Преимущества лечения остеоартрита комбинированным препаратом замедленного действия

Зонова Е.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Новосибирск
Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

В обзоре обсуждаются вопросы эффективности комбинированных препаратов хондроитина и глюкозамина (ГЛ) при лечении остеоартрита (ОА). Благодаря высокому уровню безопасности и плейотропным эффектам эти препараты могут применяться у пациентов с ОА (в первую очередь с метаболическим и воспалительным фенотипами), имеющих коморбидную патологию. Описано влияние пероральных форм ГЛ и хондроитина на микробиом кишечника: регулирование состава, метаболической и иммунологической активности кишечной микробиоты. Отмечена взаимосвязь между регулярным приемом препаратов хондроитина и ГЛ и снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риска развития онкологических заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; симптоматические средства замедленного действия в терапии остеоартрита; глюкозамин; хондроитина сульфат.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Зонова ЕВ. Преимущества лечения остеоартрита комбинированным препаратом замедленного действия. Современная ревматология. 2021;15(2):126–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-126-131

Advantages of osteoarthritis combined treatment with symptomatic slow-acting drugs

Zonova E. V.

Novosibirsk state medical university, Novosibirsk
52, Krasny prospect, Novosibirsk 630091, Russia

The effectiveness of combined drugs, consisting of chondroitin and glucosamine (GA) in the treatment of osteoarthritis (OA) is discussed. Due to their high safety and pleiotropic effects, these drugs can be used in patients with OA (primarily with metabolic and inflammatory phenotypes) and comorbid diseases. The effect of oral chondroitin and GA on the intestinal microbiota is described: regulation of the composition, metabolic and immunological activity of intestinal microbiota. The relationship between the regular administration of chondroitin and GA and decrease in overall mortality and mortality from cardiovascular diseases, as well as the decrease of malignancy development risk is marked.

Keywords: osteoarthritis; treatment; symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis treatment; glucosamine; chondroitin sulfate.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Zonova EV. Advantages of osteoarthritis combined treatment with symptomatic slow-acting drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):126–131. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-126-131

В настоящее время алгоритм лечения Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO) предлагает раннее назначение симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Препараты глюкозамина (ГЛ) и хондроитина сульфата (ХС) рассматриваются в качестве первой линии медикаментозной терапии при остеоартрите (ОА) [1].

В литературе ведется дискуссия о роли комбинированных препаратов ГЛ и ХС при ОА коленных суставов из-за противоречивых результатов исследований с различным уровнем доказательности. Данные качественных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) указывают на эффективность такой терапии (ответ по критериям OMERACT/OARSI – Outcome Measures

in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials / Osteoarthritis Research Society International) [2–4]. В исследовании С. Zeng и соавт. [5] при использовании фиксированной комбинации ГЛ и ХС выявлены значимо большее уменьшение боли и улучшение функциональной активности по сравнению с монотерапией ГЛ или ХС. В качестве возможного механизма синергии рассматривается усиление антикатаболических и противовоспалительных эффектов в тканях сустава под влиянием комбинированной терапии.

Имеются объективные трудности в оценке доказательств эффективности лекарственных препаратов и методов лечения при различных заболеваниях. Качественные клинические РКИ и наблюдательные исследования дополняют друг друга. Результаты отдельных РКИ сложно оценивать в связи с различиями в протоколах, тогда как наблюдательные исследования помогают уточнить преимущества лечения в реальной клинической практике. Работы, выпол-

ненные на больших популяциях, содержат более достоверные результаты. J. Martel-Pelletier и соавт. [6] провели анализ рентгенологического прогрессирования у 600 больных ОА, принимавших комбинацию ГЛ и ХС в течение 24 мес. Было отмечено статистически значимое снижение степени сужения суставной щели и объема хряща по данным магнитно-резонансной томографии — МРТ ($p < 0,007$), что свидетельствует о структурно-модифицирующем эффекте такой терапии и ее способности в определенной степени ограничивать прогрессирование ОА.

В сетевом метаанализе 54 исследований ($n = 16\,427$) у лиц с ОА коленных суставов клинически значимое улучшение и хорошая переносимость были достигнуты исключительно при комбинированном лечении ГЛ и ХС [5].

Рассматривая доказательства эффективности терапии ОА, необходимо учитывать качество исследуемого препарата. В настоящее время ХС и ГЛ представлены как в виде лекарственных средств, так и в виде многочисленных пищевых добавок и продуктов для спортивного питания, которые не подвергаются строгому контролю на химическое, фармакодинамическое соответствие, не проводятся клинические исследования их эффективности. В клинических исследованиях изучаются препараты ХС, которые получают из разных биологических источников: ткани крупного рогатого скота, птиц, свиней, морских животных [7, 8]. Но референтный препарат для подтверждения эффективности лекарственного средства является ХС, произведенный из тканей крупного рогатого скота [9]. ESCO обращает внимание на то, что только при использовании качественных фармакологических препаратов с определенным источником получения сырья, без бактериальных и вирусных загрязнений, а также при соблюдении других условий, определяющих стабильность эффекта во времени, можно ожидать благоприятный результат терапии [10].

ГЛ выпускается в виде двух солей — гидрохлорида и сульфата. В клинических исследованиях последних лет оценивалась эффективность двух препаратов ГЛ — глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и глюкозамина сульфата (ГС) [11, 12]. Наиболее цитируемым является исследование MOVES, в котором комбинация ГГ и ХС сравнивалась с цеlexоксиком [12]. В работе A.B.V. Lomonte и соавт. [9] использовалась комбинация ГС и ХС. Несмотря на различия в дизайне, обе формы ГЛ и ХС показали высокую (79%), сопоставимую с таковой цеlexоксиком, частоту ответа по критериям OMERACT—OARSI. В обоих исследованиях установлено уменьшение боли и улучшение функциональной активности по опроснику WOMAC на протяжении 6 мес наблюдения.

Высокая безопасность фиксированной комбинации ГЛ и ХС продемонстрирована в различных популяциях пациентов, страдающих ОА [9, 13–14], что рассматривается ESCO как основание для назначения такой терапии лицам с коморбидностью.

Столь высокий уровень безопасности и плеiotропные эффекты ГЛ и ХС объясняются их химической структурой. ГЛ является аминсахаридом и входит в состав гликозаминогликанов (ГАГ), формирующих матрицу соединительной ткани. ГЛ увеличивает синтез протеогликанов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, коллагеназы, фосфолипазы A2 [15, 16], провоспалительных медиаторов: циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), металлопротеиназы и оксида азота [17].

ХС состоит из повторяющихся цепочек сульфатированных ГАГ, формирующих матрицу соединительной ткани. Основные функции ХС — придание эластичности суставному хрящу, подавление синтеза медиаторов воспаления и катаболических ферментов, стимуляция синтеза ферментов хрящевого матрикса и регуляция апоптоза хондроцитов [7].

Российская ревматологическая школа внесла особый вклад в разработку тактики лечения ОА коленного сустава комбинированным препаратом ГЛ и ХС (Терафлекс) [18]. Показано, что интермиттирующая схема терапии этим препаратом не отличается по эффективности от его постоянного приема, что согласуется с основным принципом использования SYSADOA — безопасный контроль боли и улучшение функций.

Наблюдательное исследование применения Терафлекса в реальной клинической практике более чем у 500 пациентов в различных центрах нашей страны продемонстрировало его высокую эффективность в отношении уменьшения боли и функциональной недостаточности по оценке специалистов и удовлетворенности результатами терапии по оценке пациентов. Большинство этих пациентов имели коморбидные заболевания, что определяет клиническую значимость применения Терафлекса в ранние сроки лечения (3 мес и более) при наличии коморбидности [19].

В многочисленных работах предлагается использовать SYSADOA, содержащие ГЛ и ХС, у больных ОА с множественными сопутствующими заболеваниями [20]. При ОА максимальный риск коморбидности отмечается с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и функциональной недостаточностью сосудов нижних конечностей [21]. Наиболее изучены связи ОА с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также возможности терапии этих состояний, часто встречающихся при ОА и имеющих общие черты патогенеза [22].

Среди выделенных клинических и патогенетических субтипов ОА наиболее обоснованным является метаболический фенотип. Некоторые авторы считают метаболический ОА пятым компонентом метаболического синдрома (МС) [23], отмечая исключительное значение и взаимосвязь механизмов формирования этих заболеваний. Понимание роли МС в прогрессировании ОА открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению таких пациентов посредством изменения образа жизни [24].

Первая линия терапии ОА включает немедикаментозные методы. Общеизвестно, что модификация рациона питания может замедлить прогрессирование МС и ОА [25]. Однако изменение образа жизни пациента с метаболическими нарушениями сопряжено с определенными трудностями, поскольку у таких больных формируется «порочный» круг: влияние избыточной массы тела как нагрузочного фактора — поддержание жировой ткани провоспалительного механизма прогрессирования ОА — формирование саркопении и дисбиоза, индуцированных ожирением, — стойкое снижение физической активности [22]. В связи с этим необходима оценка реальных возможностей эффективного воздействия на составляющие МС и ОА. Анализ отдельных компонентов МС выявляет большое разнообразие общих путей патогенеза коморбидных состояний.

В качестве возможного механизма, объясняющего связь ОА и артериальной гипертензии (АГ), рассматривается субхондральная ишемия [23]. Дислипидемия ассоциируется с тяжестью ОА, а липидные отложения в тканях сустава и эктопические образования, выявляемые при гистологических исследованиях, определяют изменение метаболизма хондроцитов с соответствующими функциональными нарушениями [26]. Ожирение и СД 2-го типа нарушают гомеостаз суставов вследствие метавоспаления с участием адипокинов и продуктов гликирования [27].

Применение ГАГ рассматривается в качестве лечебной стратегии при метаболическом варианте ОА с учетом их влияния на антиоксидантный статус при дислипидемии и на окислительный стресс за счет ингибирования активности липазы и контролирования всасывания пищевого жира в кишечнике [28]. ХС предотвращает повышение уровня глюкозы в крови после приема пищи в результате минимизации переваривания углеводов в желудочно-кишечном тракте [29].

Противовоспалительные эффекты ГЛ и ХС могут быть использованы при лечении таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания, СД 2-го типа.

Было изучено распределение ГЛ в организме пациентов с ОА. Наблюдалось отложение ГЛ, меченного технецием-99m, вдоль суставной поверхности пораженных суставов. При прогрессирующем, неблагоприятном течении ОА выявлялась корреляция между степенью поглощения технеция-99m синовиальной оболочкой и тяжестью заболевания [30]. Это может свидетельствовать о возможности более широкого применения ГЛ у пациентов с различным течением и прогнозом ОА.

Один из предполагаемых механизмов метаболического, противоопухолевого действия ГЛ заключается в образовании дезоксиглюкозы как конкурентного ингибитора гликолиза. Поскольку опухоли активно потребляют глюкозу, дезоксиглюкоза используется в качестве противоопухолевого агента, снижающего метаболизм глюкозы и подавляющего онкогенез. Такие метаболические изменения, происходящие под влиянием ГЛ, могут оказывать положительное влияние и при других воспалительных состояниях и сердечно-сосудистых заболеваниях [30].

Как показало исследование когорты из 26 253 пациентов, снижение сердечно-сосудистого риска ассоциируется с нормализацией уровня СРБ в сыворотке крови, наиболее выраженной в первые годы терапии ГЛ и ХС, что связано с их влиянием на уровни провоспалительных медиаторов. Этот эффект сохраняется на протяжении нескольких лет при использовании только комбинированной фиксированной формы препарата, но не монопрепарата ГЛ [31].

Пероральные формы ГЛ и ХС характеризуются ограниченным всасыванием, поэтому отдельный интерес представляет их влияние на микробиом кишечника [32]. В систематическом обзоре А. Shmagel и соавт. [33] обобщены данные о влиянии ГЛ и ХС на микробный состав кишечника. ХС способствует увеличению численности бактерий рода *Bacteroides acidifaciens* и уменьшению количества провоспалительных протеобактерий, при этом провоспалительная эффективность ХС при пероральном приеме зависит от особенностей микробиома пациента [34].

Пероральный прием ГС также оказывает модулирующее действие у пациентов с ОА, регулируя состав, метаболическую и иммунологическую активность микробиоты кишечника [35]. ГЛ и ХС являются компонентами кишечного муцина, действуя как защитный барьер между кишечной флорой и стенкой кишечника, потенциально влияя на его проницаемость и иммунологические механизмы [36, 37].

Углубленное понимание биологических эффектов ГЛ и ХС в отношении формирования микробиома кишечника позволяет по-новому взглянуть на их роль в терапии ОА. Это дало основания ESCO рассматривать влияние ХС и ГЛ на микробиом как еще один важный аспект их противовоспалительного действия при этом заболевании [38].

В двух недавно проведенных когортных исследованиях обнаружено новое положительное свойство ГЛ и ХС – влияние на показатели долгосрочной смертности [39, 40]. Десятилетнее наблюдение VITAL, включавшее 77 000 лиц, принимавших ГЛ и ХС, продемонстрировало снижение у них риска рака легких и колоректального рака [41].

Исследование NHANES подтверждает сильную связь между регулярным приемом ГЛ, ХС и снижением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем благоприятная тенденция сохранялась после стандартизации по таким факторам риска, как пол, возраст, курение, физическая активность и др. Снижение риска общей смертности на 27% и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на 58% отмечено при длительной терапии фиксированной комбинацией ГАГ [42].

Интересны лекарственные взаимодействия между ХС/ГЛ и другими препаратами, используемыми в терапии ОА и коморбидных состояний в реальной клинической практике. Комбинация ГЛ и ХС увеличивала эффективность эторикоксиба у больных ОА при их совместном применении по сравнению с монотерапией эторикоксибом 90 мг/сут. В это исследование были включены пациенты с тяжелым и среднетяжелым прогрессирующим течением ОА [43]. Результаты подобных исследований послужили основанием для создания комбинированного препарата ГЛ и ХС с ибупрофеном (Терафлекс Адванс).

Пациенты предпочитают препараты, обладающие минимальными побочными эффектами [44], что определяет использование ХС и ГЛ в качестве лекарственных средств первой линии для длительного лечения ОА при наличии коморбидных заболеваний. Применение неадекватных доз препаратов и лекарственных средств с неуточненным составом может привести к недостаточной эффективности, плохой приверженности терапии и неудовлетворенности пациента лечением [19, 45]. Терафлекс содержит рекомендованные ESCO дозы ГЛ и ХС – 1500 и 1200 мг/сут соответственно.

В разных исследованиях проводилась сравнительная оценка неблагоприятных эффектов и экономической эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и SYSADOA. Средняя стоимость препаратов рассчитывалась для разной продолжительности лечения в течение 1 года. Комбинацию ХС и ГЛ рекомендовано использовать последовательно не менее 6 мес. Трехлетняя экономия при терапии SYSADOA по сравнению с НПВП с учетом возможных желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений составила 21,8 млн евро [45].

Лечение ОА — трудная задача. Причины неудач терапии определяются сложностью патогенеза этого заболевания, наличием сопутствующей патологии, несоблюдением врачебных рекомендаций. Задача терапии SYSADOA — улучшение самочувствия пациента наиболее безопасным способом. Перед назначением такой терапии необходимо оценить резервы организма, наличие показаний к хирургическим вмешательствам, чтобы добиться наибольшего

эффекта от использования препаратов замедленного действия. Тактика лечения должна основываться на раннем назначении SYSADOA, а выбираемые препараты иметь высокое качество.

Таким образом, Терафлекс — важный компонент терапии ОА у пациентов с коморбидностью, что обусловлено его плейотропными эффектами, фиксированной комбинацией ГЛ и ХС и высокой безопасностью.

ЛИТЕРАТУРА / 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. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Brandão GC, Korukian M, Brandão DC, Mainine S, Souza Junior AP. Association of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate for patients with osteoarthritis of the knee. *Rev Bras Med*. 2009;66(11):405-8.
3. Lomonte ABV, Mendonca JA, de Castro BG, Castro ML. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate efficacy and safety of combined glucosamine sulfate and chondroitin sulfate capsules for treating knee osteoarthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Dec 5;58(1):41. doi: 10.1186/s42358-018-0041-9.
4. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Баба́ева АР и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология. 2019;13(4):143-7. [Lila AM, Alekseeva LI, Babaeva AR, et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(4):143-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147
5. Zeng C, Wei J, Li H, et al. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep*. 2015 Nov 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827.
6. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. Epub 2013 Dec 13.
7. Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010 Dec;2(6):335-48. doi: 10.1177/1759720X10383076.
8. Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013;7:1-12. doi: 10.2174/1874312901307010001. Epub 2013 Feb 8.
9. Lomonte ABV, Gimenez E, Carlos da Silva A, et al. Treatment of knee osteoarthritis with a new formulation of a fixed-dose combination of glucosamine sulfate and bovine chondroitin: a multicenter, randomized, single-blind, non-inferiority clinical trial. *Adv Rheumatol*. 2021 Jan 19; 61(1):7. doi: 10.1186/s42358-021-00165-9.
10. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59-66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9.
11. Roman-Blas JA, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O, et al; CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):77-85. doi: 10.1002/art.39819.
12. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
13. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3183-91. doi: 10.1002/art.23973.
14. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1459-64. doi: 10.1136/ard.2009.120469. Epub 2010 Jun 4.
15. Towheed TE, Anastassiades T. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update. *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1787-90.
16. Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 May;8(3):207-12. doi: 10.1053/joca.1999.0291.
17. Aghazadeh-Habashi A, Jamali F. The glucosamine controversy: a pharmacokinetic issue. *J Pharm Pharm Sci*. 2011;14(2):264-73. doi: 10.18433/j3xg6f.
18. Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ, Ша́рпова ЕП и др. Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс». Научно-практическая ревматология. 2008;(3):68-72. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Sharapova EP, et al. Comparison of continuous and intermittent treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints with the combined drug «Teraflex». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;(3):68-72. (In Russ.)].

19. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА и др. Эффективность лечения остеоартрита коленного и тазобедренного суставов комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида: промежуточные результаты российского наблюдательного исследования. Современная ревматология. 2020; 14(3):71-8.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA, et al. The efficiency of treatment with a combined chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride drug for knee and hip osteoarthritis: intermediate results of a Russian observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):71-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-71-78
20. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis- current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):64-72. Epub 2019 Oct 15.
21. Lentz TA, Hellkamp AS, Bhavsar NA, et al. Assessment of Common Comorbidity Phenotypes Among Older Adults With Knee Osteoarthritis to Inform Integrated Care Models. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. XXX 2020;nn(n):1-12 n. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.09.011
22. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6): 725-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
23. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729-37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135.
24. Zonova EV, Lykov A, Trifonova EP, Sazonova OV. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. *Integr Mol Med*. 2017; 3(3):649-653.
25. Farnaghi S, Prasadani I, Cai G, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterol-induced osteoarthritis. *FASEB J*. 2017 Jan; 31(1):356-67. doi: 10.1096/fj.201600600R. Epub 2016 Oct 13.
26. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2011 Apr;50(2):133-40. doi: 10.1016/j.plipres.2010.11.001. Epub 2010 Nov 27.
27. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2): 214-22. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.
28. Li W, Kobayashi T, Moroi S, et al. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate *Raja pulchra*. *Carbohydr Polym*. 2019 Jun 15;214:303-10. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.03.025. Epub 2019 Mar 12.
29. Pal D, Saha S. Chondroitin: a natural biomarker with immense biomedical applications. *RSC Adv*. 2019;9:28061-77.
30. Angelides S, Manolios N. Correspondence on 'Glucosamine and O-GlcNAcylation: a novel immunometabolic therapeutic target for OA and chronic, low-grade systemic inflammation?'. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan 27;annrheumdis-2020-219694. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219694. Online ahead of print.
31. Kantor ED, O'Connell K, Du M, et al. Glucosamine and Chondroitin Use in Relation to C-Reactive Protein Concentration: Results by Supplement Form, Formulation, and Dose. *J Altern Complement Med*. 2021 Feb;27(2):150-9. doi: 10.1089/acm.2020.0283. Epub 2020 Dec 7.
32. Hao X, Shang X, Liu J, et al. The gut microbiota in osteoarthritis: where do we stand and what can we do? *Arthritis Ther*. 2021 Jan 27;23(1):42. doi: 10.1186/s13075-021-02427-9.
33. Shmagel A, Demmer R, Knights D, et al. The Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Gut Microbial Composition: A Systematic Review of Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*. 2019 Jan 30;11(2):294. doi: 10.3390/nu11020294.
34. Liu F, Zhang N, Li Z, et al. Chondroitin sulfate disaccharides modified the structure and function of the murine gut microbiome under healthy and stressed conditions. *Sci Rep*. 2017 Jul 28;7(1):6783. doi: 10.1038/s41598-017-05860-6.
35. Coulson S, Butt H, Vecchio P, et al. Green-lipped mussel extract (*Perna canaliculus*) and glucosamine sulphate in patients with knee osteoarthritis: therapeutic efficacy and effects on gastrointestinal microbiota profiles. *Inflammopharmacology*. 2013 Feb; 21(1):79-90. doi: 10.1007/s10787-012-0146-4. Epub 2012 Jul 22.
36. Lee HS, Han SY, Ryu KY, Kim DH. The degradation of glycosaminoglycans by intestinal microflora deteriorates colitis in mice. *Inflammation*. 2009 Feb;32(1):27-36. doi: 10.1007/s10753-008-9099-6.
37. Sicard JF, Vogeleer P, Le Bihan G, et al. N-Acetyl-glucosamine influences the biofilm formation of *Escherichia coli*. *Gut Pathog*. 2018 Jun 22;10:26. doi: 10.1186/s13099-018-0252-y. eCollection 2018.
38. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev*. 2019 Nov;55:100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946. Epub 2019 Aug 19.
39. Ma H, Li X, Sun D, et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 May 14;365:11628. doi: 10.1136/bmj.11628.
40. Bell GA, Kantor ED, Lampe JW, et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012 Aug; 27(8):593-603. doi: 10.1007/s10654-012-9714-6. Epub 2012 Jul 25.
41. Satia JA, Littman A, Slatore CG, et al. Associations of herbal and specialty supplements with lung and colorectal cancer risk in the VITamins and Lifestyle study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5): 1419-28. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0038.
42. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med*. Nov-Dec 2020;33(6):842-7. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.
43. Reddy SVLN, Vantaku KS, Sowmya K, et al. Prospective study on assessment of efficacy of etoricoxib versus etoricoxib with combination of glucosamine and chondroitin in primary osteoarthritis of knee. *IP Int J Orthop Rheumatol*. 2020;6(1):18-22.
44. Al-Omari B, McMeekin P, Bate A. Systematic Review of Studies Using Conjoint Analysis Techniques to Investigate Patients' Preferences Regarding Osteoarthritis Treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Feb 3;15:197-211. doi: 10.2147/PPA.S287322. eCollection 2021.
45. Rubio-Terres C, Pineda MB, Herrero M, et al. Analysis of the Health and Budgetary Impact of Chondroitin Sulfate Prescription in the Treatment of Knee Osteoarthritis Compared to NSAIDs and COXIBs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2020 Sep 14;12: 505-514. doi: 10.2147/CEOR.S265994. eCollection 2020.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.01.2021/22.02.2021/27.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Bayer. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>