ОБЗОРЫ / REVIEWS

Аутоиммунитет и аутовоспаление – ключ к пониманию патогенеза остеоартрита и разработке новых направлений его профилактики и терапии

Сарвилина И.В.[1], Лила А.М.[2,3], Алексеева Л.И.[2], Громова О.А.[4], Таскина Е.А.[2]

[1]ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва

[1]Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44

В обзоре рассматривается весь спектр известных на сегодня аутоантигенов при остеоартрите (ОА) и обсуждается их роль в возникновении и/или сохранении синовита и запуске последующего разрушения суставного хряща с развитием аутоиммунной реакции и аутовоспаления. Большой интерес представляют методы лекарственной профилактики ОА, учитывающие реакции аутоиммунитета и связанного с ним аутовоспаления, в том числе с применением фармаконутрицевтиков.

Представлены доклинические и клинические исследования безопасности и эффективности фармаконутрицевтиков, содержащих нативный коллаген II типа. Обсуждается четкая связь состава/химической структуры компонентов коллагена с его механизмом действия и эффективностью.

Новые комбинированные фармаконутрицевтики разрабатываются с учетом аутоиммунного патогенеза ОА и направлены на уменьшение проявлений аутовоспаления (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат). Они имеют оптимальное соотношение активных компонентов с достаточным уровнем доказательности, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов.

Ключевые слова: *остеоартрит; аутоиммунитет; аутовоспаление; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; нативный коллаген II типа; фармаконутрицевтик; антиген-специфическая иммунотерапия.*

Контакты: *Ирина Владиславовна Сарвилина;* ***isarvilina@mail.ru***

Для ссылки: *Сарвилина ИВ, Лила АМ, Алексеева ЛИ, Громова ОА, Таскина ЕА. Аутоиммунитет и аутовоспаление – ключ к пониманию патогенеза остеоартрита и разработке новых направлений его профилактики и терапии. Современная ревматология. 2023;17(4):103–114.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2023-4-103-114*

Autoimmunity and autoinflammation – the key to understanding the pathogenesis of osteoarthritis and developing new ways for its prevention and therapy

Sarvilina I.V.[1], Lila A.M.[2,3], Alekseeva L.I.[2], Gromova O.A.[4], Taskina E.A.[2]

[1]LLC "Medical Center" Novomeditsina", Rostov-on-Don; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; [4]Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow

[1]74, Socialisticheskaya Street, Rostov-on-Don 344002, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [4]44, Vavilov Street, Moscow 119333, Russia

The review considers the full spectrum of currently known autoantigens in osteoarthritis (OA) and discusses their role in the development and/or persistence of synovitis and the initiation of subsequent destruction of articular cartilage with the development of an autoimmune response and auto-inflammation. Of great interest are methods of drug prevention of OA considering autoimmunity responses and associated auto-inflammation, including the use of pharmaconutraceuticals.

Preclinical and clinical studies of the safety and efficacy of pharmaconutraceuticals containing native type II collagen are presented. A clear relationship between the composition/chemical structure of the collagen components and its mechanism of action and efficacy is discussed.

Taking into account the autoimmune pathogenesis of OA, new combined pharmaconutraceuticals aimed at reducing the manifestations of autoinflammation (chondroitin sulfate, glucosamine sulfate) are developed. They have an optimal ratio of active ingredients with a sufficient level of evidence, which allows enhancing their beneficial pharmacological effects.

Keywords: *osteoarthritis; autoimmunity; autoinflammation; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; native type II collagen; pharmaconutraceutical; antigen-specific immunotherapy.*

Contact: *Irina Vladislavovna Sarvilina;* ***isarvilina@mail.ru***
For reference: *Sarvilina IV, Lila AM, Alekseeva LI, Gromova OA, Taskina EA. Autoimmunity and autoinflammation – the key to understanding the pathogenesis of osteoarthritis and developing new ways for its prevention and therapy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(4):103–114.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2023-4-103-114*

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата и приводящее к инвалидности. При ОА в первую очередь страдают коленные (КС), тазобедренные (ТБС) суставы и суставы кистей, при этом наиболее часто наблюдается ОА КС. Заболевание связано с такими факторами риска, как возраст, пол, национальность, травмы суставов в анамнезе, избыточная масса тела и ожирение [1]. ОА страдает 7% населения мира, треть их них – люди старше 65 лет, что составляет около 500 млн человек; с 1990 по 2019 г. этот показатель вырос на 48% [2, 3]. ОА КС и ТБС находится на 11-м месте в мире по количеству больных с инвалидностью и на 38-м месте по показателю «число лет жизни с поправкой на инвалидность» [4, 5]. В общей структуре ревматических заболеваний в Российской Федерации доля ОА составляет 45–49% [6].

ОА поражает весь сустав, включая суставной хрящ (СХ), синовиальную оболочку (СО), субхондральную кость (СК), капсулу сустава, связки и околосуставные мышцы [7]. Новые данные экспериментальных и клинических исследований подтверждают участие иммунологических механизмов в патогенезе ОА. Развитие синовита при ОА обусловлено синтезом активированными синовиоцитами и мононуклеарными клетками провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 1, оказывающего катаболическое действие на хондроциты [8]. Для развития данной иммунной реакции требуются антигены (Аг) и аутоантигены (аутоАг), играющие ключевую роль в прогрессировании ОА [9]. Коллаген II типа (CII), основной компонент СХ, в последнее время вызывает большой интерес как возможный аутоАг, который у индивидов с определенным генетическим профилем может индуцировать аутоиммунную реакцию, ответственную за возникновение и развитие заболевания суставов [10].

Эффективное лечение ОА остается огромной клинической проблемой, несмотря на усилия исследователей. В патогенезе ОА участвуют различные ткани и типы клеток сустава, у разных пациентов отмечается большая гетерогенность клинической картины, генетических характеристик и ответа на терапию. В настоящее время не существует эффективных методов или средств, модифицирующих заболевание [2]. Современное лечение ОА предполагает применение безрецептурных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставное введение глюкокортикоидов или гиалуроновой кислоты, прием опиоидных анальгетиков (например, трамадола) для облегчения боли. Все способы лечения обеспечивают кратковременное облегчение симптомов ОА, их действие на патогенез ОА отличается небольшой продолжительностью и связано с риском нежелательных явлений (НЯ) [11, 12]. Хирургическое вмешательство с заменой сустава по-прежнему остается единственным вариантом ведения пациентов с терминальной стадией заболевания, что диктует необходимость поиска более эффективных стратегий лечения.

В настоящем обзоре рассматривается весь спектр известных при ОА аутоАг и обсуждается их роль в возникновении и/или сохранении синовита и разрушении СХ с развитием аутоиммунной реакции и аутовоспаления. Изучение потенциальной роли Т-лимфоцитов и аутоантител (аутоАТ) к компонентам СХ при ОА не только формирует новое понимание его патогенеза, но и способствует разработке и внедрению новых стратегий лечения, таких как применение иммуномодулирующих средств. В связи с этим сегодня большой интерес представляют методы лечения ОА, учитывающие реакции аутоиммунитета и аутовоспаления, в том числе применение фармаконутрицевтиков [13].

Аутоиммунитет и аутовоспаление – два звена патогенеза ОА

В ходе расширенного протеомного исследования белков и пептидов сыворотки крови и синовиальной жидкости (СЖ) при ОА и ревматоидном артрите (РА) было обнаружено сопоставимое количество аутоАг и показано, что некоторые из них выявляются преимущественно при ОА. При этом иммунизация белками промежуточного слоя СХ лабораторных мышей способствовала развитию кальцификации сухожилий, что указывало на модуляцию функции молекул-мишеней под влиянием аутоиммунных реакций [8].

Посттрансляционная модификация (ПТМ) белков (окисление, карбамилирование, цитруллинирование) связана с синовитом и может привести к появлению аутоАТ. Известны аутоиммунные реакции против белков опорно-двигательного аппарата: аггрекана, протеогликана, фибронектина, олигомерного белка матрикса хряща и нативной формы коллагена I типа (CI) и CII [14]. Распространенность этих аутоАТ в крови пациентов с ОА изучена недостаточно, но некоторые из них были предложены в качестве биомаркеров [15, 16]. Представлено много сообщений о присутствии в СЖ при ОА аутоАТ, в том числе к белкам, связанным с костной тканью (остеокальцину, остеопонтину – ОПН, – остеопротегерину), гиалуроновой кислоте, протеазам и родственным ферментам (матриксной металлопротеиназе 9 – ММП9; тканевому ингибитору металлопротеиназ 1 – ТИМП1) [17, 18].

Известно, что формирование аутоАТ увеличивается при старении [19], однако остаются открытыми вопросы их значимости для ОА как возраст-ассоциированного заболевания.

Отличительной чертой синовита при ОА является клеточный стресс, приводящий к синтезу ферментов, выработке химических соединений, ответственных за ПТМ белков путем цитруллинирования, окисления, гликирования или карбамилирования [20–22]. ПТМ опосредована вредными коформационными изменениями в нативных белковых структурах и участвует в развитии заболеваний, связанных со старением [23], являясь важным источником Аг для формирования аутоАТ. Установлено, что аутоАТ к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и карбамилированному протеину (анти-КарП) в сыворотке при ОА встречаются редко [24], аутоАТ к окисленному CII (анти-ROS-CII) были обнаружены в сыворотке и СЖ больных ОА с признаками синовита [25].

X. Xie и соавт. [26] продемонстрировали, что в то время как АЦЦП и анти-КарП в сыворотке крови больше связаны с прогрессированием РА, аутоАТ к CII присутствуют в сыворотке крови больных ОА в 17–30% случаев. Напротив, в СЖ АЦЦП и аутоАТ к коллагену обнаруживаются как при ОА, так и при РА. АутоАТ к нативным белкам коллагена в сыворотке выявлялись и при ОА, и при РА с одинаковой частотой (~17%). Они определяются также в СЖ, хотя чаще при РА, чем при ОА. Результаты данной работы показывают, что эти аутоАТ к нативным белкам возникают независимо от типа заболевания и связаны с повреждением структурных компонентов сустава. Авторы отмечают более частую выявляемость АЦЦП в СЖ, чем в крови больных ОА. Следовательно, аутореактивность к цитруллинированию и окислению встречается с высокой частотой при РА и ОА (СЖ), и толерантность В-клеток к цитруллинированным и окисленным Аг может быть изменена при обоих заболеваниях.

ОПН экспрессируется различными клетками и тканями (почки, плацента, опухолевые клетки, выстилающие эпителиальные клетки, островковые клетки и активированные Т-лимфоциты), при этом основным источником ОПН являются хондроциты и остеокласты [27]. ОПН представляет собой кислый кальций-связывающий гликозилированный фосфопротеин и является одним из основных неколлагеновых белков кости, который участвует в энхондральном окостенении и ремоделировании костной ткани [28]. ОПН взаимодействует с интегриновыми рецепторами через Arg-Gly-Asp-мотив и способствует прикреплению клеток к внеклеточному матриксу. ОПН связывается с молекулой адгезии CD44, которая сверхэкспрессируется в суставах при ОА [29]. Продукция аутоАТ к ОПН регистрировалась у 9,5% пациентов с ОА [30]. Считается, что аутоАТ к разным эпитопам на молекуле ОПН могут по-разному модулировать его функции, и, таким образом, эффекты аутоАТ буду различаться.

Человеческий протеогликан аггрекан при удалении хондроитинсульфатных цепей из хрящей плода может вызывать CD4+Т-зависимый полиартрит у мышей линии BALB/c. Аггрекан взрослых лабораторных животных, богатый кератансульфатом (Кс), не обладает этим свойством. После удаления Кс с помощью кератаназы домен молекулы G1 самостоятельно вызывает тяжелый эрозивный полиартрит и спондилит у мышей линии BALB/c, т. е. функционирует как артритогенный домен аггрекана, и этот эффект является иммуноопосредованным. В определении артритогенности аггрекана и его фрагментов крайне важными являются процессы гликозилирования и протеолиза [31]. Удаление цепей хондроитина сульфата (ХС) из сердцевинного белка протеогликана плода человека ускоряет индукцию заболевания вследствии увеличения выработки антител к протеогликану [32]. Протеогликан взрослого человека содержит большое количество Кс [33] и редко вызывает артрит, даже после удаления ХС. Следовательно, Кс, ковалентно связанный с сердцевинным белком протеогликана, может, как и ХС, влиять на иммунный ответ протеогликан-реактивных Т-лимфоцитов, распознающих потенциально артритогенные эпитопы.

Анализ иммунного ответа на такие компоненты СХ, как белок промежуточного слоя хряща (CILP) и YKL39, показал, что эндогенные компоненты СХ являются источником антигенных детерминант при ОА [34]. Ранее при ОА были выявлены CD3 Т-лимфоциты в СО и CD4+CD8+ клетки в субсиновиальном слое. При этом количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих интерферон (ИФН) γ, было в 5 раз больше, чем ИЛ4+ клеток. Данные об экспансии олигоклональных Т-лимфоцитов в СО при ОА и наличии скопления Т-лимфоцитов, указывают на то, что при ОА в СО может иметь место опосредованный Th1-клетками специфический иммунный ответ, управляемый локальными Аг.

Специфичные для ОА аутоАг вызывают развитие хронического синовита и, таким образом, способствуют выработке цитокинов для активации протеаз, что приводит к повреждению хондроцитов и СХ в целом, запуску аутоиммунных реакций, сопряженных с повреждением других компонентов сустава и модулирующих функции молекул-мишеней.

СХ, состоящий в основном из CII и аггрекановых протеогликанов, не имеет васкуляризации и защищен от иммунных воздействий. Однако процессы старения, механический стресс и травма могут способствовать формированию антигенных детерминант, экспозиция которых в иммунной системе индуцирует развитие аутоиммунного артрита, сопровождающегося выработкой провоспалительных цитокинов: ИЛ1β, фактора некроза опухоли (ФНО) α, ИЛ6. Взаимодействуя с рецепторами, они индуцируют сигнальный каскад NF-κB, усиливающий воспаление и катаболизм за счет синтеза дополнительных цитокинов, стимуляции экспрессии молекул адгезии, хемокинов, оксида азота (NO), простагландинов и ферментов с катаболической активностью (ММП1, ММП3, ММП13, аггреканазы), разрушающих нативный коллаген и аггрекан [35] с формированием аномального фенотипа хондроцитов, который непосредственно препятствует синтезу коллагена и аггрекана [36]. Разрушение СХ увеличивает представление его антигенных детерминант иммунной системе, что приводит к развитию самоподдерживающейся аутоиммунной реакции на СХ при ОА. Этот процесс обусловливает прогрессирование деструкции СХ с высвобождением все большего количества аутоАг, что способствует хроническому течению воспаления. Считают, что в пораженных суставах присутствует большое количество антигенных пептидов, отвечающих за активацию иммунного ответа. Распад экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) приводит к фибрилляции и последующему образованию трещин СХ. При этом расположенная непосредственно под ним СК подвергается ремоделированию с повышением ее метаболизма, развитием микропереломов и усилением ангиогенеза. Полагают, что высокий уровень тканевого фактора роста (ТФР) β вызывает образование остеофитов и увеличивает гипертрофию хондроцитов через альтернативные сигнальные пути [37].

Формирование аутоиммунного ответа на аутоАг при ОА связано с изменениями в функционировании иммунной системы, различающей собственные и чужие Аг посредством нескольких механизмов. Иммунные клетки врожденного иммунитета распознают определенные структуры патогенов через патоген-распознающие рецепторы (PRR), присутствующие на поверхности клеток или в эндосомальных компартментах [38]. Специфичность адаптивных иммунных реакций регулируется центральной и периферической толерантностью. Центральная толерантность возникает во время развития В- и Т-лимфоцитов в костном мозге и тимусе до того, как клетки достигнут периферии. Аутореактивные В-клетки, реагирующие с поверхностными аутоАг, удаляются до достижения периферии. Зрелые аутореактивные В-клетки, ускользнувшие от центральной толерантности,

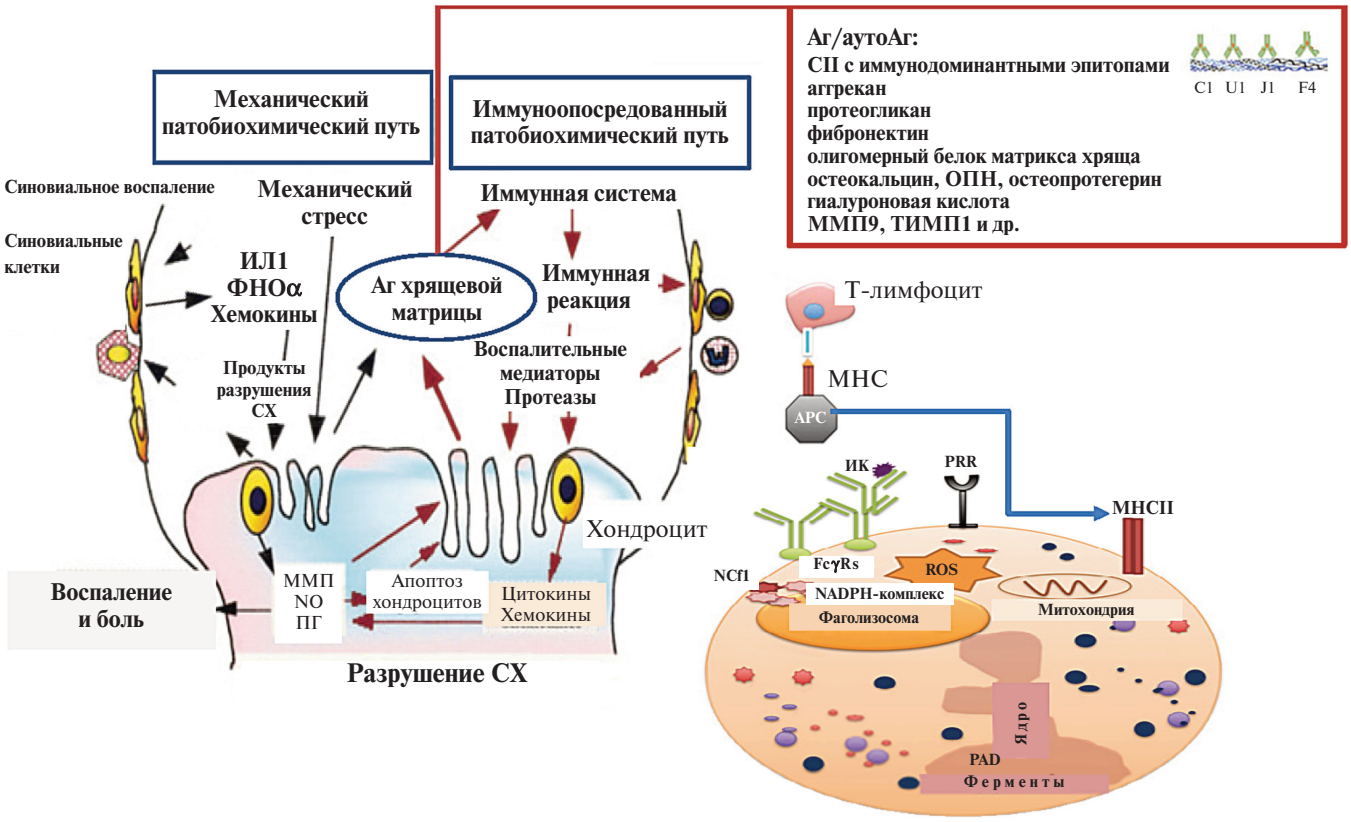


Рис. 1. *Схема патогенеза разрушения СХ при ОА в условиях воздействия механического стресса и иммуноопосредованного патобиохимического пути (адаптировано из [46]).*
ПГ – простагландины; АРС – антигенпредставляющие клетки; ROS – свободно-радикальное окисление; Fcγ Rs – Fcγ-рецепторы; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; NCf1 – цитозольный фактор нейтрофилов 1; PAD – пептидиларгинин дезаминаза[1]

Fig. 1. *Scheme of the pathogenesis of articukar cartilage destruction in OA under mechanical stress and immune-mediated pathobiochemical pathway (adapted from [46])*
PG – prostaglandins; APC – antigen-presenting cells; ROS – free radical oxidation; Fcγ Rs – Fcγ receptors; NADPH – reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NCf1 – neutrophil cytosolic factor 1; PAD – peptidylarginine deaminase

часто не активируются на периферии, поскольку они экспрессируют только IgD и становятся ареактивными. Т-клетки претерпевают положительный и отрицательный отбор: на основе положительной селекции клетки, связывающие аутоАг, представленные главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) с соответствующей аффинностью, являются положительно отобранными; при отрицательном отборе аутореактивные Т-клетки, которые связывают MHC презентирующие аутоАг, удаляются [39]. Регуляторные В- и Т-клетки подавляют воспаление, продуцируя иммуносупрессивные цитокины, такие как ИЛ10 и ТФРβ [40, 41]. Нарушение любого из этих механизмов может привести к возникновению аутоиммунного звена в механизме развития ОА. Антитела (иммуноглобулины) представляют собой гликопротеины пяти изотипов, вырабатываемые В-лимфоцитами и плазматическими клетками (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD). Антитела, связывающие чужеродные Аг, образуют иммунные комплексы (ИК), активирующие эффекторные механизмы, которые зависят от классического пути комплемента, опосредованного Fc-рецептором фагоцитоза и антителозависимой клеточной цитотоксичности. При некоторых аутоиммунных заболеваниях ИК не выводятся из кровотока и вызывают воспаление после секвестрации в тканях [42].

Толл-подобные рецепторы (TLR), присутствующие в антигенпрезентирующих клетках и фагоцитах, играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете, и представляют собой тип PRR, который также участвует в развитии аутоиммунных заболеваний [43]. TLR2 и TLR4 активируются в СО больных РА [44]. При ИК-опосредованных аутоиммунных заболеваниях взаимодействие между рецепторами TLR и FcγR усиливает ответ воспалительных клеток. Блокирование TLR4 вызывает значительное снижение воспалительной активности при ИК-FcγR-опосредованном артрите [45]. На рис. 1 представлена схема патогенеза разрушения СХ при ОА в условиях воздействия механического стресса и иммуноопосредованного патобиохимического пути [46].

В последнее время уделяется внимание синтезу в синовиальной ткани ИЛ8, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ22 [47]. ИЛ17 играет важную роль в иммуноопосредованном повреждении тканей,

[1]Цветные рисунки размещены на сайте журнала mrj.ima-press.net

включая органоспецифические аутоиммунные реакции [48], а Th17-клетки участвуют в ремоделировании костной ткани [49]. Считается, что количество активированных макрофагов в СО при ОА коррелируют с тяжестью и прогрессированием заболевания [50]. Синовиальные макрофаги реагируют на связанные с опасностью молекулярные паттерны, включая фрагменты хрящей и внутриклеточные белки из некротических клеток, что способствует повреждению СХ и изменению СК за счет высвобождения цитокинов (ИЛ1β, ФНОα, ТФРβ) [51]. Полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) высвобождают хроматиновые нити с активирующими сигналами в качестве нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые вносят вклад в развитие аутоиммунитета [52]. Нейтрофильная эластаза ПМН увеличивает продукцию CXCL8 посредством TLR4 [53]. ПМН при усилении нетоза работают как источник цитруллинированных аутоАг при РА [54]. Полиморфизмы в гене *Ncf1* связаны с опосредованной Т-регуляторными клетками супрессией CD4+ лимфоцитов, которые модифицируют Т-клеточно-зависимый аутоиммунный ответ [55]. Механизм возникновения заболевания, связанный с субпопуляциями макрофагов, свидетельствует о наличии возможных фенотипов ОА.

Роль CII в аутоиммунном механизме развития ОА

СХ содержит хондроциты, которые производят коллагеновую матрицу. Существует много типов коллагена, таких как фибриллярный коллаген, коллаген, ассоциированный с базальной мембраной, коллаген, ассоциированный с фибриллами, с прерванными тройными спиралями и коллаген с короткой цепью. CII – это фибриллярный коллаген и основной компонент СХ (>90%), который также содержит коллаген IX и XI [56].

CII является потенциальным аутоАг, вовлеченным в аутоиммунный механизм формирования ОА с образованием антител к CII (анти-CII) в сыворотке крови, СЖ и СХ. Анти-CII выявляются при РА [57] и при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) [58].

Бо́льшая часть знаний об аутоиммунном ответе на CII получена в эксперименте, в частности на модели коллаген-индуцированного артрита (КИА) с иммунизацией аутологичным или гетерологичным CII с адъювантом [59]. Введение нативного CII лабораторным крысам и мышам приводит к развитию у этих животных РА-подобного полиартрита и продукции циркулирующих антител к коллагену [60]. Для развития артрита в этих моделях необходимы функциональные Т-лимофциты [61], играющие роль в эффекторной фазе артрита, индуцированного CII, хотя в других исследованиях указывается на роль гуморальных механизмов, зависящих от Т-лимфоцитов. КИА в эксперименте опосредован связывающими комплемент антителами к CII.

Подавляющее большинство исследований встречаемости анти-CII при ЮИА и РА направлены на определение распространенности антител к цитруллинированному CII [62, 63]. Антитела к нативному цитруллинированному CII обнаружены у 78,5% больных РА [64] и у 24% больных ЮИА [62]. Различия в распространенности анти-CII в опубликованных исследованиях связаны с тем, что в качестве Аг использовались разные виды CII. Анализ специфичности CII показал, что аутоАТ связаны со специфическими артритогенными эпитопами, присутствующими в молекулах CII разных видов [65].

Выявлен повышенный уровень анти-CII у пациентов с ранним ЮИА [58], что согласуется с данными о более высокой частоте этих антител на ранних стадиях РА [66]. На модели КИА у мышей линии MRL уровни циркулирующих анти-CII также были самыми высокими сразу после развития артрита (до 6 мес) [67]. Вероятно, высокие уровни анти-CII могут индуцировать острое воспаление, опосредованное поверхностно-связанными ИК, содержащими анти-CII. Циркулирующие ИК, в состав которых входят анти-CII, могут активировать систему комплемента и стимулировать продукцию участвующих в развитии воспалительного процесса цитокинов, таких как ИЛ1, ИЛ6, ИЛ10 и ФНОα, что способствует хроническому течению артрита [68]. Уровень антител, проявляющих высокую авидность к CII, был значительно выше у пациентов с активным заболеванием; анти-CII образуют ИК с CII СХ, которые, если их не удалить, активируют комплемент и поддерживают хроническое воспаление [69].

Исследования указывают на специфичность антител, при этом антитела к нативному CII эффективно блокируются нативным CII, а блокирующая активность с денатурированным CII и нативным или денатурированным CI практически отсутствует. Следовательно, нативные антитела к CII направлены против конформационных детерминант, зависящих от всей тройной спирали, а не от детерминант отдельных α-цепей [70]. Коктейль из анти-CII, отобранных по их эпитопной специфичности, может быстро вызывать артрит со 100% синхронностью [71]. Коктейль антител состоял из четырех моноклональных антител к CII, которые связываются с четко определенными эпитопами: C1, J1, D3 и U1. Эти эпитопы распространены по всей области CII, обнаруживаются у мышей, иммунизированных CII с развитием артрита, и способствуют интенсивному образованию ИК на поверхности хряща или в СО [71]. Затем эти комплексы могут активировать, усиливать и вызывать воспаление как классическим, так и альтернативным путями. Моноциты в суставе также активируются этими комплексами через Fc-рецепторы, высвобождая провоспалительные цитокины (ФНОα и ИЛ1β), обеспечивающие миграцию нейтрофилов и макрофагов, причем антитела к эпитопу F4 CII защищают от развития КИА [72].

Ранее сообщалось, что Т-лимфоциты реагируют на CII при совместном культивировании с синовиальными фибробластами и усиливают выработку хемокинов [73]. ФНОα может прикрепляться к фибронектину внеклеточного матрикса и привлекать активирующиеся другими хемокинами (RANTES и SDF1α) Т-клетки, играя для них роль якоря во время воспаления [74]. RANTES активируют дифференцировку остеокластов и способствуют резорбции кости при артрите [75]. Таким образом, иммунные клетки и ЭЦМ регулируют синтез цитокинов и хемокинов, способствуя развитию ОА.

Механизм действия и перспективы применения неденатурированного CII в составе фармаконутрицевтиков при ОА

J. Strid и соавт. [76] показали, что накожная иммунизация CII ингибировала развитие и прогрессирование экспериментального хронического КИА у мышей и облегчала течение заболевания. Авторы наблюдали снижение пролиферации Т-лимфоцитов, вызванное CII, и продукции ИФНγ, а также значительно более низкие уровни сывороточных антител к CII (IgG2a). Напротив, стимулируемая CII продукция ИЛ4 и

уровень IgE-антител были повышены в соответствии с трансформацией ответа на CII от Th1 к Th2 у лабораторных мышей, при этом продукция ИЛ4 обратно коррелировала с тяжестью заболевания. Ответ на CII со стороны Т-лимфоцитов указывал на индукцию регуляторных Т-клеток, которые активно ингибируют эффекторные реакции на модели мышей с артритом. Уровень CD4+CD25+ Т-лимфоцитов после накожной иммунизации CII не повышался [76]. За ингибирующим эффектом накожной иммунизации CII на патогенный Th1-ответ и тяжесть заболевания могут стоять несколько механизмов. Наблюдаемое общее переключение с Th1- на Th2-тип иммунитета может представлять собой индукцию *de novo* доминантной антиген-специфической популяции Th2 или может быть связано с фактическим изменением дифференцировки CII-специфических Th-клеток. На дифференцировку клеток Th1 и Th2 существенно влияет присутствие ИФНγ и ИЛ4, контролирующих экспрессию факторов транскрипции ТФРβ [77] и GATA-3 [78]. Дифференцировка Т-клеток на популяционном уровне зависит от динамики экспрессии ТФРβ и GATA-3, которые являются антагонистами [79]. Введение CII подавляет развитие КИА [80]. Под влиянием терапии CII отмечалось также уменьшение выраженности симптомов РА [81, 82]. Эти данные позволяют предположить, что иммуномодулирующий эффект CII обеспечивает возможность активного перепрограммирования патогенного Th1-ответа, создавая предпосылки для использования CII в качестве нового специфического и простого средства для лечения хронических аутоиммунных воспалительных заболеваний, в том числе ОА

В нативной форме коллаген обладает специфическим механизмом действия, известным как пероральная толерантность. Пероральная толерантность определяется как активное подавление специфического иммунного ответа на Аг, впервые встречающиеся в желудочно-кишечном тракте, и представляет собой иммуноопосредованный механизм, ответственный за избегание иммунного ответа на безвредные Аг, такие как пищевые белки или комменсальные микроорганизмы [83]. Механизм пероральной толерантности инициируется в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (gut-associated lymphoid tissues, GALT), но влияет на системный иммунитет [84]. Большие скопления GALT формируют пейеровы бляшки [85], а куполообразный эпителий, располагающийся над ними, содержит интраэпителиальные лимфоциты и эпителиальные клетки, часть из которых имеет микроскладки (М-клетки). М-клетки транспортируют Аг из просвета кишечника в пейеровы бляшки, где формируется иммунный ответ в слизистой оболочке. Аг в просвете кишечника захватываются антигенпрезентирующими клетками, которые мигрируют в дренирующие кишечник мезентериальные лимфатические узлы и инициируют активацию и дифференцировку эффекторных или регуляторных Т-клеток (Tregs) [86]. Эти антигенспецифические регуляторные клетки контролируют иммунный ответ, индуцируя секрецию понижающих модуляцию цитокинов, таких как ТФРβ, ИЛ4, ИЛ10, снижая при этом активность провоспалительных цитокинов [84, 87]. Для лимфатических узлов тонкой кишки характерна высокая экспрессия формирующихся в тимусе Foxp3+Tregs и толерогенных дендритных клеток в собственной пластинке и проксимальных лимфатических узлах. Активированные лимфоциты попадают в системный кровоток через грудной лимфатический проток, в результате чего регистрируется системный эффект пероральной толерантности [88].

Пероральная толерантность к CII была впервые описана в 1986 г. C. Nagler-Anderson и соавт. [89], которые показали, что пероральное введение нативного, но не денатурированного CII, снижало аутоиммунный ответ. Авторы также установили, что трехцепочечная структура коллагена необходима для того, чтобы вызвать реакцию пероральной толерантности. Кроме того, эффективность нативного CII в борьбе с воспалением суставов была подтверждена на лабораторных моделях РА [90].

В ряде клинических работ доказано наличие кишечно-синовиальной оси при аутоиммунном воспалении суставов [91].

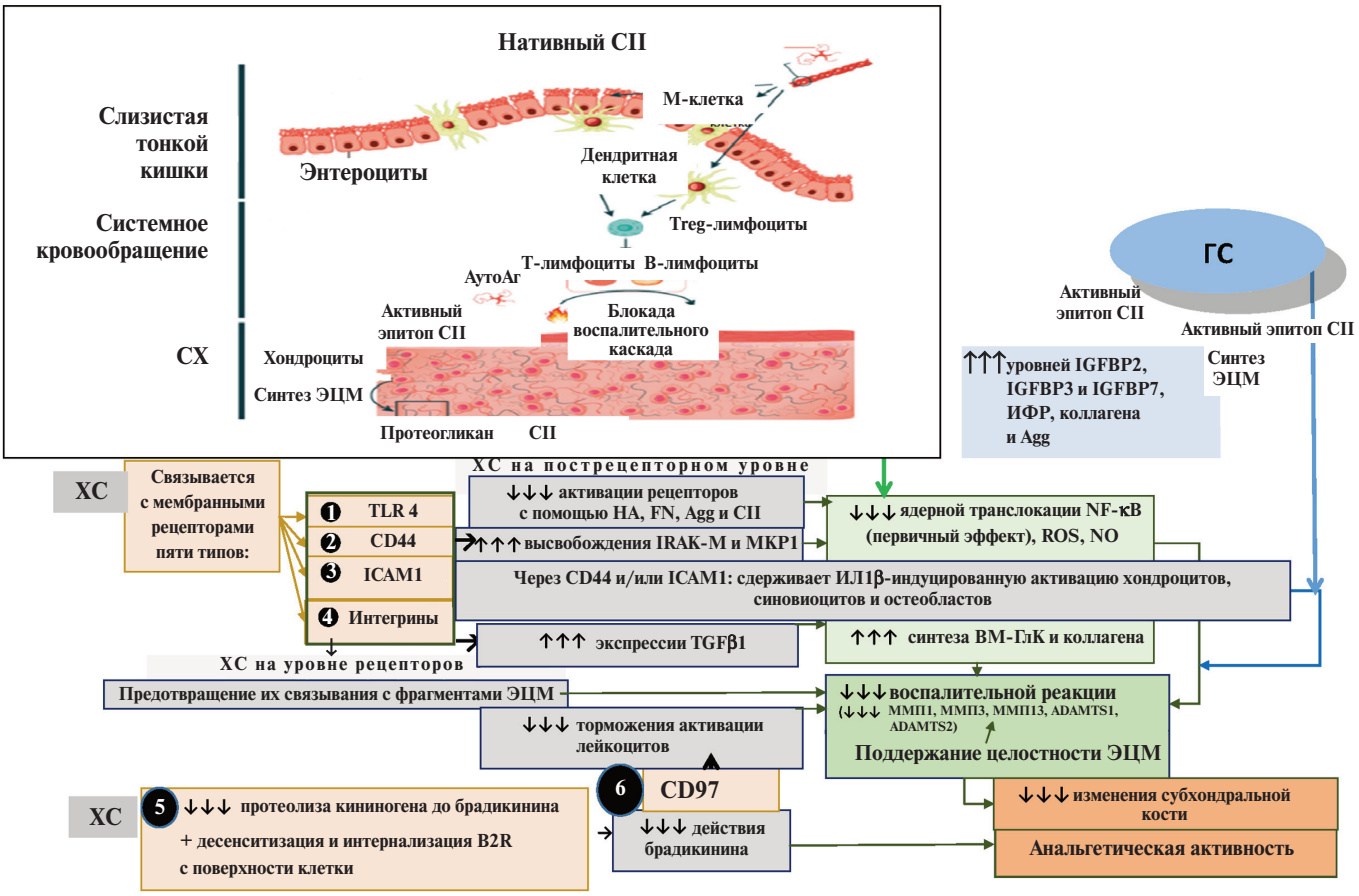
На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований эффективности и безопасности применения коллагена в качестве фармаконутрицевтика для поддержания здоровья суставов у пациентов с ОА. В большинстве исследований оценивали терапевтический потенциал нативного CII [92–97] или гидролизованного коллагена [98–101] у пациентов с ОА. Оба типа коллагена были протестированы у лиц, страдающих от дискомфорта в суставах при отсутствии ОА [102–104].

В целом в исследованиях, оценивающих эффективность применения нативного CII при ОА, были получены положительные результаты. При его назначении отмечалось уменьшение боли и улучшение функции суставов. В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании J. Lugo и соавт. [93] наблюдались уменьшение боли и улучшении функции через 6 мес после начала терапии нативным CII по 40 мг/сут по сравнению со стандартным лечением ХС по 1200 мг/сут и глюкозамином (1500 мг/сут). Уменьшение боли и улучшение функции суставов отмечалось также в обсервационном исследовании A. Jain и соавт. [97] при использовании CII в дозе 40 мг/сут в сочетании с экстрактом босвеллии (1500 мг/сут) в течение 90 дней. Во всех исследованиях нативный CII куриного происхождения применяли в дозе 40 мг/сут.

Механизм действия и перспективы применения ХС и глюкозамина сульфата в составе фармаконутрицевтиков при ОА

Основываясь на представленных выше данных о роли аутовоспаления в патогенезе ОА, при разработке новых средств его профилактики и терапии необходимо обратить внимание на комбинированные фармаконутрицевтики сбалансированного состава, которые содержат в оптимальном соотношении активные компоненты, уменьшающие проявления аутовоспаления, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов. Такими активными соединениями с доказанными симптом- и болезнь-модифицирующими (структурно-модифицирующими) эффектами являются ХС и глюкозамина сульфат (ГС).

ХС – высокомолекулярный мукополисахарид, являющийся субстратом для образования хрящевого матрикса, который нормализует обмен веществ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гиалуроната, CII, способствует регенерации СХ, суставной сумки, поддержанию вязкости СЖ. Фармакологические эффекты объясняются связыванием ХС с пятью мембранными рецепторами (TLR4, CD44, CD97, ICAM1, интегринами), что существенно снижает ядерную транслокацию транскрипционного фактора NF-κB, активность свободнорадикального окисления, экспрессию



Выраженное уменьшение боли в суставе, отека синовиальной ткани, ликвидация функциональной недостаточности на основе блокады аутоиммунной реакции и аутовоспаления за счет синергизма трех активных компонентов (ХС, ГС, нативного CII) новой фармаконутрицевтической композиции (Хондрогард®ТРИО)

Рис. 2. *Механизм действия новой комплексной фармаконутрицевтической композиции Хондрогард® ТРИО, включающей три активных соединения (ХС, ГС, нативный коллаген II типа). IGFBP – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста; ИФР – инсулиноподобный фактор роста; HA – гиалуроновая кислота; FN – фибронектин; Agg – аггрекан; IRAK-M – активатор NF-κB; MKP1 – митоген-активируемая протеинкиназа 1; ICAM1 – молекула клеточной адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток 1; ROS – свободно-радикальное окисление; ВМ-ГлК – внематричная гиалуроновая кислота; ADAMTS – металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом; CD – кластер дифференцировки; B2R – брадикининовые рецепторы*

Fig. 2. *The mechanism of action of the new complex pharmaconutraceutical composition Chondroguard® TRIO, which contains three active ingredients (CS, GS, native collagen type II collagen). IGFBP – insulin-like growth factor binding protein; IGF – insulin-like growth factor; HA – hyaluronic acid; FN – fibronectin; Agg – aggrecan; IRAK-M – NF-κB activator; MKP1 – mitogen-activated protein kinase 1; ICAM1 – cell adhesion molecule on the membranes of leukocytes and endothelial cells 1; ROS – free radical oxidation; VM-GLK – extra-matrix hyaluronic acid; ADAMTS – metalloproteinase with a thrombospondin motif; CD – cluster of differentiation; B2R – bradykinin receptors*

провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β) и увеличивает синтез коллагена, обеспечивая тем самым пролонгированное противовоспалительное и обезболивающее действие. При систематическом применении ХС замедляет прогрессирование ОА, уменьшает выраженность болевого синдрома и снижает потребность в НПВП [105].

ГС обладает анальгетическим и противовоспалительным эффектом, замедляет прогрессирование дегенеративных изменений в суставах, ограничивает активность нейродегенеративных процессов. Механизм действия ГС связан с активацией синтеза протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и около 40 регуляторных белков на внутриклеточном уровне, которые участвуют в восстановлении структуры СО и хрящевой ткани сустава, контроле образования СЖ [106]. Противовоспалительный эффект ГС обусловлен блокадой транслокации внутрь клеточного ядра транскрипционного фактора NF-κB через связывание с рецептором CD44 со снижением активности провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β), а также блокадой экспрессии гена циклооксигеназы 2 (ЦОГ2), кодирующего фермент ЦОГ2 [107].

Рабочая группа ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) рекомендует применение ХС на первом этапе для длительной базисной терапии ОА КС (оценка по системе градации качества, разработки и оценки рекомендаций – 81%) [11]. Метаанализ данных об эффективности ХС продемонстрировал его умеренное влияние на боль и более выраженное – на функциональную активность при ОА КС [108]. ХС оказывает

благоприятное структурно-модифицирующее действие при ОА [109, 110]. В сетевом метаанализе долгосрочных (≥12 мес) клинических исследований эффективности разных режимов терапии ОА ХС в дозах до 1200 мг/сут показано положительное влияние на структурные изменения КС [111].

В метаанализе 8 российских клинических исследований применения препарата Хондрогард® в комплексной терапии ОА показано, что препарат высокоочищенного ХС является эффективным средством лечения ОА, обеспечивая уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале, индекса Лекена и индекса WOMAC. Он также имеет высокий уровень безопасности [112].

В консенсусе Совета экспертов 2021 г. констатировано, что в рутинной клинической практике в большинстве случаев лечение ОА ограничивается НПВП и пероральными формами симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) [113]. Защита СХ осуществляется SYSADOA, среди которых наибольшей доказательной базой эффективности обладают ХС и ГС, включенные наряду с неденатурированным СII в состав нового фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО. Симптоматический эффект указанных препаратов развивается через 8–12 нед после начала приема, структурно-модифицирующий эффект – при продолжительности лечения не менее 2 лет. Для ХС и ГС характерен эффект последействия, который наблюдается в течение 2–4 мес после прекращения лечения. Преимуществом ХС является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне его приема, что значимо уменьшает частоту связанных с НПВП НЯ [114].

Действие ГС изучалось в клинических исследованиях [115, 116]. Метаанализ 6 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований выявил эффективность ГС со стандартизированным средним различием 0,44 (95% доверительный интервал 0,24–0,64) [116]. Авторы систематического обзора 16 сравнительных рандомизированных контролируемых исследований ГС и плацебо, ГС и НПВП показали, что лечение ГС (15 исследований) сопровождается уменьшением боли и улучшением функции суставов в такой же степени, как и при использовании анальгетиков и НПВП, при высоком уровне безопасности [116]. Среди пациентов с ОА КС II–III рентгенологической стадии (n=318), ответивших на 6-месячную терапию по критерию OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International), доля принимавших ГС оказалась выше, чем среди получавших ацетаминофен [117]. В 2 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 3-летних исследованиях с участием 212 и 202 больных ОА КС доказано наличие структурно-модифицирующего действия ГС в суточной дозе 1500 мг [118].

На рис. 2 представлен механизм действия новой комплексной фармаконутрицевтической композиции Хондрогард® ТРИО, включающей три активных соединения: ХС, ГС, нативный СII.

Заключение

Вопрос о потенциальной роли аутоАТ в локальном патогенезе ОА требует дальнейшего изучения. Анализ эпитопов у большого числа пациентов с аутоАТ к аутоАг более точно прояснит клиническую значимость каждого из аутоАг в развитии заболевания. Путем отбора пациентов на основе определенных молекулярных особенностей ОА, таких как сигнальные пути или различные молекулярные механизмы, а не только по клиническому фенотипу легче будет идентифицировать подгруппы больных, у которых эффективность и безопасность терапии окажутся наилучшими. Выявление молекулярных эндотипов ОА является чрезвычайно сложной задачей. При этом большое значение имеет совершенствование методов визуализации, идентификация новых биомаркеров ОА и углубление наших знаний о клеточных коммуникациях в тканях суставов. В конечном счете этот подход способствует разработке более эффективных стратегий лечения пациентов с ОА.

Современное понимание роли аутоиммунитета и аутовоспаления в патогенезе ОА стимулирует быстрое развитие фармаконутрициологии, которая открывает новые перспективы в профилактике и вспомогательной терапии ОА с помощью новых фармаконутрицевтиков.

Коллаген рассматривается как новое направление исследований в ревматологии. Сегодня становится понятным, что под термином «коллаген» объединены продукты с различной структурой, свойствами и механизмами действия. Нативный СII обладает специфическим иммуноопосредованным механизмом действия, известным как пероральная толерантность, который ингибирует воспаление и катаболизм тканей сустава. Существуют доклинические и клинические исследования, показывающие безопасность и эффективность ингредиентов, содержащих нативный СII или гидролизованный коллаген. Их авторы указывают на четкую связь между составом/химической структурой компонентов коллагена и механизмом его действия, а также эффективностью. Необходимы дальнейшие правильно спланированные исследования для оценки терапевтического потенциала каждого типа коллагена с учетом конкретной клинической модели заболевания суставов.

Разработка новых средств профилактики и терапии ОА должна учитывать многие звенья аутоиммунного патогенеза заболевания и предполагать создание комбинированных фармаконутрицевтиков сбалансированного состава. Включение в эти препараты активных компонентов с достаточным уровнем доказательности, уменьшающих проявление аутовоспаления (ХС, ГС и др.), позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов.

Таким образом, необходимо изучение потенциальной пользы такой терапии в популяциях лиц с факторами риска ОА, а также с различными фенотипами ОА и связанными с ними расстройствами с точки зрения как симптоматического улучшения, так и прогрессирования деградации СХ и развития ремоделирования субхондральной кости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Felson D, Lawrence R, Dieppe P, Hirsch R. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):635-46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016.
2. Hunter D, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and Beyond: A Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28;396(10264):1711-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3. Epub 2020 Nov 4.
3. Hunter D, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
4. Murray C, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2197-223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
5. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763. Epub 2014 Feb 19.
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017].
7. Loeser R, Goldring S, Scanzello C, Goldring M. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as An Organ. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
8. Tomohiro K, Yang X, Hiroshi N, Kusuki N. Neoantigens in osteoarthritic cartilage. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 Sep;16(5):604-8. doi: 10.1097/01.bor.0000133661.52599.bf.
9. Banerjee S, Poole A. Immunity to cartilage proteoglycans. *J Rheumatol Suppl.* 1992 Apr;33:36-9.
10. Choi E, Gatenby P, McGill N, et al. Autoantibodies to type II collagen: occurrence in rheumatoid arthritis, other arthritides, autoimmune connective tissue diseases, and chronic inflammatory syndromes. *Ann Rheum Dis.* 1988 Apr;47(4):313-22. doi: 10.1136/ard.47.4.313.
11. 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 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
12. Kolasinski S, Neogi T, Hochberg M, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
13. Сарвилина ИВ, Лила АМ, Громова ОА. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. Русский медицинский журнал. 2023;(2):44-50. [Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA. A new pharmaconutraceutical composition for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2023;(2):44-50. (In Russ.)].
14. Mobasheri A, Bay-Jensen A, van Spil W, et al. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Feb;25(2):199-208. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016. Epub 2017 Jan 16.
15. Blanco F. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Dec;22(12):2025-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.009. Epub 2014 Nov 22.
16. Camacho-Encina M, Balboa-Barreiro V, Rego-Perez I, et al. Discovery of an autoantibody signature for the early diagnosis of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2019 Dec;78(12):1699-1705. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215325. Epub 2019 Aug 30.
17. Honsawek S, Tanavalee A, Sakdinakiattikoon M, et al. Correlation of plasma and synovial fluid osteopontin with disease severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2009 Jun;42(9):808-12. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.02.002. Epub 2009 Feb 13.
18. Naito K, Takahashi M, Kushida K, et al. Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology*. 1999;38(6):510-5.
19. Tomer Y, Shoenfeld Y. Ageing and autoantibodies. *Autoimmunity*. 1988;1(2):141-9. doi: 10.3109/08916938809001927.
20. Yang M, Doyle H, Clarke S, et al. Oxidative modifications in tissue pathology and autoimmune disease. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Nov 10;29(14):1415-1431. doi: 10.1089/ars.2017.7382. Epub 2017 Dec 11.
21. Ahmed U, Anwar A, Savage R, et al. Biomarkers of early stage osteoarthritis, rheumatoid arthritis and musculoskeletal health. *Sci Rep.* 2015 Mar 19;5:9259. doi: 10.1038/srep09259.
22. Nguyen H, James E. Immune recognition of citrullinated epitopes. *Immunology*. 2016 Oct;149(2):131-8. doi: 10.1111/imm.12640. Epub 2016 Aug 17.
23. Santos A, Lindner A. Protein posttranslational modifications: roles in aging and age-related disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5716409. doi: 10.1155/2017/5716409. Epub 2017 Aug 15.
24. Van Delft MAM, van Beest S, Kloppenburg M, et al. Presence of autoantibodies in erosive hand osteoarthritis and association with clinical presentation. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):101-105. doi: 10.3899/jrheum.180256. Epub 2018 Sep 15.
25. Strollo R, Ponchel F, Malmstrom V, et al. Autoantibodies to posttranslationally modified type II collagen as potential biomarkers for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1702-12. doi: 10.1002/art.37964.
26. Xie X, van Delft MAM, Shuweihdi F, et al. Auto-antibodies to post-translationally modified proteins in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Jun;29(6):924-933. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.008. Epub 2021 Mar 20.
27. Brown L, Berse B, van de Water L. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell.* 1992 Oct;3(10):1169-80. doi: 10.1091/mbc.3.10.1169.
28. Dodds R, Connor J, James I, et al. Human osteoclasts, not osteoblasts, deposit osteopontin onto resorption surfaces: an in vitro and ex vivo study of remodeling bone. *J Bone Miner Res.* 1995 Nov;10(11):1666-80. doi: 10.1002/jbmr.5650101109.
29. Naot D, Sionov R, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process [review]. *Adv Cancer Res.* 1997;71:241-319. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60101-3.
30. Sakata M, Tsuruha JI, Masuko-Hongo K, et al. Autoantibodies to Osteopontin in Patients with Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1492-5.
31. Leroux JY, Guerassimov A, Cartman A, et al. Poole Immunity to the G1 Globular Domain of the Cartilage Proteoglycan Aggrecan Can Induce Inflammatory Erosive Polyarthritis and Spondylitis in BALB/c Mice but Immunity to G1 Is Inhibited by Covalently Bound Keratan Sulfate In Vitro and In Vivo. *J Clin Invest.* 1996 Feb 1;97(3):621-32. doi: 10.1172/JCI118458.
32. Mikecz K, Glant T, Poole A. Immunity to cartilage proteoglycans in BALB/c mice with progressive polyarthritis and ankylosing spondylitis induced by injection of human cartilage proteoglycan. *Arthritis Rheum*. 1987 Mar;30(3):306-18. doi: 10.1002/art.1780300310.
33. Glant T, Mikecz K, Roughley P, et al. Age-related changes in protein-related epitopes of human articular cartilage proteoglycans. *Biochem J*. 1986 May 15;236(1):71-5. doi: 10.1042/bj2360071.
34. Nishioka K. Autoimmune response in cartilage-delivered peptides in a patient with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(1):6-7. doi: 10.1186/ar1025. Epub 2003 Dec 5.
35. Sandy J. Contentious Issue Finds Some Clarity: On the Independent and Complementary Roles of Aggrecanase Activity and MMP Activity in Human Joint Aggrecanoly-

sis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Feb;14(2):95-100. doi: 10.1016/j.joca.2005.09.004. Epub 2005 Oct 27.
36. Fan Z, Bau B, Yang H, et al. Freshly Isolated Osteoarthritic Chondrocytes are Catabolically More Active Than Normal Chondrocytes, But Less Responsive to Catabolic Stimulation With Interleukin-1? *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):136-43. doi: 10.1002/art.20725.
37. Van der Kraan P. Differential Role of Transforming Growth Factor-Beta in an Osteoarthritic or a Healthy Joint. *J Bone Metab.* 2018 May;25(2):65-72. doi: 10.11005/jbm.2018.25.2.65. Epub 2018 May 31.
38. Brubaker S, Bonham K, Zanoni I, Kagan J. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:257-90. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112240. Epub 2015 Jan 2.
39. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.
40. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology.* 2006 Apr;117(4):433-42. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x.
41. Lee K, Stott R, Zhao G, et al. TGF-beta-producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance. *Eur J Immunol.* 2014 Jun;44(6):1728-36. doi: 10.1002/eji.201344062. Epub 2014 May 3.
42. Rojko J, Evans M, Price S, et al. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. *Toxicol Pathol.* 2014 Jun;42(4):725-64. doi: 10.1177/0192623314526475. Epub 2014 Apr 3.
43. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005 Jan;17(1):1-14. doi: 10.1093/intimm/dxh186.
44. Radstake T, Roelofs M, Jenniskens Y, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3856-65. doi: 10.1002/art.20678.
45. Van Lent P, Blom A, Grevers L, et al. Toll-like receptor 4 induced FcgammaR expression potentiates early onset of joint inflammation and cartilage destruction during immune complex arthritis: Toll-like receptor 4 largely regulates FcgammaR expression by interleukin 10. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):334-40. doi: 10.1136/ard.2006.057471. Epub 2006 Oct 26.
46. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):602-11. doi: 10.1002/art.10768.
47. Deligne C, Casulli S, Pigenet A, et al. Differential Expression of Interleukin-17 and Interleukin-22 in Inflamed and Non-Inflamed Synovium From Osteoarthritis Patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Nov;23(11):1843-52. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.007.
48. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol.* 2003 Dec 1;171(11):6173-7. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6173.
49. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 function as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006 Nov 27;203(12):2673-82. doi: 10.1084/jem.20061775. Epub 2006 Nov 6.
50. Kraus V, McDaniel G, Huebner J, et al. Direct In Vivo Evidence of Activated Macrophages in Human Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Sep;24(9):1613-21. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.010. Epub 2016 Apr 12.
51. Thomson A, Hilkens CMU. Synovial Macrophages in Osteoarthritis: The Key to Understanding Pathogenesis? *Front Immunol.* 2021 Jun 15;12:678757. doi: 10.3389/fimmu.2021.678757. eCollection 2021.
52. Kaplan M, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012 Sep 15;189(6):2689-95. doi: 10.4049/jimmunol.1201719.
53. Devaney J, Greene C, Taggart C, et al. Neutrophil elastase up-regulates interleukin-8 via toll-like receptor 4. *FEBS Lett.* 2003 Jun 5;544(1-3):129-32. doi: 10.1016/s0014-5793(03)00482-4.
54. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2013 Mar 27;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.
55. Hultqvist M, Olofsson P, Holmberg J, et al. Enhanced autoimmunity, arthritis, and encephalomyelitis in mice with a reduced oxidative burst due to a mutation in the Ncf1 gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Aug 24;101(34):12646-51. doi: 10.1073/pnas.0403831101. Epub 2004 Aug 13.
56. Kadler K, Baldock C, Bella J, Boot-Handford R. Collagens at a glance. *J Cell Sci.* 2007 Jun 15;120(Pt 12):1955-8. doi: 10.1242/jcs.03453.
57. Kim W, Yoo W, Park W, et al. IgG antibodies to type II collagen reflect inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Mar;27(3):575-81.
58. Galber R, Fonseca J, Fujimura P, et al. Anti-type II collagen antibodies detection and avidity in patients with oligoarticular and polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Lett.* 2015 May;165(1):20-5. doi: 10.1016/j.imlet.2015.03.006. Epub 2015 Mar 20.
59. Williams R. Collagen-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis. *Methods Mol Med.* 2004;98:207-16. doi: 10.1385/1-59259-771-8:207.
60. Stuart J, Townes A, Kang A. Nature and specificity of the immune response to collagen in type II collalgen-induced arthritis in mice. *J Clin Invest.* 1982 Mar;69(3):673-83. doi: 10.1172/jci110495.
61. Stuart J, Townes A, Kang A. Collagen autoimnune airthritis. *Annu Rev Immunol.* 1984;2:199-218. doi: 10.1146/annurev.iy.02.040184.001215.
62. Gilliam B, Chauhan A, Moore T. Evaluation of anti-citrullinated type II collagen and anti-citrullinated vimentin antibodies in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 Aug 29;11(1):31. doi: 10.1186/1546-0096-11-31.
63. Suwannalai P, van de Stadt L, Radner H, et al. Avidity maturation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1323-8. doi: 10.1002/art.33489.
64. Yoshida M, Tsuji M, Kurosaka D, et al. Autoimmunity to citrullinated type II collagen in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2006;16(5):276-81. doi: 10.1007/s10165-006-0498-y.
65. Terato K, Shimozuru Y, Katayama K, et al. Specificity of antibodies to type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990 Oct;33(10):1493-500. doi: 10.1002/art.1780331006.
66. Cook A, Rowley M, Stockman A, et al. Specificity of antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994 Jul;21(7):1186-91.
67. Tarkowski A, Holmdahl R, Rubin K, et al. Patterns of autoreactivity to collagen type II in autoimmune MRL/l mice. *Clin Exp Immunol.* 1986 Feb;63(2):441-9.
68. Mullazehi M, Mathsson L, Lampa J, Ronnelid J. High anti-collagen type-II antibody levels and induction of proinflammatory cytokines by anti-collagen antibody-containing immune complexes in vitro characterise a distinct rheumatoid arthritis phenotype associated with acute inflammation at the time of disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2007 Apr;66(4):537-41. doi: 10.1136/ard.2006.064782. Epub 2006 Oct 13.
69. Mathsson L, Tejde A, Carlson K, et al. Cryoglobulin-induced cytokine production via Fcgamma RIIa: inverse effects of complement blockade on the production of TNF-alpha and IL-10. Implications for the growth of malignant B-cell clones. *Br J Haematol.* 2005 Jun;129(6):830-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05538.x.
70. Miller E. The structure of fibril-forming collagens. Biology, chemistry and pathology of collagen. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;460:1-13. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb51152.x.
71. Nandakumar K, Holmdahl R. Efficient promotion of collagen antibody induced arthritis (CAIA) using four monoclonal antibodies specific for the major epitopes recognized in both collagen induced arthritis and rheumatoid arthritis. *J Immunol Methods.* 2005 Sep;304(1-2):126-36. doi: 10.1016/j.jim.2005.06.017.
72. Using a cocktail of anti-collagen type II antibodies induces a synchronized model of arthritis in just a few days. *BioTechniques.* 2010;48:237. doi 10.2144/000113384.

73. Min D, Cho M, Lee S, et al. Augmented production of chemokines by the interaction of type II collagen-reactive T cells with rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1146-55. doi: 10.1002/art.20133.
74. Franitza S, Hershkoviz R, Kam N, et al. TNF-alpha associated with extracellular matrix fibronectin provides a stop signal for chemotactically migrating T cells. *J Immunol.* 2000 Sep 1;165(5):2738-47. doi: 10.4049/jimmunol.165.5.2738.
75. Kim M, Day C, Morrison N. MCP-1 is induced by receptor activator of nuclear factor-{kappa}B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem.* 2005 Apr 22;280(16):16163-9. doi: 10.1074/jbc.M412713200. Epub 2005 Feb 17.
76. Strid J, Tan L, Strobel S, et al. Epicutaneous Immunization with Type II Collagen Inhibits both Onset and Progression of Chronic Collagen-Induced Arthritis. *PLoS One.* 2007 Apr 18;2(4):e387. doi: 10.1371/journal.pone.0000387.
77. Szabo S, Kim S, Costa G, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 2000 Mar 17;100(6):655-69. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80702-3.
78. Zheng W, Flavell R. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell.* 1997 May 16;89(4):587-96. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80240-8.
79. Yates A, Callard R, Stark J. Combining cytokine signalling with T-bet and GATA-3 regulation in Th1 and Th2 differentiation: a model for cellular decision-making. *J Theor Biol.* 2004 Nov 21;231(2):181-96. doi: 10.1016/j.jtbi.2004.06.013.
80. Zhao X, Long J, Liang F, et al. Different protective efficacies of a novel antigen-specific DNA vaccine encoding chicken type II collagen via intramuscular, subcutaneous, and intravenous vaccination against experimental rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother.* 2021 Dec;144:112294. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112294. Epub 2021 Oct 12.
81. Wei W, Zhang L, Xu J, et al. A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(6):R180. doi: 10.1186/ar2870. Epub 2009 Dec 1.
82. Batsalova T, Dzhambazov B. Significance of Type II Collagen Posttranslational Modifications: From Autoantigenesis to Improved Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 8;24(12):9884. doi: 10.3390/ijms24129884.
83. Tordesillas L, Berin M. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Oct;55(2):107-117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5.
84. Faria A, Weiner H. Oral Tolerance: Therapeutic Implications for Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol.* 2006 Jun-Dec;13(2-4):143-57. doi: 10.1080/17402520600876804.
85. Weiner H. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today.* 1997 Jul;18(7):335-43. doi: 10.1016/s0167-5699(97)01053-0.
86. Coombes J, Powrie F. Dendritic Cells in Intestinal Immune Regulation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Jun;8(6):435-46. doi: 10.1038/nri2335.
87. Asnagli H, Martire D, Belmonte N, et al. Type 1 Regulatory T Cells Specific for Collagen Type II as an Efficient Cell-Based Therapy in Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 May 22;16(3):R115. doi: 10.1186/ar4567.
88. Pabst O, Mowat A. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012 May;5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
89. Nagler-Anderson C, Bober L, Robinson M, et al. Suppression of Type II Collagen-Induced Arthritis by Intragastric Administration of Soluble Type II Collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Oct;83(19):7443-6. doi: 10.1073/pnas.83.19.7443.
90. Thompson H, Harper N, Bevan D, Staines N. Suppression of Collagen Induced Arthritis by Oral Administration of Type II Collagen: Changes in Immune and Arthritic Responses Mediated by Active Peripheral Suppression. *Autoimmunity.* 1993;16(3):189-99. doi: 10.3109/08916939308993327.
91. Trollmo C, Sollerman C, Carlsten H, et al. The gut as an inductive site for synovial and extra-articular immune responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1994 Jun;53(6):377-82. doi: 10.1136/ard.53.6.377.
92. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med.* 2016 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
93. Lugo J, Saiyed Z, Lane N. Efficacy and Tolerability of an Undenatured Type II Collagen Supplement in Modulating Knee Osteoarthritis Symptoms: A Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutr J.* 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
94. Mehra A, Anand P, Borate M, et al. A Non-Interventional, Prospective, Multicentric Real Life Indian Study to Assess Safety and Effectiveness of Un-Denatured Type 2 Collagen in Management of Osteoarthritis. *Int J Res Orthop.* 2019;5:315–320.
95. Costa A, Cunha Teixeira V, Pereira M, et al. Associated Strengthening Exercises to Undenatured Oral Type II Collagen (UC-II). A Randomized Study in Patients Affected by Knee Osteoarthritis. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2020;10:481–492.
96. Sadigursky D, Magnavita V, Sa C, et al. Undenatured Collagen Type II for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Acta Ortop Bras.* 2022 Apr 15;30(2):e240572. doi: 10.1590/1413-785220223002240572. eCollection 2022.
97. Jain A, Jain K, Vijayaraghavan N. AflaB2® and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop.* 2020;7:110.
98. McAlindon T, Nuite M, Krishnan N, et al. Change in Knee Osteoarthritis Cartilage Detected by Delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging Following Treatment with Collagen Hydrolysate: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Apr;19(4):399-405. doi: 10.1016/j.joca.2011.01.001. Epub 2011 Jan 18.
99. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Clinical Study on the Effectiveness of Collagen Peptide on Osteoarthritis: Effect of Collagen Peptide on Arthritis. *J Sci Food Agric.* 2015 Mar 15;95(4):702-7. doi: 10.1002/jsfa.6752. Epub 2014 Jun 24.
100. Kilinc B, Oc Y, Alibakan G, et al. An Observational 1-Month Trial on the Efficacy and Safety of Promerim for Improving Knee Joint. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018 Feb 11;11:1179544118757496. doi: 10.1177/1179544118757496. eCollection 2018.
101. Puigdellivol J, Comellas Berenger C, Perez Fernandez M, et al. Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients. *J Diet Suppl.* 2019;16(4):379-389. doi: 10.1080/19390211.2018.1461726. Epub 2018 Apr 27.
102. Schön C, Knaub K, Alt W, et al. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med.* 2022 Jun; 28(6):540-548. doi: 10.1089/jicm.2021.0365. Epub 2022 Apr 4.
103. Knaub K, Schön C, Alt W, et al. UC-II® Undenatured Type II Collagen Reduces Knee Joint Discomfort and Improves Mobility in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Clin Trials.* 2022;12:1–8.
104. Bongers CCWG, Ten Haaf DSM, Catoire M, et al. Effectiveness of Collagen Supplementation on Pain Scores in Healthy Individuals with Self-Reported Knee Pain: A Randomized Controlled Trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020 Jul;45(7):793-800. doi: 10.1139/apnm-2019-0654. Epub 2020 Jan 28.
105. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun;18 Suppl 1:S7-11. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.015. Epub 2010 Apr 27.
106. Аннефельд М. Новые данные о глюкозамине сульфате. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):76-80. [Annefeld M. New data about glucosamin sul-

phate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(4):76-80. (In Russ.)].
107. Chan P, Caron J, Orth M. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*. 2005 Nov;66(11):1870-6. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1870.
108. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w. Epub 2019 Mar 16.
109. Pelletier J, Raynauld J, Beaulieu A, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0.
110. Сарвилина ИВ, Минасов ТБ, Лила АМ и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. Русский медицинский журнал. 2022;(7):7-16.
[Sarvilina IV, Minasov TB, Lila AM, et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022;(7):7-16. (In Russ.)].
111. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
112. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388-399.
[Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. Farmakoekonomika. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-399. (In Russ.)].
113. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. Русский медицинский журнал. 2021;(6):68-74.
[Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;(6):68-74. (In Russ.)].
114. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2013;32:1624.
[Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Efficacy, tolerability and safety study of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;32:1624. (In Russ.)].
115. Bruyere O, Burlet N, Delmas P, et al. Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Dec 16;9:165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165.
116. Towbeed T, Maxwell L, Anastassiades T, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;2005(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
117. Herrero-Beaumont G, Ivorra J, Del Carmen Irabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67. doi: 10.1002/art.22371.
118. Pawelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3 year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
05.06.2023/27.07.2023/30.07.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сарвилина И.В. https://orcid.org/0000-0002-5933-5732
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Громова О.А. https://orcid.org/0000-0002-7663-710X
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223