BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.164

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Вычислительная лингвистика и сентимент-анализ мисконцепций в фармакотерапии хронической боли при остеоартрите

И.Ю. Торшин, А.Н. Громов, О.А. Громова

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

Для контактов: *Андрей Николаевич Громов, e-mail: gromlogin@gmail.com*

Макет для утверждения/Draft version for approval

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Остеоартрит (ОА) является одной из ведущих причин хронической боли у взрослых, причем в половине случаев присутствует нейропатический компонент. В терапии боли при ОА успешно используются такие вещества с хондропротекторными свойствами, как хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС). ХС/ГС проявляют комплекс противоболевых, противовоспалительных, антиоксидантных и хондрорегенераторных эффектов, способствующих восстановлению ткани хряща.

Цель: анализ мисконцепций, связанных с медицинской терминологией, используемой для ХС/ГС в терапии болевого синдрома при ОА, подходами к стандартизации количественного и качественного состава экстрактов ХС/ГС.

Материал и методы. Проведен экспертный анализ с использованием методов вычислительной лингвистики (сентимент-анализ, т.е. анализ эмоциональной модальности текстов). Сентимент-анализ выполнен на основе топологической теории анализа данных и алгоритмов, позволяющего с 90%-й аккуратностью классифицировать тексты по 16 классам сентиментов (манипулятивные обороты речи, исследования без положительных результатов, пропаганда, подделка результатов и др.). Данная методика была апробирована ранее на 20 млн публикаций из базы данных PubMed/MEDLINE.

Результаты. В последние годы на отдельных международных конференциях стало активно насаждаться использование сомнительных терминов вроде «лекарственный препарат замедленного действия симптоматической терапии остеоартрита» (англ. symptomatic slow acting drug for osteoarthritis, SYSADOA) и т.п., введение которых не обосновано ни результатами фундаментальных исследований, ни клинической практикой. Используя методы вычислительной лингвистики и интеллектуального анализа данных биомедицинской литературы, мы показали, что некоторые из мисконцепций, интенсивно продвигаемых на так называемых «крупных конференциях» и «международных конгрессах», практически не представлены в реально публикуемой научной литературе. Эти заблуждения, логически противоречащие всей остальной системе медицинских терминов, вносят сумятицу в научную терминологию. Более того, тексты, пропагандирующие такие мисконцепции, легко распознаются как манипулятивные не только экспертами по анализу медицинской литературы, но и алгоритмами искусственного интеллекта.

Заключение. Рассмотрен ряд мисконцепций, связанных с неадекватной интерпретацией результатов фундаментальных и клинических исследований ХС/ГС. На конкретных примерах показано, как практикующие врачи могут отличать манипулятивную пропаганду от взвешенного изложения результатов научных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хроническая боль, остеоартрит, научная терминология, лженаука, методология научных исследований, ревматология, хондропротекторы.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 07.07.2023. **В доработанном виде:** 29.08.2023. **Принята к печати:** 15.09.2023. **Опубликована:** 20.09.2023.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование
Работа выполнялась по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» (ЦКП «Информатика») ФИЦ ИУ РАН (г. Москва).

Вклад авторов
Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Вычислительная лингвистика и сентимент-анализ мисконцепций в фармакотерапии хронической боли при остеоартрите. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2023; 15 (3): xxx–xxx. https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.164.

Computational linguistics and sentiment analysis of misconceptions in pharmacotherapy of osteoarthritis pain

I.Yu. Torshin, A.N. Gromov, O.A. Gromova

Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

Corresponding author: *Andrey N. Gromov, e-mail: gromlogin@gmail.com*

SUMMARY

Background. Osteoarthritis (OA) is one of the leading causes of chronic pain in adults, wherein half of the cases is coupled to a neuropathic component. Agents with chondroprotective properties such as chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) have been successfully used in the treatment of OA-related pain. CS/GS exhibit diverse analgesic, anti-inflammatory, antioxidant and chondroregenerative effects that contribute to the restoration of cartilage tissue.

Objective: to analyze the misconceptions associated with the medical terminology used for CS/HS in the treatment of OA-related pain, approaches to standardize the quantitative and qualitative composition of CS/HS extracts.

Material and methods. Expert analysis was performed along with computational linguistics methods (sentiment analysis, i.e. analysis of text-related emotional modality). Sentiment analysis was carried out using the topological theory of data analysis and algorithms, with 90% accuracy allowing to classify texts into 16 classes of sentiment (manipulative constructs, research without positive results, propaganda, data falsification, etc.). This technique was tested earlier on 20 million publications retrieved from PubMed/MEDLINE database.

Results. In recent years, the use of highly dubious terms such as “symptomatic slow acting drug for osteoarthritis, SYSADOA”, etc., has been extensively promoted at certain international conferences. The introduction of such barely scientific terms is not justified neither by the results of basic research nor clinical practice. Using the methods of computational linguistics and data mining of the biomedical literature, we have shown that some misconceptions actively promoted at the so-called "grand conferences" and "international congresses" virtually lack in real-world published scientific literature. Such misconceptions, logically contradicting the entire system of other medical terms, confuse scientific terminology. Moreover, texts promoting this misconceptions are easily recognized as manipulative not only by experts in the analysis of medical literature, but also by artificial intelligence algorithms.

Conclusion. A number of misconceptions associated with inadequate interpretation of data obtained during basic and clinical studies of CS/GS has been explored. Specific examples show how practitioners can distinguish between manipulative propaganda and a balanced presentation of research data.

KEYWORDS

Chronic pain, osteoarthritis, scientific terminology, pseudoscience, research methodology, rheumatology, chondroprotectors.

ARTICLE INFORMATION

Received: 07.07.2023. **Revision received:** 29.08.2023. **Accepted:** 15.09.2023. **Published:** 20.09.2023.

Conflict of interests
The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Макет ДЛЯ УТВЕРЖДЕНИЯ/Draft version for approval

Funding
The research was conducted under the government contract No. 0063-2019-0003 “Mathematical methods of data analysis and forecasting” using the infrastructure of the Shared Research Facilities “High Performance Computing and Big Data” (SRF “Informatics”) of FRC CSC RAS (Moscow).

Authors’ contribution
All authors contributed equally to this article.

For citation
Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. Computational linguistics and sentiment analysis of misconceptions in pharmacotherapy of osteoarthritis pain. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (3): xxx–xxx (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.164.

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Серое вещество победит серость в науке.
Анонимный профессор-ревматолог, 2023

Остеоартрит (ОА) – это болезненное и инвалидизирующее заболевание, от которого страдают десятки миллионов людей во всем мире. ОА является наиболее распространенной формой артрита и характеризуется хронической болью в суставах и скованностью, приводящими к снижению функциональной активности и утрате качества жизни [1]. К сожалению, вокруг насущной проблемы фармакотерапии ОА возникают многочисленные мисконцепции.

Термин «мисконцепция» (лат. *misconceptio* – заблуждение) используется в научной дискуссии для обозначения взглядов, противоречащих наблюдаемой физической реальности. Зачастую причиной возникновения той или иной мисконцепции является недостаточное знание фактического материала или неправильная интерпретация фактических данных. Однако бывает и так, что хорошо известные научные факты намеренно искажаются или перетасовываются в целях получения выгоды (в той или иной форме) для отдельных личностей или организованных пропагандистских групп.

Типичной мископцепцией является чрезвычайно идеологизированная лженаучная догма о том, что якобы «все научные исследования и рекомендации из западных стран – истина в последней инстанции». Более того, под воздействием такой догматики здравые выводы, которые представлены в соответствующих публикациях западных исследователей, часто подвергаются весьма упрощенной трактовке или полностью извращаются. В таких случаях нельзя не вспомнить тяжеловесные, но весьма приемлемые выражения «низкопоклонничество перед Западом» (упомянутая выше абсолютизация тех или иных рекомендаций) и «волюнтаризм» (очень свободная трактовка научных фактов или преднамеренное их искажение). Разгул этих мисконцепций особенно заметен в устных выступлениях некоторых «научных специалистов» или в так называемых «возражениях от врачей» (как правило, анонимных).

Абсолютизация результатов тех или иных научных публикаций в западных журналах совершенно неприемлема хотя бы вследствие того, что почти 20% статей, зарегистрированных в базе данных PubMed/MEDLINE, содержат существенное количество манипулятивной лексики (не менее одной манипулятивной конструкции на каждые 100 слов текста) [2].

Напомним, что в PubMed/MEDLINE отбираются только те публикации, которые успешно прошли рецензирование в научных журналах. Тем не менее, как показал лингвистический анализ текстов статей из PubMed/MEDLINE, следует с осторожностью относиться к каждой пятой публикации в этой базе данных. Результаты крупномасштабного исследования 2020 г. [2] продемонстрировали, что набольшей манипулятивностью отличаются биомедицинские статьи из рубрик, связанных со статистикой и стоимостью медицинского обслуживания (англ. Health Care Costs / Statistics & Numerical Data), лоббированием интересов «бигфармы» (англ. Lobbying), легализацией «планирования семьи», пропагандой нетрадиционной ориентации, эвтаназии, абортов, стерилизации населения (англ. Sterilization, Reproductive). Крайне неожиданным оказалось то, что повышенным уровнем манипулятивности обладают публикации из PubMed/MEDLINE в рубриках по формированию политики общественного здравоохранения (англ. Policy Making, Health Policy / Legislation & Jurisprudence и др.) и клинических рекомендаций (в журнале Cochrane Database of Systematic Reviews и др.) [2].

Приведенные выше примеры показывают необходимость тщательного и глубокого экспертного анализа каждой публикации в западных или любых других научных журналах. Одновременно они наглядно иллюстрируют опасность любого «низкопоклонничества перед Западом», т.е. идеологически обусловленной абсолютизации результатов научных исследований или клинических рекомендаций из западных стран.

Ярким примером «волюнтаризма» (в смысле преднамеренного искажения научных фактов) является текстовый продукт, опубликованный в журнале Cochrane Database of Systematic Reviews под кодовым номером CD003177. Детальный аудит данного текста указал на вопиющие нарушения принципов сбора, обработки, интерпретации результатов клинических исследований полиненасыщенных жирных кислот

(ПНЖК) омега-3: использование заведомо неоднородных выборок пациентов (что увеличивает «шум» в данных), фармацевтически нестандартизированных источников ПНЖК омега-3, полное игнорирование современных подходов к анализу данных на фоне очевидного тоталитарного диктата, осуществляемого посредством отработанных пропагандистских приемов в стиле методичек для проведения «цветных революций»… В то же время устранение этих перегибов, искусственного «зашумления» информации (т.е. повышение отношения «сигнал/шум», если использовать физические термины) и адекватное проведение метаанализа на той же выборке данных показали достоверное понижение риска общей смертности при регулярном приеме фармацевтически стандартизированных форм ПНЖК омега-3 [3].

Разобрать все заблуждения, связанные с фармакотерапией ОА и его проявлений, включая хронический болевой синдром, не представляется возможным. В этой статье мы проанализируем наиболее грубые и вопиющие мисконцепции, которые требуют обязательного экспертного комментария.

Цель – анализ мисконцепций, связанных с медицинской терминологией, используемой для ХС/ГС в терапии болевого синдрома при ОА, подходами к стандартизации количественного и качественного состава экстрактов ХС/ГС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Мы провели экспертный анализ с применением методов вычислительной лингвистики (сентимент-анализ, т.е. анализ эмоциональной модальности текстов).

Методы анализа детально описаны в работе [2] и основаны на топологической теории анализа признаковых описаний. Центральной задачей в данной теории прикладной математики является выбор оптимальных способов порождения признаков объектов (в настоящем случае текстов), которые бы позволяли отличать с максимально возможной специфичностью и селективностью объекты заданного класса K1 (манипулятивные и другие фрагменты текстов) от всех остальных объектов в контрольном классе K2 (тексты без манипулятивных конструкций). Для этого для каждого варианта признакового описания исследуется разрешимость поставленной задачи классификации с использованием функционалов оценки «информативности» (релевантности) каждого признака относительно классов K1/K2. Вычисление условия разрешимости [2] на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода анализа текстов.

Сентимент-анализ позволяет с 90%-й аккуратностью классифицировать тексты по 16 классам сентиментов (манипулятивные обороты речи, исследования без положительных результатов, пропаганда, подделка результатов и др.). Данная методика была апробирована ранее на 20 млн публикаций из базы данных PubMed/MEDLINE.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Фармакотерапия остеоартрита в рамках клинических рекомендаций ESCEO / Osteoarthritis pharmacotherapy according to ESCEO clinical guidelines

Сначала рассмотрим различные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОА. В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (англ. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), в которых выделены три принципиально важные позиции [1]:

1) начинать терапию ОА надо с ХС и/или ГС, а уже потом добавлять топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);

2) ХС и ГС должны быть фармацевтического качества;

3) пероральные формы ХС и ГС должны применяться длительно (более 6 нед).

Именно эти рекомендации являются основой терапии ОА. Подход, рекомендуемый рабочей группой ESCEO на первом этапе лечения ОА коленного сустава, заключается в инициации терапии сопутствующих хронических системных заболеваний (ожирения, заболеваний печени, атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии). Рекомендации ESCEO используют фармакологически точную терминологию, открыто называя хондроитина сульфат и глюкозамин.

Следует отметить, что, в отличие от рекомендаций рабочей группы ESCEO, во многих других рекомендациях вместо ХС/ГС или достаточно устоявшегося термина «хондропротекторы» (т.е. препараты, применяющиеся для профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника) используются несколько более сложные языковые конструкции, неадекватные физической реальности.

Термины, используемые для обозначения препаратов для терапии остеоартрита / Terms used to refer to drugs for osteoarthritis therapy

Хондропротекторы назначают с целью уменьшить выраженность болевого синдрома, предотвратить прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса (структурно-модифицирующий эффект), улучшить функции суставов и позвоночника (симптом-модифицирующий эффект). Однако в последнее время термин «хондропротектор» систематически вытесняется и агрессивно заменяется на термин «лекарственный препарат замедленного действия для симптоматической терапии остеоартрита» (англ. symptomatic slow acting drug for osteoarthritis, SYSADOA).

Термин SYSADOA были введен организованной пропагандистской группой «Европейская антиревматическая лига» (англ. European League Against Rheumatism,

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

EULAR) [4], переименованной в 2021 г. в Европейский альянс ассоциаций ревматологов (англ. European Alliance of Associations for Rheumatology). Ради объективности заметим, что эта организованная группа влияния, EULAR, не только агрессивно лоббирует интересы «бигфармы» (достаточно ознакомиться с информацией на официальном сайте[1]) и лиц нетрадиционной ориентации [5], но и проявляет не менее агрессивную, но совершенно неуместную политическую активность (см. пропагандистские лозунги типа “EULAR strongly dissents Russia's government attack on Ukraine”), накладывает волюнтаристский запрет на участие врачей из России и Белоруссии в мероприятиях EULAR и т.п. Также подчеркнем, что организованная пропагандистская группа EULAR крайне негативно относится к нутрицевтикам и микронутриентам, вместо них активно продвигая сверхдорогие препараты, не имеющие доказательной базы.

Вследствие повсеместного насаждения нетрадиционного термина SYSADOA возникла необходимость отличать хондропротекторы, оказывающие воздействие на состояние ткани хряща, от других препаратов. В результате был введен еще один термин – «болезнь-модифицирующий препарат против остеоартрита» (англ. disease-modifying osteoarthritis drug, DMOAD) [6]. В соответствии с запросами в поисковой системе PubMed/MEDLINE термин "chondroprotector" впервые упоминается в 1990 г., SYSADOA – с 1995 г., DMOAD – с 1999 г. Другой термин – «симптоматические лекарственные средства замедленного действия» (СЛСЗД) используется только в России и, вполне очевидно, является русифицированной калькой с англицизма SYSADOA.

Следует отметить, что в реальной научной литературе по терапии ОА с использованием препаратов на основе ХС/ГС термины вроде SYSADOA, СЛСЗД совершенно не прижились. Например, по запросу «(chondroitin sulfate OR glucosamine)» в базе данных PubMed/MEDLINE найдено 43 569 публикаций, включая 2952 по остеоартриту и другим заболеваниям суставов (запрос «(chondroitin sulfate OR glucosamine) AND (osteoarthritis OR “joint disease” OR “joint disorders” OR (cartilage AND joint))»). В то же время запросы с использованием обсуждаемых терминов приводили к нахождению лишь нескольких десятков публикаций: SYSADOA – всего 65 статьи (запрос «(chondroitin sulfate OR glucosamine) AND (SYSADOA OR “Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis”)»), DMOAD – 262 публикации (запрос «(“Disease-modifying osteoarthritis drug” OR DMOAD)»). Таким образом, подавляющее большинство исследователей во всем научном мире полностью осознает вымороченность и псевдонаучность терминов наподобие SYSADOA, СЛСЗД и т.п. и, вполне вероятно, сознательно избегает этих терминов в научных статьях по хондропротекции, биологическим свойствам ХС/ГС и фармакотерапии ОА.

Используя методы вычислительной лингвистики и интеллектуального анализа данных биомедицинской литературы, описанные в упомянутой ранее работе по системе Antifake [2], мы установили статистически значимые различия в частотах встречаемости ряда сентиментов, ассоциированных с обсуждаемыми терминами-мисконцепциями (**табл. 1**).

Сентимент-анализ соответствующих текстов показал, что в случае использования термина SYSADOA достоверно повышается частота сентиментов «манипулятивные обороты» (так называемые «хорьковые слова», см. подробнее в работе [2]), «пропаганда», «язык тоталитарных сект», «неконструктивный диалог», двуличный «дипломатический сленг» (отношение шансов более 1,3 при нижних границах 95% доверительного интервала более 1,0). Кроме того, с текстами, в которых пропагандировался термин SYSADOA, ассоциированы избыточные (на 20–90%) сентименты, указывающие на путаницу и сумбур в мыслях, показную заботливость, эмоциональное возбуждение малопонятного происхождения, смущение и нервозность (см. табл. 1). В то же время с термином DMOAD достоверно ассоциировано только повышение частоты сентиментов из категории «дипломатический сленг», а частота сентиментов, связанных со смущением, была даже ниже, чем в контроле.

Таким образом, публикации, использующие термин SYSADOA, характеризуются статистически достоверной повышенной манипулятивностью и должны рассматриваться более критически, чем работы, в которых данный термин не встречается.

Принимая во внимание достаточно своеобразное происхождение обоих понятий-мисконцепций (SYSADOA и DMOAD), многие западные ревматологи и неврологи нередко используют более простые термины: «симптом-модифицирующая терапия» (англ. symptom-modifying therapy) и «болезнь-модифицирующая терапия» (англ. disease-modifying therapy), т.е. восстанавливающая структуру хряща, субхондральной пластины и синовия [7]. Вследствие такой усложненной терминологии, искусственно разрывающей единый механизм действия хондропротекторов ХС/ГС на два аспекта – «симптоматический» и «структурно-модифицирующий», неизбежно возникает терминологическая путаница. В результате одни и те же средства на основе ХС/ГС относятся спорадически то к SYSADOA (наряду с диацереином, неомыляемыми соединениями авокадо и сои и др.), то к DMOAD – ведь клиническая эффективность ХС/ГС с точки зрения состояния структуры хрящевой ткани давно подтверждена рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) и метаанализами [8].

Если рассматривать данный вопрос с позиции фармакологии, то ХС проявляет противовоспалительный эффект (ингибирование провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB[2] через рецептор CD44, ингибирование толл-рецепторов), тем самым уменьшая катаболическую активность хондроцитов и повреждение матрикса соединительной ткани хряща, стимулируя синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Все эти процессы важны и для замедления прогрессирования

[1] https://www.eular.org.

[2] NF-κB (англ. nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа B.

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

Таблица 1. Частота встречаемости различных сентиментов в статьях, использующих термины SYSADOA, DMOAD по сравнению с контрольной выборкой публикаций

Table 1. Prevalence of various sentiments in papers using the terms SYSADOA, DMOAD compared with the control sample of publications

Категория сентиментов / Category of sentiment	Частота встречаемости / Prevalence rate			ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	
	SYSADOA	DMOAD	Контроль* / Control*	SYSADOA	DMOAD
Манипулятивные обороты / Manipulative constructs	0,0723	0,0600	0,0548	1,32 (1,02–1,54)	1,09 (0,92–1,22)
Пропаганда / Propaganda	0,0123	0,0084	0,0094	1,31 (1,12–1,42)	0,89 (0,79–1,07)
Язык тоталитарных сект / Totalitarian sect language	0,0131	0,0098	0,0100	1,31 (1,14–1,44)	0,98 (0,92–1,08)
Неконструктивный диалог / Unconstructive dialogue	0,0121	0,0083	0,0091	1,33 (1,22–1,48)	0,91 (0,83–1,10)
Дипломатический сленг / Diplomatic slang	0,0021	0,0017	0,0011	1,91 (1,55–2,49)	1,55 (1,19–1,65)
Путаница, сумбур в мыслях / Confusion in thoughts	0,0024	0,0017	0,0017	1,41 (1,04–2,25)	1,00 (0,94–1,07)
Показная заботливость / Ostentatious care	0,0078	0,0052	0,0054	1,44 (1,22–1,89)	0,96 (0,89–1,22)
Эмоциональное возбуждение / Emotional arousal	0,0036	0,0026	0,0030	1,20 (1,01–1,97)	0,87 (0,77–1,23)
Смущение / Embarrassment	0,0047	0,0028	0,0036	1,31 (1,05–1,77)	0,78 (0,65–0,98)
Нервозность / Anxiety	0,0110	0,0084	0,0075	1,47 (1,06–2,73)	1,12 (0,89–1,79)

Примечание. *Приведены данные только по тем сентиментам, для которых были найдены различия в частотах, статистически достоверные по критерию χ^2. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Полужирным шрифтом отмечены наиболее выраженные отличия в частотах. * В качестве контрольной выборки был использован массив из 1945 статей, полученных по запросу «(chondroitin sulfate OR glucosamine) AND osteoarthritis NOT SYSADOA NOT "Symptomatic Slow Acting Drug" NOT "Disease-modifying osteoarthritis drug" NOT DMOAD».*

Note. *Data are presented only for those sentiments for which significant differences in prevalence rate were found using χ^2 criterion. OR – odds ratio; CI – confidence interval. The most prominent differences are highlighted in bold. * An array of 1945 articles was used as a control sample, retrieved by the query: (chondroitin sulfate OR glucosamine) AND osteoarthritis NOT SYSADOA NOT "Symptomatic Slow Acting Drug" NOT "Disease-modifying osteoarthritis drug" NOT DMOAD".*

дегенеративных процессов в суставах («структурно-модифицирующий» эффект), и для реализации обезболивающего («симптоматического») эффекта [9].

Иначе говоря, ГС и ХС являются двумя нутрицевтиками, наиболее часто используемыми у пациентов с ОА и для облегчения хронической боли, и для поддержки метаболизма хряща. На сегодняшний день не вызывает сомнений эффективность парентерального и перорального применения фармакологически стандартизированных форм ХС и ГС (уровень доказательности А) при практически полном отсутствии побочных эффектов [8].

Подчеркнем еще раз, что ХС/ГС не только способствуют снижению болевого синдрома у пациентов с ОА, но и существенно замедляют деградацию хряща, субхондральной кости, также восстанавливая качество синовиальной жидкости. Фармакопротеомные исследования ХС/ГС показали, что их экзогенные формы улучшают метаболизм протеогликанов, нормализуют соотношение анаболических/катаболических процессов в соединительной ткани хряща, снижая активность провоспалительных и катаболических факторов (в частности, NF-κB) [10]. Данные экспериментальных и клинических исследований, подтвержденные результатами метаанализов, указывают, что ХС/ГС непосредственно действуют на такой важный показатель прогрессии ОА, как ширина межсуставной щели [8].

Поэтому с точки зрения фармакологии, молекулярной биологии, физиологии и доказательной медицины ХС и ГС следует относить не просто к каким-то препаратам «симптоматического действия» (что является ничем не прикрытым волюнтаризмом), а к особой группе фармаконутрицевтиков с патофизиологическим действием по отношению к ОА [11]. Соответственно, использование термина «хондропротекторы» по отношению к фармацевтически стандартизированным препаратам ХС и ГС намного более логично и адекватно физической реальности, чем применение терминов наподобие SYSADOA.

Заметим, что клиническое исследование, проведенное в России в 2022 г, прямо продемонстрировало структурно-модифицирующий эффект стандартизированного ХС у пациентов с ОА коленного сустава III стадии и функциональной недостаточностью 2-й степени (n=67, возраст 41–73 года) в условиях периоперационной подготовки к эндопротезированию суставов [12]. Больные были разделены на две группы: группа контроля (n=35, средний возраст 60 лет) и основная группа (n=32, средний возраст 57 лет). Все пациенты принимали НПВП в стандартной суточной дозе. В основной группе дополнительно, за 2 мес до проведения тотального эндопротезирования коленного сустава, внутримышечно через день вводили стандартизированный ХС: первые 3 инъекции – 100 мг/сут, при

Макет для утверждения / draft version for approval

хорошей переносимости начиная с четвертой увеличивали дозу до 200 мг/сут (курс 25 инъекций).

В ходе данной работы [12] проведено морфологическое исследование биообразцов субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы. У больных основной группы на фоне инъекций ХС в гиалиновом хряще бедренной и большеберцовой костей отмечены признаки адаптивной перестройки: под поверхностным слоем выявлены округлые клетки, напоминающие малодифференцированные хондроциты, в гомогенном матриксе встречались регенераты из малодифференцированных хондробластов, в регенератах и колонкообразных структурах глубокая и промежуточная зоны гиалинового хряща интенсивно воспринимали краситель, что свидетельствует об активном синтезе гликозаминогликанов. Суставной хрящ пациентов, получавших до операции парентеральный препарат ХС, содержит области с активными регенераторными процессами, а также недифференцированными клетками. Также в ходе исследования получено значимое снижение уровня всех биомаркеров в крови при увеличении концентраций остеокальцина и 25(OH)D_3 при выписке из стационара и через 3 мес после тотального эндопротезирования коленного сустава. Таким образом, выявленный структурно-модифицирующий эффект ХС в исследуемом суставе отражает данные изменения, происходящие и в других суставах, что открывает возможности применения ХС при ОА различной локализации [12].

Качественные и количественные исследования состава препаратов, для которых заявляются хондропротекторные свойства / Qualitative and quantitative studies of the composition of drugs for which chondroprotective properties are claimed

Препараты, для которых заявляются хондропротекторные свойства, производятся по разным технологиям, в ходе которых исходное природное сырье подвергается гидролизу. Очевидно, что условия выращивания животных, гидролиза, фильтрации, очистки, стандартизации по pH и составу уникальны для каждого экстракта и составляют предмет коммерческой тайны фирм-производителей. Поэтому технологии производства различных экстрактов трудно объективно сравнивать друг с другом для установления их сильных и слабых сторон.

В России наиболее популярны лекарственные препараты (ЛП), содержащие ХС/ГС или потенциально влияющие на биосинтез эндогенных ХС или глюкозамина: препараты на основе 99% ХС или 100% ГС, биоактивный концентрат мелкой морской рыбы (БКММР), гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГАГПК). Указанные ЛП в Государственном реестре лекарственных средств России (ГРЛС) относятся к фармакологической группе «Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани», тогда как в системе анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации для фармацевтически стандартизированных препаратов ХС имеется специальный код M01AX25 Хондроитина сульфат. В официальных инструкциях к ЛП, которые представлены на российском рынке и размещены на сайте ГРЛС[3], отсутствуют детальные данные о количественном составе препаратов, содержащих БКММР, так что содержание ХС в ЛП на основе БКММР очевидным образом не стандартизировано. В инструкциях к фармацевтическим продуктам на основании ГАГПК и в соответствующих научных статьях также не имеется надлежащих количественных характеристик содержания ХС. Кроме того, нет данных о содержании ХС в БКММР и ГАГПК и на официальном сайте ГРЛС, который используется большинством врачей.

Таким образом, фактической реальностью является отсутствие информации о количественном составе некоторых препаратов с заявляемыми хондропротекторными свойствами, в т.ч. на основе БКММР и ГАГПК. Т.е. психически нормальный человек, а тем более ученый традиционной научной ориентации при отсутствии информации не может сказать ничего кроме «информация об этом отсутствует». Если использовать аналогию из области физики, то можно сказать, что традиционная научная ориентация (получение верифицированных результатов) подразумевает снижение отношения «сигнал/шум», а нетрадиционная (создание информационного шума) – увеличение отношения «шум/сигнал» (пример последнего был детально рассмотрен в работе [3]).

Однако, если на вопрос «Ведь есть же данные, указывающие на то, что в БКММР/ГАГПК намного меньше ХС, чем в монопрепаратах ХС?» отвечают индивидуумы с очевидными корыстными интересами (англ. vested interests), они не могут сформулировать столь жгущую их правду (ибо такая правда означает снижение доходов данного нетрадиционного «ученого»).

Соответственно, начинается чистой воды словоблудие, повышение информационного шума до уровня, выходящего за рамки научной дискуссии и логической аргументации. Например, фармацевтически нестандартизированные природные экстракты (рыб или других животных) с высоким содержанием токсических микроэлементов и белков и низким содержанием ХС называют комплексными препаратами и утверждают, что их эффективность выше, чем эффективность ХС с 99%-й очисткой. Более того, вопреки и результатам сравнительных исследований (см. ниже), и научной логике, и даже здравому смыслу заявляют, что такие неочищенные, нестандартизированные препараты чудесным образом являются более безопасными, с «аргументацией» вроде «в них меньше чистого ХС, что позволяет избежать побочных эффектов». При этом не приводится никаких ссылок на сравнительные исследования.

Особенно печально, что индивидуумы с таким чрезмерным уровнем антинаучного волюнтаризма выступают с высоких трибун уважаемых научных конференций (хоть и в рамках так называемых сателлитных симпо-

[3] https://grls.rosminzdrav.ru

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

зиумов от заинтересованных фармацевтических производителей)… Эти нетрадиционно одаренные лекторы с выраженными наклонностями к магическому мышлению с целью сокрытия отсутствия у них реальных научных аргументов за/против того или иного препарата (уже не говоря о полном отсутствии каких-либо ссылок на результаты исследований) любят придумывать лженаучные байки, используя различные термины из фармакологии: «поколения препаратов», «комбинированные препараты», «комплексные противоболевые препараты», «полипрагмазия», «синтез эндорфинов» и т.д.

Например, для давления на сознание врачей заявляется, что явно нестандартизированный и слабоочищенный препарат якобы «относится к препаратам последнего поколения», которые «позволяют снизить дозу ХС и достичь лучшего клинического эффекта в снижении боли», в т.ч. через «стимулирование синтеза эндорфинов» (чудесным образом, ибо никаких научных доказательств нет). При этом в лекции приводятся совершенно неправомерные и фармакологически неуместные аналогии с комбинированными гипотензивными препаратами, которые якобы «всегда эффективнее монокомпонентных гипотензивных препаратов» и «позволяют избежать полипрагмазии». В то же время никакого упоминания «поколений» препаратов с хондропротекторными свойствами не имеется ни в научных источниках, ни в утвержденных клинических рекомендациях.

Отметим, что сравнительные исследования состава препаратов с заявляемыми хондропротекторными свойствами крайне редки вследствие неблагоприятной конъюнктуры коммерческого характера. В лучшем случае в соответствующих публикациях приводятся результаты исследований того или иного препарата, которые не позволяют сделать никаких практически важных выводов. Одним из немногих исключений является сравнительный анализ 6 различных хондропротекторов для инъекционного введения, предположительно содержащих ХС (по 5 образцов на каждый препарат) [13].

Проведено сравнение препаратов на основании профилей микроэлементного состава, содержания серы, хроматографического анализа и теста на общий белок. Показано, что исследованные образцы существенно отличаются друг от друга по суммарному и индивидуальному содержанию серы, токсичных и условно токсичных микроэлементов. По оценкам анализа на серу и микроэлементы выделен кластер более стандартизированных экстрактов ХС. Показано, что оценки фармацевтического качества исследованных экстрактов, выполненные по элементному профилю, соответствуют оценкам качества по степени очистки от белков и молекулярно-весовым характеристикам экстрактов. Наибольшим содержанием ХС и серы (и в то же время наименьшим содержанием токсичных микроэлементов и белков) отличался экстракт, полученный из трахеи быка, для которого заявлена степень очистки более 99%. Действительно, данный экстракт, образующий центр кластера стандартизированных экстрактов ХС, отличается достаточно низким суммарным содержанием примесей токсичных микроэлементов (2,98 мкг/л) и самым низким содержанием общего белка (2,87 мг/мл). В то же время он содержит значительные количества эффективной и безопасной формы ХС (средняя молекулярная масса 15–17 кДа) и моносульфатированного дисахарида ХС, который также проявляет терапевтическое действие при ОА. Результаты исследования наглядно показывают, что концентраты и биоактивные комплексы из сырья животного происхождения неэквивалентны монопрепаратам ХС как с точки зрения очистки от примесей, так и по содержанию ХС. Поэтому экстраполировать эффекты, установленные для фармацевтически чистых субстанций ХС, на такого рода препараты, содержащие несертифицированные белковые примеси и токсичные микроэлементы, не представляется возможным [13].

Вместо проведения такого рода комплексных исследований состава фармпрепаратов, некоторые «эксперты» предпочитают просто «высказывать собственное мнение» о количественном и качественном составе препаратов на основе ХС, БКММР или ГАГПК. При этом подобное «мнение» может не соответствовать ни официальным инструкциям к препаратам, ни данным ГРЛС и АТХ. При высказывании таких «мнений» используются стандартные приемы манипуляции сознанием, такие как нарушение правил логики и подмена понятий. Например, на вопрос, являются ли БКММР/ГАГПК стандартизированными, даются ответы наподобие «данный препарат производится по стандарту надлежащей производственной практики (англ. good manufacturing practice, GMP) и, следовательно, является стандартизированным». Подмена понятий очевидна: ведь соответствие производства требованиям GMP не означает стандартизацию производимого препарата по содержанию ХС, пептидов и других компонентов. Заметим, кстати, что к настоящему времени все ЛП, зарегистрированные в России, должны производиться по стандарту GMP.

После того как слушатели принимают такую подмену понятий без каких-либо возражений (которые вообще-то должны быть, если слушатель хоть сколько-нибудь разбирается в фармацевтике препаратов и следит за логичностью изложения), часто следует откровенная ложь вроде «содержание ХС в препарате вообще не имеет значения для противоболевой терапии» и приводятся устные ссылки на якобы проведенные сравнительные клинические исследования. При этом лектор может утверждать о наличии ХС в препаратах, формально относящихся не к АТХ M01AX25 Хондроитина сульфат, а к АТХ M09AX Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. Такого рода лекционный волюнтаризм не имеет под собой никаких научных доказательств и только вводит в заблуждение практикующих врачей.

О содержании белковых примесей в препаратах с заявляемыми хондропротекторными свойствами / The content of protein impurities in preparations with claimed chondroprotective properties

Природные экстракты (в т.ч. экстракты ХС) часто содержат примеси белков. Как правило, белковые фракции

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

природных экстрактов крайне вариабельны по составу (см. примеры в работе [13]). В природных экстрактах с небелковым действующим началом (например, в экстрактах ХС) белковые/пептидные примеси не стандартизируются по качественному (какие именно белки/пептиды) и количественному (содержание каждого белка/пептида) составу. Такого рода белковые примеси, скорее всего, будут восприниматься иммунной системой пациента как потенциальные антигены и в результате могут провоцировать аллергические, аутоиммунные и протромботические реакции. Поэтому без точной информации о пептидном составе природного экстракта нельзя судить о «полезности» входящих в него пептидов.

Исследование качественного и количественного пептидного состава природных экстрактов – фундаментальный вопрос современной фармакологии. Изучение фармакологии конкретных пептидов ведется российскими учеными уже более 50 лет. Родоначальниками этого направления были академики АН СССР Михаил Михайлович Шемякин (1908–1970) и Юрий Анатольевич Овчинников (1934–1988). Напомним, что в результате исследований свойств отдельных пептидов были получены пептидный антибиотик валиномицин, иммуностимуляторы глюкозаминил-мурамил-дипептид и глутамил-цистеинил-глицин, ноотроп метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, препараты инсулина и многие другие.

Помимо исследования фармакологических свойств отдельных пептидов в отечественной науке развивалось и другое направление полипептидной терапии: многокомпонентные пептидосодержащие экстракты (гидролизаты) природного происхождения. Основоположником данного направления был академик АН СССР Владимир Петрович Филатов (1875–1956). В научной школе В.П. Филатова изучались эффекты гидролизатов плаценты человека, пептидных экстрактов эпифиза, гипофиза, щитовидной железы, крови и других тканей [14]. В рамках данного научного направления были разработаны ноотропные препараты кортексин (экстракт пептидов мозга крупного рогатого скота), экстракты на основе мозга свиней, гидролизата тканей мозга телят и молодых свиней, тималин (гидролизат вилочковой железы крупного рогатого скота), гидролизаты крови, раверон (на основе экстракта предстательной железы) и др.

Основной проблемой получения эффективных и безопасных пептидосодержащих препаратов из природного сырья является стандартизация пептидного состава получаемых гидролизатов. Помимо белков и пептидов эти гидролизаты содержат макро- и микроэлементы, витамины и вещества с витаминной активностью, липиды[4]. Поэтому получение максимально полной информации о составе пептидных гидролизатов стало возможно только после появления современных технологий масс-спектрометрических, хроматографических и протеомных исследований. В то же время адекватная обработка получаемых таким образом массивов данных оказалась доступна при использовании современных методов интеллектуального анализа больших данных, развиваемых в математической школе академика РАН Юрия Ивановича Журавлева[5].

Действительно, как стандартизировать препарат, содержащий тысячи различных пептидов, по содержанию конкретных пептидов? Количественный анализ многокомпонентных пептидных смесей – одна из фундаментальных задач современной биохимии, универсальных решений которой пока не найдено. Поэтому в инструкциях к многокомпонентным пептидным препаратам природного происхождения обычно приводится только общая характеристика пептидного состава (диапазон молекулярных масс, общее количество белка и т.п.).

Детальные исследования составов различных пептидных гидролизатов позволили разработать комплексную методологию оценки стандартизации пептидных препаратов и выделить два полипептидных препарата, отличающихся наилучшими показателями стабильности состава: ноотропный препарат Церебролизин® (EVER Neuro Pharma GmbH, Австрия) и гепатопротекторный препарат Лаеннек® (Japan Bio Products Co., Ltd., Япония). В результате применения разработанных процедур *de novo* секвенирования в исследованных гидролизатах обнаружены десятки тысяч олигопептидов, многие из которых найдены в 90% образцов препаратов. Проведенные исследования показали, что эти два препарата отличаются:

– высокой степенью стандартизации содержания 68 элементов таблицы Д.И. Менделеева [15];

– стабильным содержанием витаминов [16];

– стабильным содержанием аминокислот;

– устойчивым содержанием общего количества белков/пептидов и распределений молекулярных масс;

– воспроизводимыми результатами *de novo* секвенирования пептидных фракций в различных партиях;

– нахождением в различных партиях гидролизатов пептидов, специфически таргетирующих определенные белки протеома человека [17].

Подобного рода исследования, позволяющие более точно охарактеризовать фармакологические свойства пептидов в составе природных экстрактов (с указанием таргетных белков протеома человека), весьма затруднены для небелковых экстрактов (в т.ч. ХС). Во-первых, в экстрактах ХС белки/пептиды очевидным образом являются примесью к основному действующему веществу (ХС, полисахариды и др.). Во-вторых, даже такой весьма общий показатель, как содержание общего белка, сильно варьирует между индивидуальными образцами (уже не говоря о различных партиях препаратов) [13]. Поэтому говорить о «полезных свойствах» каких-то неизвестных пептидов в составе тех или иных природных экстрактов неправомерно с научной точки зрения.

Однако научная точка зрения отнюдь не является точкой опоры для некоторых нетрадиционно настроенных «лекторов» и «экспертов», выступающих на научных конгрессах. Для отдельных ораторов намного более при-

[4] http://trace-elements.ru/.

[5] http://bigdata-mining.ru/; http://pharmacoinformatics.ru/.

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

емлема магическая точка зрения, в рамках которой сам факт присутствия каких-то неизвестных белковых примесей абсолютизируется как «преимущество препарата».

На некоторых семинарах и конференциях можно услышать, что препараты с заявляемым хондропротекторным действием (и с нестандартизированным содержанием белка) являются не просто «препаратами пептидной природы», а «препаратами будущего», «препаратами XXIII века», «челноками, доставляющими лекарство к клеткам» и т.п. О том, что о реальном пептидном составе данных препаратов ничего не известно, такого рода «специалисты» скромно умалчивают, подменяя научное понятие «пептид с таргетным действием» на магические камлания вроде «содержание любых белков повышает терапевтические свойства препарата» и «препараты с [неизвестными] пептидами безопаснее, чем [фармацевтически стандартизированные] экстракты ХС».

В то же время имеются научные данные, прямо противоречащие подобным утверждениям. Например, после 18 внутримышечных инъекций одним из таких препаратов, не стандартизированных по пептидам, у женщины 62 лет с дегенеративными изменениями тазобедренного сустава развилось тяжелое заболевание с лихорадкой до 39 °С, отеком пальцев, кистей и коленных суставов, а также местной кожной сыпью и изменениями в крови (лейкоциты 1900/мкл, тромбоциты 113000/мкл, повышение ферментов печени – глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза 83 ЕД/л, глутамин-пировиноградная трансаминаза 93 ЕД/л, лактатдегидрогеназа 693 ЕД/л). Тесная временная связь между инъекциями и симптомами позволила предположить, что болезнь была вызвана именно водным экстрактом бычьего хряща и костного мозга, который не был стандартизирован по белкам. Это предположение подтверждается положительным тестом на трансформацию лимфоцитов и нахождением у пациентки специфичных к экстракту антител в культивируемой жидкости лимфоцитов (в то время как сыворотка была отрицательной на антитела). Болезнь приняла затяжной характер. Пациентка полностью избавилась от симптомов только через год на высокой дозе преднизолона (15 мг/сут). Поскольку в самом начале введения экстракта отмечалась местная воспалительная реакция в месте укола, нельзя исключить пресенсибилизацию организма именно к чужеродным белкам. Это также подтверждается тем, что специфическая пролиферация лимфоцитов практически не изменилась даже через 9 мес от начала «терапии» нестандартизированным природным экстрактом [18].

Стандартизированные экстракты ХС и монопрепараты ГС не вызывают такого рода реакций и, более того, даже протромботических реакций. Например, в наблюдательной программе на базе амбулаторно-поликлинических учреждений г. Самары пациенты с хронической неспецифической болью в нижней части спины (n=63) получали терапию ХС внутримышечно в течение 3 мес. У 100% больных основной группы, применяющих препарат, уже на 21-й день терапии наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома более чем на 62% от исходного уровня (что было бы невозможно, если бы данный препарат вызывал аутоиммунные реакции). Не было отмечено изменений со стороны показателей плазменного звена гемостаза (тромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время) и скорости клубочковой фильтрации [19].

О доказательной базе препаратов с заявляемыми хондропротекторными свойствами / The evidence base for drugs with claimed chondroprotective properties

Напомним, что в медицинской практике часто используются уровни доказательности/достоверности: A – высокая доказательность (результаты многочисленных независимых клинических исследований, метаанализов), B – умеренная доказательность (результаты нескольких рандомизированных исследований), C – ограниченная доказательность (информация об эффективности основана на результатах только одного клинического исследования), D – строгие научные доказательства отсутствуют (соответствующие клинические исследования не проводились) [20–27].

Был проведен анализ 28 РКИ по оценке сравнительной эффективности применения разных средств *per os* (ХС, ГС, диацереин, бисфосфонаты, доксицилин, ликофелон, ранелат стронция, ингибиторы матриксной металлопротеиназы и др.) у пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов (n=11 890). Сделан вывод, что только ХС и ГС проявляют умеренно выраженные «структурные» эффекты на состояние суставного хряща (ширина суставной щели, объем хряща) и одновременно влияют на симптомы заболевания (боль, функция). Все остальные ЛП проявляли незначительное структурное или симптоматическое действие: стронций продемонстрировал только улучшение структуры (минимальная ширина сустава), доксициклин – благоприятный профиль эффективности при низком профиле безопасности и т.д. [6].

Благодаря высокому уровню доказательности (метаанализы, систематические обзоры, РКИ) фармацевтически стандартизированные ХС и ГС являются препаратами первой линии лечении ОА. Например, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России ЛП, содержащие стандартизированный ХС (95% и более), следует использовать на начальных стадиях коксартроза (доказательность класса А) [21] и гонартроза (доказательность класса В) [22]. Имеется также метаанализ, подтверждающий доказательность класса А [8]. Фармацевтически стандартизированные ХС и глюкозамин рекомендованы Минздравом России пациентам пожилого и старческого возраста с падениями (доказательность класса А) [23], при хронической боли пациентам пожилого и старческого возраста, пациентам старше 60 лет с болью в суставах и с противопоказаниями к НПВП с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома (доказательность класса А) [24].

Помимо разобранных выше трудностей с фундаментальными мисконцепциями (в т.ч. связанными с использованием осложненной терминологии по отноше-

Макет. Для ознакомления/Draft version for approval

нию к препаратам с хондропротекторными свойствами) в выступлениях отдельных индивидуумов на научных конгрессах (и даже в проектах клинических рекомендаций) может встречаться и прямая подмена понятий, связанная с лженаучной промоцией тех или иных брендов. Например, жонглируя только групповыми формулировками АТХ (наподобие M09AX Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы), такого рода «лекторы» и «разработчики рекомендаций» умудряются включать в проекты клинических рекомендаций фармацевтически нестандартизированные препараты, имеющие нулевую доказательность (отсутствие РКИ). Тем не менее они с апломбом утверждают, что существуют «накопленные сведения, подтверждающие эффективность» (при том что соответствующие препараты не входят ни в одни клинические рекомендации ни в одной стране мира). При этом ЛП, имеющие доказательность класса А, шельмуются и объявляются «не имеющими доказательности» (без каких-либо ссылок на реальные публикации научных исследований).

Такие научно-нетрадиционные «лекторы» и даже «разработчики рекомендаций» повсеместно используют подмену понятий. Например, мошенничая, по нашему мнению, с разделами АТХ, в списках «других доказательных препаратов» перечисляют БКММР, ГАГПК, неомыляемые соединения авокадо и сои, но игнорируют доказательные исследования фармацевтически стандартизированных ХС/ГС! Однако доказательные исследования есть только у ХС/ГС, а также экстрактов авокадо и сои [8].

Не брезгуют подобные деятели и открытой ложью, утверждая существование так называемого «болезнь-модифицирующего эффекта» у тех или иных препаратов (в частности, на основе ГАГПК). Такие заявления находятся в прямом противоречии с результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые показали отсутствие как «симптоматических», так и «структурных» эффектов соответствующих природных экстрактов [25].

Проведен метаанализ 8 РКИ (n=771, возраст 53,6±6,2 года) по применению стандартизированного препарата ХС внутримышечно (100 мг, курс 20–30 инъекций) в комплексной терапии ОА. Подтверждены достоверные ассоциации между использованием препарата ХС и снижением боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (препарат ХС: –28,3 мм; контроль: –11,6 мм; p=0,042). Установлено достоверное снижение боли по ВАШ ночью (ХС: –20,1; контроль: –9,9; p=0,05018), сидя или лежа (ХС: –15,5; контроль: –7,6; p=0,01656), при ходьбе (ХС: –28,2; контроль: –17,0; p=0,04957). Применение ХС приводило к значимому снижению баллов индекса Лекена (ХС: –4,3; контроль: –1,4; p=0,0349) и суммарного индекса WOMAC[6] (ХС: –338,4; контроль: –219,8; p=0,004), в т.ч. WOMAC «функция» (ХС: –247,8; контроль: –96; p=0,0027) и WOMAC «скованность суставов» (ХС: –25,4; контроль: –11,2; p=0,0462). Встречаемость побочных эффектов достоверно не отличалась от контроля. Таким образом, препарат, изготовляемый из субстанции ХС с высокой степенью очистки (более 99%), является эффективным средством лечения ОА с хорошим профилем безопасности [8].

Молекулы коллагена II типа / Type II collagen molecules

Коллагены играют важную структурную роль и вносят вклад в механические свойства, организацию и форму всех видов соединительной ткани. В частности, коллаген II типа является основной частью коллагеновых фибрилл гиалинового хряща суставов, он также присутствует в пульпозном ядре межпозвонкового диска [28].

Нативный (неденатурированный) коллаген II типа (НК-II) – это особая фармацевтически стандартизированная субстанция, действие которой связано с модуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НК-II способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами DDR1 и DDR2, НК-II ускоряет реконструкцию соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов при ОА [29].

Основным механизмом действия стандартизированных экстрактов НК-II при пероральном приеме является своего рода «тренировка» иммунной системы к воздействию специфических эпитопов структуры коллагена II типа. Отличительная черта при приеме НК-II *per os* – большая поверхность соприкосновения со слизистой оболочкой кишечника. Напомним, что связанная с кишечником лимфоидная ткань представляет собой особую часть иммунной системы. С пищей кишечника достигает 130–190 г белка в сутки. Адаптация клеток иммунной системы слизистой оболочки кишечника требует постоянной дифференциации естественных антигенов пищи и нормомикробиоты от патогенов, подлежащих элиминации. Пейеровы бляшки представляют собой относительно большие скопления лимфоидной ткани в дистальном отделе тонкой кишки. Поступающие перорально антигены, воздействуя на пейеровы бляшки, стимулируют «обучение» В-лимфоцитов и Т-клеток памяти. «Обученные» на НК-II лимфоидные клетки поступают в мезентериальные лимфатические узлы, откуда распространяются по всем тканям организма, достигая суставов [30].

В целом НК-II активирует иммунные клетки в пейеровой бляшке с последующей индукцией регуляторных Т-клеток (Treg) для коллагена II типа. Когда клетки Treg мигрируют, они распознают поврежденный коллаген II типа в воспаленном при ОА суставном хряще и выделяют противовоспалительные медиаторы и индукторы восстановления хрящевого матрикса [31].

[6] WOMAC (англ. Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) – индекс выраженности артрита Университетов Западного Онтарио и МакМастер.

Макет для утверждения/Draft version for approval

В проспективном сравнительном исследовании показана эффективность назначения НК-II (40 мг/сут) пациентам с ОА коленного сустава (n=53, возраст 68,7±5,3 года) в течение 90 дней. В группу контроля были включены больные с ОА коленного сустава, не получавшие НК-II (n=52, возраст 68,6±6,0 года). Пациенты обеих групп проходили стандартное физиотерапевтическое лечение (кинезиотерапия) и получали простые анальгетики (или слабый опиоид) для облегчения болевого синдрома, а также придерживались рекомендаций диетолога по питанию и контролю веса. Динамику состояния пациентов оценивали по шкалам WOMAC, ВАШ, опроснику качества жизни SF-12, рентгенологической картине сустава (фронтальная, профильная, моноподальная и аксиальная укладка надколенника). По сравнению с группой контроля прием НК-II *per os* приводил к статистически достоверному уменьшению боли, тугоподвижности суставов и к улучшению показателей качества жизни [32].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА. Отмечено статистически значимое снижение показателей по шкале WOMAC, в т.ч., по подшкале «скованность суставов» и уменьшение выраженности боли по ВАШ [33].

Приведенные выше утверждения относятся именно к фармацевтически стандартизированным формам НК-II. Однако, по утверждениям отдельных «экспертов», назначать эту весьма перспективную фармацевтическую субстанцию при ОА вовсе не нужно! Достаточно вколоть нестандартизированный по коллагену и другим белкам водный экстракт мелкой рыбы, и «противоболевой НК-II начнет сам вырабатываться в организме», поэтому «применять препараты НК-II – это полипрагмазия». Более того, если использовать фармацевтически стандартизированные препараты НК-II, ХС и ГС, то «будет рак». Опустим завесу жалости над этими «экспертными» сентенциями, ибо их детальный логический разбор будет выглядеть гораздо более скучным, чем эти яркие проявления «лекторского таланта»…

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Хроническая суставная боль при ОА является важным фактором дезадаптации. При ОА чаще всего присутствуют два варианта боли: ноцицептивная и ноципластическая. При ОА коленного и/или тазобедренного сустава I–III стадий нейропатический компонент боли обнаруживается почти у половины обследуемых [34]. Поэтому развитие эффективных и безопасных методов терапии болей при ОА – актуальная научная задача.

Очевидно, что научное развитие таких методов становится невозможным, когда используется квазинаучная терминология, не позволяющая сформировать объективный взгляд на сложный комплекс научных фактов. В настоящей статье на примере вычислительного анализа текстов, содержащих псевдомедицинские термины, показано, что введение таких терминов в научные публикации неизбежно ассоциировано с активацией в тексте сентиментов неконструктивного диалога, пропаганды и увеличением количества лингвистических конструкций, отражающих путаницу и сумбур, показную заботливость, смущение и нервозность. Таким образом, результаты анализа текстов научных публикаций методами вычислительной лингвистики еще раз подтверждают, что попытки введения произвольной и научно не обоснованной терминологии в медицине приводят только к терминологической путанице, что неизбежно тормозит научный прогресс.

В целом разбор мисконцепций в фармакотерапии любого заболевания принципиально важен для выработки клинических рекомендаций, адекватных физической реальности. Напомним, что клинические рекомендации – действенный механизм защиты врача от несправедливых обвинений в оказании некачественной медицинской помощи. Поэтому врачам рекомендуется неукоснительно выполнять требования, изложенные в клинических рекомендациях Минздрава России.

В отношении препаратов с хондропротекторными и противоболевыми свойствами в повсеместной клинической практике могут использоваться многие ЛП в соответствии с показаниями в инструкциях к ним. Очевидно, что не все они одобрены научно-практическим советом Минздрава России для включения в клинические рекомендации. В последних должны предлагаться только те действующие начала, по которым имеется солидная доказательная база (уровень доказательность рекомендаций А или, по крайней мере, В).

Данная ситуация является идеальной. Если представить, что клинические рекомендации (например, по лечению хронической боли при ОА или какие-либо другие) выполнены «небрежно» (многочисленные примеры таких «небрежностей» были разобраны в настоящей статье), то перед грамотным врачом встает проблема выбора, аналогичная проблеме, связанной с выполнением преступного приказа в армии. Поэтому выполнение требования о доказательности рекомендаций не по форме, а по сути принципиально для разработки таких клинических рекомендаций, которые реально помогут и врачу, и пациенту справиться с синдромом хронической боли.

Макет. Для утверждения/Draft version for approval

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (2): 146–63. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021.

3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях ω-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12 (2): 91–114. https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.
4. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (12): 1145–55. https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742.
5. Ovseiko P.V., Gomsec L., Andreoli L., et al. OP0074 A framework of potential interventions to accelerate gender-equitable career advancement in academic rheumatology. *Ann Rheumat Dis.* 2021; 80 (Suppl. 1): 39–40. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.1765.
6. Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis-systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36 (7): 2085–93. https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z.
7. Akkoc N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20 (3): 539–57. https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.003.
8. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (4): 18–29. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
9. Сарвилина И.В., Данилов А.Б. Сравнительный анализ применения симптоматических препаратов замедленного действия, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, у пациентов с неспецифической болью пояснично-крестцовой локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023; 123 (1): 81–96. https://doi.org/10.17116/jnevro202312301181.
10. Лила А.М., Громова О.А. Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (3): 88–97. http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
11. Сарвилина И.В., Лила А.М., Громова О.А. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. *Русский медицинский журнал.* 2023; 2: 44–50.
12. Минасов Т.Б., Лила А.М., Назаренко А.Г. и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. *Современная ревматология.* 2022; 16 (6): 55–63. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-55-63.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц. и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (1): 40–52. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Максимов В.А. Гидролизаты плаценты человека: от В.П. Филатова до наших дней. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (3): 434–41. https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология.* 2011; 2: 327–33.
16. Гилельс А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Экспериментальный анализ витаминного состава препарата «Лаеннек». *Вестник эстетической медицины.* 2013; 12 (3): 80–7.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 7: 21–30. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30.
18. Berg P.A., Kaboth U., Becker E.W., Klein R. The analysis of a severe side effect of a cartilage-protective agent by immunological studies. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; 117 (42): 1589–93 (на нем. яз.). https://doi.org/10.1055/s-2008-1062480.
19. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119 (8): 18–23. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908118.
20. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Междисциплинарный консенсус экспертов (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. По результатам совещания группы экспертов 01.04.2017 г., г. Москва. *Терапия.* 2017; 4: 9–14.
21. Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (дата обращения 01.03.2023).
22. Клинические рекомендации. Коксартроз. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (дата обращения 01.03.2023).
23. Клинические рекомендации. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/600_2 (дата обращения 01.03.2023).
24. Клинические рекомендации. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/616_1 (дата обращения 01.03.2023).
25. Pavelká K., Gatterová J., Gollerova V., et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8 (5): 335–42. https://doi.org/10.1053/joca.1999.0307.
26. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12 (1): 34–41. https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.
27. Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Романов И.Д. От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (2): 317–30. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.183.
28. Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (11): 40–5. https://doi.org/10.17116/jnevro202212211140.
29. Elango J., Hou C., Bao B., et al. The molecular interaction of collagen with cell receptors for biological function. *Polymers (Basel).* 2022; 14 (5): 876. https://doi.org/10.3390/polym14050876.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шавловская О.А. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология.* 2022; 16 (4): 111–6. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-111-116.
31. Gencoglu H., Orhan C., Sahin E., Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel).* 2020; 10 (4): 697. https://doi.org/10.3390/ani10040697.
32. Sadigursky D., Magnavita V.F.S., Sá C.K.C., et al. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras.* 2022; 30 (2): e240572. https://doi.org/10.1590/1413-785220223002240572.
33. Garcia-Coronado J.M., Martinez-Olvera L., Elizondo-Omana R.E., et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop.* 2019; 43 (3): 531–8. https://doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5.
34. Филимонова О.Г. Нейропатический компонент боли у больных остеоартритом. *Русский медицинский журнал.* 2022; 6 (3): 113–9. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119.

Макет. Не утвержден/Draft. Version not approved

REFERENCES:

1. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of "fake news". *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021.
3. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Z.D. Concerning the "repression" of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12 (2): 91–114 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.
4. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (12): 1145–55. https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742.
5. Ovseiko P.V., Gomsec L., Andreoli L., et al. OP0074 A framework of potential interventions to accelerate gender-equitable career advancement in academic rheumatology. *Ann Rheumat Dis.* 2021; 80 (Suppl. 1): 39–40. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-eular.1765.
6. Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis-systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36 (7): 2085–93. https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z.
7. Akkoc N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20 (3): 539–57. https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.003.
8. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (4): 18–29 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
9. Sarvilina I.V., Danilov A.B. Comparative analysis of the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis in patients with non-specific low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123 (1): 81–96 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312301181.
10. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; 9 (3): 88–97 (in Russ.). http://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
11. Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A. A new pharmaconutraceutical composition for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *Russian Medical Journal.* 2023; 2: 44–50 (in Russ.).
12. Minasov T.B., Lila A.M., Nazarenko A.G., et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022; 16 (6): 55–63. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-55-63.
13. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaychik B.T., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (1): 40–52 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.
14. Gromova O.A., Torshin I.Y., Chuchalin A.G., Maximov V.A. Human placenta hydrolysates: from V.P. Filatov to the present day: review. *Therapeutic Archive.* 2022; 94 (3): 434–41 (in Russ.). https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201408.
15. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., et al. Preparation Laennec: elemental composition and key role in the pharmacological action. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya / Plastic Surgery and Cosmetology.* 2011; 2: 327–33 (in Russ.).
16. Gilels A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Experimental analysis of "Laennec" vitamin composition. *Vestnik esteticheskoy meditsiny / Bulletin of Aesthetic Medicine.* 2013; 12 (3): 80–7 (in Russ.).
17. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tikhonova O.V., Zgoda V.G. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022; 7: 21–30 (in Russ.). https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30.
18. Berg P.A., Kaboth U., Becker E.W., Klein R. The analysis of a severe side effect of a cartilage-protective agent by immunological studies. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; 117 (42): 1589–93 (in German). https://doi.org/10.1055/s-2008-1062480.
19. Zolotovskaia I.A., Davydkin I.L., Poverennova I.E. Therapy of nonspecific lower back pain in patients with high cardiovascular risk. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119 (8): 18–23 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911908118.
20. Rational use of non-stroid anti-inflammatory drugs. Interdisciplinary expert consensus (fundamental principles). Based on the results of the meeting of the expert panel, April 1, 2017, Moscow. *Therapy.* 2017; 4: 9–14 (in Russ.).
21. Clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (in Russ.) (accessed 01.03.2023).
22. Clinical guidelines. Coxarthrosis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (in Russ.) (accessed 01.03.2023).
23. Clinical guidelines. Falls in elderly and senile patients. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/600_2 (in Russ.) (accessed 01.03.2023).
24. Clinical guidelines. Chronic pain in elderly and senile patients. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/616_1 (in Russ.) (accessed 01.03.2023).
25. Pavelká K., Gatterová J., Gollerova V., et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8 (5): 335–42. https://doi.org/10.1053/joca.1999.0307.
26. Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12 (1): 34–41 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.
27. Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Romanov I.D. From misconceptions to reasonable osteoarthritis patients therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023; 16 (2): 317–30 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.183.
28. Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu. Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122 (11): 40–5 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212211140.
29. Elango J., Hou C., Bao B., et al. The molecular interaction of collagen with cell receptors for biological function. *Polymers (Basel).* 2022; 14 (5): 876. https://doi.org/10.3390/polym14050876.
30. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shavlovskaya O.A. On the

Макет / Публикация / Draft. Not for approval

prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16 (4): 111–6 (in Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-111-116.
31. Gencoglu H., Orhan C., Sahin E., Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (4): 697. https://doi.org/10.3390/ani10040697.
32. Sadigursky D., Magnavita V.F.S., Sá C.K.C., et al. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras*. 2022; 30 (2): e240572. https://doi.org/10.1590/1413-785220223002240572.
33. Garcia-Coronado J.M., Martinez-Olvera L., Elizondo-Omana R.E., et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019; 43 (3): 531–8. https://doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5.
34. Filimonova O.G. Neuropathic component of pain in patients with osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2022; 6 (3): 113–9 (in Russ.). https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119.

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.ф-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громов Андрей Николаевич – инженер-исследователь ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7507-191X; WoS ResearcherID: C-7476-2018; Scopus Author ID: 7102053964; РИНЦ SPIN-код: 8034-7910.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About the authors

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Andrey N. Gromov – Research Engineer, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7507-191X; Scopus WoS ResearcherID: C-7476-2018; Author ID: 7102053964; RSCI SPIN-code: 8034-7910.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Макет для утверждения/Draft version for approval