

Об иммуотропных эффектах нового комбинированного фармаконутрицевтика при остеоартрите

Сарвилина И.В.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Громова О.А.⁴

¹ООО «Медицинский центр «Новомедицина», Ростов-на-Дону; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва
¹Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 74; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44

Остеоартрит (ОА) является одной из основных причин инвалидности в мире, однако эффективность и безопасность его терапии остаются крайне низкими. В обзоре представлены эпидемиология ОА, а также механизм развития и современные возможности фармакологической регуляции иммуопосредованного воспаления при ОА. Проанализированы иммунные звенья феномена оральной толерантности и перспективы его использования для подавления аутовоспаления при ОА на основе применения комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО как элемента нутритивной поддержки пациентов с этим заболеванием. Подчеркивается целесообразность формирования научно обоснованного рационального подхода к лечению ОА, облегчающего симптомы, уменьшающего аутовоспалительное повреждение суставного хряща и улучшающего его регенерацию с участием компонентов внеклеточного матрикса.

Ключевые слова: остеоартрит; оральная толерантность; неденатурированный коллаген II типа; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат.

Контакты: Ирина Владиславовна Сарвилина; isarvilina@mail.ru

Для ссылки: Сарвилина ИВ, Лила АМ, Громова ОА. Об иммуотропных эффектах нового комбинированного фармаконутрицевтика при остеоартрите. Современная ревматология. 2024;18(4):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-121-127

On the immunotropic effects of a new combined pharmaconutraceutical preparation in osteoarthritis

Sarvilina I.V.¹, Lila A.M.^{2,3}, Gromova O.A.⁴

¹LLC "Medical Center" Novomeditina", Rostov-on-Don; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; ⁴Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow
¹74, Socialisticheskaya Street, Rostov-on-Don 344002, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴44, Vavilov Street, Moscow 119333, Russia

Osteoarthritis (OA) is one of the leading causes of disability in the world, but the efficacy and safety of its treatment remain extremely low. This review presents epidemiology of OA, mechanism of its development and modern possibilities of pharmacological regulation of immune-mediated inflammation in OA. We analyze the immunological aspects of oral tolerance phenomenon and the prospects for its use to suppress autoinflammation in OA using combined pharmaconutraceutical preparation Chondroguard® TRIO as an element of nutritional support for patients with this disease. It is emphasized that it is advisable to develop a scientifically based rational approach to the treatment of OA that alleviates symptoms, reduces autoinflammatory affection of articular cartilage and improves its regeneration with the involvement of extracellular matrix components.

Keywords: osteoarthritis; oral tolerance; undenatured collagen type II; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate.

Contact: Irina Vladislavovna Sarvilina; isarvilina@mail.ru

For reference: Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA. On the immunotropic effects of a new combined pharmaconutraceutical preparation in osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):121–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-121-127

Остеоартрит (ОА) считается одной из основных причин инвалидности. С 1990 по 2019 г. число больных ОА в мире увеличилось на 48% и превысило 500 млн [1, 2]. Заболевание чаще всего поражает людей пожилого возраста: более половины пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава (КС) — лица 65 лет и старше [3]. Рост случаев спортивных травм суставов, профессионального воздействия и

ожирения привел к увеличению заболеваемости ОА у молодых людей [4].

ОА характеризуется воспалением и прогрессирующей дегенерацией суставного хряща (СХ), чаще всего поражаются КС, тазобедренные, межфаланговые суставы и суставы позвоночника. ОА вызывает боль, нарушение функции суставов и ухудшение качества жизни пациентов [5]. По мере про-

грессирования разрушения СХ уменьшается количество хондроцитов и снижается синтез компонентов СХ — коллагена II типа и гликозаминогликанов (ГАГ) хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Это приводит к общему дисбалансу между избыточной продолжающейся потерей СХ и недостаточным синтезом его компонентов [6]. Хотя ОА относится к дегенеративным заболеваниям, в его патогенезе участвуют иммунный ответ Т-клеток и аутовоспаление, что обуславливает появление боли, отека и функциональной недостаточности с прогрессирующей потерей СХ [7, 8]. Параллельно с процессом старения постепенно нарастает системное воспаление за счет увеличения содержания маркеров возрастного воспаления, в связи с чем повышается риск прогрессирования ОА у пожилых людей, снижается восприимчивость к индукции оральных антигенов [9, 10].

Эффективность и безопасность методов лечения ОА остаются крайне низкими [11]. Для облегчения боли при ОА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [12], но из-за проблем безопасности их длительное использование ограничено, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями [13]. Современным направлением научных исследований является поиск методов лечения с улучшенным профилем безопасности и переносимости при положительной динамике клинической картины ОА. Сегодня к таким методам относят симптоматические средства замедленного действия для лечения ОА, прежде всего ГС и ХС с высоким уровнем значимости доказательств и убедительности рекомендаций [14]. ХС и ГС также продемонстрировали болезнь-модифицирующий эффект при ОА. Они задерживают прогрессирование ОА, уменьшают боль, скованность и отечность суставов, увеличивают время до проведения эндопротезирования сустава [15, 16]. Уменьшение активности аутовоспаления и разрушения СХ путем предотвращения иммунного ответа против коллагена II типа является научно обоснованным вариантом вспомогательной болезнь-модифицирующей терапии (Disease-Modifying Adjunctive Therapy, DMAT) при ОА. Методы вспомогательной терапии, основанные на использовании коллагена II типа, представляют интерес как эффективное средство профилактики и лечения ОА [17].

Механизм развития иммуноопосредованного воспаления при ОА

Ускоренное разрушение коллагена при ОА сопровождается развитием иммунного ответа с увеличением количества CD4-клеток в крови и синовиальной жидкости (СЖ) [18]. Т-лимфоциты в СЖ пациентов с ОА экспрессируют HLA II класса, являющиеся индикатором активированных Т-клеток. При этом процентное содержание CD4+ и CD8+ клеток в СЖ при ОА оказалось сходным с таковым при ревматоидном артрите (РА) [19]. Т-лимфоциты распознают изменения гликозилирования в поврежденном коллагене II типа в СХ и активируются с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 и фактора некроза опухоли α (ФНО α), — которые повышают активность матриксной металлопротеиназы (ММП), вызывающей дальнейшее воспалительное разрушение СХ [20]. Происходит снижение активности Т-регуляторных клеток (Tregs) и противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β (ТФР β), которые оказывают подавляющее действие на ММП [21].

Разрушение СХ способствует высвобождению фосфолипидов с формированием из них арахидоновой кислоты (АК) под действием фосфолипаз. АК является источником простагландинов и лейкотриенов, образующихся при участии циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) соответственно. Хорошо известно провоспалительное действие простагландинов, вызывающих боль, отек и повышение температуры, в таких ситуациях назначают НПВП, но они не влияют на иммунный механизм разрушения СХ [22]. Лейкотриены, в частности лейкотриен В4, опосредуют разрушение СХ за счет увеличения количества провоспалительных цитокинов (ИЛ1 и ФНО α) и ММП, при этом повышается активность молекул клеточной адгезии (ICAM), стимулирующих миграцию и активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, что приводит к увеличению фагоцитарной активности и высвобождению активных форм кислорода (АФК) [23, 24].

Чрезмерная активация пути ядерного фактора NF- κ B стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6 и ФНО α) в хондроцитах, это приводит к разрушению СХ и возникновению ОА [25]. ИЛ1 β и ФНО α являются важными триггерами развития ОА, тогда как ИЛ4, ТФР β и интерферон (ИФН) γ относятся к противовоспалительным цитокинам [26]. Увеличение количества провоспалительных цитокинов и АФК с возрастом стимулирует выработку ММП, разрушающих СХ при ОА [27]. Дисбактериоз кишечной микробиоты способствует прогрессированию ОА из-за хронического системного воспалительного процесса, вызывающего дегенерацию СХ [28]. Старение усугубляет дисбактериоз кишечника, увеличивает количество симбионтов с противовоспалительной активностью и снижает активацию антигенпрезентирующих клеток [29]. Модуляция микробиоты кишечника с помощью биологически активных добавок (пробиотики, пероральный ХС) облегчает симптомы индуцированного ОА в эксперименте [28]. Механические перегрузки сустава в более молодом возрасте стимулируют образование АФК и ингибируют синтез протеогликанов, что способствует повышению выработки провоспалительных цитокинов и раннему старению хондроцитов [30, 31].

ММП3 опосредует разрушение матрикса СХ в результате ускорения деградации коллагена II типа [32]. Стимуляция NF- κ B усугубляет воспалительные процессы и выработку суставной ММП3 [33]. Tregs выделяют противовоспалительные цитокины, особенно ТФР β [34], и сдерживают аутоиммунное разрушение СХ посредством распознавания специфических аутоантигенов, таких как коллаген II типа [35].

Предотвращение и подавление опосредованного Т-лимфоцитами ответа на коллаген II типа, который приводит к воспалительному повреждению СХ при ОА, с помощью негидролизованного коллагена (НК) II типа является долгосрочной терапевтической стратегией, дополняющей краткосрочное и периодическое симптоматическое лечение НПВП.

Концепция оральной толерантности как современное направление фармакологической регуляции при ОА

Оральная толерантность — физиологический феномен, связанный с подавлением клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, попадающие в организм пероральным путем. При этом феномене возникают локальные и системные иммунные эффекты, а особенно важную роль играет генерация индуцированных Tregs (iTregs) в слизистой

оболочке. В ряде исследований изучался эффект перорального введения целевых антигенов для ослабления клинических признаков аутоиммунных заболеваний, в том числе артрита при приеме коллагена [36]. При оральной иммунотерапии используются широкий спектр модуляторов, увеличивающих пролиферацию и активацию Tregs в кишечнике (ИЛ10, ИЛ4, моноклональные антитела к CD3) [37–39], и целевые пероральные антигены для специфического подавления аллергических и аутоиммунных заболеваний [36]. Особенностью перорального пути введения является большая поверхность контакта со слизистой оболочкой кишечника и множеством иммунорегуляторных элементов на ней, прежде всего с лимфоидной тканью, связанной с кишечником (gut-associated lymphoid tissue, GALT) [40], а также с комменсальными бактериями в дистальных отделах толстой кишки [41].

Проксимальные лимфатические узлы (gLN), дренирующие двенадцатиперстную и тощую кишку, содержат больше толерогенных CD103+ CD11b-дендритных клеток (ДК) и CD4+ Forkhead Boxp3 (Foxp3)+ iTregs при пероральном введении антигена. Дистальные gLN, дренирующие подвздошную и толстую кишку, содержат больше провоспалительных ДК, эффекторных лимфоцитов TH17 и RAR-связанных орфанных рецепторов γ (ROR γ) + iTregs при воздействии антигена подвздошной кишки. Поэтому проксимальные gLN способствуют индукции толерантности, тогда как дистальные gLN – развитию воспалительных реакций [42].

В ответ на белковые антигены в тонкой кишке генерируется местная и системная толерантность. Пищевые антигены попадают в кровь и печень и индуцируют клетки CD4+ CD25+ Foxp3+ iTregs [43, 44]. Введение антигена активирует специфические Т-лимфоциты в периферических лимфатических узлах [45].

Индукция оральной толерантности и ее системный эффект являются результатом действия iTregs в слизистой оболочке кишечника при стимуляции антигенами, достигающими кишечника, и дренирующих gLN [42]. В gLN iTregs приобретают хоминг-рецепторы (α 4 β 7 и CCR9/CCR10), которые помогают им мигрировать обратно в собственную пластинку кишечника (LP), где их количество увеличивается под влиянием продуцирующих ИЛ10 макрофагов CXCR3+ и других клеток, которые вырабатывают ИЛ10 и ТФР β [46, 47]. Хоминговые рецепторы (α 4 β 7 и хемокиновые рецепторы) iTregs позволяют им мигрировать в зоны воспаления по всему организму [48]. Вероятно, активированные Tregs отражают способность эффекторных клеток Th1, Th2, Th17 возвращаться к местам воспаления и действовать там в качестве клеточесупрессоров [49–51].

Клеточным подтипом Т-regs является CD4+ LAP+ Tregs с экспрессией на поверхности латентно-ассоциированного пептида (LAP)/ТФР β . Эти клетки могут быть либо FoxP3+, либо FoxP3- [52]. LAP+ iTregs выполняют супрессивную роль при участии ТФР β [53]. Действие iTregs слизистой оболочки опосредовано выработкой ингибирующих цитокинов (ИЛ10, ИЛ35, ТФР β) [36].

Регуляторные клетки типа 1 (Tr1) индуцируются ИЛ27 и ТФР β , секретируемыми ДК, и опосредуют супрессивную функцию за счет секреции ИЛ10 и ТФР β [54]. Макрофаги CX3CR1+ переносят захваченные антигены на CD103+ ДК через коннексин 43 [55], а CD103+ ДК, полученные из LP,

мигрируют в лимфатические узлы брыжейки (ЛУБ), где продуцируют большое количество ретиноевой кислоты (РК) и ТФР β [56], индуцируя дифференцировку iTregs. ДК в LP с хемокиновым рецептором 7 (CCR7) мигрируют через афферентные лимфатические сосуды в ЛУБ, где локальные процессы опосредуют формирование системной оральной толерантности [57].

Т-лимфоциты – естественные киллеры – участвуют в обеспечении оральной толерантности, так как экспрессируют лиганд Fas, продуцируют большое количество ИЛ4, участвуют в апоптозе активированных Т-лимфоцитов и индуцируют трансформацию Th1-клеток в Th2-клетки [58]. Субпопуляция $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов, экспрессирующих LAP (TCR $\gamma\delta$ + LAP+), обнаружена в пейеровых бляшках и LP тонкой кишки. Эти клетки представляют антигены и индуцируют CD4+ Foxp3+ Tregs [59]. CD8+ Т-лимфоциты участвуют в индукции оральной толерантности, а синтез ИЛ4 или ИЛ10 активируется регуляторными CD8+ Т-лимфоцитами [60]. Описана популяция CD8+ Т-лимфоцитов, несущих поверхностный LAP и проявляющих супрессивные свойства [61]. Врожденные лимфоидные клетки ILC3 секретируют ИЛ22, участвующий в поддержании гомеостаза слизистой оболочки, и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, способствующий выработке молекул РК и ИЛ10 толерогенными ДК кишечника [62].

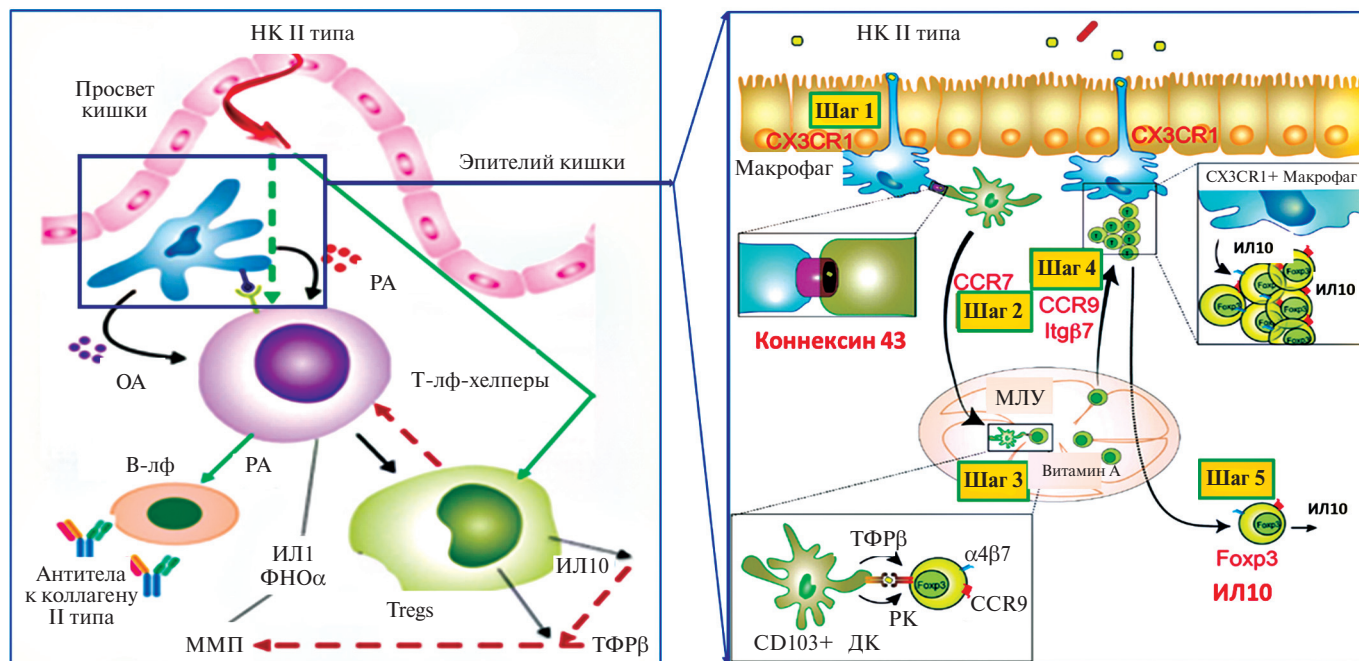
Для лучшего понимания роли иммунных клеток и цитокинов в развитии локальных и системных эффектов оральной толерантности необходимы дальнейшие исследования.

Комплексный подход к терапии ОА

В настоящее время применение научно обоснованного подхода к лечению ОА может способствовать облегчению симптомов заболевания, уменьшению активности аутовоспаления в СХ и улучшению процессов его регенерации с участием компонентов внеклеточного матрикса. Примером такого подхода является внедрение в клиническую практику для нутритивной поддержки пациентов с ОА фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО¹, содержащего ГС 1500 мг, ХС 1200 мг, НК II типа 40 мг [63].

СХ состоит преимущественно из коллагена II типа, сложного белка с тройной спиральной структурой, синтезируемого хондроцитами человека [64]. НК II типа представляет собой негидролизированный коллаген с неповрежденной структурой, активными эпитопами и антигенностью, которая отсутствует у гидролизованного коллагена. НК II типа экстрагируется из грудины цыплят при невысокой температуре, или низкотемпературным методом (в отличие от высокотемпературного метода при получении гидролизованного коллагена). НК II остается биологически активным в нативной форме тройной спирали с интактными антигенными участками (эпитопами) для иммунномодуляции. Иммуноферментный анализ с имитацией желудочного сока человека при 32 °С и pH=2 показал сохранение тройной спиральной формы НК II типа. Действие НК (см. рисунок) не связано с его абсорбцией или ассимиляцией, он действует в тонкой кишке посредством механизма оральной толерантности, помогая замедлить воспалительное повреждение коллагена II типа, опосредованное Т-лимфоцитами в СХ [65]. Повторное введение низких доз НК II типа заставляет ДК в GALT поглощать его в гликозилированной форме. При этом

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс». СоГР БАД к пище ТРИО т.з. Хондрогард АМ.01.06.01.003.R.000220.10.22 от 19.10.2022, сертификат соответствия АА01.01.RU.Ф.000047.03.24 от 04.03.2024, приложение 3.



Механизм действия НК II типа при ОА.²

Пять шагов индукции оральной толерантности НК II. Шаг 1: макрофаги CX3CR1+ (миелоидные клетки, показаны синим цветом) могут распознавать и отбирать эпитопы НК II типа через дендриты, пересекающие барьер эпителия кишечника, которые переносятся через щелевые контакты, сформированные коннексином 43+, к мигрирующим CD103+ ДК (миелоидные клетки, показаны зеленым цветом). Шаг 2: CD103+ ДК, несущие антиген, мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы при участии CCR7 и опосредуют праймирование Foxp3+ Tregs посредством выработки ТФРβ и РК. Шаг 3: вновь созданные Tregs способны мигрировать в собственную пластинку тонкой кишки. Этот процесс основан на индукции рецепторов кишечника (CCR9 и α4β7) при посредстве витамина А. Шаг 4: Tregs мигрируют к эпителию тонкой кишки, в котором размножаются и приобретают толерогенные свойства, вероятно, при участии ИЛ10, продуцируемого макрофагами CX3CR1+. Шаг 5: полностью толерогенные Tregs, образующиеся в эпителии тонкой кишки, высвобождаются в системный кровоток и способствуют предотвращению периферического воспаления при участии Foxp3- и ИЛ10. Т-лф – Т-лимфоциты; В-лф – лимфоциты; МЛУ – мезентериальные лимфатические узлы; Igβ7 – интегрин β7

Mechanism of action of type II undenatured collagen (UDC) in OA.

Five steps of oral tolerance induction by type II UDC. Step 1: CX3CR1+ macrophages (myeloid cells, shown in blue) can recognize and select type II UDC epitopes via dendrites that cross the intestinal epithelial barrier, and are transferred via gap junctions that are formed by connexin 43+ to migrating CD103+ dendritic cells (ДК) (myeloid cells, shown in green). Step 2: CD103+ DC carrying antigen migrate via CCR7 to the mesenteric lymph nodes and mediate priming of Foxp3+ Tregs by producing TGFβ and retinoic acid (PK). Step 3: The newly formed Tregs are able to migrate into lamina propria of the small intestine. This process is based on the induction of intestinal receptors (CCR9 and α4β7) by vitamin A. Step 4: Tregs migrate to the small intestinal epithelium where they proliferate and acquire tolerogenic properties, probably with the involvement of IL10 produced by CX3CR1+ macrophages. Step 5: Fully tolerogenic Tregs formed in the small intestinal epithelium are released into the systemic circulation and contribute to the prevention of peripheral inflammation with the involvement of Foxp3- and IL10.

T-лф – T-lymphocytes; B-лф – B-lymphocytes; МЛУ – mesenteric lymph nodes; Igβ7 – integrin β7

Т-лимфоциты-хелперы распознают эпитопы антигена, вызывая начальный невысокий иммунный ответ, после чего постепенно развивается «толерантность» и ослабляется иммунный ответ против коллагена II типа в СХ. В результате происходят стимуляция Tregs и уменьшение активности Т-лимфоцитов-хелперов с повышением уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ10 и ТФРβ), которые подавляют активность ММП, разрушающих коллаген СХ [66, 67].

Разница между НК II типа и добавками гидролизованного коллагена заключается в том, что первый уменьшает разрушение СХ, а вторые предназначены для регенерации и восстановления СХ. Пероральный прием НК II типа осуществляется в небольших дозах (40 мг) 1 раз в день, тогда как гидролизированный коллаген используется в больших дозах (5–10 г/сут). S. Schadow и соавт. [68] оценили различия

между тремя типами гидролизованного коллагена у пациентов с ОА: во всех случаях стимуляция биосинтеза коллагена II типа отсутствовала, что требует стандартизации состава пептидов коллагена.

Несколько публикаций подтверждают преимущества НК II типа в лечении ОА [69, 70]. В клинических исследованиях назначение НК II типа позволяло эффективно уменьшать боль у пациентов с ОА [65, 71].

Высокие дозы НК II типа (480 и 640 мг/сут) были более эффективными, чем низкие (80 мг/сут), для устранения симптомов артрита в эксперименте [72]. Поскольку старение способствует увеличению воспалительных изменений и снижению оральной толерантности, при ОА требуются более высокие дозы НК II типа. Вместе с тем воспалительные реакции [73], оральная толерантность [74] и восстановление

²Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: mrj.ima-press.net

СХ могут быть более активными в более молодом возрасте [75]. Следовательно, эффективность одной и той же дозы НК II типа может снижаться с возрастом.

Фармакологические эффекты ХС включают противовоспалительное действие, стимуляцию синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирование синтеза протеолитических ферментов, разрушающих СХ [14]. ХС влияет на воспалительные процессы, ограничивая передачу сигналов NF-κB [76], ингибирует ИЛ1β-индуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов и медиаторов (ИЛ6, синтазы оксида азота 2 и простагландина E₂) [77]. ХС блокирует связывание липополисахарида с CD44 на макрофагах костного мозга, ингибируя путь LPS/CD44/NF-κB [78], регулирует функцию ДК посредством модуляции активности σ-протеин тирозинфосфатазы рецепторного типа (RPTP), что имеет значение для подавления аутовоспаления при ОА [79].

ГС угнетает активацию Т-лимфоцитов и ДК, способствует повышению активности гликозилтрансфераз, участвующих в посттрансляционных модификациях путей сигнальной трансдукции, которые в Т-лимфоцитах представлены семейством транскрипционных факторов NFAT [80]. В клинических исследованиях наблюдалось уменьшение боли и функциональной недостаточности, а также замедление деструкции СХ на фоне лечения ГС [81, 82]. Комбинация ГАГ с низкой дозой НК II типа является эффективным обезболивающим средством [83].

В настоящее время наиболее благоприятные результаты при лечении ОА могут быть получены с помощью комплексного подхода, который предполагает использование активных молекул, ингибирующих воспалительные пути на нескольких уровнях. В то время как НПВП действуют на ЦОГ, НК II типа благодаря механизму оральной толерантности ослабляет воспалительную реакцию Т-лимфоцитов и активирует Tregs, ХС и ГС подавляют аутоиммунитет и аутовоспаление при ОА посредством плейотропных иммунных эффектов. Совместное применение НК II типа, ХС и ГС в составе фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО является эффективным способом уменьшения повреждения и увеличения регенерации СХ с поддержанием длительной иммунной толерантности. В клинической практике у пациентов с ОА НПВП могут использоваться в начале лечения, чтобы обеспечить немедленное облегчение симптомов. В то же время назначение фармаконутрицевтиков, содержащих НК II типа, ХС и ГС (например, БАД к пище Хондрогард® ТРИО), может способствовать формированию иммунной толерантности и уменьшению аутовоспаления в суставах. В дальнейшем может быть целесообразной постепенная отмена НПВП в течение нескольких недель и продолжение приема фармаконутрицевтика на протяжении не менее 2 мес¹. Необходимо проведение исследований для оценки влияния фармаконутрицевтика Хондрогард® ТРИО в качестве нутритивной поддержки в группах риска развития ОА и при разных его фенотипах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Peat G, Thomas M. Osteoarthritis Year in Review 2020: Epidemiology & Therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Feb;29(2):180-189. doi: 10.1016/j.joca.2020.10.007. Epub 2020 Nov 23.
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. Deshpande B, Katz JN, Solomon DH, et al. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the us: Impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1743-1750. doi: 10.1002/acr.22897. Epub 2016 Nov 3.
4. Driban J, Harkey M, Liu SH, et al. Osteoarthritis and aging: Young adults with osteoarthritis. *Curr Epidemiol Rep*. 2020;7(1):9-15. doi:10.1007/s40471-020-00224-7.
5. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1145-53. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
6. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:284873. doi: 10.1155/2013/284873. Epub 2013 Aug 28.
7. Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003 Jul;79(933):377-83. doi: 10.1136/pmj.79.933.377.
8. Loeser R, Collins J, Diekmann B. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):412-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65. Epub 2016 May 19.
9. Greene M, Loeser R. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1966-71. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.008.
10. Santiago A, Alves AC, Oliveira RP, et al. Aging correlates with reduction in regulatory-type cytokines and T cells in the gut mucosa. *Immunobiology*. 2011 Oct;216(10):1085-93. doi: 10.1016/j.imbio.2011.05.007. Epub 2011 May 14.
11. Permuy M, Guede D, Lypcz-Peca M, et al. Comparison of various SYSADOA for the osteoarthritis treatment: an experimental study in rabbits. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 May 20;16:120. doi: 10.1186/s12891-015-0572-8.
12. Stewart M, Cibere J, Sayre E, Kopec J. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018 Nov;38(11):1985-1997. doi: 10.1007/s00296-018-4132-z. Epub 2018 Aug 17.
13. 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.
14. Reginster J, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Jan;33(1):37-47. doi: 10.1007/s40520-020-01643-8. Epub 2020 Jul 7.
15. Hochberg M, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
16. Минасов ТБ, Лиля АМ, Назаренко АГ и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(6):55-63.
17. [Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63
18. Honvo G, Lengele L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):703-740. doi: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
19. Li Y, Luo W, Zhu S, Lei G. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol*. 2017 Mar 30;8:356. doi: 10.3389/fimmu.2017.00356. eCollection 2017.
20. Hussein M, Fathi N, El-Din A, et al. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell sub-

- sets, interleukins1beta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor-alpha and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol Oncol Res.* 2008 Sep;14(3):321-8. doi: 10.1007/s12253-008-9016-1. Epub 2008 Apr 8.
20. Zhang J, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007 Spring; 45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
21. Wan Y, Flavell R. 'Yin-Yang' functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007 Dec;220:199-213. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x.
22. Ricciotti E, FitzGerald G. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
23. Martel-Pelletier J, Mineau F, Fahmi H, et al. Regulation of the expression of 5-lipoxygenase-activating protein/5-lipoxygenase and the synthesis of leukotriene B(4) in osteoarthritic chondrocytes: role of transforming growth factor beta and eicosanoids. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3925-33. doi: 10.1002/art.20632.
24. He W, Pelletier J, Martel-Pelletier J, et al. Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):546-53.
25. Rigoglou S, Papavassiliou A. The NF- κ B signalling pathway in osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Nov;45(11):2580-4. doi: 10.1016/j.biocel.2013.08.018. Epub 2013 Sep 1.
26. Korotkyi O, Vovk A, Halenova T, et al. Cytokines profile in knee cartilage of rats during monoiodoacetate-induced osteoarthritis and administration of probiotic. *Biopolym Cell.* 2020;36(1):22-34. doi: 10.7124/bc.000A1E.
27. Houard X, Goldring M, Berenbaum F. Homeostatic mechanisms in articular cartilage and role of inflammation in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Nov;15(11):375. doi: 10.1007/s11926-013-0375-6.
28. Korotkyi O, Luhovska T, Serhiychuk T. The gut microbiota of rats under experimental osteoarthritis and administration of chondroitin sulfate and probiotic. *Mikrobiol Z.* 2020;82(6), 64-73. doi:10.15407/mikrobiolj.82.06.064.
29. Wu YL, Xu J, Rong XY, et al. Gut microbiota alterations and health status in aging adults: From correlation to causation. *Aging Med (Milton).* 2021 Jun 24;4(3):206-213. doi: 10.1002/agm2.12167. eCollection 2021 Sep.
30. Hsia A, Jbeily EH, Mendez ME, et al. Post-traumatic osteoarthritis progression is diminished by early mechanical unloading and anti-inflammatory treatment in mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Dec;29(12):1709-1719. doi: 10.1016/j.joca.2021.09.014. Epub 2021 Oct 13.
31. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Mar;20(3):423-35. doi: 10.1007/s00167-011-1818-0. Epub 2011 Dec 16.
32. Chen JJ, Huang JF, Du WX, Tong PJ. Expression and significance of MMP3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Apr;7(4):297-300. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60042-0.
33. Sun C, Cao C, Zhao T, et al. A2M inhibits inflammatory mediators of chondrocytes by blocking IL-1/NF- κ B pathway. *J Orthop Res.* 2023 Jan;41(1):241-248. doi: 10.1002/jor.25348. Epub 2022 May 4.
34. Wan Y, Flavell R. "Yin-Yang" functions of transforming growth factor-beta and T regulatory cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2007 Dec;220:199-213. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00565.x.
35. Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: A review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel).* 2020 Apr 17;10(4):697. doi: 10.3390/ani10040697.
36. 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.
37. Slavin A, Maron R, Weiner H. Mucosal administration of IL-10 enhances oral tolerance in autoimmune encephalomyelitis and diabetes. *Int Immunol.* 2001 Jun;13(6):825-33. doi: 10.1093/intimm/13.6.825.
38. Inobe J, Slavin A, Komagata Y, et al. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor- β secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 1998 Sep;28(9):2780-90. doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199809)28:09<2780::AID-IMMU2780>3.0.CO;2-J.
39. Kuhn C, Weiner H. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy.* 2016 Jul;8(8):889-906. doi: 10.2217/imt-2016-0049. Epub 2016 May 10.
40. Bertolini T, Biswas M, Terhorst C, et al. Role of orally induced regulatory T cells in immunotherapy and tolerance. *Cell Immunol.* 2021 Jan;359:104251. doi: 10.1016/j.cellimm.2020.104251. Epub 2020 Nov 14.
41. Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1268-73. doi: 10.1126/science.1223490. Epub 2012 Jun 6.
42. Esterhazy D, Canesso M, Mesin L, et al. Compartmentalized gut lymph node drainage dictates adaptive immune responses. *Nature.* 2019 May;569(7754):126-130. doi: 10.1038/s41586-019-1125-3. Epub 2019 Apr 15.
43. 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.
44. Goubier A, Dubois B, Gheit H, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate oral tolerance. *Immunity.* 2008 Sep 19;29(3):464-75. doi: 10.1016/j.immuni.2008.06.017.
45. Zheng M, Tian Z. Liver-mediated adaptive immune tolerance. *Front Immunol.* 2019 Nov 5;10:2525. doi: 10.3389/fimmu.2019.02525. eCollection 2019.
46. 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.
47. Cassani B, Villablanca E, Quintana F, et al. Gut-tropic T cells that express integrin $\alpha 4\beta 7$ and CCR9 are required for induction of oral immune tolerance in mice. *Gastroenterology.* 2011 Dec;141(6):2109-18. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.015. Epub 2011 Sep 16.
48. Rezende R, Oliveira R, Medeiros S, et al. Hsp65-producing *Lactococcus lactis* prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4+LAP+ regulatory T cells. *J Autoimmun.* 2013 Feb;40:45-57. doi: 10.1016/j.jaut.2012.07.012. Epub 2012 Aug 28.
49. Cao D, Borjesson O, Larsson P, et al. FOXP3 identifies regulatory CD25bright CD4+ T cells in rheumatic joints. *Scand J Immunol.* 2006 Jun;63(6):444-52. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.001755.x.
50. Mora J, von Andrian U. Differentiation and homing of IgA-secreting cells. *Mucosal Immunol.* 2008 Mar;1(2):96-109. doi: 10.1038/mi.2007.14. Epub 2008 Jan 23.
51. Faria A, Gomes-Santos A, Goncalves J, et al. Food components and the immune system: from tonic agents to allergens. *Front Immunol.* 2013 May 17;4:102. doi: 10.3389/fimmu.2013.00102. eCollection 2013.
52. Oida T, Weiner H. TGF- β induces surface LAP expression on murine CD4 T cells independent of Foxp3 induction. *PLoS One.* 2010 Nov 24;5(11):e15523. doi: 10.1371/journal.pone.0015523.
53. Ochi H, Abraham M, Ishikawa H, et al. Oral CD3-specific antibody suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing CD4+CD25-LAP+T cells. *Nat Med.* 2006 Jun;12(6):627-35. doi: 10.1038/nm1408. Epub 2006 May 21.
54. Gagliani N, Magnani C, Huber S, et al. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells. *Nat Med.* 2013 Jun;19(6):739-46. doi: 10.1038/nm.3179. Epub 2013 Apr 28.
55. Mazzini E, Massimiliano L, Penna G, et al. Oral tolerance can be established via gap junction transfer of fed antigens from CX3CR1+ macrophages to CD103+ dendritic cells. *Immunity.* 2014 Feb 20;40(2):248-61. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.012. Epub 2014 Jan 23.
56. Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011 Feb 25;34(2):237-46. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016. Epub 2011 Feb 17.
57. Worbs T, Bode U, Yan S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med.* 2006 Mar 20;203(3):519-27. doi: 10.1084/jem.20052016. Epub 2006 Mar 13.
58. Margenthaler J, Landeros K, Kataoka M, et al. CD1-dependent natural killer (NK1.1+) T cells are required for oral and portal venous tolerance induction. *J Surg Res.* 2002 May 1;104(1):29-35. doi: 10.1006/jsre.2002.6400.

59. Rezende R, Da Cunha A, Kuhn C, et al. Identification and characterization of latency-associated peptide-expressing $\gamma\delta$ T cells. *Nat Commun*. 2015 Dec 8;6:8726. doi: 10.1038/ncomms9726.
60. Ke Y, Kapp J. Oral antigen inhibits priming of CD8+ CTL, CD4+ T cells, and antibody responses while activating CD8+ suppressor T cells. *J Immunol*. 1996 Feb 1; 156(3):916-21.
61. Chen M, Yan B, Kozoriz D, et al. Novel CD8+ Treg suppress EAE by TGF-beta- and IFN-gamma-dependent mechanisms. *Eur J Immunol*. 2009 Dec;39(12):3423-35. doi: 10.1002/eji.200939441.
62. Mortha A, Chudnovskiy A, Hashimoto D, et al. Microbiota dependent crosstalk between macrophages and ILC promotes intestinal homeostasis. *Science*. 2014 Mar 28;343(6178): 1249288. doi: 10.1126/science.1249288. Epub 2014 Mar 13.
63. Данилов АлБ, Лила АМ, Маджидова ЁН и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеопорозом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):134-146. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146 [Danilov AlB, Lila AM, Majidova YoN, et al. New pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):134-146. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146
64. Hay ED. Nature and cellular origin of connective tissue matrix. *Ups J Med Sci*. 1977; 82(2):99-100. doi: 10.3109/03009737709179081.
65. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
66. Park K, Park M, Cho M, et al. Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2009;19(6):581-9. doi: 10.1007/s10165-009-0210-0. Epub 2009 Aug 21.
67. Lugo J, Saiyed Z, Lau F, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48.
68. Schadow S, Simons V, Lochnit G, et al. Metabolic Response of Human Osteoarthritic Cartilage to Biochemically Characterized Collagen Hydrolysates. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 20;18(1):207. doi: 10.3390/ijms18010207.
69. 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.
70. Cabezas M, Benito J, Ortega B, Garcia-Pedraza E. Long-term supplementation with an undenatured type-II collagen (UC-II®) formulation in dogs with degenerative joint disease: Exploratory study. *Open Vet J*. 2022 Jan-Feb;12(1):91-98. doi: 10.5455/OVJ.2022.v12.i1.11. Epub 2022 Feb 5.
71. Crowley D, Lau F, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6): 312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312.
72. Gupta R, Canerdy TD, Skaggs P, et al. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses I. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009 Dec;32(6):577-84. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x.
73. Kale S, Yende S. Effects of Aging on Inflammation and Hemostasis through the Continuum of Critical Illness. *Aging Dis*. 2011 Dec; 2(6):501-11. Epub 2011 Dec 2.
74. Kato H, Fujihashi K, Kato R, et al. Lack of oral tolerance in aging is due to sequential loss of Peyer's patch cell interactions. *Int Immunol*. 2003 Feb;15(2):145-58. doi: 10.1093/intimm/dxg011.
75. Wilson B, Novakofski K, Donocof R, et al. Telomerase activity in articular chondrocytes is lost after puberty. *Cartilage*. 2014 Oct;5(4): 215-20. doi: 10.1177/1947603514537518.
76. Jomphe C, Gabriac M, Hale T, et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Jan;102(1): 59-65. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x. Epub 2007 Nov 5.
77. Da Cunha A, Aguiar J, Correa da Silva F, Michelacci Y. Do chondroitin sulfates with different structures have different activities on chondrocytes and macrophages? *Int J Biol Macromol*. 2017 Oct;103:1019-1031. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.123. Epub 2017 May 20.
78. Taraballi F, Corradetti B, Minardi S, et al. Biomimetic collagenous scaffold to tune inflammation by targeting macrophages. *J Tissue Eng*. 2016 Feb 1;7:2041731415624667. doi: 10.1177/2041731415624667. eCollection 2016 Jan-Dec.
79. Ohtake Y, Wong D, Abdul-Muneer P, et al. Two PTP receptors mediate CSPG inhibition by convergent and divergent signaling pathways in neurons. *Sci Rep*. 2016 Nov 16;6: 37152. doi: 10.1038/srep37152.
80. Ma L, Rudert W, Harnaha J, et al. Immunosuppressive effects of glucosamine. *J Biol Chem*. 2002 Oct 18;277(42):39343-9. doi: 10.1074/jbc.M204924200. Epub 2002 Aug 9.
81. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265. Epub 2011 Oct 9.
82. Marti-Bonmati L, Sanz-Requena R, Rodrigo J, et al. Glucosamine sulfate effect on the degenerated patellar cartilage: preliminary findings by pharmacokinetic magnetic resonance modeling. *Eur Radiol*. 2009 Jun;19(6): 1512-8. doi: 10.1007/s00330-008-1286-1. Epub 2009 Feb 13.
83. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Aug 1;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.01.2024/06.06.2024/18.06.2024

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>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>