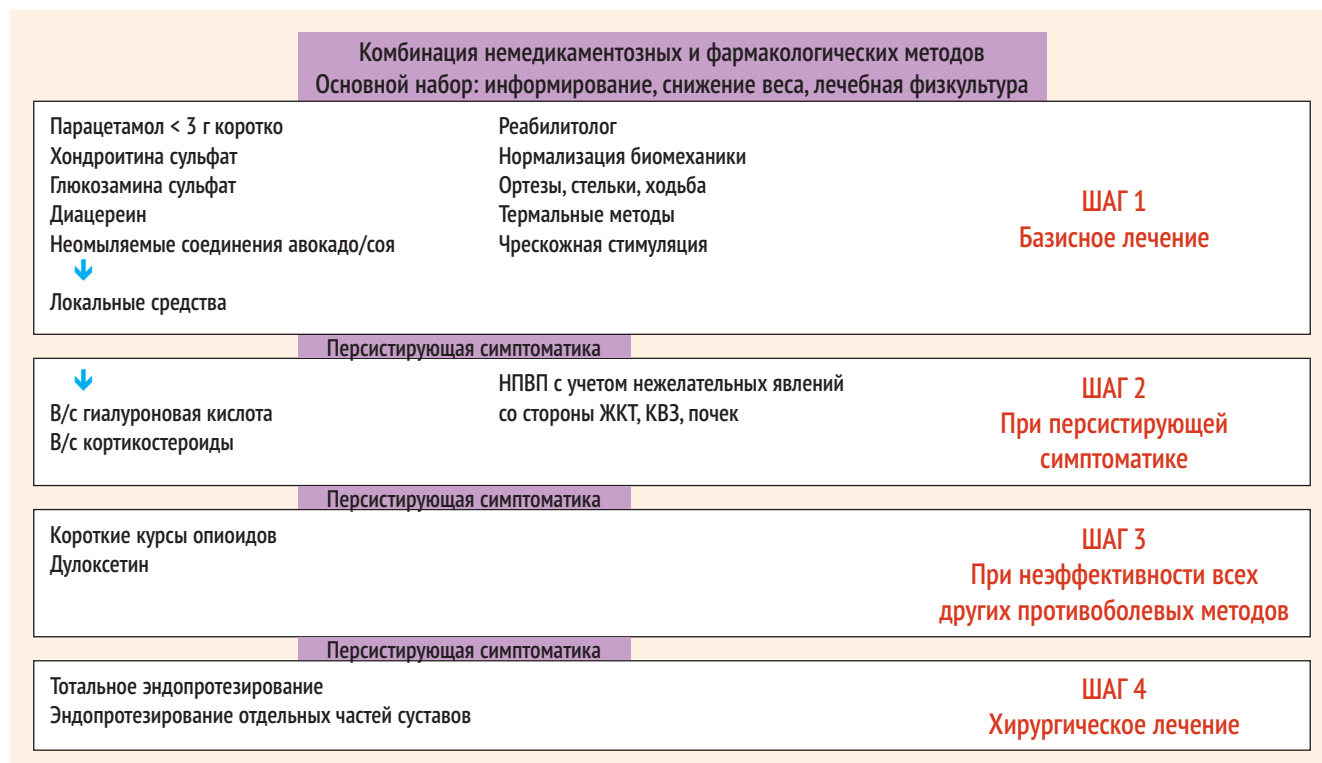
На сегодняшний день в мире разработан целый ряд рекомендаций, определяющих подходы к ведению пациентов с ОА [8–11]. Помимо этого, экспертным советом ревматологов России были отдельно определены алгоритмы и подходы к ведению больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике, что еще раз подчеркивает актуальность этого вопроса для практического здравоохранения [12].

Не вызывает разногласий тот факт, что лечение больных ОА должно проводиться с использованием комбинации нефармакологических и фармакологических методов. Согласно обновленным в 2019 г. рекомендациям Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) [9], ведение пациента представляется в виде последовательных шагов (рис. 1). К основным немедикаментозным мероприятиям с доказанной эффективностью на любом шаге лечения относятся информирование пациента, снижение веса и лечебная физкультура. Помимо этого, первый шаг в качестве базисных средств включает использование парацетамола и лекарственных препаратов из группы симптоматических медленнодействующих препаратов (SYSADOA), а также локальной терапии. При персистировании симптоматики переходят ко второму шагу, где терапия дополняется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и внутрисуставной терапией с применением глюкокортикостероидных гормонов и препаратов гиалуроновой кислоты. При неэффективности этих методов третьим шагом будет назначение короткого курса опиоидов или дулоксетина. Если данные противоболевые методы не справляются со своей задачей, то речь будет уже идти о хирургических методах лечения в виде эндопротезирования суставов.

Однако при наличии мультиморбидности у пациентов старших возрастных групп применение целого ряда из предлагаемых препаратов на практике представляет собой большую проблему. Например, относительно использования парацетамола в исследованиях приводятся данные о повышении риска развития почечной недостаточности, связанной с неумышленным превышением доз препарата, нарушением функции печени, развитием сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных явлений [13–15], а также в целом об увеличении риска летальности

<sup>1</sup> Всемирный доклад о старении и здоровье. Режим доступа: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049\\_rus.pdf?sequence=10](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10).

- **Рисунок.** Алгоритм рекомендаций ESCEO для лечения ОА
- **Figure.** Algorithm recommendation for the management of osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)



(RR 1,28; 95% ДИ 1,26–1,30) [15]. Одновременно с этим кокрейновский систематический обзор, включивший 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ), показал, что прием одного парацетамола без других немедикаментозных методов лечения не дает клинически значимого эффекта при ОА коленного и тазобедренного суставов [16]. Поэтому, принимая во внимание небольшой анальгетический эффект и высокую частоту развития нежелательных явлений, использование рекомендованного в качестве первой линии терапии парацетамола следует ограничивать коротким курсом и небольшой суточной дозой (менее 3 г).

Известно, что назначение НПВП у ряда пациентов зачастую также может быть ограничено или невозможно в связи наличием у них класс-специфических побочных эффектов. По данным систематического обзора С. Соопер et al. [17], прием любых НПВП (как селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), так и неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы) связан с одинаковой частотой нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, с повышенным риском острого почечного повреждения, острого инфаркта миокарда, а также сердечной недостаточности вследствие ингибирования синтеза простагландинов и задержки жидкости. С приемом высокоселективных ЦОГ-2 ингибиторов, диклофенака и мелоксикама связан повышенный риск геморрагического инсульта. В связи с этим, по мнению исследователей [17], избыточная смертность, наблюдаемая при ОА, может быть частично объяснена приемом препара-

тов из группы НПВП, в том числе, возможно, и ингибиторов ЦОГ-2, а также использованием парацетамола.

По данным канадского когортного исследования, включившего 112 650 пациентов с ОА, прием трамадола по сравнению с применением диклофенака и ингибиторов ЦОГ-2 в течение одного года показал увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и венозных тромбозов, а также больший риск возникновения перелома проксимального отдела бедренной кости и летального исхода [18].

Последние годы большое внимание в терапии хронических заболеваний уделяется использованию принципов персонализированного подхода. Именно исходя из этого, а также с учетом приведенных данных о безопасности применения различных препаратов на первый план у пациентов пожилого и старческого возраста с полиморбидностью выходит назначение симптоматических медленнодействующих средств. При этом следует учитывать необходимость выбора фармацевтически качественных препаратов [19, 20]. К этой группе препаратов относятся хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диациреин, неомыляемые соединения авокадо/сои [9, 19].

Что касается последних двух препаратов, данные систематического обзора и метаанализа РКИ по изучению эффективности и безопасности неомыляемых соединений авокадо и соевых бобов у пациентов с ОА свидетельствуют о положительном эффекте при симптоматическом ОА коленного сустава, но не при ОА тазобедренного сустава, при этом данные по побочным эффектам у этого препарата были сходны с таковыми в группе плацебо [21].

Эффективность диацереина по уменьшению боли и улучшению функции суставов сравнима со стандартным лечением (в том числе с применением НПВП). Эффект последнего при прекращении приема этого препарата также подтвержден в систематических обзорах и метаанализах [22]. Помимо этого, дополнительным положительным свойством диацереина является доказанное улучшение контроля гликемии, снижение веса и уровня С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [23], а также снижение уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ ) [24]. В то же время применение диацереина ассоциируется с увеличением общего риска нежелательных явлений (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,58–3,13;  $I_2 = 52,8\%$ ), в первую очередь желудочно-кишечных расстройств в виде диареи (ОШ 2,85; 95% ДИ 2,02–4,04;  $I_2 = 62,8\%$ ) и изменений в анализах мочи (ОШ 3,42; 95% ДИ 2,36–4,96;  $I_2 = 17,0\%$ ) [25]. В связи с этим назначение данного препарата у пациента должно оценивать подходящую дозу и особенности самого больного [19, 26].

### ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ И ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Наиболее изученными из группы симптоматических медленнодействующих препаратов являются ХС и ГС, которые вырабатываются хондроцитами и являются одними из основных структурных компонентов хряща и синовиальной жидкости. Клиническая эффективность их обусловлена тем, что эти соединения не только являются «строительным материалом» для синтеза гликозаминогликанов хряща, но и уменьшают процессы дегенерации этой вновь образованной ткани. Кроме того, они проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие [27]. Основное отличие между их фармакологическими эффектами заключается в том, что ХС осуществляет медленное, пролонгированное действие, а применение ГС позволяет достигать быстрого эффекта, прежде всего относительно снятия воспаления и боли [28, 29].

Что касается ХС, есть данные, что он обладает противовоспалительной активностью, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в суставе, ингибирует катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, обеспечивающего плотность и упругость хрящевого матрикса [30, 31], а также обеспечивает сопротивление его сжатию, поддерживая структурную целостность, гомеостаз, замедляя разрушение [32]. Было показано, что ХС улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани, стимулирует синтез гликозаминогликанов, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых

поверхностей и суставной сумки и уменьшает боль в мышцах [33].

Молекула ХС представляет собой сульфатированный гликозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Подобное строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща [34]. Одна полисахаридная цепь ХС содержит около 40 повторяющихся дисахаридных единиц и имеет молекулярную массу 104–106 Да [35].

Потенциал и роль ХС в других биохимических процессах в организме человека продолжает активно изучаться, только за последний год в системе Pubmed опубликован один метаанализ и 48 обзорных статей, касающихся этой темы, причем объектом интереса ученых являются не только его хондропротективные свойства, но и влияние на ангиогенез [36] и даже использование в качестве наноносителя для доставки лекарств при комбинированной терапии онкологических заболеваний [37]. Раскрыта регулирующая роль ХС в антиген-презентировании и взаимодействии с различными физиологически активными молекулами, включая цитокины, хемокины и факторы роста, которые контролируют поведение клеток во время развития и прогрессирования различных заболеваний, таких как рак, инфекции и воспаление [38]. ХС является одним из важнейших веществ в регуляции клеточного развития, клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки, а также есть данные о его роли (в комбинации с другими биополимерами) как материала для конструирования биологических тканей при создании каркасов, которые являются основой и ускоряют регенерацию поврежденных структур [32].

Недавно опубликованное клиническое исследование по применению ХС при ОА показало эффективность его в уменьшении структурных изменений в суставах с параллельным симптоматическим клинически значимым действием [19, 39]. Размер анальгетического эффекта ХС, по некоторым данным, составляет 0,75 [19, 40]. О каких-либо значительных побочных эффектах или передозировках ХС в клинических испытаниях не сообщалось, что говорит о его долгосрочной безопасности [32].

Глюкозамин – моносахарид, необходимый для синтеза ХС. Недостаток глюкозамина в синовиальной жидкости ухудшает ее качество и может вызвать такое клиническое проявление, как «хруст» в суставах. Глюкозамина сульфат (ГС) – важный нутриент, его рекомендуемая норма ежедневного потребления для взрослых в Российской Федерации составляет не менее 700 мг. С фармакологической точки зрения ГС является корректором метаболизма костной и хрящевой ткани и относится к группе «Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства» (MO1AX по АТХ) [41].

ГС оказывает синергический эффект с молекулами ХС. По результатам биоинформационного анализа протеома был определен основной молекулярный меха-

низ противовоспалительного действия ГС, который заключается в ингибировании транслокации внутрь клеточного ядра ядерного фактора каппа-В (NF-κB), который является универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, и он же работает как один из центральных медиаторов воспаления во всех типах клеток. Подобно ХС, ГС ингибирует эффекты провоспалительного белка NF-κB посредством связывания с центральным таргетным белком – рецептором CD44. При этом, в отличие от ХС, молекула ГС является уже готовым моносахаридом и не нуждается в переработке на более мелкие субъединицы. Поэтому она быстро «просачивается» в синовиальную жидкость и соединительнотканную структуру хряща и повсеместно активирует рецепторы CD44. Исходно малым размером молекулы и объясняется быстрое действие субстанции ГС на воспаление и снятие боли. ГС препятствует осуществлению эффектов провоспалительных цитокинов, и прежде всего фактора некроза опухоли-α, а также снижает избыточную активность матриксных металлопротеиназ (ММП) [42]. Кроме того, по результатам постгеномного анализа установлено, что ГС воздействует на цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA, регулирует миграцию лейкоцитов и активность интерферона.

В последние годы накоплены значительные данные исследований, позволяющих говорить об эффективности применения ХС и ГС при хронической боли в суставах и спине [43–49]. Так, обезболивающее действие ГС сравнимо с применением коротких курсов НПВП [40]. В 2015 г. в проведенном систематическом кокрейновском обзоре [45] было показано, что пероральные формы ХС в виде монотерапии и в комбинации с ГС по анальгетическому действию достоверно превосходили плацебо у пациентов с ОА.

В недавнем двойном слепом многоцентровом исследовании MOVES, проведенном в четырех странах Европы у 606 пациентов с ОА коленного сустава 2–3 стадии (по Келлгрэну – Лоуренсу) и болевым синдромом от умеренного до сильного (индекс WOMAC ≥ 301 по шкале 0–500), оценивалась клиническая эффективность комбинации ХС в суточной дозе 1200 мг и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) 1500 мг по сравнению с целекоксибом 200 мг/сут. Авторы исследования сделали вывод, что при 6-месячном применении комбинация ХС + ГГ обладала сравнимой с целекоксибом эффективностью в уменьшении боли, скованности, функционального ограничения и выпота в суставах при хорошей переносимости [46].

Что касается безопасности указанных препаратов, по данным последних метаанализов не выявлено статистически значимого увеличения серьезных побочных эффектов со стороны различных систем и органов, включая желудочно-кишечную, сердечно-сосудистую, нервную, почечную и мочевыводящую системы, а также со стороны кожи, подкожной клетчатки, соединительной ткани, костно-мышечной системы при приеме ХС (ОШ 0,70; 95% ДИ

0,51–0,98) [20, 50], ГС (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,79–1,23) и их комбинации (ОШ 2,79; 95% ДИ 0,30–26,0) [51] по сравнению с плацебо.

Таким образом, имея доказательства эффективности по противовоспалительному и обезболивающему действию при длительном применении и преимуществу их в аспекте безопасности, особенно у пожилых и коморбидных пациентов, можно рассматривать ХС и ГС как основу для лечения ОА.

В последние годы увеличивается количество исследований, подтверждающих разнообразные плеiotропные эффекты ХС и ГС. Так, были получены данные о влиянии этой комбинации на состояние мышц при саркопении. Было показано, что их применение способствует повышению экспрессии фермента гиалуроназы HIAL1 и увеличивает активность рецептора CD44, что, в свою очередь, вызывают деградацию гиалуронана и аномально фосфорилированного и сульфатированного ХС, благодаря чему уменьшаются дистрофические изменения в мышцах, усиливается миогенез и тем самым замедляется прогрессирование саркопении [28].

В проспективном когортном исследовании VITAL, включавшем 77 510 участников в возрасте 50–76 лет, был подробно изучен риск смертности от различных причин у лиц, применявших глюкозамин. Было обнаружено снижение риска смерти от онкологических заболеваний (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,76–0,98), в основном это касалось рака легких и гематопоэтического рака, а также снижение летальности от болезней дыхательных путей (ОР 0,59; 95% ДИ 0,41–0,83) [52].

Взаимодействие ХС и ГС с рецептором CD44 способствует снижению хронического воспаления, что приводит к торможению пролиферации и стимуляции апоптоза опухолевых клеток. Кроме того, ГС ингибирует в них метаболизм тимидина, модулирует процессы гликозилирования белков, тормозит цикл клеточного деления, ингибирует протеасомы и в конечном итоге вызывает аутофагическую гибель посредством стимуляции стресса в эндоплазматическом ретикулуме. Что касается ХС, он стимулирует апоптоз раковых клеток, подавляет экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и активность ММП, ингибирует активность каскада Wnt/бета-катенин, способствуя инкапсуляции опухолевых образований, и тормозит процесс метастазирования [53]. Поэтому есть данные, что применение комбинации ХС и ГС является перспективным направлением в долговременной профилактике опухолевых заболеваний. Сегодня уже имеются данные крупномасштабных клинических исследований, показывающих, что регулярный прием ГС снижает риск развития колоректального рака [54].

Полученные данные РКИ показали, что ни ХС, ни ГС не оказывают отрицательного влияния на инсулинорезистентность и метаболизм глюкозы у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование процессов О-ацетилглюкозаминирования способствуют профилактике осложнений данного заболевания [55, 56].

## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МУКОСАТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОА, ПРИМЕНЕНИЕ ЕГО РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Первый отечественный лекарственный препарат фармацевтической субстанции ХС в форме раствора для инъекций был синтезирован и апробирован в 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКП). Было проведено экспериментальное изучение специфического фармакологического действия препарата ХС, условно названного Артрон, в дальнейшем получившего название Мукосат, в форме раствора для инъекций [57].

Переносимость и безопасность препарата изучалась в 1988 г. в ММА им. И.М. Сеченова (Москва)<sup>2</sup> и в 1990 г. в ЛенГИДУВ им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)<sup>3</sup>. По неопубликованным данным, в первом исследовании лечение препаратом проведено 19 больным ОА коленных и/или тазобедренных суставов I–II рентгенологических стадий в период обострения. Пациентам проводили 5–8 внутримышечных инъекций, при хорошей переносимости лечение продолжалось до 25 введений. По результатам исследования у трех больных развились незначительные побочные реакции в виде крапивницы, мышечной скованности и судорог мышц ног, которые стали причиной отмены у них ХС. У двоих больных была отмечена тенденция к повышению аминотрансфераз. Все другие показатели оставались без существенной динамики. Таким образом, в исследовании не было выявлено тяжелых побочных реакций или лабораторных неблагоприятных проявлений<sup>4</sup>.

Другое неопубликованное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Мукосат<sup>5</sup> включило 21 пациента 29–74 лет с ОА коленных, тазобедренных, плечевых суставов I–II стадии. Исследуемый препарат вводили по 1,0 мл внутримышечно через день № 2–3, затем по 2,0 мл до 25–30 инъекций. В период лечения исключались внутрисуставные введения препаратов, физиотерапевтическое лечение, не использовались НПВП, если они не были назначены ранее. После первого курса лечения отмечено статистически достоверное уменьшение счета боли, суставного индекса, суставного счета, числа пораженных суставов, функционального индекса Ли. Эффект сохранялся в течение 2–4 мес. Через 3–4 мес. после окончания первого курса десяти пациентам был проведен повторный курс. Уменьшение суставного синдрома у них отмечено со 2-й нед. лечения и было максимальным к концу терапии. Препарат хорошо переносился,

аллергических реакций не было. Отмечалось снижение СОЭ, транзиторная эозинофилия с последующей нормализацией. Лишь у одного пациента было отмечено незначительное повышение уровня билирубина до начала лечения и на фоне терапии при нормальном уровне других биохимических показателей. У двух больных появились следы белка в моче через 7 дней от начала лечения, в дальнейшем анализы мочи нормализовались. У одной больной после 8-й инъекции появился белок в моче (0,02%), препарат был временно отменен, однако от дальнейшего лечения она отказалась<sup>6</sup>. К концу 1-го курса из-за значительного уменьшения болевого синдрома четверо больных смогли обходиться без НПВП, шестеро пациентов уменьшили дозировку препарата или принимали его эпизодически. Из девяти больных, получавших НПВП к началу проведения 2-го курса, к концу его пятеро уменьшили дозировку, а четверо смогли их полностью отменить. Таким образом, был сделан вывод о том, что Мукосат обладает высокой анальгетической активностью и хорошо переносится пациентами с ОА I–II стадий [58].

С 1994 г. оригинальный ХС – лекарственный препарат Мукосат® – прошел все фазы регистрационных исследований и используется у взрослых для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний в качестве лекарственного средства с доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами [57]. В отличие от биоактивных концентратов, Мукосат® имеет изученную фармакокинетику: уже через 15 мин после внутримышечного введения ХС обнаруживается в синовиальной жидкости, а в суставном хряще его содержание достигает максимума через 48 ч<sup>7</sup> [59]. Следует отметить, что положительный эффект от лечения наблюдается уже через 2–3 нед. после начала введения препарата, а терапевтический результат сохраняется длительное время (3–6 мес) после окончания курса лечения<sup>8</sup>.

Согласно предоставленному Росздравнадзором Периодическому отчету по безопасности применения лекарственного препарата Мукосат, за период с 27 июля 2015 г. по 30 мая 2017 г.<sup>9</sup> зарегистрирована только одна нежелательная реакция, что позволяет сделать вывод о стабильно положительном соотношении «польза – риск» при пострегистрационном опыте применения данного лекарственного препарата [58].

Позднее в нескольких отечественных исследованиях была проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата Мукосат в терапии хронической боли в нижней части спины. Так, в работе Е.В. Истоминой и Р.К. Шихкеримова показано, что у 46 пациентов с хронической неспецифической болью в пояснично-крестцовом отделе позвоночника его использование привело к умень-

<sup>2</sup> Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата Новые лекарственные средства и подходы к лечению (Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

<sup>3</sup> Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

<sup>4</sup> Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата Новые лекарственные средства и подходы к лечению (Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

<sup>5</sup> Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

<sup>6</sup> Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

<sup>7</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат. Р №000570/01 от 28.03.2016.

<sup>8</sup> Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата Новые лекарственные средства и подходы к лечению (Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

<sup>9</sup> Данные ПОБЛ препарата Мукосат® за отчетный период с 27 июля 2015 по 30 мая 2017 г. Отчет предоставлен компанией ДИАМЕДфарма (из архива компании).

шению болевого синдрома уже на 10-й день терапии. К окончанию 25-дневного курса были получены статистически значимые различия в выраженности спонтанной боли по ВАШ (уровень ее в покое составлял  $4,22 \pm 1,28$  балла до начала терапии, после проведенного курса показатели достигли  $2,13 \pm 0,24$ ,  $p < 0,001$ ; показатели болевого синдрома при движении составили соответственно  $5,78 \pm 1,15$  и  $4,56 \pm 0,47$  балла,  $p < 0,001$ ). Через 3 мес. не было отмечено нарастания болевого синдрома. Также статистически значимо снизилась потребность в применении НПВС: до лечения их постоянно использовали 36 (78,26%) пациентов, к концу курса сократил прием до двух раз в неделю 21 (58,33%) пациент, отменили 10 (27,77%) человек. Наряду с этим было зафиксировано улучшение подвижности в поясничном отделе позвоночника. Среди нежелательных эффектов у трех (6,5%) пациентов отмечалась диспепсия, которая купировалась самостоятельно [60].

В другом исследовании изучалась эффективность локального применения инъекционной формы Мукосата в составе комплексной терапии хронической боли в спине. В открытое сравнительное проспективное исследование были включены 45 пациентов, которые получали антидепрессанты, антиконвульсанты, физиотерапию, блокады с 1%-м лидокаином. В основной группе дополнительно вводился Мукосат по 2 мл внутримышечно паравerteбрально и периартикулярно в область фасеточных суставов с последующим внутримышечным введением № 10. На 12-й день в основной группе отмечалось уменьшение болевого синдрома на 3,2 балла, в группе сравнения – на 1,5 балла ( $p = 0,02$ ). На 30-й день уменьшение боли более чем на 50% отметили 18 (60,0%) пациентов основной группы и четверо (26,7%) больных в группе сравнения,  $p = 0,03$  [61].

Применение препарата Мукосат у больных с ОА и различными сопутствующими заболеваниями (онкологические, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение) было проведено Г.И. Гуляевой и др. [62]. В исследование вошли 49 женщин (средний возраст  $52,4 \pm 7,9$  лет), интенсивность боли по ВАШ составила  $60,2 \pm 10,1$  мм (шкала 0–100 мм), индексы WOMAC-боль  $220,7 \pm 84,5$  мм, WOMAC-скованность  $89,3 \pm 39,5$  мм, WOMAC-функция  $726 \pm 229,9$  мм, WOMAC общий  $1036,4 \pm 353,9$  мм. В контрольную группу вошли 15 пациенток с ОА, не получавших никакие SYSADOA в течение 6 мес до начала лечения, «по требованию» или постоянно принимающих НПВП. По результатам исследования динамика боли по ВАШ и индексу WOMAC была статистически достоверна через 3, 8 и 12 нед.; 18% пациенток основной группы прекратили прием НПВП уже на 3-й нед., 54% принимали НПВП «по требованию» до 8-й нед. Отличный эффект отметили 42%, хороший – 22%, низкий – 8% больных. Нежелательных реакций и побочных эффектов не выявлено [62].

Таким образом, по результатам целого ряда исследований было показано, что инъекционная форма препарата Мукосат является эффективным и безопасным лекарственным средством как в лечении хронической боли в нижней части спины, так и болевого синдрома при ОА.

Принимая во внимание программу импортозамещения, стартовавшую с 2015 г. в Российской Федерации, использование оригинального российского препарат Мукосат представляется чрезвычайно актуальным для практического здравоохранения. В настоящий момент препарат заслуженно переживает свое второе рождение [63]. По мнению авторитетных ревматологов, отечественный внутримышечный ХС Мукосат имеет в своей научной базе все необходимые фундаментальные доклинические и клинические исследования, доказал свою эффективность, а главное – обладает благоприятным профилем безопасности, позволяющим применять его коморбидным пациентам в течение длительного времени. Следует помнить, что побочные эффекты при продолжительном приеме других препаратов гораздо более часты, а также отметить, что при длительном использовании ХС возрастают его противовоспалительный и обезболивающий эффекты [58].

Еще одной формой лекарственного препарата Мукосат® являются капсулы, в уникальный состав которых входят ГС и ХС, а также NEM-комплекс и сухой экстракт корней гарпагофитума. Состав и клиническая эффективность пероральной формы Мукосата подробно исследованы. Данный препарат показал эффективность в ряде клинических исследований при ОА [64, 65].

Натуральная яичная мембрана (NEM) – новый оригинальный нутриент, содержащий естественные гликозаминогликаны и белки, необходимые для поддержания состояния хряща и синовиальной оболочки. Методика эффективного и рационального отделения мембраны от яичной скорлупы для производства в промышленном масштабе была разработана компанией ESM Technologies, LLC (г. Картаге, штат Миссури, США). Яичная мембрана выделяется, частично гидролизуеться по оригинальному методу, высушивается и тщательно перемешивается, и таким образом получается запатентованный препарат мембраны яичной скорлупы NEM®. Композиционный анализ NEM®, проведенный компанией ESM, выявил высокое содержание белков и умеренное содержание глюкозамина (до 1% в сухом веществе), ХС (до 1%), гиалуроновой кислоты (до 2%) и коллагена I типа (до 5%).

В экспериментах было доказано, что NEM® может оказывать влияние на провоспалительные цитокины как ранней фазы воспаления (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), так и поздней фазы (MCP-1, MIP-1 $\alpha$  и  $\beta$ , RANTES и ФРЭС), с чем и связывают механизм ее противовоспалительного действия, предотвращающего трансформацию и деграцию хрящевой ткани [66]. Влияние NEM® на продукцию 4-дневными культурами моноцитов периферической крови ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, а также ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  доказано и для серийных разведений водного раствора экстракта NEM (NEM-AQ), и для продукта NEM, прошедшего через процесс пищеварения в условиях *in vitro* (NEM-IVD). NEM-AQ приводил к снижению пролиферации моноцитов и статистически значимым изменениям продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ . Под действием специфического митогена Т-клеток фитогемагглютинаина NEM-IVD снижал выработку ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в культурах клеток. В культурах, содержащих митоген Т-клеток фитолак-

ки, NEM снижал продукцию ИЛ-10, а максимальная тестовая доза повышала уровень ИЛ-6 и снижала уровень ФНО- $\alpha$ . NEM-AQ в двух наименьших концентрациях значительно снижал выработку ФНО- $\alpha$  культурами моноцитов периферической крови в присутствии митогена фитолакки по сравнению с контрольным продуктом процесса пищеварения в условиях *in vitro* и нативного продукта NEM. Полученные результаты в совокупности говорят о том, что NEM может оказывать влияние на межклеточные связи в результате воздействия как специфического митогена Т-клеток фитогемагглютинина, так и митогена фитолакки, и это влияние может быть частично опосредовано через снижение уровня провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Подавление выработки ФНО- $\alpha$  в присутствии NEM создает предпосылки для использования натуральной яичной мембраны NEM в качестве противовоспалительного средства. Эти исследования дают информацию о возможном механизме действия NEM® в условиях *in vivo*.

Было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование OPTION для оценки эффективности и безопасности NEM в лечении боли и нарушений функций у пациентов с ОА коленных суставов [67]. В исследовании было включено 67 пациентов, больные основной группы получали 500 мг NEM ( $n = 34$ ), остальные – плацебо ( $n = 33$ ) ежедневно на протяжении 8 нед. Было получено статистически значимое влияние на показатели боли и скованности на всех сроках наблюдения уже начиная с 10 дней от начала лечения (до 26,6%), но не на функциональные показатели и динамику общих индексов WOMAC, хотя была отмечена тенденция к их улучшению. Не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов.

Результаты двух открытых клинических исследований [68] продемонстрировали эффективность NEM на протяжении 4 недель у 11 пациентов (исследование без контрольной группы) и 28 пациентов (исследование с контрольной группой). Больные получали NEM в таблетках по 500 мг. Оба исследования оценивали изменение интенсивности болевого синдрома на фоне лечения, в первом исследовании также оценивали объем движений в суставах и связанную с ним интенсивность боли. Оценка проводилась на 7-й и 30-й день. В первом исследовании уже через 7 дней был получен значимый эффект по увеличению объема движений (на 27,8%,  $p = 0,038$ ), а через 30 дней – по снижению интенсивности боли (на 72,5%;  $p = 0,007$ ), увеличению объема движений в суставах (на 43,7%;  $p = 0,006$ ) и связанной с движением интенсивности боли (снижение показателя на 75,9%;  $p = 0,021$ ). Во втором исследовании достоверные данные были получены в группе, получавшей NEM, через 7 дней в виде снижения интенсивности боли на 31,3% ( $p = 0,014$ ), в контрольной группе она снизилась на 18,4% ( $p = 0,021$ ). Через 30 дней эффект сохранялся (снижение интенсивности боли на 30,2%;  $p = 0,0001$ ). В обоих исследованиях переносимость терапии расценена как хорошая, нежелательных явлений не было [4].

Противовоспалительный и хондропротективный эффект NEM подтвержден в недавнем исследовании у 60 здоровых женщин в постменопаузе, которые были рандомизированы в две группы, получавшие перорально NEM 500 мг ( $n = 30$ ) или плацебо ( $n = 30$ ) в течение двух недель, с выполнением режима упражнений (50–100 шагов степ-аэробики через день) с оценкой через 1 и 2 нед. В качестве первичной конечной точки было принято снижение уровня маркера деградации хрящевой ткани С-терминального телопептида коллагена II типа (СТХ-II), вызванного физической нагрузкой. В результате при использовании NEM был получен значительный абсолютный эффект лечения (TEabs) по сравнению с плацебо в виде достоверного снижения уровня СТХ-II через 1 нед. (TEab – 17,2%,  $p = 0,002$ ) и 2 нед. (TEab – 9,9%,  $p = 0,042$ ). Не было выявлено существенных различий в интенсивности болей при физической нагрузке, но отмечено более быстрое уменьшение боли в суставах, вызванной ходьбой (день 8), скованности (день 4), а также снижение дискомфорта сразу после тренировки (день 7) на фоне приема NEM [69].

Таким образом, NEM – новое эффективное и безопасное средство лечения боли и нарушений функции суставов при ОА. Прием NEM в дозе 500 мг в день значительно уменьшает боль, причем эффект отмечается и на ранних сроках терапии (через 7 дней), и при более продолжительном наблюдении (через 30 дней). Данное средство также может рассматриваться в качестве профилактики клинической манифестации ОА при хондропении вследствие его противовоспалительного эффекта, а также как элемент восполнения потери гликозаминогликанов. Единственным препаратом в России, содержащим NEM-комплекс, является Мукосат [4].

Кроме вышеперечисленных компонентов, в состав капсул Мукосат входит *Naugagrophytum procumbens* (мартиния душистая) – травянистое растение, которое можно найти в засушливых степях Южной Африки, особенно в пустыне Калахари. Его издавна использовали в традиционной медицине в виде настоев, отваров, настоек, порошков и экстрактов. Основными соединениями этого цветка, называемого еще «дьявольским когтем», являются иридоидные гликозиды, такие как гарпагозид, гарпагид и прокумбид, которые присутствуют в клубнях растения. Помимо этого, в нем содержатся также сахара (в основном тетрасахарид стахиоза), тритерпеноиды (олеаноловая и урсоловая кислоты), фитостеролы (преимущественно  $\beta$ -ситостерол), ароматические кислоты (кофеиновая, коричная и хлорогеновая кислоты) и флавоноиды (лютеолин и кемпферол) [70]. Влияние гликозида гарпагозид на организм человека изучается с 1970 г., и особенно активно последние 20 лет. В одном из последних обзоров итальянских ученых, посвященных действию «дьявольского когтя», приводятся данные об исследованном потенциале его в качестве терапевтического агента при лечении заболеваний, связанных с воспалением и окислительным стрессом, включая артрит, остеопороз, воспалительные заболевания кишечника, боли в нижней части спины, диабет 1-го типа и нейродегенеративные заболевания [70].



В исследовании *in vitro* на культуре клеток хондроцитов в условиях модели воспаления, характерной для остеоартрита, изучалось действие гарпагозида на подавление производства таких провоспалительных цитокинов/хемокинов, как IL-6 и ММП, в ответ на стимуляцию IL-1 $\beta$ . Было отмечено, что гарпагозид значительно изменил общий уровень экспрессии этих хемокинов. Так, экспрессия IL-6 была значительно ингибирована при предварительном воздействии на хондроциты гарпагозида. В то же время не было отмечено снижения активации транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и C/EBP $\beta$ , но подавлялась индукция, фосфорилирование и ДНК-связывающая активность с-FOS белка, одного из основных компонентов фактора транскрипции AP-1. Кроме того, существенно снижалась экспрессия MMP-13 в культуре клеток хондроцитов. Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что гарпагозид оказывает значительный противовоспалительный эффект опосредованно, путем подавления активности с-FOS/AP-1 в хондроцитах при ОА [71].

В другом исследовании изучался антиостеопоротический эффект гарпагозида в клеточных культурах как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием модели остеопороза у мышей с овариоэктомией. Препарат индуцировал образование кости, стимулируя пролиферацию остеобластов, увеличивая активность щелочной фосфатазы и минерализацию в остеобластных клетках MC3T3-E1, вызывая экспрессию биомаркеров костеобразования посредством регуляции сигнального пути BMP2 и Wnt в клетках MC3T3-E1, подавлял RANKL-индуцированный остеокластогенез культивируемых клеток костного мозга мыши. Пероральное введение животным гарпагозида восстанавливало потерю трабекулярной кости, вызванную овариоэктомией. Минеральная плотность бедренной кости также значительно увеличивалась. Повышенные сывороточные уровни остеокальцина, С-концевого телопептида и тартрат-резистентной кислой фосфатазы снижались при лечении данным препаратом. Эти данные свидетельствуют о том, что гарпагозид может защитить от потери костной массы, индуцируемой овариоэктомией, путем стимуляции дифференцировки остеобластов и ингибирования резорбции остеокластов. Следовательно, этот препарат может являться потенциальным кандидатом для лечения постменопаузального остеопороза [72].

Обнаружены неоднозначные эффекты гарпагозида и гарпагида при повышенной экспрессии ФНО- $\alpha$  недифференцированными и дифференцированными клетками THP-1 в условиях воспаления. Оба иридоида уменьшают секрецию ФНО- $\alpha$  в дифференцированных клетках THP-1, тогда как недифференцированные клетки плохо отвечали на это воздействие. Тем не менее в недифференцированных клетках гарпагозид и гарпагид индуцировали экспрессию мРНК определенных белков, участвующих в трансмиграции лейкоцитов. Экспрессия мРНК TNF $\alpha$  и ICAM-1 была особенно увеличена через 3 ч и могла сохраняться на высоком уровне даже через 48 ч после воздействия препарата. Выработка L-селектина и PSGL-1 также сильно индуцировалась через 48 ч. Этот неодно-


значный эффект гарпагозида и гарпагида подчеркивает их иммуномодулирующую функцию в виде облегчения миграции клеток в воспаленную ткань, в результате чего возрастает противовоспалительная активность резидентных макрофагов [73].

В лечении пациентов с ОА сегодня широко применяются и препараты для локального использования. В существующих кинических рекомендациях [8–11] эти средства назначаются, начиная уже с первого шага терапии заболевания (*рис.*). Есть данные, что локальные формы НПВП обладают умеренным действием на боль, сравнимым с эффектом пероральных НПВП, но лучшим профилем безопасности благодаря их низкой системной абсорбции [51, 19].

К мазевым средствам, влияющим на метаболизм хрящевой ткани, можно отнести мазь Мукосат, содержащую ХС и диметилсульфоксид. В соответствии с данными, полученными в экспериментальных исследованиях на мышах с использованием радиомеченого  $^3$ H-ХС, показатель всасываемости его из препарата составляет 14%<sup>10</sup>, и максимальная концентрация в суставе достигается уже через 30 мин.

Таким образом, препарат Мукосат является лекарственным средством с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью при лечении больных остеоартритом и болями в нижней части спины. Линейка препаратов Мукосат включает в себя различные формы (Мукосат (ХС) для внутримышечного и внутрисуставного введения, комбинированный пероральный Мукосат и мазь), это продукты оригинальной разработки с высоким профилем безопасности, способные уменьшать воспалительные процессы и боль в суставах, улучшать их подвижность, восстанавливать структуру поврежденного хряща и снижать потребность в приеме НПВП пациентами. Они могут назначаться последовательно и параллельно, увеличивая эффективность друг друга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ОА является одним из ведущих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, приводящим к повышению заболеваемости, инвалидизации и снижению качества жизни. В связи с высокой частотой мультиморбидности у таких пациентов назначение многих препаратов, входящих в клинические рекомендации по ведению ОА, ограничено или невозможно. Вопрос поиска и внедрения в повседневную практику безопасных и эффективных препаратов для лечения ОА у пожилых пациентов крайне актуален, и симптоматические медленнодействующие средства, к которым относятся также и различные формы препарата Мукосат, являются такими препаратами с доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности. 

Поступила / Received 10.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2020

Принята в печать / Accepted 30.06.2020

<sup>10</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат мазь.

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Castell M.V., van der Pas S., Otero A., Siviéro P., Dennison E., Denkiner M. et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskeletal Disor.* 2015;16:359. doi: 10.1186/s12891-015-0807-8.
- Наумов А.В., Шамуилова М.М. Остеоартрит – стратегия решений: взгляд с высоты современных знаний. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):81–85. Режим доступа: <https://medi.ru/info/92228/>.
- Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н. Хондропения в авангарде эпидемии остеоартрита: от старения суставов к клиническому манифесту болезни. *Лечащий врач*. 2018;12:69–73. Режим доступа: <https://www.diamed-farma.com/content/articles/xondropeniya-v-avangarde-epidemii-osteoartrita.pdf>.
- Hana S., Aicha B.T., Selim D., Ines M., Rawdha T. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Current Rheumatology Reviews*. 2018;14(2):181–187. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.
- Pihl K., Turkiewicz A., Hughes V., Zhang W., Bierma-Zeinstra S.M.A., Prieto-Alhambra D., Englund M. OR0184 Risk of comorbidities following incident clinician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: a registry-based cohort study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:114. Available at: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/114.1](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/114.1).
- 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. doi: 10.1002/acr.24008.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semararthrit.2019.04.008.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Hand Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
- Насонов Е.Л. (ред.) *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. *Клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
- Conaghan P.G., Arden N., Avouac B., Migliore A., Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*. 2019;36(S1):7–14. doi: 10.1007/s40266-019-00658-9.
- Kanchanasurakit S., Arsu A., Siritiplabla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020;39(1):81–92. doi: 10.23876/j.krcp.19.106.
- Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S., Constanti M., Miller P. et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheumatol Dis*. 2015;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
- Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
- 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(1):15–24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- Li L., Lu N., Xie H., Cibere J., Kopec J., Esdaile J., Avina-Zubieta J.A. OP0191 Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular disease, venous thromboembolism and hip fractures among patients with osteoarthritis. A population-based study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:118–119. Available from: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/118.1](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/118.1).
- Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *PMJ*. 2019;(4):2–6. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie\\_klinicheskikh\\_rekomendaciy\\_po\\_lecheniyu\\_bolnykh\\_osteoartritom\\_2019\\_goda](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendaciy_po_lecheniyu_bolnykh_osteoartritom_2019_goda).
- Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.
- Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Acosta-Olivo C.A., Vilchez-Cavazos F., Osuna-Garate J., Peña-Martínez V.M., Simental-Mendía L.S. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(9):1607–1615. doi: 10.1111/1756-185X.13658.
- Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Leeb B.F., Maheu E. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs & Aging*. 2016;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
- Guo S., Guo X., Zhang H., Zhang X., Li Z. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabet Res*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/2593792.
- Tres G.S., Fuchs S.C., Piovesan F., Koehler-Santos P., Pereira F. dos S., 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 Diabet Res*. 2018;2018. doi: 10.1155/2018/4246521.
- Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):411–412. doi: 10.1007/s40520-018-0911-3.
- Ly C., Wang L., Zhu X., Lin W., Chen X., Huang Z. et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:271–277. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.066.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117–124. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Наумов А.В., Сорокина М.А., Рудаков К.В. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129–136. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
- Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkun D.J., Hurst R.E. Intravesical Chondroitin Sulfate Inhibits Recruitment of Inflammatory Cells in an Acute Acid Damage "Leaky Bladder" Model of Cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13–483.e17. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
- Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6(SA):3–5. doi: 10.1016/S1063-4584(98)80004-6.
- Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconjugate Journal*. 2016;33(5):693–705. doi: 10.1007/s10179-016-9665-3.
- Шавловская О.А., Романов И.Д. Применение хондропротекторов при хронической боли в спине и остеоартрите. *Медицинский совет*. 2020;(2):122–130. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.
- Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca B. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):918–925. Available at: <https://www.vetanco.com/pdf/cosequin/Conte%20A.%20Volpi.arzneim-Forsch%20Drug.%201995.pdf>.
- Родичкин П.В., Шаламанов Н.С. Клиническая фармакология хондропротекторов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2012;10(3):18–27. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/viewFile/767/372>.
- Kastana P., Choleva E., Poimenidi E., Karamanos N., Sugahara K., Papadimitriou E. Insight into the role of chondroitin sulfate E in angiogenesis. *FEBS Journal*. 2019;286(15):2921–2936. doi: 10.1111/febs.14830.
- Khan A.R., Yang X., Du X., Yang H., Liu Y., Khan A.Q., Zhai G. Chondroitin sulfate derived theranostic and therapeutic nanocarriers for tumor-targeted drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2020;233:115837. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115837.
- Hatano S., Watanabe H. Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Specific Adaptive Immunity. *Fron Immunol*. 2020;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.00232.
- Zegels B., Crozes P., Uebelhart D., Bruyère O., Reginster J.Y. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
- Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M., Machacek S., Giacobelli G., Rovati L.C. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113–2125. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
- Zhu X., Wu D., Sang L., Wang Y., Shen Y., Zhuang X. et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):595–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465368/>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.

42. Наумов А.В., Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Мендель О.И., Семенов П.А., Шарина Н.П. Стратификация риска и стратегические решения фармако-терапии остеоартроза в терапевтической практике. *Справочник поликлинического врача*. 2009;(5):38–45. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=206080>.
43. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Dorais M., Haraoui B., Choquette D., Abram F. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage*. 2013;4(3):219–226. doi: 10.1177/1947603513483547.
44. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Singh J.A., editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
45. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheumat Dis*. 2015;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
46. Navarro S.L., Herrero M., Martinez H., Zhang Y., Ladd J., Lo E. et al. Differences in Serum Biomarkers Between Combined Glucosamine and Chondroitin Versus Celecoxib in a Randomized, Double-blind Trial in Osteoarthritis Patients. *Antiinflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2020;19(2):190–201. doi: 10.2174/1871523018666190115094512.
47. Reginster J.-Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheumat Dis*. 2017;76(9):1537–1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
48. Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *PMЖ*. 2018;4(1):47–54. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty\\_primeneniya\\_intermittiruyushey\\_shemy\\_parenteralnogo\\_vvedeniya\\_hondroitina\\_sulyfata\\_i\\_glyukozamina\\_sulyfata\\_v\\_start-terapii\\_hronicheskoy\\_boli\\_v\\_sustavah\\_i\\_spine\\_u\\_komorbidnyh\\_pacientov/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/)
49. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
50. Honvo G., Reginster J.-Y., Rabenda V., Geerinck A., Mkinsi O., Charles A. et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs&Aging*. 2019;36(S1):65–99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
51. Zhu X., Sang L., Wu D., Rong J., Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018;13(1). doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
52. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *European Journal of Epidemiology*. 2012;27(8):593–603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6.
53. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Романов И.С., Назаренко А.Г. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *PMЖ*. 2019;4(1):4–10. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistematicheskij\\_analiz\\_issledovaniy\\_protivoopuholevykh\\_effektov\\_xondroprotektorov\\_glyukozamina\\_sulyfata\\_i\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistematicheskij_analiz_issledovaniy_protivoopuholevykh_effektov_xondroprotektorov_glyukozamina_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/)
54. Kantor E.D., Newton C.C., Giovannucci E.L., McCullough M.L., Campbell P.T., Jacobs E.J. Glucosamine use and risk of colorectal cancer: results from the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes & Control*. 2018;29(3):389–397. doi: 10.1007/s10552-018-1003-6.
55. Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
56. Громова О.Н., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Громова А.Н., Рудаков К.В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019;(4):75–83. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=386575>.
57. Данилов А.Б. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов – миф или реальность? *Manage pain*. 2018;(1):8–13.
58. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфат: акцент на безопасность его применения. *Фарматека*. 2018;(s2):12–19. doi: 10.18565/pharmateca.2018.s2.12-19.
59. Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. *Современная медицина*. 2018;(1):209–212. Режим доступа: <http://infocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2019/01/183-186.pdf>.
60. Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12–15. doi: 10.17116/jnevro201911903112.
61. Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Седышев Д.В., Козлова Т.Ю., Лапшина О.В. Локальная хондропротективная терапия в комплексном лечении хронической боли в спине. *Доктор.Ру*. 2019;6(161):27–30. doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
62. Гулиева Г.И., Койчев А.А., Гулиева Л.А. Мукосат в лечении остеоартрита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(12):111–115. doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
63. Современный взгляд специалистов смежных областей на проблему дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника. *Поликлиника*. 2017;(Спецвыпуск 4). Режим доступа: [https://medi.ru/info/14973/#cslm\\_anch](https://medi.ru/info/14973/#cslm_anch).
64. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis*. 2014;3(3). doi: 10.4172/2167-7921.1000136.
65. Brunello E., Masini A. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *Int J Clin Med*. 2016;7(2):169–175. doi: 10.4236/ijcm.2016.72017.
66. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on Cytokine Production in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells: Increased Suppression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels After In Vitro Digestion. *J Med Food*. 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
67. Ruff K.J., Winkler A., Jackson R.W., DeVore D.P., Ritz B.W. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(8):907–914. doi: 10.1007/s10067-009-1173-4.
68. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging*. 2009;2009(4):235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
69. Ruff K.J., Morrison D., Duncan S.A., Back M., Aydogan C., Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:285–295. doi: 10.2147/CI.A.S15378.
70. Menghini L., Recinella L., Leone S., Chiavaroli A., Cicala C., Brunetti L. et al. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) and chronic inflammatory diseases: A concise overview on preclinical and clinical data. *Phytother Res*. 2019;33(9):2152–2162. doi: 10.1002/ptr.6395.
71. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
72. Chung H.-J., Kim W.K., Oh J., Kim M., Shin J.-S., Lee J. et al. Anti-Osteoporotic Activity of Harpagoside by Upregulation of the BMP2 and Wnt Signaling Pathways in Osteoblasts and Suppression of Differentiation in Osteoclasts. *J Natl Prod*. 2017;80(2):434–442. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00964.
73. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF $\alpha$ -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN $\gamma$ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia*. 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.

## References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
2. Castell M.V., van der Pas S., Otero A., Siviero P., Dennison E., Denkiner M. et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OsteoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:359. doi: 10.1186/s12891-015-0807-8.
3. Naumov A.V., Shamuilova M.M. Osteoarthritis – a solution strategy: a view with the benefit of modern knowledge. *Consilium Medicum*. 2021;14(2):81–85. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9228/>.
4. Naumov A.V., Hovasova N.O., Tkacheva O.N. Chondropenia followed by epidemic of osteoarthritis: from joint aging to the clinical manifestations. *Lechashchiy vrach = Attending Doctor*. 2018;(12):69–73. (In Russ.) Available at: <https://www.diamed-farma.com/content/articles/xondropeniya-v-avangarde-epidemii-osteoartrita.pdf>.
5. Hana S., Aicha B.T., Selim D., Ines M., Rawdha T. Clinical and Radiographic Features of Knee Osteoarthritis of Elderly Patients. *Current Rheumatology Reviews*. 2018;14(2):181–187. doi: 10.2174/1573397113666170425150133.

6. Pihl K, Turkiewicz A, Hughes V, Zhang W, Bierma-Zeinstra S.M.A., Prieto-Alhambra D, Englund M. OR0184 Risk of comorbidities following incident clinician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: a registry-based cohort study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:114. Available at: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/114.1](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/114.1).
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. doi: 10.1002/acr.24008.
8. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
9. 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
10. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J., Doherty M., Dziedzic K.S., Greibrokk E. et al. 2018 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Hand Osteoarthritis *Ann the Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
11. Nasonov E.L. (ed.) *Russian clinical guidelines. Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.). Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
12. Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. Clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.). Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf>.
13. Conaghan P.G., Arden N., Avouac B., Migliore A., Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs&Aging*. 2019;36(S1):7–14. doi: 10.1007/s40266-019-00658-9.
14. Kanchanasurakit S., Arsu A., Siriablabla W., Duangjai A., Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020;39(1):81–92. doi: 10.23876/j.krccp.19.106.
15. 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 Rheumatol Dis*. 2015;75(3):552–559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
16. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H., Pinheiro M.B., Day R., McLachlan A.J. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
17. 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(1):15–24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
18. Li L., Lu N., Xie H., Cibere J., Kopec J., Esdaile J., Avina-Zubieta J.A. OP0191 Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular disease, venous thromboembolism and hip fractures among patients with osteoarthritis. A population-based study. *Ann Rheumatol Dis*. 2020;79:118–119. Available from: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/118.1](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/118.1).
19. Alekseeva L.I. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMZh = RMJ*. 2019;(4):2–6. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie\\_klinicheskikh\\_rekomendaciy\\_po\\_lecheniyu\\_bolnyh\\_osteoartritom\\_2019\\_goda/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Obnovlenie_klinicheskikh_rekomendaciy_po_lecheniyu_bolnyh_osteoartritom_2019_goda/)
20. Honvo G., Bruyère O., Reginster J.-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(8):1163–1167. doi: 10.1007/s40520-019-01253-z.
21. Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Acosta-Olivo C.A., Vilchez-Cavazos F., Osuna-Garate J., Peña-Martínez V.M., Simental-Mendía L.S. Efficacy and safety of avocado-soybean unsaponifiables for the treatment of hip and knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(9):1607–1615. doi: 10.1111/1756-185X.13658.
22. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C., Kanis J.A., Leeb B.F., Maheu E. et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs&Aging*. 2016;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
23. Guo S., Guo X., Zhang H., Zhang X., Li Z. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *J Diabet Res*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/2593792.
24. Tres G.S., Fuchs S.C., Piovesan F., Koehler-Santos P., Pereira F. dos S., 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 Diabet Res*. 2018;2018. doi: 10.1155/2018/4246521.
25. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Diacerein-containing products: same risk of diarrhoea? *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):411–412. doi: 10.1007/s40520-018-0911-3.
26. Lv C., Wang L., Zhu X., Lin W., Chen X., Huang Z. et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomedicine&Pharmacotherapy*. 2018;99:271–277. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.066.
27. Gromova O.A., Torshin I.Y., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117–124. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124.
28. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Naumov A.V., Sorokina M.A., Rudakov K.V. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2018;12(4):129–136. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
29. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical Chondroitin Sulfate Inhibits Recruitment of Inflammatory Cells in an Acute Acid Damage “Leaky Bladder” Model of Cystitis. *Urology*. 2012;79(2):483.e13–483.e17. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
30. Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6(SA):3–5. doi: 10.1016/S1063-4584(98)80004-6.
31. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconjugate Journal*. 2016;33(5):693–705. doi: 10.1007/s10719-016-9665-3.
32. Shavlovskaya O.A., Romanov I.D. The use of chondroitin sulfate (Mucosat) for the treatment of chronic back pain and osteoarthritis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(2):122–130. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-122-130.
33. Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):918–925. Available at: <https://www.vetanco.com/pdf/cosequin/Conte%20A.%20Volpi.arzneim-Forsch%20Drug.%201995.pdf>.
34. Rodichkin P.V., Shalamanov N.S. Clinical pharmacology of cartilage protectors. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;10(3):18–27. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/RCF/article/viewFile/767/372>.
35. Kastana P., Choleva E., Poimenidi E., Karamanos N., Sugahara K., Papadimitriou E. Insight into the role of chondroitin sulfate E in angiogenesis. *FEBS Journal*. 2019;286(15):2921–2936. doi: 10.1111/febs.14830.
36. Khan A.R., Yang X., Du X., Yang H., Liu Y., Khan A.Q., Zhai G. Chondroitin sulfate derived theranostic and therapeutic nanocarriers for tumor-targeted drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2020;233:115837. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.115837.
37. Hatano S., Watanabe H. Regulation of Macrophage and Dendritic Cell Function by Chondroitin Sulfate in Innate to Antigen-Specific Adaptive Immunity. *Fron Immunol*. 2020;11. doi: 10.3389/fimmu.2020.00232.
38. Zegels B., Crozes P., Uebelhart D., Bruyère O., Reginster J.Y. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
39. Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M., Machacek S., Giacovelli G., Rovati L.C. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113–2123. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
40. Zhu X., Wu D., Sang L., Wang Y., Shen Y., Zhuang X. et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):595–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465368/>
41. Gromova O.A., Torshin I.Y., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.
42. Naumov A.V., Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Mendel O.I., Semenov P.A., Sharina N.P. Risk stratification and strategic solutions in the osteoarthritis pharmacotherapy in therapeutic practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Outpatient Doctor's Guide*. 2009;(5):38–45. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=206080>.
43. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Dorais M., Haraoui B., Choquette D., Abram F. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage*. 2013;4(3):219–226. doi: 10.1177/1947603513483547.
44. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Singh J.A., editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
45. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheumatol Dis*. 2015;75(1):37–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
46. Navarro S.L., Herrero M., Martínez H., Zhang Y., Ladd J., Lo E. et al. Differences in Serum Biomarkers Between Combined Glucosamine and Chondroitin Versus Celecoxib in a Randomized, Double-blind Trial in

- Osteoarthritis Patients. *Antiinflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2020;19(2):190–201. doi: 10.2174/1871523018666190115094512.
47. Reginster J.-Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheumat Dis*. 2017;76(9):1537–1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
  48. Naumov A.V., Sharov M.N., Khovasova N.O., Prokofieva Yu.S. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMZh = RMI*. 2018;4(1):47–54. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulyatyaty\\_primeneniya\\_intermittiruyushey\\_shemy\\_parenteralnogo\\_vvedeniya\\_hondroitina\\_sulyfata\\_i\\_glyukozamina\\_sulyfata\\_v\\_start-terapii\\_hronicheskoy\\_boli\\_v\\_sustavah\\_i\\_spine\\_u\\_komorbidnyh\\_pacientov/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulyatyaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/)
  49. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(1):CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
  50. Honvo G., Reginster J.-Y., Rabenda V., Geerincx A., Mkinsi O., Charles A. et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & Aging*. 2019;36(S1):65–99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
  51. Zhu X., Sang L., Wu D., Rong J., Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2018;13(1). doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
  52. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *European Journal of Epidemiology*. 2012;27(8):593–603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6.
  53. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Romanov I.S., Nazarenko A.G. Systematic study review on antitumor effects of glucosamine and chondroitin sulfate cartilage protectors. *RMZh = RMG*. 2019;4(1):4–10. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistematically\\_kiy\\_analiz\\_issledovaniy\\_protivopuholevyh\\_effektov\\_hondroprotektorov\\_glyukozamina\\_sulyfata\\_i\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistematically_kiy_analiz_issledovaniy_protivopuholevyh_effektov_hondroprotektorov_glyukozamina_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/)
  54. Kantor E.D., Newton C.C., Giovannucci E.L., McCullough M.L., Campbell P.T., Jacobs E.J. Glucosamine use and risk of colorectal cancer: results from the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes & Control*. 2018;29(3):389–397. doi: 10.1007/s10552-018-1003-6.
  55. Scroggie D.A., Albright A., Harris M.D. The Effect of Glucosamine-Chondroitin Supplementation on Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1587–1590. doi: 10.1001/archinte.163.13.1587.
  56. Gromova O.N., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Gromov A.N., Rudakov K.V. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):75–83. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=386575>.
  57. Danilov A.B. Antinociceptive effect of chondroprotectors: myth or reality? *Manage pain*. 2018;1(1):8–15. (In Russ.)
  58. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Addition to the modern arsenal of agents for the therapy of osteoarthritis. domestic chondroitin sulfate preparation: emphasis on the safety of its application. *Farmateka*. 2018;(s2):12–19. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.s2.12-19.
  59. Zakirova D.R., Burganov E.R., Gainutdinov A.R., Khuzina G.R. Phenotypic classification of osteoarthritis and the possibility of pathogenetic therapy. *Sovremennaya meditsina = Modern Medicine*. 2018;(1):209–212. (In Russ.) Available at: <http://infocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2019/01/183-186.pdf>.
  60. Istomina E.V., Shikherimov R.K. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(3):12–15. doi: 10.17116/jnevro201911903112.
  61. Antipenko E.A., Erokhina M.N., Sedyshev D.V., Kozlova T.Yu., Lapshina O.V. Localized Chondroprotective Therapy as a Part of Comprehensive Treatment for Chronic Back Pain. *Doktor.Ru*. 2019;6(161):27–30. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-161-6-27-30.
  62. Guliyeva G.I., Koichuev A.A., Guliyeva L.A. Mucosat in treatment of osteoarthritis. *Khirurgiya. Jurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(12):111–115. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2018121111.
  63. Current concept of interdisciplinary specialists on the problem of degenerative-dystrophic diseases of joints and spine. *Poliklinika = Outpatients' Clinic*. 2017;(Special issue 4). (In Russ.) Available at: [https://medi.ru/info/14973/#cslm\\_anch](https://medi.ru/info/14973/#cslm_anch).
  64. Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R., Treibel W., Bitterlich N. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis*. 2014;3(3). doi: 10.4172/2167-7921.1000136.
  65. Brunello E., Masini A. NEM Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *Int J Clin Med*. 2016;7(2):169–175. doi: 10.4236/ijcm.2016.72017.
  66. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on Cytokine Production in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells: Increased Suppression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Levels After In Vitro Digestion. *J Med Food*. 2012;15(4):360–368. doi: 10.1089/jmf.2011.0197.
  67. Ruff K.J., Winkler A., Jackson R.W., DeVore D.P., Ritz B.W. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(8):907–914. doi: 10.1007/s10067-009-1173-4.
  68. Ruff K.J., DeVore D.P., Leu M.D., Robinson M.A. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging*. 2009;2009(4):235–240. doi: 10.2147/cia.s5797.
  69. Ruff K.J., Morrison D., Duncan S.A., Back M., Aydogan C., Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:285–295. doi: 10.2147/cia.s15378.
  70. Menghini L., Recinella L., Leone S., Chiavaroli A., Cicala C., Brunetti L. et al. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) and chronic inflammatory diseases: A concise overview on preclinical and clinical data. *Phytother Res*. 2019;33(9):2152–2162. doi: 10.1002/ptr.6395.
  71. Haseeb A., Ansari M.Y., Haqqi T.M. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;35(2):311–320. doi: 10.1002/jor.23262.
  72. Chung H.-J., Kim W.K., Oh J., Kim M., Shin J.-S., Lee J. et al. Anti-Osteoporotic Activity of Harpagoside by Upregulation of the BMP2 and Wnt Signaling Pathways in Osteoblasts and Suppression of Differentiation in Osteoclasts. *J Natl Prod*. 2017;80(2):434–442. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b00964.
  73. Schopohl P., Grüneberg P., Melzig M.F. The influence of harpagoside and harpagide on TNF $\alpha$ -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN $\gamma$ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia*. 2016;110:157–165. doi: 10.1016/j.fitote.2016.03.005.

### Информация об авторах:

**Белова Ксения Юрьевна**, д.м.н., доцент кафедры терапии института последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; заведующая областным лечебно-диагностическим центром остеопороза и остеоартроза, Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева»; 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный Сад, д. 11; e-mail: ksbelova@mail.ru

**Назарова Анна Владимировна**, к.м.н., врач-ревматолог областного лечебно-диагностического центра остеопороза и остеоартроза, Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева»; 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный Сад, д. 11; e-mail: nazanna@rambler.ru

### Information about the authors:

**Kseniia Yu. Belova**, Dr. of Sci. (Med.), associate Professor of the Department of therapy, Institute of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Yaroslavl State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 5, Revolutionnaya St., Yaroslavl, 150003, Russia; Head of Regional Treatment and Diagnostic Center of Osteoporosis and Osteoarthritis, State Autonomous Healthcare Institution of Yaroslavl Region “Regional Clinical emergency hospital named after N. V. Solovyov”; 11, Zagorodny Sad St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: ksbelova@mail.ru

**Anna V. Nazarova**, Cand. of Sci. (Med.), Rheumatologist of Regional Treatment and Diagnostic Center of Osteoporosis and Osteoarthritis, State Autonomous Healthcare Institution of Yaroslavl Region “Regional Clinical emergency hospital named after N.V. Solovyov”; 11, Zagorodny Sad St., Yaroslavl, 150000, Russia; e-mail: nazanna@rambler.ru