



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.284>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Терапевтические мишени болезнь-модифицирующей терапии вторичного остеоартрита (DMOADs): систематический обзор

О.А. Громова¹, А.И. Загребнева^{2,3}, И.В. Сарвилина⁴,
О.А. Шавловская⁵, И.Ю. Торшин¹, Е.Н. Симонова²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» (ул. Пехотная, д. 3, Москва 123182, Российская Федерация)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация)

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Новомедицина» (ул. Социалистическая, д. 74, Ростов-на-Дону 344002, Российская Федерация)

⁵ Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины» (Фурманский пер., д. 8, стр. 2, Москва 105062, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Вторичный остеоартрит (ОА) возникает на фоне различных заболеваний и травм суставов, в т.ч., при ревматоидном артрите (РА), псориазе (псориатический артрит, ПсА) и анкилозирующем спондилоартрите (АС). В работе представлены результаты систематического обзора перспектив применения высокоочищенных стандартизированных препаратов хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) в терапии вторичного ОА на модели РА, ПсА и АС. Детализированы молекулярные звенья таргетирования патогенеза вторичного ОА. Показано, что ХС и ГС ингибируют гиперовоспаление через рецепторы CD44, TLR2/4/8 и транскрипционный фактор NF-κB и являются болезнь-модифицирующей терапией при РА, ПсА, АС. Экспериментальные и клинические исследования эффектов ХС и ГС при РА, ПсА и АС подтвердили перспективы применения их стандартизированных форм для терапии и профилактики рассматриваемых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, вторичный остеоартрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, систематический обзор

Для цитирования

Громова О.А., Загребнева А.И., Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Торшин И.Ю., Симонова Е.Н. Терапевтические мишени болезнь-модифицирующей терапии вторичного остеоартрита (DMOADs): систематический обзор. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2025; 18 (4): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.284>.

Therapeutic targets of disease-modifying therapy for secondary osteoarthritis (DMOADs): a systematic review

O.A. Gromova¹, A.I. Zagrebneva^{2,3}, I.V. Sarvilina⁴, O.A. Shavlovskaya⁵, I.Yu. Torshin¹, E.N. Simonova²

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² City Clinical Hospital No. 52 (3 Pekhotnaya Str., Moscow 123182, Russian Federation)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russian Federation)

⁴ Medical Centre “Novomedsina” (74 Sotsialisticheskaya, Rostov-on-Don 344002, Russian Federation)

⁵ International University of Restorative Medicine (8 bldg 2 Furmannyy Passage, Moscow 105062, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Secondary osteoarthritis (OA) may develop in the setting of various diseases and injuries of the joints, including rheumatoid arthritis (RA), psoriasis (psoriatic arthritis, PsA), and ankylosing spondylitis (AS). This article presents a systematic review of highly purified standardized drugs of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) used in the treatment of secondary OA in various models of RA, PsA, and AS. The molecular links of targeting the pathogenesis of secondary OA are considered in specific detail. CS and GS are shown to inhibit hyperinflammation through the CD44 and TLR2/4/8 receptors, as well as the NF- κ B transcription factor, thus acting as a disease-modifying therapy for RA, PsA, and AS. Experimental and clinical studies of the effects of CS and GS in RA, PsA, and AS have confirmed the prospects of their standardized forms for use in the treatment and prevention of the diseases under consideration.

KEYWORDS

chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, systematic review

For citation

Gromova O.A., Zagrebneva A.I., Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Torshin I.Yu., Simonova E.N. Therapeutic targets of disease-modifying therapy for secondary osteoarthritis (DMOADs): a systematic review. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2025; 18 (4): xxx-xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2025.284>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Наиболее распространенными клиническими формами вторичного остеоартрита (ОА) являются ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилоартрит (АС)
- ▶ Для лечения первичного и вторичного ОА целесообразно применять препараты с доказанным симптом- и структурно-модифицирующим (болезнь-модифицирующим) действием – хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС)

Что нового дает статья?

- ▶ В систематическом обзоре показаны результаты экспериментальных и клинических исследований ХС и ГС на биомоделях и у пациентов с РА, ПсА и АС, включая исследования таргетного биораспределения ХС и ГС и молекулярных механизмов их действия

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Применение ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации, доказанной эффективностью и безопасностью с целью болезнь-модифицирующей терапии вторичного ОА, который характеризуется выраженными иммунологическими нарушениями, представляется актуальным и перспективным в клинической практике

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ The most common clinical forms of secondary osteoarthritis (OA) are rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA), and ankylosing spondylitis (AS)
- ▶ For the treatment of primary and secondary OA, drugs with proven symptom- and structure-modifying (disease-modifying) action should be used. These include chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS)

What are the new findings?

- ▶ This systematic review presents the results of experimental and clinical studies of CS and GS in both biomodels and patients with RA, PsA, and AS, including studies of targeted biodistribution of CS and GS and molecular mechanisms of their action

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The use of CS with a high degree of pharmaceutical standardization, proven efficacy and safety for the purpose of disease-modifying therapy of secondary OA, which is characterized by severe immunological disorders, seems relevant and promising in clinical practice

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В ревматологии различают две основные клинические формы остеоартрита (ОА): идиопатический и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний [1]. Компьютерный анализ 7224 публикаций по патофизиологии вторичного ОА позволил систематизировать информацию о генетических факторах, биомаркерах, метаболических нарушениях, гипервоспалении и микронутриентных дефицитах, приводящих к вторичному ОА [2].

Данные клинко-эпидемиологических исследований указывают на несколько групп патофизиологических факторов вторичного ОА: посттравматические, профессиональные (избыточная физическая нагрузка), эндемические, метаболические (нарушения обмена железа, меди, сахарный диабет, подагра и др.), иммунологические (псориаз, онкологические заболевания, ослабление иммунитета), токсические (алкоголь и другие виды химической зависимости, включая курение), ятрогенные, коморбидные (остеопороз и остеопения, ревмато-

идный артрит (РА), инфекционные артриты, спондилоартриты (СпА), дисплазии соединительной ткани опорно-двигательного аппарата и др.). Для лечения первичного и вторичного ОА целесообразно применять препараты с доказанным симптом- и структурно-модифицирующим (болезнь-модифицирующим) действием – хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) [2].

Наиболее распространенными клиническими формами вторичного ОА являются РА, псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилоартрит (АС), или болезнь Бехтерева. В настоящей работе представлены результаты систематического обзора, который включал сбор, анализ и синтез данных научной медицинской литературы, отражающих клинические перспективы и целесообразность применения высокоочищенных стандартизированных ХС/ГС в терапии вторичного ОА при РА, ПсА и АС. Рассмотрены экспериментальные и клинические исследования ХС/ГС на биомоделях и у пациентов с РА, включая публикации по таргетному биораспределению ХС/ГС, а также молекулярным механизмам их действия. Определены

перспективы применения высокоочищенных стандартизированных препаратов ХС/ГС при РА, ПсА и АС.

Выделяют две группы лекарственных препаратов для лечения пациентов с ОА и РА – болезнь-модифицирующие остоеоартрит препараты (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) и болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (англ. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). Группы DMOADs и DMARDs значительно различаются по механизму действия и влиянию на клиническую картину. DMOADs обладают не только симптоматическим, но и структурным эффектом, что проявляется в уменьшении выраженности болевого синдрома, улучшении физических функций, снижении прогрессирования и дальнейшего повреждения структур сустава при ОА.

DMARDs ПРИ РА / DMARDs IN RA

РА – тяжелое хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание, поражающее преимущественно суставы и околосуставные мягкие ткани. Им страдают 1–3% населения, чаще женщины (в соотношении 3:1). При этом преобладание женщин наблюдается в пожилом возрасте [3, 4].

Развитие РА связано с взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды: курение, дисбаланс стероидных гормонов, двигательная активность, нарушения питания [5], переохлаждение, воспалительная патология кишечника [6], дисфункциональная микрофлора (микробиом) кишечника [7]. Коморбидность РА включает сопутствующие заболевания с высоким уровнем воспаления (ишемическая болезнь сердца, стеатогепатит, ожирение, пневмония, хроническая бронхообструктивная болезнь легких, нейродегенеративные нарушения). При этом в качестве триггеров развития РА рассматриваются различные вирусные заболевания (гепатит С, грипп, корь, COVID-19 и др.) [8, 9]. Установлено, что при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 наблюдается обострение РА и других ревматоидных заболеваний [2, 10].

Интересно отметить, что наличие у пациента РА связано с повышением риска развития такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Паркинсона (БП). Например, в выборке из 328 080 обследованных (средний возраст 58,6 года; 74,9% женщин и 25,1% мужчин) у 1093 развилась БП (у 803 человек – диагноз БП, у 290 пациентов – БП + РА). У участников с РА риск развития БП был в 1,74 раза выше по сравнению с пациентами контрольной группы (95% доверительный интервал 1,52–1,99) [11].

Для терапии РА применяются DMARDs с широким спектром таргетирования молекулярных звеньев патогенеза заболевания, что обеспечивает возможность реализации целей персонализированной терапии [12]. Вопросом дискуссии являются профили безопасности глюкокортикоидов, ингибиторов янус-киназы (англ. janus kinase, JAK) и др. [13]. Сегодня проводятся исследования эффективности и безопасности применения ХС/ГС для лечения пациентов с вторичным ОА, в т.ч., при РА, ПсА и АС, с учетом данных экспериментальных и клинических исследований о болезнь-модифицирующем эффекте ХС/ГС [14].

БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХС/ГС ПРИ РА // CS/GS BIODISTRIBUTION IN RA

Важной особенностью высокоочищенных стандартизированных препаратов ХС/ГС является их таргетное накопление

в участках хрящевой ткани, пораженных воспалением при РА и СпА. Прямые измерения биораспределения радиофарм-препарата глюкозамина с технециевой изотопной меткой (⁹⁹Tc-глюкозамина) можно использовать для идентификации активного заболевания у пациентов с РА. Состояние участков суставного хряща (СХ), пораженных РА, было оценено по интенсивности поглощения излучения, а тяжесть РА определялась степенью от 0 до 3 у женщин с РА (n=21). В большинстве участков СХ и около хрящевых тканей, пораженных РА, наблюдалось повышенное поглощение ⁹⁹Tc-глюкозамином (преимущественно в синовиальном пространстве) [15].

С помощью ⁹⁹Tc-глюкозамина у участников исследования выявлены признаки РА не только в суставах кисти, коленей, но и в плечевых, локтевых и голеностопных суставах. У двух пациентов наблюдалось одностороннее заболевание коленного сустава (рис. 1), что наглядно проиллюстрировано накоплением ⁹⁹Tc-глюкозамина именно в области поражения РА [15].

Включение радиоизотопных меток в молекулы ХС крайне затруднено с технической точки зрения, т.к. фармацевтическими формами ХС являются стандартизированные экстракты из природного сырья (хрящ трахеи быка и др.). На таргетное накопление ХС в области поражения СХ косвенно указывают авторы исследований инновационных фармацевтических форм препаратов, применявшихся для терапии РА, с нанокапсулами, включавшими молекулы ХС.

Полимеры, содержащие ХС, могут использоваться для таргетной доставки DMARDs (например, противовоспалительного препарата тофацитиниба – селективного ингибитора JAK). Молекулы ХС образуют частицы наноносителя для адресной доставки и высвобождения ингибитора в суставе. Поглощение наночастиц макрофагами посредством связывания ХС рецепторами CD44 запускает быстрое высвобождение активной субстанции [16]. Наночастицы ХС, содержащие фолат и антиартритический препарат лефлуномид (ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу, оказывает иммуномодулирующее, антипролиферативное, противовоспалительное действие), сами воздействуют на макрофаги при РА и обладают противовоспалительным эффектом, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов [17].

Обсуждая перспективы возможного применения ХС при РА, можно предположить, что уникальная лекарственная форма таргетного нанопрепарата для лечения РА может быть изготовлена на основе ХС с диселенидными связями, чувствительными к воспалению. В таком нанопрепарате (на основе ХС) инкапсулированы два ингибитора киназ (тофацитиниб и SP600125), тормозящие активность сигнальных путей JAK – передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (англ. janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) и c-Jun NH2-концевой киназы (англ. c-Jun NH2-terminal kinase, JNK), гиперактивация которых отмечена при РА. При введении мышам с моделью РА подтверждено накопление этого нанопрепарата на основе ХС в очагах СХ, пораженного РА. Комбинированное действие ингибиторов киназ и ХС в составе нанокапсул связано с подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов и блокадой активации остеокластов, что обеспечивало усиление противовоспалительного эффекта оригинальной лекарственной формы и активных субстанций на уровне СХ, пораженного РА [18].

Таким образом, ХС/ГС избирательно накапливаются в хрящевой ткани, пораженной РА. Данный аспект фармакокинетики

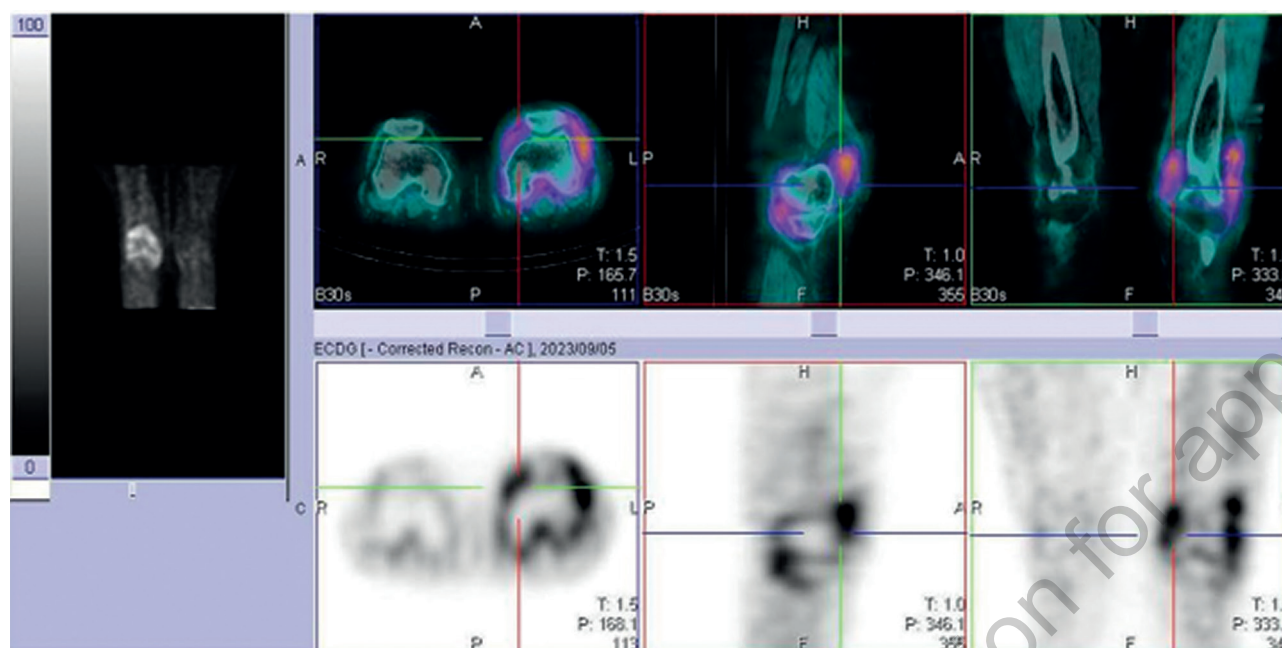


Рисунок 1. Компьютерные томограммы коленного сустава с односторонним вторичным остеоартритом при ревматоидном артрите, полученные с использованием радиофармпрепарата ^{99}Tc -глюкозамина (пациент в возрасте 51 год). Показано нормальное физиологическое поглощение радиофармпрепарата в правом коленном суставе и усиленное – в левом коленном суставе, пораженном ревматоидным артритом [15]

Figure 1. Computed tomograms of the knee joint with unilateral secondary osteoarthritis in the setting of rheumatoid arthritis, obtained using the radiopharmaceutical ^{99}Tc -glucosamine (patient aged 51 years). Normal physiological uptake of the radiopharmaceutical in the right knee joint and enhanced uptake in the left knee joint affected by rheumatoid arthritis are seen [15]

ХС/ГС, отражающий высокую биодоступность молекул, крайне важен для реализации болезнь-модифицирующего действия, связанного с молекулярным патогенетическим механизмом этих активных субстанций при РА.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РА И ТАРГЕТНЫЕ БЕЛКИ ХС/ГС: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VITRO* // MOLECULAR PATHOPHYSIOLOGY OF RA AND CS/GS TARGET PROTEINS: RESULTS OF *IN VITRO* STUDIES

Образующиеся при РА аутоантитела по кровотоку достигают суставов и активируют иммунные процессы, позволяющие агрегатам белков плазмы крови проникать в суставы. Поверхность СХ связывает и удерживает комплексы «аутоантиген – аутоантитело», которые вызывают дегрануляцию тучных клеток, активируют систему комплемента, Т-лимфоцитов, усиливая разрушение суставных и околосуставных тканей [4].

В постгеномном исследовании на хондроцитах пациента с РА, культивированных *in vitro*, показано, что ключевые регуляторные молекулы разрушения СХ при РА включают цитокины интерлейкин-6 (ИЛ-6), лиганд 2 мотива С-С (англ. C-C motif ligand 2, CCL2), лиганд 1-3 мотива СХС (англ. CXC motif ligand 1-3, CXCL1-3), CXCL8. С помощью полногеномного анализа хондроцитов при РА детализирован профиль экспрессии генов, связанный с разрушением СХ с участием маркерных генов воспаления (таких как аденозиновый рецептор A2A, циклооксигеназа-2), сигнального пути ядерного фактора каппа бета (англ. nuclear factor kappa B, NF- κ B), толл-подобного рецептора 2 (англ. toll-like receptor 2, TLR2), серин-треониновой киназы 2, цитокинов/хемокинов и их рецепторов CXCL1-3, CXCL8, CCL20, CXCR4, ИЛ-1 β , ИЛ-6, белков деградации СХ, в т.ч. матриксных металлопротеиназ (англ. matrix metalloproteinase, MMP) 10 и 12. На основе анализа нарушения молекулярного гомеостаза

хондроцитов при РА обнаружены таргетные гены и белки для фармакотерапии заболевания [19].

Нарушения метаболизма эндогенных ХС/ГС – характерная особенность РА. С помощью анализа биохимии сигнальных путей предложена интерактивная модель лекарственно-белковых взаимодействий при РА, включающая 1727 лекарств и белков-мишеней и 7954 взаимодействия между ними. Показано, что патофизиология РА включает воспалительные процессы, внутриклеточную сигнализацию и межклеточную коммуникацию, метаболизм ХС/ГС, ренин-ангиотензиновую систему, передачу сигналов по каскаду митоген-активируемой протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK), комплемент, коагуляцию и т.д. [20].

Экзогенный ХС, ингибируя перечисленные патофизиологические процессы, в частности сигнальные пути NF- κ B/TLR2 и секрецию цитокинов, может рассматриваться как патогенетический подход к терапии вторичного ОА [4]. Модуляция воспаления с помощью ХС осуществляется через специфическое взаимодействие ХС/ГС с гликобелком-рецептором CD44, которое тормозит активацию MAPK и NF- κ B. Связывание NF- κ B с промотором генов-мишеней усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов циклооксигеназы-2, фосфолипазы A2, а также MMP, интерлейкинов и других белков, которые способствуют повреждению тканей и воспалительной реакции. ХС, наоборот, уменьшает активацию NF- κ B при РА, ПсА, СпА и других формах вторичного ОА (рис. 2) [21].

Основными рецепторами молекул экзогенного ХС являются CD44, TLR и рецепторы тирозин-фосфатазы (англ. receptor-type protein tyrosine phosphatases, RPTP). Белок-рецептор CD44 представляет собой мультиструктурную молекулу поверхностной адгезии клеток, участвующих во взаимодействиях «клетка – клетка» и «клетка – матрикс». В гене, кодирующем CD44, представлены 20 экзонов, непосредственно кодирующих бел-

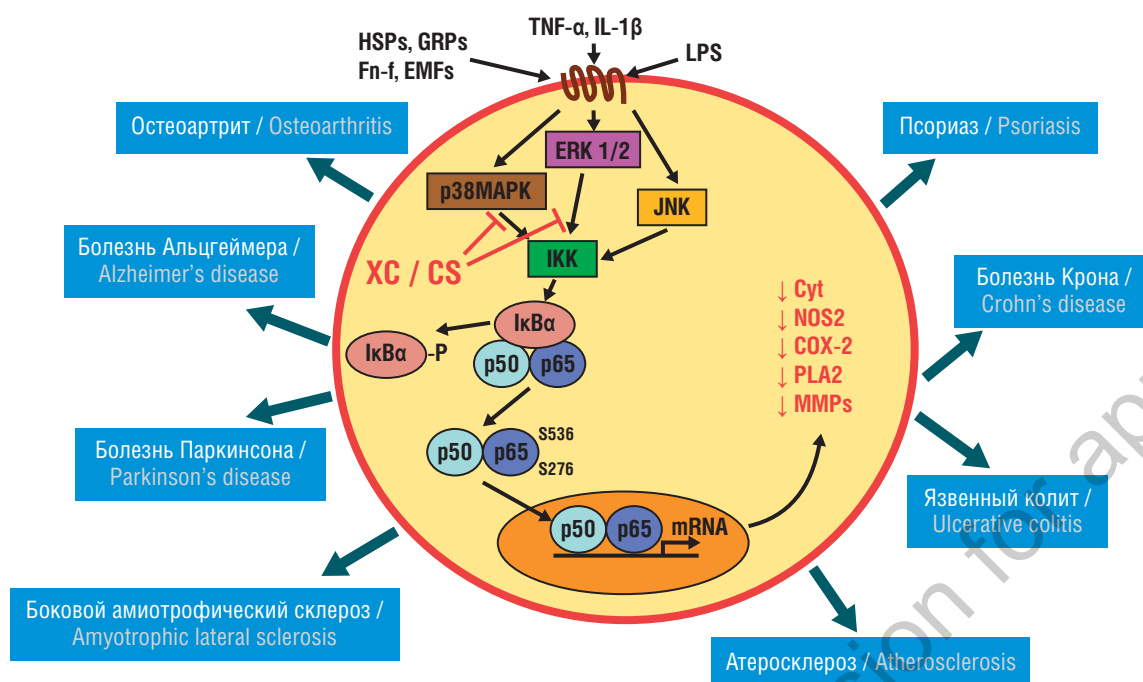


Рисунок 2. Возможная роль хондроитина сульфата (ХС) в патогенетической терапии вторичного остеоартрита при ревматоидном артрите, псориатическом артрите, спондилоартрите и других заболеваниях, характеризующихся высокointенсивным воспалением. Патопизиология остеоартрита связана с множественными микротравмами суставного хряща и образованием фрагментов внеклеточного матрикса, которые связываются с рецептором интегрин $\alpha 5 \beta 1$, CD44 и TLR на хондроцитах и макрофагах синовиальной мембраны, где они активируют ERK1/2, p38MAPK и JNK и впоследствии запускают ядерную транслокацию белка-активатора-1 (AP-1) и NF- κ B, усиливающих экспрессию MMP, IL-1 β , TNF- α , PLA2, COX-2 и NOS2. Хроническая воспалительная реакция стимулирует развитие синовита, повреждение и потерю суставного хряща. ХС тормозит эти процессы, инактивируя NF- κ B (адаптировано из [21])

HSPs (англ. heat shock proteins) – белки теплового шока; GRPs (англ. glucose-regulated proteins) – белки, регулируемые глюкозой; Fn-f (англ. fibronectin fragments) – фрагменты фибронектина; EMFs (англ. extracellular matrix fragments) – фрагменты экстрацеллюлярного матрикса; TNF- α (англ. tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли-альфа; IL-1 β (англ. interleukin-1-beta) – интерлейкин-1-бета; LPS (англ. lipopolysaccharides) – липополисахариды; ERK 1/2 (англ. extracellular signal-regulated protein kinases 1/2) – внеклеточные сигнал-регулирующие киназы 1/2; p38MAPK (англ. p38 mitogen-activated protein kinase) – p38 митоген-активируемая протеинкиназа; JNK (англ. c-Jun NH2-terminal kinase) – c-Jun NH2-концевая киназа; IKK (англ. I κ B kinase) – киназы, фосфорилирующие киназу I κ B; I κ B α (англ. inhibitor κ B α) – ингибитор κ B α ; p50 – белок 50; p65 – белок 65; S536 – субъединица 536; S276 – субъединица 276; mRNA (англ. matrix ribonucleic acid) – матричная рибонуклеиновая кислота; Cyt (англ. cytokines) – цитокины; NOS2 (англ. nitric oxide synthase 2) – синтаза оксида азота 2; COX-2 (англ. cyclooxygenase-2) – циклооксигеназа 2; PLA2 (англ. phospholipase 2) – фосфолипаза-2; MMPs (англ. matrix metalloproteinases) – матриксные металлопротеиназы

Figure 2. Possible role of chondroitin sulfate (CS) in the pathogenetic therapy of secondary osteoarthritis in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, and other diseases characterized by highly intense inflammation. The pathophysiology of osteoarthritis is associated with multiple microtraumas of the articular cartilage and the formation of extracellular matrix fragments that bind to the integrin $\alpha 5 \beta 1$, CD44, and TLR receptors on chondrocytes and macrophages of the synovial membrane. In these sites, they activate ERK1/2, p38MAPK, and JNK and subsequently trigger the nuclear translocation of activator protein-1 (AP-1) and NF- κ B, which enhance the expression of MMP, IL-1 β , TNF- α , PLA2, COX-2, and NOS2. Chronic inflammatory response stimulates the development of synovitis, damage, and loss of articular cartilage. CS inhibits these processes by inactivating NF- κ B (adapted from [21])

HSPs – heat shock proteins; GRPs – glucose-regulated proteins; Fn-f – fibronectin fragments; EMFs – extracellular matrix fragments; TNF- α – tumor necrosis factor alpha; IL-1 β – interleukin-1-beta; LPS – lipopolysaccharides; ERK 1/2 – extracellular signal-regulated protein kinases 1/2; p38MAPK – p38 mitogen-activated protein kinase; JNK – c-Jun NH2-terminal kinase; IKK – I κ B kinase; I κ B α – inhibitor κ B α ; p50 – protein 50; p65 – protein 65; S536 – subunit 536; S276 – subunit 276; mRNA – matrix ribonucleic acid; Cyt – cytokines; NOS2 – nitric oxide synthase 2; COX-2 – cyclooxygenase 2; PLA2 – phospholipase 2; MMPs – matrix metalloproteinases

ковую последовательность. Первые 5 и последние 5 экзонов этого гена являются константными:

- участвуют в синтезе всех белков, синтезируемых с его участием;
- входят во все белки, синтезируемые на основании данного гена.

В то же время 10 экзонов, расположенных между этими участками, подвергаются альтернативному сплайсингу. В результате образуется более 20 изоформ молекулы CD44 (молекулярная масса 85–230 кДа) с соответствующим вариативным участком белковой последовательности. Самая маленькая молекула CD44 (85–95 кДа), у которой отсутствует вся вариативная область, является стандартной изоформой CD44 (CD44s) [22].

После активации лейкоцитов при воспалении повышается синтез вариативных изоформ CD44, обозначенных как CD44v. Например, изоформа CD44V8-10 (эпителиальная изоформа CD44, обозначаемая как CD44E) содержит последние 3 экзона вариативной области. Самая длинная изоформа CD44, экспрессирующая 8 экзонов вариативной области (CD44V3-10), была обнаружена в кератиноцитах. Молекулы ХС взаимодействуют со всеми этими изоформами рецептора CD44, которые необходимы для всасывания и внутриклеточной деградации экзогенного ХС, что приводит к снижению воспаления [22].

TLR реагируют на бактериальные липополисахариды (ЛПС) и участвуют в формировании врожденного иммунитета. Избыточная активность TLR приводит к хронизации воспаления и развитию ряда коморбидных патологий, включая раз-

личные виды вторичного ОА. Компьютерный анализ текстов 52 312 публикаций позволил системно описать механизмы участия TLR в молекулярной патофизиологии вторичного ОА. Выделены механизмы, посредством которых ХС способствует снижению активности TLR и обеспечивает эффективность терапии вторичного ОА. Выводы систематического анализа подтверждаются результатами хемореактивной оценки TLR, а также экспериментальными и клиническими данными. Наиболее выраженное ингибирование отмечено для рецепторов типов TLR2 (IC₅₀ 160±15 нМ, ингибирование на 30–35%) и TLR8 (IC₅₀ 355±25 нМ, ингибирование на 21–25%) [23].

Трансмембранная тирозин-фосфатаза RPTP является белком-мишенью для терапии, направленной на группу синовиоцитов, известных как фибробластоподобные синовиоциты (ФБПС), выстилающие суставы. ФБПС гиперактивируются при РА и опосредуют ревматическое воспаление суставов с последующим разрушением СХ и кости. В экспериментальной модели РА (линия животных K/BxN) ХС ингибировал киназу RPTP, что нормализовало активность ФБПС, снижая их инвазивность и тяжесть артрита [24].

Результаты исследований ГС и его производных в культуре клеток подтверждают его антиартритическое действие. ГС в концентрации 1 мМ, действующий в культуре синовиоцитов человека, стимулированных ИЛ-1β (клеточная модель РА), значительно подавлял продукцию ИЛ-8, фосфорилирование p38MAPK и связывание ИЛ-1β с рецепторами. Таким образом, ГС проявлял широкий спектр противовоспалительного действия при РА [25].

Гликоконъюгат N-ацетилглюкозамина снижает тяжесть нарушений иммунного ответа в модели РА, индуцированного коллагеном. Данное производное ГС предотвращает активацию антиген-презентирующих клеток, происходящих из моноцитов и В-лимфоцитов, повышение уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), увеличение противовоспалительной мРНК ИЛ-4 в селезенке, уменьшение количества гиперактивных клеток-киллеров (англ. natural killer, NK), экспрессирующих NK группы 2D (англ. natural killer group 2d, NKG2D) в селезенке, без влияния на их литическую функцию. Благодаря этому в 18–31% случаев увеличивается время до появления симптомов РА и уменьшается их тяжесть, что обеспечивает развитие болезни-модифицирующего эффекта [26]. Кроме того, N-ацетилглюкозамин как производное ГС может дозозависимым образом ингибировать высвобождение фермента эластазы, разрушающего эластиновые волокна соединительной ткани из полиморфноядерных лейкоцитов человека [27].

Следует отметить еще один механизм антиартритического действия ХС/ГС при РА, характерный только для этих соединений и отсутствующий практически у всех остальных препаратов для лечения РА: поддержка микробиома кишечника. Комбинированное лечение ХС/ГС в экспериментальной модели РА (крысы) улучшало состояние животных, в т.ч. посредством регулирования микробиоты кишечника. Прием ХС/ГС при воспроизведении модели РА уменьшал отек лап при одновременном снижении уровней провоспалительных факторов TLR-4 и NF-κB в синовиальных тканях. Анализ микробиома показал повышенное количество бактерий, продуцирующих ЛПС (*Enterobacter*, *Bacteroides*, *Erysipelotrichaceae*, *Erysipelotrichaceae*) и некоторых других условно патогенных микроорганизмов (*Escherichia*, *Shigella*, *Nosocomiicoccus*, *Odoribacter*, *Corynebacterium* и *Candidatus Saccharimonas*) при

воспроизведении модели РА. Уровни этих бактерий положительно коррелировали с концентрациями провоспалительных цитокинов, объемом отека и балльной оценкой патологии. Дисбактериоз кишечной микробиоты корректировался приемом ХС/ГС [28].

Таким образом, результаты исследований *in vitro*, данные биоинформационного анализа, а также исследование механизмов работы оси «микробиом – сустав» позволяют сделать вывод о целесообразности применения ХС/ГС при вторичном ОА у пациентов с РА с учетом молекулярных плейотропных эффектов данных активных субстанций.

РЕЗУЛЬТАТЫ АПРОБАЦИИ ХС/ГС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ РА // RESULTS OF CS/GS TESTING IN EXPERIMENTAL RA MODELS

ХС фармацевтического класса в дозах 300 или 900 мг/кг улучшал состояние в экспериментальной модели РА (адьювантного артрита у крыс), вызванного однократной внутримышечной инъекцией термоинактивированной *Mycobacterium butyricum* и адьюванта Фрейнда. Применение ХС значительно снижало тяжесть артрита и окислительного стресса, являющегося следствием хронических воспалительных процессов при РА. Профилактика посредством ХС была эффективна на протяжении всего подострого периода, тогда как лечение с 1-го дня оказалось эффективным только в хроническом периоде. Эффекты ХС были подтверждены улучшением общего антиоксидантного статуса и активностью β-глутамилтрансферазы, снижением продукции провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в плазме, фагоцитарной активности и внутриклеточного окислительного стресса нейтрофилов [29].

Противоартритная активность гексасахарид хондроитин-6-сульфата (ХС-6) продемонстрирована на коллагеновой модели РА у мышей. ХС-6 тормозил течение артрита и восстанавливал потерю массы тела, разрушение кости/хряща у мышей с артритом было значительно ослаблено [30]. По данным гистологического анализа, ХС-6 оказывал ингибирующее действие на миграцию и инфильтрацию воспалительных клеток в очаг воспаления и разрушение СХ в задних конечностях мышей с моделью РА. В конце эксперимента (55-й день) наблюдались следующие гистологические особенности образцов СХ: синовиальные оболочки повреждены и обильно инфильтрированы мононуклеарными лейкоцитами, СХ сильно разрушены, количество фибробластов увеличилось, суставная щель существенно сужена. Миграция и инфильтрация воспалительных клеток в очаг воспаления и повреждение СХ были снижены в суставах мышей, получавших ХС-6 (рис. 3).

В гистопатологическом анализе показано, что ХС-6 значительно ингибировал повреждение суставных тканей, вызванное моделью РА (рис. 4). ХС-6 оказывал большее влияние на разрушение костной ткани, чем на ингибирование клеточной инфильтрации и пролиферации фибробластов. Поскольку ХС является компонентом СХ и накапливается в эпифизарной пластинке кости, ХС-6, который представляет собой олигосахарид ХС, может иметь сродство к СХ и контролировать разрушение кости [30].

Принимая во внимание микробиомную составляющую антиартритического действия ХС/ГС, ГС-опосредованное подавление воспалительных реакций может быть усилено приемом пробиотиков. В экспериментальной модели РА (крысы), вызванной йодацетатом натрия, введение ГС дополнялось прие-

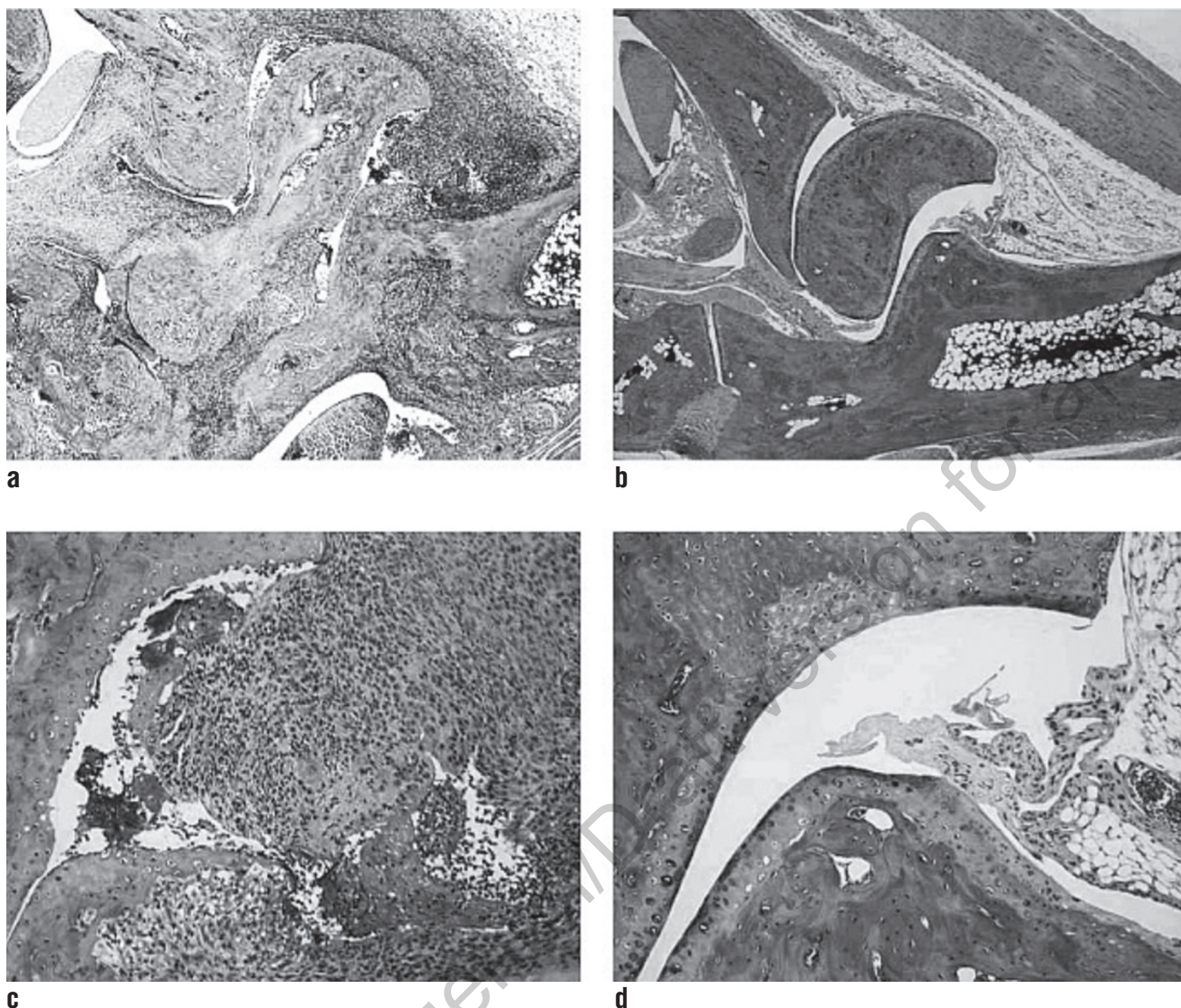


Рисунок 3. Задние конечности мыши с моделью ревматоидного артрита, окрашенные гематоксилином и эозином. При приеме хондроитин-6-сульфата (ХС-6) в дозе 30 мг/кг пролиферация остеоцитов, остеокластов и фибробластов подавлялась [30]: **а** – контроль, увеличение $\times 1,25$; **б** – ХС-6, увеличение $\times 1,25$; **в** – контроль, увеличение $\times 10$; **д** – ХС-6, увеличение $\times 10$

Figure 3. Hind limbs of a mouse with rheumatoid arthritis, hematoxylin and eosin staining. Chondroitin-6-sulfate (CS-6) administered at a dose of 30 mg/kg suppressed the proliferation of osteocytes, osteoclasts, and fibroblasts [30]:

a – control, magnification $\times 1.25$; **b** – CS-6, magnification $\times 1.25$; **c** – control, magnification $\times 10$; **d** – CS-6, magnification $\times 10$

мом штамма Yakult лактобактерии *Lactobacillus casei*. Пероральный прием *L. casei* вместе с ГС и неденатурированным коллагеном 2-го типа (НК-2) более эффективно уменьшал боль, разрушение СХ и инфильтрацию лимфоцитов, чем самостоятельное введение крысам ГС или *L. casei*. Одновременное введение *L. casei* и ГС более выражено снижало экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ФНО- α , а также MMP1, MMP3 и MMP13, одновременно увеличивая экспрессию противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Эти процессы сопровождались снижением активации NF- κ B и последующей транслокации этого белкового фактора в ядро с увеличением экспрессии тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (англ. tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1) [31].

В соответствии с гистологическими оценками при воспроизведении йодацетатной модели РА в группе плацебо наблюдались выраженная дегенерация СХ и воспаление в суставах, гиперплазия синовиальной оболочки и отек капсулы сустава

(рис. 5). В СХ бедренной кости отмечен некроз хондроцитов (шероховатые края на фоне утолщения капсулы сустава). Применение ГС и НК-2 эффективно подавляло разрушение СХ. У крыс, получавших комбинацию *L. casei* + ГС + НК-2, продемонстрировано значительное подавление разрушения СХ и воспалительной реакции в синовиальной оболочке, вплоть до сохранения неповрежденного СХ [31].

По данным гистологической оценки околоуставных тканей также показана эффективность использования ГС в сочетании с НК-2 и *L. casei*. Воспроизведение модели РА продемонстрировало провоспалительные реакции, в т.ч. отек синовиальной мембраны при инфильтрации мононуклеарными клетками. В суставном кармане группы контроля наблюдались потеря СХ и инфильтрация мононуклеарными клетками, что приводило к уменьшению толщины СХ (рис. 6). Поверхность СХ была шероховатой и неровной вследствие выхода на поверхность фибрилл соединительной ткани СХ. Эрозивное воспаление вызвало деформацию поверхности, глубокие трещины и от-

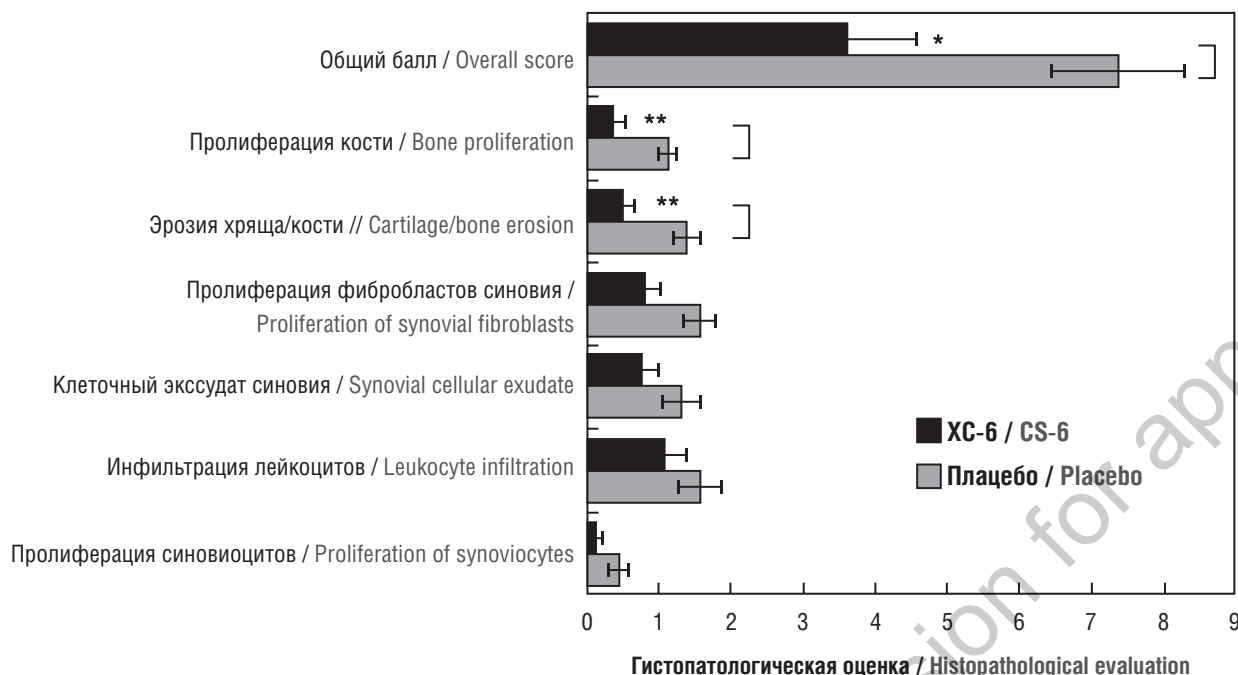


Рисунок 4. Гистопатологическая оценка суставных тканей в экспериментальном моделировании ревматоидного артрита. Степень клеточной инфильтрации/экссудации и эрозии/разрушения кости была значительно снижена у мышей, получавших хондроитин-6-сульфат (ХС-6), по сравнению с контрольной группой ($p < 0.01$ и $p < 0.05$ – вероятность различий по тесту Уилкоксона) [30].

0 баллов – нет нарушений; 1 балл – легкие нарушения; 2 балла – слабые нарушения; 3 балла – умеренные нарушения; от 4 до 9 баллов – сильные нарушения. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Figure 4. Histopathological evaluation of joint tissues in an experimental model of rheumatoid arthritis. The degree of cellular infiltration/exudation and bone erosion/destruction was significantly reduced in mice receiving chondroitin-6-sulfate (CS-6) compared to the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ – the probability of differences according to the Wilcoxon test) [30].

0 points – absence of abnormalities; 1 point – mild abnormalities; 2 points – slight abnormalities; 3 points – moderate abnormalities; from 4 to 9 points – severe abnormalities

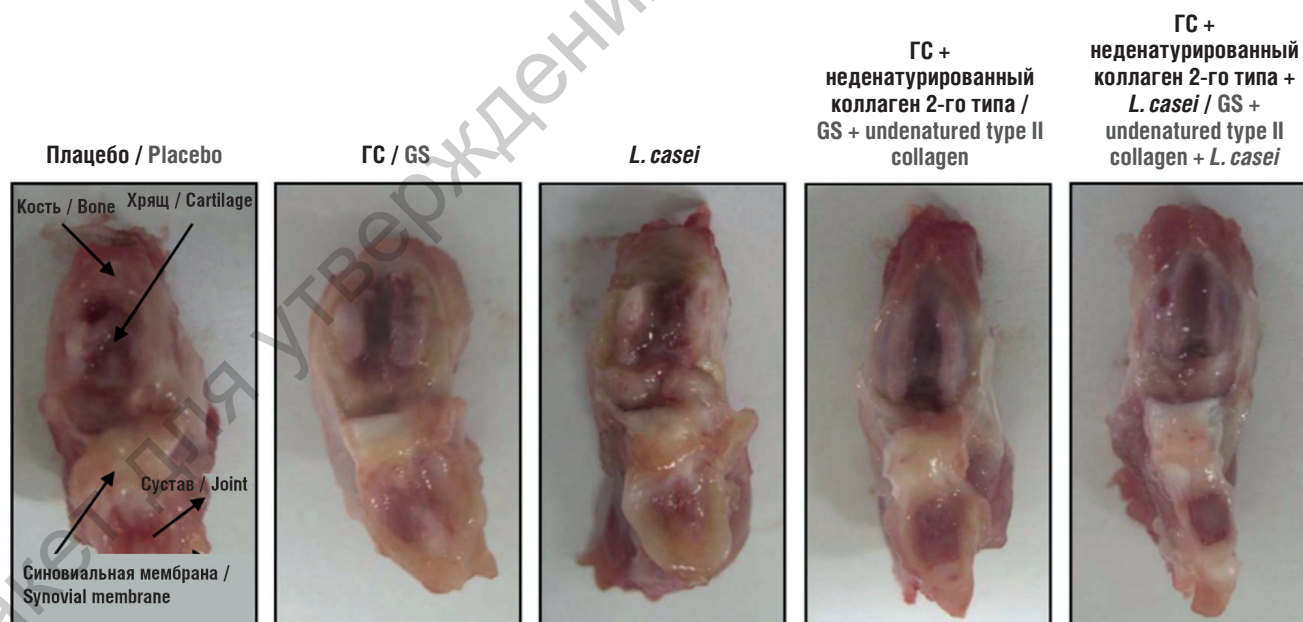


Рисунок 5. Подавление разрушения и воспаления в суставном хряще при введении *L. casei*, глюкозамина сульфата (ГС) и неденатурированного коллагена 2-го типа в эксперименте. Изучены морфологические изменения в левом коленном суставе после введения моноиодацетата. Через 42 дня после инъекции пораженные артритом коленные суставы в каждой группе лечения иссекали и оценивали. В контроле наблюдались отек, воспаление, разрушение суставного хряща и бедренной кости. В группе, получавшей смесь ГС + неденатурированный коллаген 2-го типа + *L. casei*, наблюдались относительно неповрежденный суставной хрящ и уменьшение воспаления в коленном суставе [31]

Figure 5. Suppression of destruction and inflammation in articular cartilage upon administration of *L. casei*, glucosamine sulfate (GS), and undenatured type II collagen in the experiment. Morphological changes in the left knee joint after administration of monoiodoacetate were studied. Following 42 days after injection, the arthritic knee joints in each treatment group were excised and evaluated. The control group showed swelling, inflammation, and destruction of the articular cartilage and femur. The group receiving the mixture of GS + undenatured type II collagen + *L. casei* showed relatively intact articular cartilage and reduced inflammation in the knee joint [31]

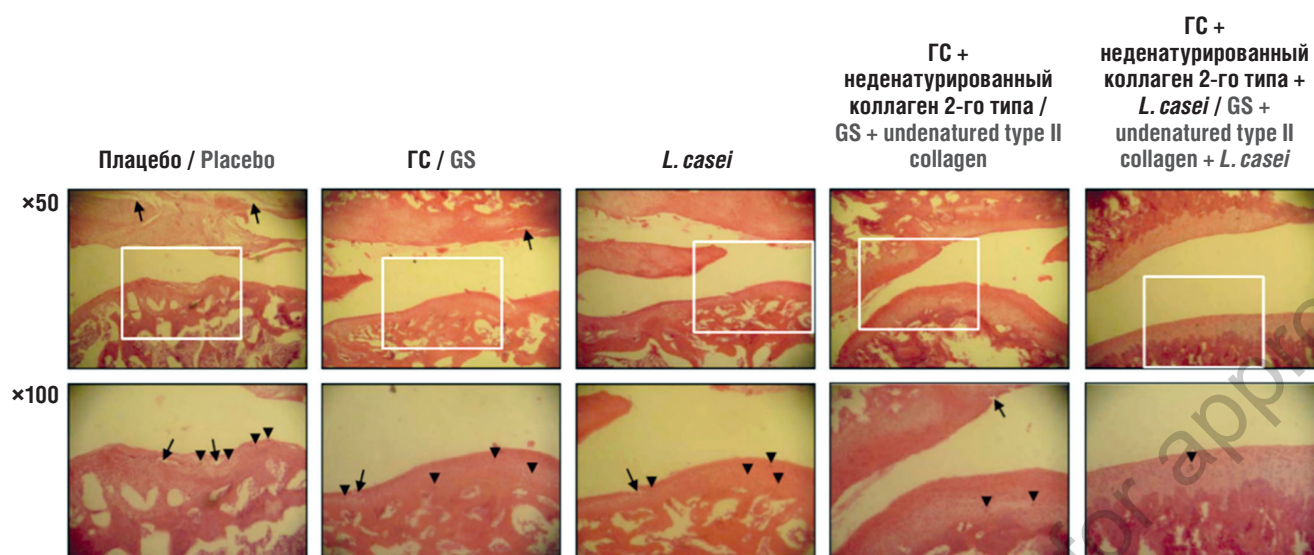


Рисунок 6. Подавление инфильтрации мононуклеаров в суставном хряще при введении глюкозамина сульфата (ГС) в сочетании с неденатурированным коллагеном 2-го типа и *L. casei* в эксперименте. Гистологический анализ тканей коленных суставов крыс с ревматоидным артритом контрольной группы и группы сравнения. Через 42 дня после инъекции моноиодацетата образцы суставных тканей были выделены у крыс каждой группы и затем проанализированы с помощью окрашивания гематоксилином и эозином. В группе плацебо наблюдались инфильтрация воспалительными клетками и разрушение суставного хряща. Черные стрелки указывают на поверхность суставного хряща, отделенного от субхондральной кости. Черными треугольниками отмечена инфильтрация воспалительными клетками суставного хряща. В группе крыс с введением ГС в сочетании с неденатурированным коллагеном 2-го типа и *L. casei* наблюдались относительно интактная поверхность суставного хряща и сниженная инфильтрация лимфоцитов в нем [31]

Figure 6. Suppression of mononuclear cell infiltration in articular cartilage upon administration of glucosamine sulfate (GS) in combination with undenatured type II collagen and *L. casei* in an experiment. Histological analysis of knee joint tissues of rats with rheumatoid arthritis in the control and comparison groups. Following 42 days after monoiodoacetate injection, joint tissue samples were collected from rats in each group followed by analysis with hematoxylin and eosin staining. In the placebo group, inflammatory cell infiltration and joint cartilage destruction were observed. Black arrows indicate the surface of the joint cartilage separated from the subchondral bone. Black triangles indicate inflammatory cell infiltration of the joint cartilage. In the group of GS-administered rats in combination with undenatured type II collagen and *L. casei*, a relatively intact articular cartilage surface and reduced lymphocyte infiltration were observed [31]

деление СХ от подлежащей субхондральной кости. В группах, получавших ГС или *L. casei*, также наблюдались инфильтрация мононуклеарных клеток и разрушение СХ, но в меньшей степени. Совместное применение ГС и НК-2 показало усиление подавления миграции воспалительных клеток в СХ в большей степени, чем в группе введения ГС. Одновременное использование ГС, *L. casei* и НК-2 было наиболее эффективным в отношении уменьшения выраженности воспаления в околосуставных тканях и подавления разрушения СХ в экспериментальной модели РА [31].

Высокие дозы ГС, вводимые перорально, оказывали профилактическое действие на модели РА у крыс, вызванной адьювантом Фрейнда. ГС применяли в дозе 300 мг/кг, что соответствует обычной дозе для пациентов с артритом (1,5 г/сут, примерно 25 мг/кг), в течение 22 дней. Прием ГС статистически значимо ($p < 0,05$) подавлял проявления выраженности артрита (увеличение оценки в баллах) после 10-го дня введения адьюванта и отек лап крыс ($p < 0,01$) после 18-го дня. Гистопатологическое исследование суставов показало, что ГС также подавлял гиперплазию синовиальной ткани, СХ, деструкцию и воспалительную инфильтрацию клеток, снижая уровень простагландина E2 в плазме крови [32].

Симптомы РА у животных оценивались отдельно для каждой лапы по шкале от 0 до 8 баллов в зависимости от выраженности эритемы и припухлости сустава (ГС способствовал улучшению показателей по шкале выраженности артрита в эксперименте (рис. 7) [32].

В гистопатологическом анализе на модели РА у крыс, вызванного адьювантом Фрейнда, выявили гиперплазию сино-

вии, образование эрозии СХ и выраженную инфильтрацию лейкоцитарных клеток (мононуклеарных клеток и нейтрофилов) в коленных суставах правых задних лап, на которых воспроизводилась модель РА (рис. 8). Введение ГС подавляло вышеперечисленные изменения. Лейкоцитарную инфильтрацию оценивали полуквантитивно, и она снизилась примерно с 1400 клеток (~21% нейтрофилов и ~79% мононуклеарных клеток) до 200 клеток (~6% нейтрофилов и ~94% мононуклеарных клеток) [32].

Перспективно применение эффекта синергизма при совместном использовании ХС/ГС с другими активными субстанциями. Например, введение ГС и витамина Е в экспериментальной модели РА (крысам) снижало уровень прооксидантного малонового диальдегида на 62% и повышало уровни антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), глутатиона и цинка в крови. При применении ГС с витамином Е концентрации MMP-3, простагландина E2, церулоплазмина, меди, мочевой кислоты и NF-κB в крови снижались в среднем на 40% [33].

Совместный прием ГС (200 мг/кг) с ансеринем (1 мг/кг, дипептид метилгистидин-β-аланин, экстрагированный из головного мозга и скелетных мышц) в течение 45 дней снижал уровни маркеров воспаления [34]. Ансерин и ГС значительно повышали уровень антиоксидантных ферментов каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы в крови, снижали концентрации простагландина E2, MMP-3, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, уровни мРНК и белка фактора NF-κB в крови [35].

Показана эффективность комплексной терапии с использованием ХС/ГС и метилсульфонилметана (МСМ) на модели

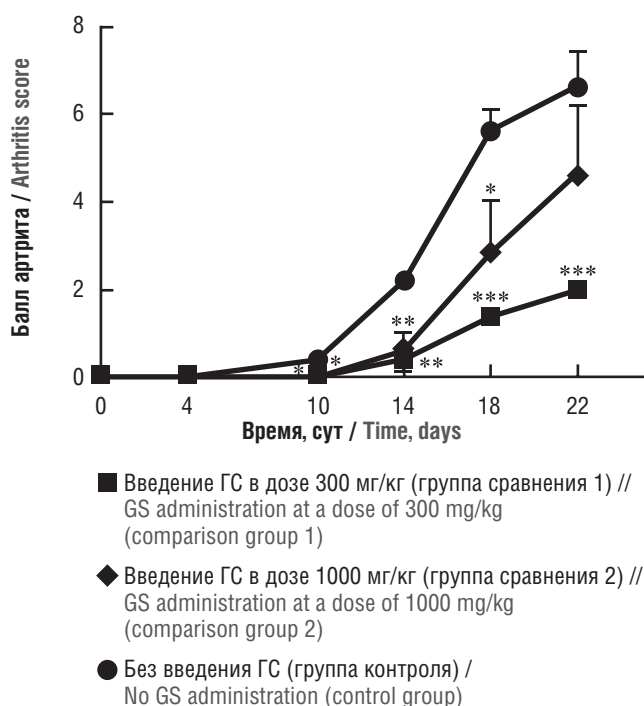


Рисунок 7. Влияние глюкозамина сульфата (ГС) на оценку выраженности симптомов адьювантного артрита в эксперименте у крыс. Артрит индуцировали однократной внутривенной инъекцией адьюванта Фрейнда в подушечку правой задней лапы животного. ГС назначали перорально один раз в день в течение 22 дней. Через 0, 4, 10, 14, 18 и 22 дня после инъекции адьюванта артрит оценивали по шкале выраженности его симптомов в каждой лапе крысы (за исключением правой задней лапы, в которую вводили адьювант) от 0 до 8 баллов на основании оценки эритемы и отека сустава. Данные представлены как среднее арифметическое значение \pm стандартная ошибка среднего арифметического значения пяти животных в каждой экспериментальной группе. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – вероятность различий средних арифметических значений в группе контроля и группах сравнения с введением крысам ГС [32]

Figure 7. Effect of glucosamine sulfate (GS) on the assessment of adjuvant arthritis symptoms in an experiment with rats. Arthritis was induced by a single intradermal injection of Freund's adjuvant into the pad of the animal's right hind paw. GS was administered orally once a day for 22 days. At 0, 4, 10, 14, 18, and 22 days after the adjuvant injection, arthritis was assessed on a scale from 0 to 8 points based on the severity of symptoms in each paw of the rat (except for the right hind paw, into which the adjuvant was injected), based on the assessment of erythema and joint swelling. The data are presented as the arithmetic mean \pm standard error of the arithmetic mean of five animals in each experimental group. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ – probability of differences in arithmetic means in the control group and comparison groups with GS administration to rats [32]

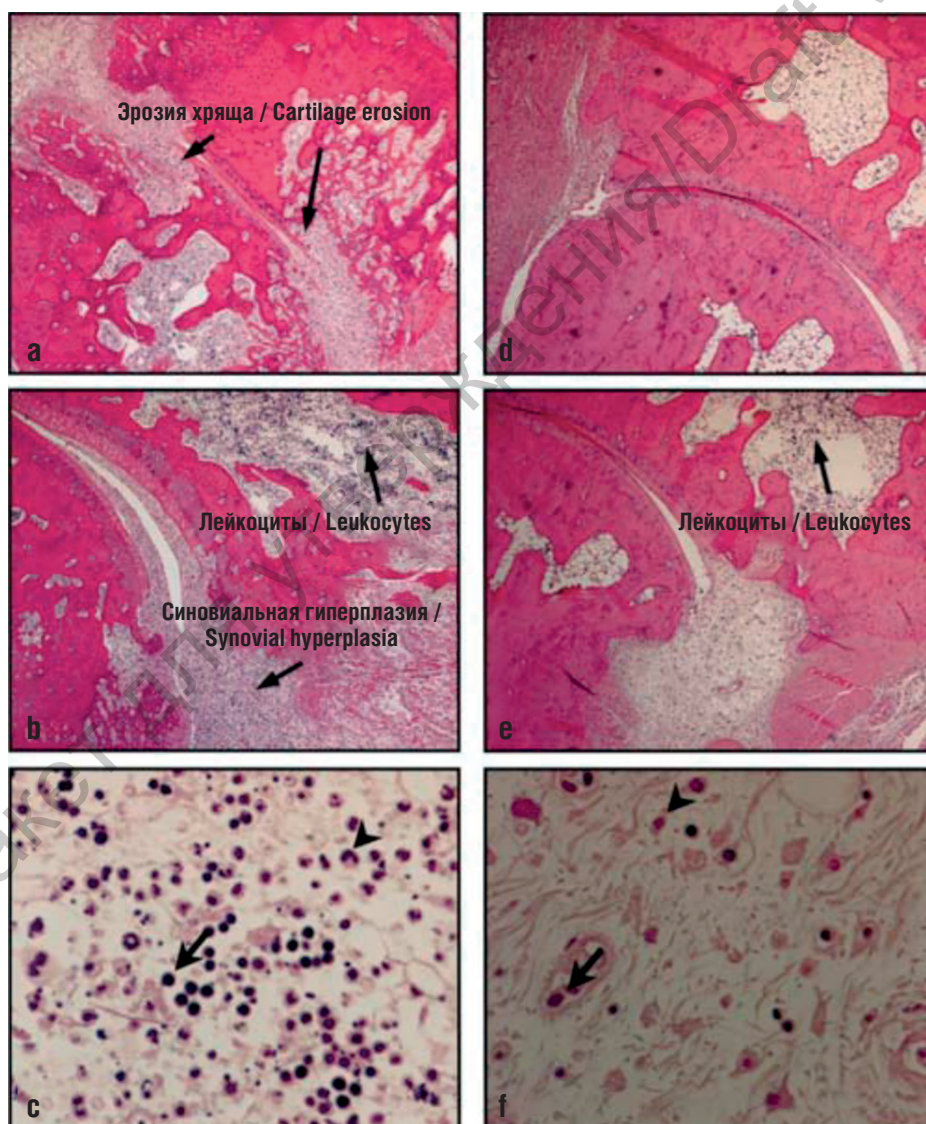


Рисунок 8. Влияние глюкозамина сульфата (ГС) на гистопатологические изменения в суставах правой задней лапы после инъекции адьюванта Фрейнда. На 22-й день после инъекции адьюванта правые задние конечности, в которые вводили адьювант, резецировали, фиксировали и декальцировали. Коленные суставы рассекали продольно, срезы тканей (10 мм) помещали на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Адьювантный артрит без введения ГС (a-c) или с введением ГС в дозе 300 мг/кг (d-f). Исходное увеличение: $\times 40$ для a, b, d, e и $\times 600$ для c, f. Нейтрофилы и мононуклеарные клетки обозначены стрелками и треугольниками соответственно. Представлены данные от двух из пяти крыс в каждой группе [32]

Figure 8. Effect of glucosamine sulfate (GS) on histopathological changes in the joints of the right hind paw after injection of Freund's adjuvant. On Day 22 after injection of the adjuvant, the right hind limbs into which the adjuvant was injected were resected, fixed, and decalcified. The knee joints were dissected longitudinally, tissue sections (10 mm) were placed on slides followed hematoxylin and eosin staining. Adjuvant arthritis without GS administration (a-c) or with GS administration at a dose of 300 mg/kg (d-f). Initial magnification: $\times 40$ for a, b, d, e and $\times 600$ for c, f. Neutrophils and mononuclear cells are indicated by arrows and triangles, respectively. Data from two of five rats in each group are presented [32]

острого и хронического РА, индуцированного бактериальным белком внешней мембраны (англ. outer membrane protein, OMP) у крыс. Уровни С-реактивного белка и ревматоидного фактора в крови увеличились ($p < 0,05$) в обеих группах крыс при воспроизведении модели РА, но были достоверно ниже в группе животных, получавших ХС/ГС/МСМ. Гистологический анализ показал, что в контрольной группе существовал шероховатый край с разрушенным СХ и участками суставной костной поверхности без СХ. Лечение ХС/ГС/МСМ приводило к менее интенсивному повреждению СХ на фоне снижения воспаления в нем [36].

Таким образом, результаты оценки безопасности и эффективности фармацевтически стандартизированных форм ХС/ГС на биомоделях РА, вводившихся как самостоятельно, так и с другими активными субстанциями и пробиотиками, являются основой для экстраполяции полученных данных в клиническую практику ведения пациентов со вторичным ОА.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХС/ГС // CLINICAL STUDIES OF CS/GS EFFECTIVENESS AND SAFETY

Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), ГС и ХС наиболее часто используются при РА. Анализ 23 исследований, проведенных в 11 странах, показал, что 47% пациентов отметили эффективность данных препаратов и всего 13% сообщили о побочных эффектах, потенциально связанных с приемом данных веществ в составе стандартизированных природных экстрактов [37].

Эффективность и безопасность трансдермального применения ГС и капсаицина при болях в суставах оценивали у пациентов с РА ($n=100$), применявших соответствующий крем 2 раза в день в течение 12 нед. Через 12 нед наблюдалось значительное снижение числовой оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от $7,00 \pm 1,40$ до $3,53 \pm 2,13$; $p < 0,05$) со значительным снижением ограничения движений в суставах (от $6,18 \pm 2,14$ до $3,47 \pm 2,23$; $p < 0,05$). Кроме того, при оценке фармакологом эффективности лечения больных РА с помощью ГС и капсаицина в форме крема статистически значимо снижались потребность в анальгетиках ($1,99 \pm 2,77$ против $0,71 \pm 1,90$; $p < 0,05$) и количество посещений врача ($1,11 \pm 1,28$ против $0,06 \pm 0,29$, $p < 0,05$) [35].

Эффекты ГС (1500 мг/сут, 12 нед) у пациентов с РА ($n=51$) в рандомизированном исследовании включали более низкие показатели боли по ВАШ, уменьшение уровня ММР-3 в сыворотке крови и существенное улучшение течения РА по оценке других симптомов [38].

Таким образом, данные клинических исследований эффективности и безопасности применения ХС/ГС как при монотерапии, так и в составе комбинированного лечения РА, позволяют сделать вывод о необходимости внедрения в клиническую практику ведения пациентов со вторичным ОА данных препаратов с учетом их симптом-модифицирующего (боль) и структурно-модифицирующего эффектов.

Спондилоартриты / Spondyloarthritis

Распространенность СпА составляет менее 1% [39]. К АС (болезнь Бехтерева) относят патологии хряща, ассоциированные с антигеном гистосовместимости *HLA-B27*, поражениями аксиального скелета и дистальных суставов. СпА характеризу-

ется острой воспалительной болью в спине и формированием периферического артрита, энтезита и дактилита с вовлечением поражения глаз (увеитом) и воспалительными заболеваниями кишечника [40].

СпА, в т.ч. АС, являются хроническими воспалительными заболеваниями осевого скелета. В ходе моделирования СпА на животных подтвердилась основная роль главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex, МНС) в восприимчивости к СпА, а также гипотеза о том, что некоторые энтеробактериальные инфекции могут вносить существенный вклад в патофизиологию заболевания [41].

Стратегии терапии АС включают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные инъекции гиалуроната и прием стандартизированных форм ХС/ГС. Нефармакологическое лечение предполагает отдых, модификацию диеты и образа жизни, иглоукалывание [42].

Активность заболевания у пациентов с АС ($n=12$) оценили с помощью ^{99}Tc -глюкозамина. Радиофармпрепарат вводили внутривенно и результаты сканирования сравнивали с другими методами визуализации, включая обзорную рентгенографию, магнитно-резонансную томографию и сканирование костей. У пациентов с АС сканирование с ^{99}Tc -глюкозамином было более эффективно в выявлении обострения заболевания и дифференцировки воспалительных и противовоспалительных факторов [43].

На рисунке 9 сравниваются результаты сканирования меченым ГС у пациента с недавно начавшимся активным заболеванием (<5 лет) со сканограммами пациента с длительно существующим неактивным АС (19 лет). При сканировании с использованием ^{99}Tc -глюкозамина его поглощение в основном ограничивалось суставными тканями. Дополнительной ценностью данного метода стала возможность выявлять поражение периферических суставов и наличие тендинита/отека мягких тканей в иных локусах поражения (предплечье и др.). Таким образом, ГС селективно накапливается в очагах поражения СХ при АС, что способствует снижению воспаления и восстановлению СХ [43].

Таким образом, перспективным представляется применение стандартизированных форм ХС/ГС при вторичном ОА у пациентов со СпА с целью получения болезнью-модифицирующего эффекта и достижения длительной ремиссии с учетом их селективного бионакопления в очагах поражения суставных и околосуставных тканей.

Псориатический остеоартрит / Psoriatic osteoarthritis

ПсА является серонегативным СпА при псориазе и характеризуется клинической картиной выраженного хронического воспаления суставов осевого скелета. Распространенность ПсА у женщин выше, чем у мужчин, с более тяжелым течением заболевания [44], что связывают с ролью стероидных гормонов в развитии этого заболевания. Лечение ПсА направлено на уменьшение воспаления и боли, снижение частоты обострений и степени поражения суставов с целью предотвращения развития инвалидности [45].

Для этого применяются НПВП, сосудистые средства, улучшающие микроциркуляцию (никотиновая кислота и ее производные, милдронат, трентал), и хондропротекторы с болезнью-модифицирующим эффектом (ХС, ГС, гиалуроновая кислота). Глюкокортикоиды не продемонстрировали выраженного терапевтического действия при лечении ПсА. Вне обострения пациентам с ПсА рекомендуются физиотерапев-

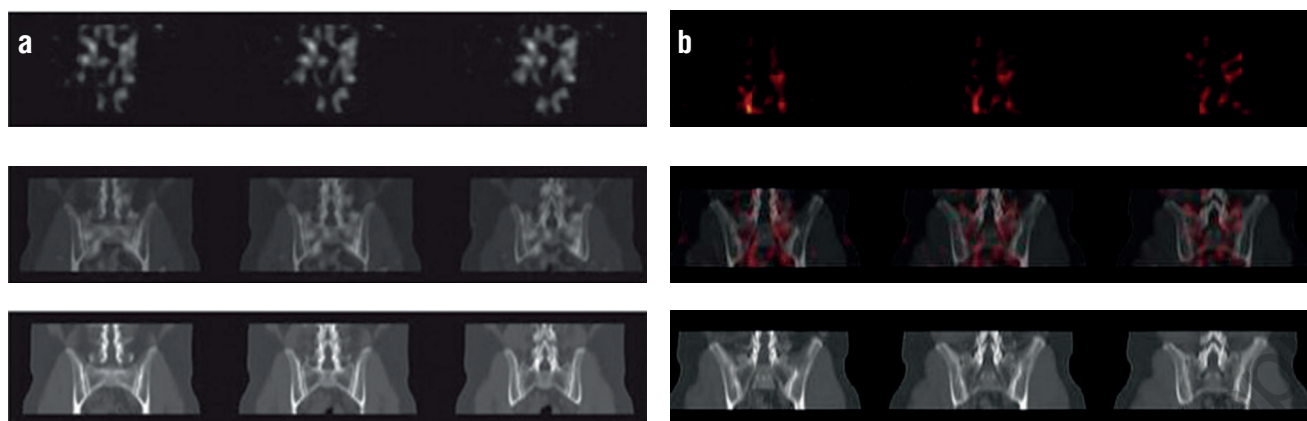


Рисунок 9. Сравнение результатов сканирования с ^{99}Tc -глюкозамином двух пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) с разной активностью заболевания: обострение АС (а) и АС в ремиссии (б). С помощью сканирования с ^{99}Tc -глюкозамином у больного с обострением АС продемонстрировано диффузное увеличение поглощения индикатора в области суставов, что соответствует активному сакроилеиту. У пациента с ремиссией АС минимальное поглощение глюкозамина сульфата было локализовано по вертикальной линейной схеме в суставах, что соответствует дегенеративным изменениям. На обзорной рентгенограмме выявлен обширный двусторонний подошвенный фасциит [43]

Figure 9. Comparison of ^{99}Tc -glucosamine scan results for two patients with ankylosing spondylitis (AS) with different disease activity: AS exacerbation (a) and AS in remission (b). Using ^{99}Tc -glucosamine scanning, a patient with exacerbated AS showed a diffuse increase in indicator uptake in the joint area, which corresponds to active sacroiliitis. In a patient with AS in remission, minimal absorption of glucosamine sulfate was localized in a vertical linear pattern in the joints, which corresponds to degenerative changes. An overview X-ray image revealed extensive bilateral plantar fasciitis [43]

тические процедуры: ванны с бромом, аппликации парафина, озокерита, иловой и торфяной грязи, электрофорез анальгина, тримекаина, димексида на область пораженного сустава, а также электрофорез лития, кальция, серы и индуктотермия [45].

Применяющиеся в клинической практике фармакологические подходы к терапии ПсА характеризуются невысокой эффективностью и высокой частотой побочных эффектов. В группе пациентов с ПсА ($n=100$) наиболее часто использовались сульфасалазин ($n=64$), препараты золота ($n=43$), метотрексат ($n=41$) и гидроксихлорохин ($n=17$). Применение указанных препаратов было прекращено либо из-за неэффективности в 31%, 31%, 12% и 53% случаев соответственно, либо по причине развития нежелательных явлений в 23%, 44%, 22% и 41% случаев соответственно [46].

Влияние выполнения рекомендаций по диете на исходы скелетно-мышечных заболеваний (ОА, РА, ПсА, СпА, системная красная волчанка, системная склеродермия и подагра) оценено в метаанализе 150 оригинальных исследований. Показано, что увеличение обеспеченности витамином D3, ХС, ГС, омега-3 ПНЖК тормозит прогрессирование этих форм вторичного ОА [47].

В описаниях клинических случаев прием ХС пациентами с ПсА приводил к улучшению клинических симптомов псориаза и гистопатологическим изменениям в суставных тканях. Пациентам ($n=3$) с двусторонним длительным псориазом, характеризовавшимся обширными эритематозными, десквамативными и гиперкератотическими бляшками, и вторичным ОА на фоне псориаза назначали прием ХС в дозе 800 мг/сут в течение 2 мес. Биоптаты кожи были взяты до и после лечения. У всех больных наблюдалось заметное клиническое улучшение течения псориаза и вторичного ОА. Помимо уменьшения толщины эпидермиса (общая толщина эпидермиса, максимальная толщина от базального слоя до начала рогового слоя и максимальная толщина рогового слоя) отмечались уменьшение количества кератиноцитов в пролиферативной фазе, снижение степени псориазической активности и замена паракератотического ороговения ортокератотическим. Прием ХС приводил

к значительному клиническому и гистологическому улучшению в области псориазических поражений [48].

Таким образом, эффективным дополнением терапевтического таргетирования вторичного ОА у пациентов с псориазом может стать ХС, учитывая превосходный профиль безопасности фармацевтически стандартизированных форм ХС.

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ФОРМ ХС В ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО ОА / THE ROLE OF PHARMACEUTICALLY STANDARDIZED CS FORMS IN THE TREATMENT OF SECONDARY OA

Важной перспективой болезнь-модифицирующей терапии вторичного ОА является применение ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации, в т.ч. в составе инъекционных форм. Стандартизация проводится по содержанию ХС (в т.ч. его форм ХС-4 и ХС-6), токсичных и эссенциальных микроэлементов, белковых примесей, серы, которые, как известно, могут вызывать побочные реакции при использовании нестандартизированных форм ХС [49–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Появление новых лекарств и накопленные научные данные требуют постоянного обновления методов диагностики и лечения клинических форм вторичного ОА (РА, СпА, ПсА). Улучшение клинических исходов у пациентов с РА, ПсА и АС может быть достигнуто при использовании «окна возможностей»: ранняя диагностика, стратегия лечения до достижения цели, применение таргетных противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание, комбинированная терапия НПВП и болезнь-модифицирующими препаратами для лечения вторичного ОА. В настоящее время с применением рекомендаций по диете, двигательной активности, персонализированной фармакотерапии (в т.ч. стандартизированных форм ХС) все больше пациентов с этими клиническими формами вторичного ОА могут достичь ремиссии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 30.10.2024 В доработанном виде: 03.12.2025 Принята к печати: 22.12.2025 Опубликована: 30.12.2025	Received: 30.10.2024 Revision received: 03.12.2025 Accepted: 22.12.2025 Published: 30.12.2025
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия*. 2023; 9 (1): 7–22. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>.

Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., et al. Clinical guidelines (project) for the diagnostics and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (general practitioners, therapists). *Therapy*. 2023; 9 (1): 7–22 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.7-22>.

2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Лиманова О.А. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (2): 64–71. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-64-71>.

Torshin I.Y., Gromova O.A., Lila A.M., Limanova O.A. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 64–71 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-64-71>.

3. Kaur S., White S., Bartold M. Periodontal disease as a risk factor for rheumatoid arthritis: a systematic review. *JBI Libr Syst. Rev.* 2012; 10 (42 Suppl.): 1–12. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2012-288>.

4. Zhou X., Weiser P., Pan J., et al. Chondroitin sulfate and abnormal contact system in rheumatoid arthritis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 93: 423–42. [https://doi.org/10.1016/S1877-1173\(10\)93018-4](https://doi.org/10.1016/S1877-1173(10)93018-4).

5. Venetsanopoulou A., Alamanos Y., Voulgari P., Drosos A. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18 (9): 923–31. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2106970>.

6. Kim Y., Yang H., Kim K. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (19): 14509. <https://doi.org/10.3390/ijms241914509>.

7. Malik T., Aurelio D. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Mar 6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760556/> (accessed 28.09.2024).

8. Балабанова Р.М. Ревматические заболевания и вирусная инфекция: есть ли связь? *Современная ревматология*. 2020; 14 (4): 98–102. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-98-102>.

Balabanova R.M. Rheumatic diseases and viral infection: is there an association? *Sovremennaya Revmatologiya / Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14 (4): 98–102 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-98-102>.

9. Aureau M., Seauve M., Laplane S., et al. Incidence of infections in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis treated with biological or targeted disease-modifying agents: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, open-label studies and observational studies. *RMD Open*. 2023; 9 (3): e003064. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003064>.

10. Adhikari S., Meng S., Wu Y., et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9 (1): 29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>.

11. Kang J., Eun Y., Jang W., et al. Rheumatoid arthritis and risk of Parkinson disease in Korea. *JAMA Neurol.* 2023; 80 (6): 634–41. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0932>.

12. Шавловская О.А. DMOADs и DMARDs в терапии пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): 700–7. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.226>.

Shavlovskaya O.A. DMOADs and DMARDs in the treatment of patients with joint and spine diseases. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (4): 700–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.226>.

13. Di Matteo A., Bathon J., Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2023; 402 (10416): 2019–33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8).

14. Ward M., Deodhar A., Gensler L., et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations

- for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2019; 71 (10): 1285–99. <https://doi.org/10.1002/acr.24025>.
15. Evbuomwan O., Van Rensburg B., Engelbrecht G., et al. The biodistribution and utility of (^{99m}Tc)-Ethylenedicysteine-Deoxyglucose ((^{99m}Tc)-Glucosamine) in the identification of active disease in patients with rheumatoid arthritis—a single center prospective study. *Nucl Med Mol Imaging.* 2024; 58 (2): 52–61. <https://doi.org/10.1007/s13139-023-00823-4>.
 16. Chen G., Deng S., Liu S., et al. pH and ROS dual-sensitive nanocarriers for the targeted co-delivery and on-demand sequential release of tofacitinib and glucosamine for synergistic rheumatoid arthritis treatment. *Small.* 2024; 20 (24): e2308520. <https://doi.org/10.1002/smll.202308520>.
 17. Siddiqui B., Ur Rehman A., Gul R., et al. Folate decorated chitosan-chondroitin sulfate nanoparticles loaded hydrogel for targeting macrophages against rheumatoid arthritis. *Carbohydr Polym.* 2024; 327: 121683. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121683>.
 18. Wang Z., Zhan C., Zeng F., Wu S. A biopolymer-based and inflammation-responsive nanodrug for rheumatoid arthritis treatment via inhibiting JAK-STAT and JNK signalling pathways. *Nanoscale.* 2020; 12 (45): 23013–27. <https://doi.org/10.1039/d0nr05551d>.
 19. Andreas K., Lübke C., Häupl T., et al. Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: an in vitro study. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10 (1): R9. <https://doi.org/10.1186/ar2358>.
 20. Singh S., Vennila J., Snijesh V., et al. Implying analytic measures for unravelling rheumatoid arthritis significant proteins through drug-target interaction. *Interdiscip Sci.* 2016; 8 (2): 122–31. <https://doi.org/10.1007/s12539-015-0108-9>.
 21. Vallières M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (Suppl. 1): S1–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.017>.
 22. Naor D., Sionov R., Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res.* 1997; 71: 241–319. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60101-3](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60101-3).
 23. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М. и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (4): 123–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-123-129>.
 24. Doody K., Stanford S., Sacchetti C., et al. Targeting phosphatase-dependent proteoglycan switch for rheumatoid arthritis therapy. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (288): 288ra76. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4616>.
 25. Hua J., Sakamoto K., Kikukawa T., et al. Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes. *Inflamm Res.* 2007; 56 (10): 432–8. <https://doi.org/10.1007/s00011-007-7020-7>.
 26. Richter J., Capková K., Hříbalová V., et al. Collagen-induced arthritis: severity and immune response attenuation using multivalent N-acetyl glucosamine. *Clin Exp Immunol.* 2014; 177 (1): 121–33. <https://doi.org/10.1111/cei.12313>.
 27. Kamel M., Hanafi M., Bassiouni M. Inhibition of elastase enzyme release from human polymorphonuclear leukocytes by N-acetyl-galactosamine and N-acetyl-glucosamine. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9 (1): 17–21.
 28. Wang X., Liu D., Li D., et al. Combined treatment with glucosamine and chondroitin sulfate improves rheumatoid arthritis in rats by regulating the gut microbiota. *Nutr Metab.* 2023; 20 (1): 22. <https://doi.org/10.1186/s12986-023-00735-2>.
 29. Bauerova K., Ponist S., Kuncirova V., et al. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19 (11): 1373–9. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.006>.
 30. Matsumoto T., Inoue T., Takahashi A., et al. Anti-arthritis activity of synthesized chondroitin sulfate E hexasaccharide. *Arzneimittelforschung.* 2010; 60 (12): 754–9. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296351>.
 31. So J., Song M., Kwon H., et al. Lactobacillus casei enhances type II collagen/glucosamine-mediated suppression of inflammatory responses in experimental osteoarthritis. *Life Sci.* 2011; 88 (7–8): 358–66. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.12.013>.
 32. Hua J., Suguro S., Hirano S., et al. Preventive actions of a high dose of glucosamine on adjuvant arthritis in rats. *Inflamm Res.* 2005; 54 (3): 127–32. <https://doi.org/10.1007/s00011-004-1333-6>.
 33. Dai W., Qi C., Wang S. Synergistic effect of glucosamine and vitamin E against experimental rheumatoid arthritis in neonatal rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105: 835–40. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.136>.
 34. Zhao J., Chen X., Cheng K., et al. Anserine and glucosamine supplementation attenuates the levels of inflammatory markers in rats with rheumatoid arthritis. *AMB Express.* 2020; 10 (1): 57. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-00987-8>.
 35. Issa A., Al Salamat H., Awad W., et al. The impact of pharmaceutical care on the efficacy and safety of transdermal glucosamine sulfate and capsaicin for joint pain. *Int J Clin Pharm.* 2021; 43 (1): 101–6. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01113-1>.
 36. Arafa N., Hamuda H., Melek S., Darwish S. The effectiveness of Echinacea extract or composite glucosamine, chondroitin and methyl sulfonyl methane supplements on acute and chronic rheumatoid arthritis rat model. *Toxicol Ind Health.* 2013; 29 (2): 187–201. <https://doi.org/10.1177/0748233711428643>.
 37. DeSalvo J., Skiba M., Howe C., et al. Natural product dietary supplement use by individuals with rheumatoid arthritis: a scoping review. *Arthritis Care Res.* 2019; 71 (6): 787–97. <https://doi.org/10.1002/acr.23696>.
 38. Nakamura H., Masuko K., Yudoh K., et al. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007; 27 (3): 213–8. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0197-1>.
 39. Scott I., Whittle R., Bailey J., et al. Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis epidemiology in England from 2004 to 2020: an observational study using primary care electronic health record data. *Lancet Reg Health Eur.* 2022; 23: 100519. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100519>.
 40. Сухинина А.В., Лила А.М., Смирнов А.В., Коротаева Т.В. Современные визуализационные возможности в диагностике аксиального спондилоартрита: сходство и различия аксиального псориазического артрита и анкилозирующего спондилита. *Современная ревматология.* 2024; 18 (1): 7–14. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-1-7-14>.
 41. Sukhinina A.V., Lila A.M., Smirnov A.V., Korotaeva T.V. Modern imaging techniques in the diagnosis of axial spondylitis: similarities and differences between axial psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya / Modern Rheumatology Journal.* 2024; 18 (1): 7–14 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-1-7-14>.
 42. Schumacher H. Jr. Management strategies for osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and gouty arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004; 10 (3 Suppl.): S18–25. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000131745.37852.bb>.
 43. Manolios N., Ali M., Camden B., et al. Evaluating disease activity in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis using 99mtc-glucosamine. *Eur J Rheumatol.* 2016; 3 (2): 65–72. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.15074>.
 44. Hojgaard P., Ballegaard Ch., Cordtz R. Gender differences in biologic treatment outcomes – a study of 1750 patients with psoriatic arthritis

- using Danish Health Care Registers. *Rheumatology*. 2018; 57 (9): 1651–60. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key140>.
45. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л. и др. Возможности скрининга высокого риска поражения осевого скелета при псориатическом артрите. *Современная ревматология*. 2020; 14 (3): 34–8. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-34-38>.
- Gubar E.E., Loginova E.Y., Korsakova Y.L., et al. Possibilities of screening for a high-risk axial skeletal lesion in psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya / Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14 (3): 34–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-34-38>.
46. Marguerie L., Flipo R., Grardel B., et al. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2002; 69 (3): 275–81. [https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(02\)00396-2](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(02)00396-2).
47. Gwinnutt J., Wiecek M., Rodríguez-Carrio J., et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022; 8 (2): e02167. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002167>.
48. Vergés J., Montell E., Herrero M., et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis in patients with osteoarthritis treated with chondroitin sulfate: report of 3 cases. *Med Clin*. 2004; 123 (19): 739–42 (in Spanish). [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74654-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74654-0).
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *Русский медицинский журнал*. 2019; 3 (4-1): 4–10.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. Systematic analysis of studies of antitumor effects of chondroprotectors glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *Russian Medical Journal*. 2019; 3 (4-1): 4–10 (in Russ.).
50. 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): 50–62. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaychik B.Ts., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 50–62 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083>.
51. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388–99. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
- Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 388–99 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.

Сведения об авторах / About the authors

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Загребнева Алена Игоревна, к.м.н. / Alena I. Zagrebneva, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>. eLibrary SPIN-code: 6351-4980.

Сарвилина Ирина Владиславовна, д.м.н. / Irina V. Sarvilina, Dr. Sci. Med. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>. eLibrary SPIN-code: 7308-6756.

Шавловская Ольга Александровна, д.м.н., проф. / Olga A. Shavlovskaya, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>. WoS ResearcherID: V-4470-2018. Scopus Author ID: 15124744300. eLibrary SPIN-code: 5300-4282.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Симонова Елена Николаевна / Elena N. Simonova – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8372-6995>. eLibrary SPIN-code: 2293-0772.