

Адъювантная терапия остеоартрита биорегуляционными препаратами

Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, занимающее первое место по частоте среди болезней костно-мышечной системы. ОА представляет собой серьезную общемедицинскую и социальную проблему, связанную с неуклонным ростом его распространенности. Уменьшение боли при ОА, поддержание активной повседневной деятельности и сохранение социальной функции являются основной целью лечения практически всех пациентов, страдающих этим заболеванием. Наряду с известными традиционными методами лечения ОА существуют адъювантные методы терапии. Комплексные биорегуляционные препараты – это лекарственные средства исключительно природного происхождения, состав которых подобран эмпирическим путем. Препараты этой группы обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и противомикробным действием, а их эффективность и безопасность доказаны в масштабных клинических исследованиях.

Ключевые слова: биорегуляционные препараты; остеоартрит; воспаление.

Контакты: Евгений Германович Зоткин; ezotkin@mail.ru

Для ссылки: Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Адъювантная терапия остеоартрита биорегуляционными препаратами. Современная ревматология. 2025;19(1):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-98-104

Adjuvant therapy of osteoarthritis with bioregulatory drugs

Zotkin E.G., Shkireeva S. Yu.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease that ranks first in the frequency of all musculoskeletal diseases. OA is a serious general medical and social problem associated with a steady increase in prevalence. Reducing the pain in OA, maintaining active daily activity and preserving social functioning are the main goals of treatment for almost all patients suffering from this disease. In addition to the well-known traditional methods of treatment of OA, there are adjuvant therapies. Complex bioregulatory drugs are drugs whose composition is put together empirically and which contain only ingredients of natural origin. Drugs of this group have anti-inflammatory, immunomodulatory and antimicrobial effects, and their efficacy and safety have been proven in large-scale clinical trials.

Keywords: bioregulatory drugs; osteoarthritis; inflammation.

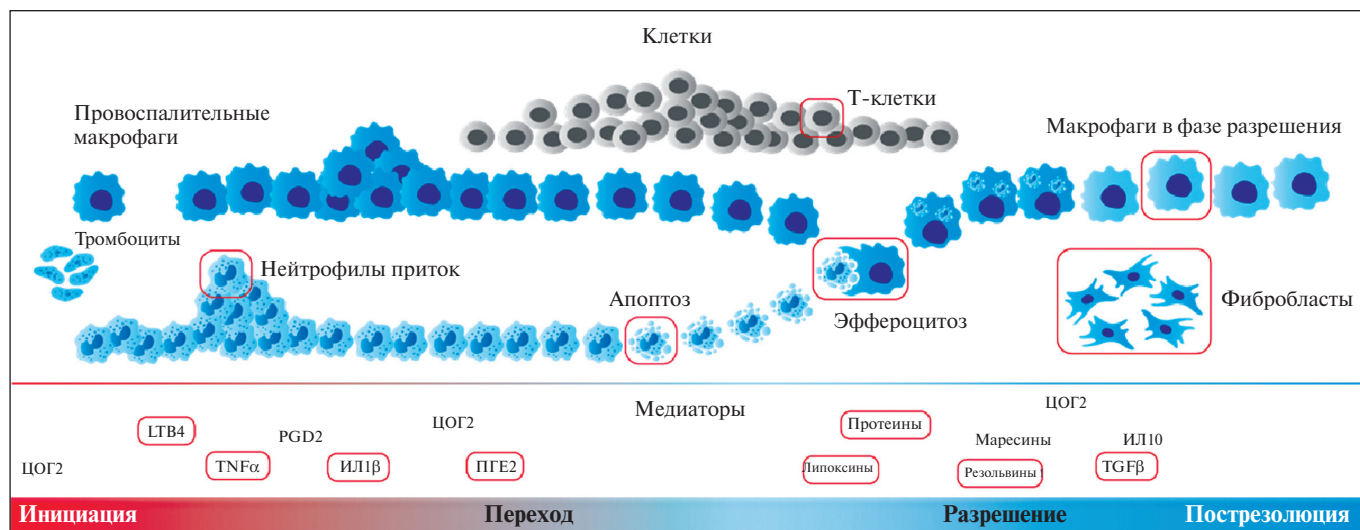
Contact: Evgeniy Germanovich Zotkin; ezotkin@mail.ru

For reference: Zotkin EG, Shkireeva SYu. Adjuvant therapy of osteoarthritis with bioregulatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):98–104. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-98-104

Остеоартрит (ОА) представляет собой сложную междисциплинарную проблему современной медицины, что связано с его широкой распространенностью, клинической гетерогенностью, хроническим прогрессирующим течением, сопровождающимся воспалением основных структур сустава, а также ограниченными возможностями лекарственной терапии.

Согласно данным недавних крупных популяционных исследований, у 22,9% лиц старше 40 лет (или у 654,1 млн) имеются те или иные проявления ОА [1]. В ближайшие десятилетия ожидается рост распространенности ОА, обусловленный увеличением продолжительности жизни и пандемией ожирения. При этом все возраст-ассоциированные заболевания, в том числе ОА, являются серьезным экономическим бременем для здравоохранения любого государства. Так, до 1–2,5% валового национального продукта в западных странах приходится на прямые и косвенные затраты, связанные с лечением пациентов, страдающих ОА [2, 3].

Развитие ОА – результат сочетания многих факторов, среди которых основными считаются пожилой возраст и избыточная масса тела. К фундаментальным основам патогенеза ОА относят дисрегуляцию между механизмами разрушения и регенерации хряща [4]. Вместе с тем начало патологического процесса и достаточно хорошо изученная последовательность дальнейших нарушений широко обсуждаются в литературе. Одна из гипотез рассматривает механизмы секреции в синовиальной оболочке сустава провоспалительных цитокинов, которые вызывают активацию матриксных металлопротеиназ, что приводит к фрагментации и деградации хрящевого внеклеточного матрикса, ремоделированию субхондральной кости и синовиту [5, 6]. Напротив, по мнению других исследователей, процессы ремоделирования и воспаления синовиальной оболочки инициируются на ранних стадиях ОА, еще до наступления дегенерации хряща [7, 8]. При этом на поздних стадиях ОА субхондральные



Клетки и медиаторы при воспалении и его разрешении. ЦОГ2 – циклооксигеназа 2; LTB4 – лейкотриен B4; TNFα – фактор некроза опухоли α; PGD2 – простагландин D2; IL1β – интерлейкин 1β; PGE2 – простагландин E2; TGFβ – трансформирующий фактор роста β

Cells and mediators in inflammation and its resolution. COX2 – cyclooxygenase 2; LTB4 – leukotriene B4; TNFα – tumor necrosis factor α; PGD2 – prostaglandin D2; IL1β – interleukin 1β; PGE2 – prostaglandin E2; TGFβ – transforming growth factor β

кисты, субхондральный склероз и остеофиты могут формироваться как прямое следствие ремоделирования кости, дегенерации хряща и синовита.

Сегодня ОА трактуют как заболевание с более обширными последствиями или неблагоприятным прогнозом, выходящими за рамки поражения только суставов. Так, известно, что ОА сочетается с метаболическим синдромом и его компонентами: ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией. В патологический процесс при ОА вовлекается центральная нервная система с формированием хронической нейропластической боли [9, 10], системным хроническим воспалением низкой степени активности [11–13]. Широко обсуждаются в мировой литературе общие механизмы развития ОА и первичной саркопении: при сочетании этих заболеваний долгосрочный прогноз существенно ухудшается [14]. Кроме того, ОА может оказывать воздействие на другие аспекты здоровья человека. Например, хроническая боль и снижение общей двигательной активности, связанные с ОА, могут привести к социальной изоляции, расстройствам тревожно-депрессивного спектра, а также к ухудшению качества жизни в целом [15–17]. Все это способствует росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19]. Большинство из этих факторов риска/состояний/заболеваний носят необратимый характер, поддерживая прогрессирование ОА как системного заболевания.

С помощью различных методов визуализации определяют патоморфологические признаки повреждения суставов при ОА – эрозии хряща, субхондральный склероз костей, синовит, бурсит, тендинит, остеофиты и разрывы мениска, которые могут вызывать острую и хроническую боль. При этом не существует прямой зависимости между структурными изменениями и болью. Так, при гонартрозе была обнаружена слабая корреляция между болью и рентгенологическими данными [20–22]. Напротив, исследования суставов с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что синовит и отек костного мозга в боль-

шей степени связаны с суставной болью. Специфические структурные изменения суставов действительно могут вызывать боль при ОА, что открывает перспективы для таргетных стратегий лечения, хотя пока это не привело к созданию алгоритмов применения лекарственных препаратов, одобренных регуляторными органами. Также предпринимались попытки стратифицировать пациентов с ОА в зависимости от фенотипа боли, но этот подход также находится в состоянии разработки.

Боль при ОА является многокомпонентной, на нее влияют генетические, психологические и экологические факторы. Несколько последних литературных обзоров были посвящены обсуждению формирования боли при ОА, включая периферические механизмы боли, центральную сенситизацию и роль врожденного иммунного ответа [23–25]. При описании боли, связанной с ОА, пациенты выделяют не только ее интенсивность, но и продолжительность, глубину, тип возникновения, ритм. [26]. Рассматривая генез суставной боли, следует иметь в виду, что она является одним из признаков воспаления, которое присутствует при любом фенотипе ОА от дебюта болезни до ее финала. Хотя в последние годы при изучении патогенеза ОА широко обсуждалась роль воспаления низкой степени активности, вопрос о его вкладе в развитие боли остается открытым [27].

Нацеливая основные терапевтические усилия на борьбу с воспалением при ОА, можно обеспечить облегчение боли у большинства пациентов. Однако величина эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве первой линии терапии в лучшем случае остается умеренной. Аналогичным образом внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК) достаточно эффективны при остром синовите, однако они не продемонстрировали долгосрочного обезболивающего действия [28, 29]. Это указывает на то, что боль при ОА поддерживает не только воспаление суставов. Медиаторы воспаления могут воздействовать на многие клетки, включая нейроны, а воспаление проявляется во многих формах, действуя на различных уровнях, в том числе в

нервной (нейровоспаление) и иммунной (воспаление, связанное с возрастом – inflammaging) системах.

Воспаление характеризуется определенной последовательностью событий, включающей фазу индукции с дальнейшим достижением пика и переходом к разрешению (см. рисунок). Индукционная фаза воспаления обеспечивает быстрый и надежный иммунный ответ, необходимый для эффективной защиты организма-хозяина. Он инициируется путем передачи сигналов опасности от экзогенных факторов через патоген-распознающие рецепторы (PRR), прежде всего TLR, и от эндогенных факторов (аларминов) через собственные рецепторы или те же PRR (TLR, NOD и др.) в результате механического, химического или биологически индуцированного повреждения тканей с последующим привлечением эффекторных клеток – макрофагов, дендритных клеток, натуральных киллеров, которые высвобождают липидные и белковые медиаторы воспаления.

Фаза разрешения воспаления необходима для его ограничения и восстановления тканевого гомеостаза после устранения сигнала опасности [30]. Разумеется, процесс разрешения воспаления также находится под жестким контролем. Неспособность устранить воспаление приводит к хронизации различных заболеваний, таких как атеросклероз, ОА, аутоиммунные ревматические заболевания, остеопороз, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, сахарный диабет 2-го типа и др. [31–33].

Универсальные механизмы разрешения воспаления

Блокирование притока нейтрофилов. На сегодняшний день хорошо известны универсальные механизмы разрешения воспаления. Значимую роль в активации процессов разрешения воспаления играет блокирование притока нейтрофилов. Исходно миграция нейтрофилов в место повреждения тканей является начальным этапом воспаления [34]. Соответственно, разрешение воспаления может зависеть от попыток ограничения этого процесса. В эксперименте показано, что многие вещества природного происхождения обладают этими свойствами: α -токоферол, нордигидрогуаретиковая кислота, кофейная (3,4-дигидрокисциннамовая) кислота, флавоноиды. Частично контроль за миграцией нейтрофилов осуществляют проразрешающие липидные медиаторы (резольвины). По-видимому, происходит переключение синтеза медиаторов воспаления с провоспалительных молекул (ПГЕ2 и LTB4) на проразрешающие липидные медиаторы, такие как PGD2, 15-дезокси-дельта-(12-14)-простагландин J2, липоксин A4 (LXA4), резольвин E1 (RvE1), протектин D1 и марезин 1 [35]. Эти медиаторы могут блокировать рекрутирование нейтрофилов, частично подавляя их хемокиновые рецепторы, в частности CXCR2, что делает их невосприимчивыми к нейтрофил-активирующим веществам – LTB4, фактору комплемента 5 и др. [36]. Проразрешающие липидные медиаторы продуцируются с участием арахидонат липоксигеназ (ALOX) в эозинофилах, активированных макрофагах [37]. Другой важной особенностью проразрешающего действия липоксигеназ, по-видимому, является окисление и модификация мембранных фосфолипидов в эозинофилах и макрофагах, что изменяет биофизические свойства клеточных мембран и способствует клиренсу апоптотических клеток и поддержанию иммунной толерантности в процессе разрешения воспаления.

Гибель и удаление нейтрофилов. Процесс разрешения требует удаления тканевых нейтрофилов, что было установлено более 100 лет назад [38]. Нейтрофилы являются терминально дифференцированными клетками с коротким периодом полураспада. Следовательно, миграция нейтрофилов из костного мозга к местам воспаления большей частью является односторонней, клетки погибают в тканях или органах-мишенях. Апоптоз нейтрофилов может быть индуцирован экспрессией лигандов смерти – TRAIL или FasL, – продуцируемых макрофагами [39, 40], или ТФРВ, продуцируемым регуляторными Т-клетками во время фазы разрешения воспаления [41]. Апоптотические нейтрофилы быстро поглощаются макрофагами, это процесс, известный как эффероцитоз. Он в значительной степени зависит от экспрессии сигналов «съешь меня» и «найди меня» на апоптотических нейтрофилах, таких как фосфатидилсерин [42], которые распознаются специфическими рецепторами TIM1 и TIM4 на поверхности резидентных макрофагов [43]. Гибель и поглощение нейтрофилов макрофагами представляет собой, по существу, противовоспалительный и проразрешающий сигнал [44].

Изменения функции макрофагов. Макрофаги являются ключевыми компонентами врожденной системы иммунитета [45, 46] Многообразие функций и вовлечение в разнообразные физиологические и патологические реакции организма, в том числе в воспаление, обусловлены пластичностью моноцитарно-макрофагального звена, т. е. способностью клеток менять свой фенотип под влиянием различных факторов внутренней и внешней среды. Пластичность макрофагов проявляется в процессе их поляризации [47]. Изучение роли макрофагов в феномене воспаления позволило открыть два функционально противоположных состояния данной клеточной популяции – M1- и M2-поляризованные макрофаги, реализующие противоположные активности цитотоксичности и регенерации.

Внешние механизмы, запускающие переключение функции макрофагов, состоят в том, что резидентные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2), которые продуцируют ИЛ4 и ИЛ13, запускают регуляторный «M2-подобный» фенотип макрофагов посредством активации STAT6. Регуляторные Т-клетки, продуцирующие ТФРВ и ИЛ10, а также другие растворимые медиаторы, экспрессируемые в процессе разрешения, в частности аденозин, аннексин 1 и нетрин 1, могут также способствовать этому процессу [48, 49]. Макрофаги, подвергающиеся пролиферации, индуцированной эффероцитозом, продолжают элиминировать апоптотические клетки и продуцировать два ключевых противовоспалительных цитокина, связанных с эффероцитозом, – ТФРВ и ИЛ10 [50].

Фармакотерапия, направленная на разрешение воспаления

Это новый терапевтический подход, основанный на использовании медиаторов разрешения [51–53]. Идея состоит в том, чтобы стимулировать фазу разрешения для ускорения восстановления гомеостаза. Действительно, задержка в разрешении может увеличить длительность провоспалительной реакции, приводящей к повреждению тканей, что, в свою очередь, продлевает воспалительный процесс. Среди таких медиаторов разрешения можно выделить специализированные липидные медиаторы (SPM, включая липоксины, резольвины, протектины и марезины) [54, 55] или белки (например, аннексин A1, DEL1) [56]. Недавно

список кандидатов был расширен за счет комплексных биологических препаратов (например, секретомов, высвобождаемых определенными клетками).

Ключевое значение в предупреждении прогрессирования ОА играет его раннее выявление, до развития необратимых повреждений тканей сустава, когда есть определенное «окно возможностей» и все терапевтические воздействия будут наиболее эффективны. Раннее выявление ОА, купирование воспаления и недопущение его хронизации, а также устранение факторов риска, приводящих к прогрессированию болезни, являются ключевыми шагами, позволяющими осуществить профилактические действия. На эту стратегию раннего выявления и лечения ОА главным образом повлияла аналогичная концепция, разработанная для лечения ревматоидного артрита (РА). Так, за последние несколько десятилетий ранняя диагностика и лечение РА, до появления его полных клинических проявлений, привели к значительному сокращению числа пациентов с утратой функции суставов и, соответственно, к снижению затрат. Хотя этиология и патогенез ОА и РА весьма различны (РА характеризуется гораздо более быстрым прогрессированием), можно предположить, что раннее выявление ОА и своевременное терапевтическое вмешательство приведут к лучшим результатам благодаря снижению инвалидизации пациентов.

Доступность и качество медицинской помощи при ОА достигаются применением на практике основных положений клинических рекомендаций по лечению этого заболевания. В международных и отечественных рекомендациях выделяют следующие направления: нефармакологические методы воздействия, лекарственная терапия, хирургическое лечение. Вместе с тем на любой стадии болезни и на любом этапе лечения применяются местные формы лекарственных препаратов с различным механизмом действия. Так, использование локальных форм НПВП относят к рекомендациям самого высокого уровня (1А). Данный метод настоятельно рекомендован пациентам с ОА коленного сустава без сопутствующих заболеваний и с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы.

Для купирования воспаления при ОА широко применяются пероральные НПВП и ГК в виде локальной инъекционной терапии. Однако они имеют противопоказания для использования у пациентов с коморбидными заболеваниями. Эти препараты для перорального и парентерального введения хорошо известны и включены в клинические рекомендации по лечению пациентов с ОА [57]. В то же время во многих странах для терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ОА длительное время применяются многокомпонентные препараты с низкой концентрацией действующих веществ, такие как Траумель® С. Он содержит 14 природных компонентов, воздействующих на различные звенья воспалительного процесса и оказывающих комплексное влияние на систему цитокинов. При этом, в отличие от НПВП, Траумель® С не подавляет активность ЦОГ2 и имеет хороший профиль эффективности и безопасности. Так, в исследовании Л.И. Алексеевой [58] у 119 пациентов с ОА коленного сустава II–III стадии в возрасте 45–79 лет (средний возраст – 63,4±8,0 лет) с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, получавших терапию инъекционной формой препарата Траумель® С в комбинации с Цель® Т, было достигнуто значимое уменьшение боли, скованности и функциональной недостаточности

по WOMAC и суммарному индексу WOMAC ($p < 0,0001$). Нежелательные явления (НЯ), такие как головная боль, гиперестезия и мышечные спазмы в месте инъекции препарата, были отмечены у 30 (25,2%) пациентов, при этом не зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, а описанные НЯ, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, носили приходящий характер и разрешились самостоятельно.

В экспериментальном исследовании G. St Laurent и соавт. [59] механизм действия препарата Траумель® С подробно изучен на модели воспаления *in vivo*. Было продемонстрировано влияние компонентов препарата на экспрессию генов, отвечающих за разрешение воспаления, включая синтез различных белков тканевой регенерации, факторов роста, цитокинов, приводящих к заживлению раны. Траумель® С усиливал биосинтез производных 12/15-липоксигеназы и про-разрешающих медиаторов (липоксин, резольвины, мазезин и протектин) *in vivo* в рандомизированном параллельном плацебо-контролируемом исследовании на модели зимозан-индуцированного перитонита у мышей и *in vitro* на макрофагах, полученных из моноцитов человека. В модели зимозан-индуцированного перитонита Траумель® С достоверно ускорял кинетику нейтрофилов [60].

Значительный интерес может представлять дальнейший анализ полученных данных в отношении способности многокомпонентных препаратов купировать воспаление путем его разрешения. В настоящее время многокомпонентные препараты выпускаются в различных формах: раствор для внутримышечных и периартикулярных инъекций, таблетки и капли для перорального приема, а также мазь для наружного применения. Эти четыре лекарственных формы позволяют выбирать схему терапии, адаптируя ее к конкретной ситуации и индивидуальным предпочтениям пациента, с учетом коморбидного фона.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 36 лет, домохозяйка. Около 15 лет назад после падения на катке появилась боль в правом коленном суставе. Боль постепенно прогрессировала, сопровождалась периодами обострения и «затухания», но никогда полностью не проходила. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составляла 20 мм, что соответствовало ее слабому уровню, в связи с чем к врачу не обращалась, использовала местные формы НПВП.

Четыре года назад, спускаясь по лестнице, пациентка почувствовала резкое усиление боли в правом коленном суставе, после чего возник дискомфорт, боль стала постоянной, а ее интенсивность возросла до 40 мм. Применение ибупрофена в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 1 нед дало хороший результат: боль в правом коленном суставе прошла, сохранялся лишь небольшой дискомфорт в травмированном колене при глубоком приседании. Год назад после очередной тренировки в спортивном зале пациентка отметила появление и быстрое нарастание боли в правом коленном суставе до уровня, соответствующего 80 мм по ВАШ. Пациентка описывала боль в колене как «острую, щелкающую, сопровождающуюся нарушением равновесия, а также страхом упасть». При этом боль возникала лишь при движении, а в покое ее уровень не превышал 15 мм по ВАШ. Пациентка возобновила прием ибупрофена, однако вынуждена была его прекратить из-за выявления язвенной болезни желудка.

Для обследования и выбора тактики лечения пациентка обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

ревматологии им. В.А. Насоновой», где при МРТ было выявлено умеренное количество жидкости в полости правого коленного сустава, наличие «деликатных» остеофитов мыщелков бедренной и большеберцовой костей, отек в переднем отделе медиального мыщелка большеберцовой кости и на уровне прикрепления переднего рога мениска, удлинение межмышечковых возвышений, минимальное сужение суставной щели. Пациентке был установлен диагноз раннего посттравматического ОА правого коленного сустава, I стадии по Kellgren–Lawrence. Учитывая интенсивный характер боли, а также потребность в назначении противовоспалительной терапии на фоне ранее выявленной язвенной болезни желудка и нежелания пациентки принимать НПВП, был рекомендован инъекционный курс препарата Траумель® С по 2,2 мл через день в течение 2 нед с последующим переходом на его таблетированную форму – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 3 мес. К концу первого месяца монотерапии таблетированной формой препарата Траумель® С интенсивность

боли уменьшилась до 20 мм по ВАШ. Пациентке однократно выполнено внутрисуставное введение препарата с гиалуроновыми кислотами высокой и низкой молекулярной массы (1 МДа + 2 МДа + 500 кДа) 2,5%, 75 мг/3 мл, продолжено лечение Траумель® С. Через 3 мес пациентка отметила регресс боли в суставе и полное восстановление его функции.

З а к л ю ч е н и е

В настоящее время возможности терапии ОА не ограничиваются лишь клиническими рекомендациями. Успешное купирование боли и воспаления возможно с помощью многокомпонентных биорегуляционных препаратов с низкой концентрацией действующих веществ природного происхождения. Эффективность препарата Траумель® С была показана в многочисленных клинических исследованиях при ОА и травмах опорно-двигательного аппарата, а также при использовании в комплексной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Nov 26;29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587. eCollection 2020 Dec.
- Lo J, Chan L, Flynn S. A systematic review of the incidence, prevalence, costs, and activity and work limitations of amputation, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, back pain, multiple sclerosis, spinal cord injury, stroke, and traumatic brain injury in the United States: a 2019 update. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021 Jan;102(1):115-131. doi: 10.1016/j.apmr.2020.04.001. Epub 2020 Apr 24.
- Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Jan;30(1):10-16. doi: 10.1016/j.joca.2021.05.007. Epub 2021 May 20.
- Man G, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis – a complex process that involves the entire joint. *J Med Life*. 2014 Mar 15;7(1):37-41. Epub 2014 Mar 25.
- Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Apr;5(2):77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868.
- 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.
- Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S2. doi: 10.1186/ar4174. Epub 2013 Jul 24.
- Zhu X, Chan YT, Yung PSH, et al. Subchondral Bone Remodeling: A Therapeutic Target for Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8:607764. doi: 10.3389/fcell.2020.607764. eCollection 2020.
- Fu K, Robbins SR, McDougall JJ. Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl_4):iv43-iv50. doi: 10.1093/rheumatology/kex419.
- O'Neill TW, Parkes MJM, Maricar N, et al. Synovial tissue volume: a treatment target in knee osteoarthritis (OA). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):84-90. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206927. Epub 2015 Jun 26.
- Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, et al. Fundamentals of OA. an initiative of osteoarthritis and cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Apr;30(4):501-515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013. Epub 2021 Sep 17.
- Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May;13(5):302-311. doi: 10.1038/nr-rheum.2017.50. Epub 2017 Apr 6.
- Long H, Cao R, Yin H, et al. Associations between obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular disease with progression states of knee osteoarthritis (KOA). *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):333-340. doi: 10.1007/s40520-022-02312-8. Epub 2022 Dec 16.
- Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Review: metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):9-21. doi: 10.1002/art.39842.
- Dell'Isola A, Pihl K, Turkiewicz A, et al. Risk of comorbidities following physician-diagnosed knee or hip osteoarthritis: a register-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Oct;74(10):1689-1695. doi: 10.1002/acr.24717. Epub 2022 Jun 22.
- Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):53-75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
- Veronese N, Honvo G, Bruyere O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):245-252. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4. Epub 2022 Nov 4.
- Veronese N, Stubbs B, Solmi M, et al. Osteoarthritis increases the risk of cardiovascular disease: data from the osteoarthritis initiative. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(3):371-376. doi: 10.1007/s12603-017-0941-0.
- Perruccio AV, Zahid S, Yip C, et al. Cardiovascular Risk Profile and Osteoarthritis-Considering Sex and Multisite Joint Involvement: A Canadian Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Apr;75(4):893-901. doi: 10.1002/acr.24826. Epub 2022 Nov 20.
- Neogi T, Felson D, Niu J, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: Results from two cohort studies. *BMJ*. 2009 Aug 21;339:b2844. doi: 10.1136/bmj.b2844.
- Bacon K, Lavalley MP, Jafarzadeh SR, Felson D. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much? *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1105-1110. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217363. Epub 2020 May 7.
- Wang K, Kim HA, Felson DT, et al. Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: Cross-sectional study from Five Different Racial/Ethnic Populations. *Sci Rep*. 2018 Jan 22;8(1):1364. doi: 10.1038/s41598-018-19470-3.
- Malfait AM, Miller RE, Miller RJ. Basic Mechanisms of Pain in Osteoarthritis: Experimental Observations and New Perspectives. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 May;47(2):165-180. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.002.
- Clauw DJ, Hassett AL. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clin Exp*

- Rheumatol.* 2017 Sep-Oct;35 Suppl 107(5):79-84. Epub 2017 Sep 29.
25. Miller RJ, Malfait A-M, Miller RE. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020 May;28(5):562-571. doi: 10.1016/j.joca.2019.11.006. Epub 2019 Dec 17.
26. Cedraschi C, Delezay S, Marty M, et al. "Let's talk about OA pain": A qualitative analysis of the perceptions of people suffering from OA. Towards the development of a specific pain OA-related questionnaire, the Osteoarthritis Symptom Inventory Scale (OASIS). *PLoS One.* 2013 Nov 11;8(11):e79988. doi: 10.1371/journal.pone.0079988. eCollection 2013.
27. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):57-63. Epub 2019 Oct 15.
28. Deyle GD, Allen CS, Allison SC, et al. Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1420-1429. doi: 10.1056/NEJMoa1905877.
29. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 16;317(19):1967-1975. doi: 10.1001/jama.2017.5283.
30. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN, et al. The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1038/nri3362. Epub 2012 Nov 30.
31. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013 Jul;19(7):822-4. doi: 10.1038/nm.3260.
32. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
33. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):754-62. doi: 10.1056/NEJMct1209614.
34. Lämmermann T, Afonso PV, Angermann BR, et al. Neutrophil swarms require LTB4 and integrins at sites of cell death in vivo. *Nature.* 2013 Jun 20;498(7454):371-5. doi: 10.1038/nature12175. Epub 2013 May 26.
35. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol.* 2001 Jul;2(7):612-9. doi: 10.1038/89759.
36. Sogawa Y, Ohyama T, Maeda H, Hirahara K. Inhibition of neutrophil migration in mice by mouse formyl peptide receptors 1 and 2 dual agonist: indication of cross-desensitization in vivo. *Immunology.* 2011 Mar;132(3):441-50. doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03367.x. Epub 2010 Oct 29.
37. Uderhardt S, Herrmann M, Oskolkova OV, et al. 12/15-lipoxygenase orchestrates the clearance of apoptotic cells and maintains immunologic tolerance. *Immunity.* 2012 May 25;36(5):834-46. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.010. Epub 2012 Apr 12.
38. Uderhardt S, Ackermann JA, Fillep T, et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease. *J Exp Med.* 2017 Jul 3;214(7):2121-2138. doi: 10.1084/jem.20161070. Epub 2017 May 31.
39. McGrath EE, Marriot HM, Lawrie A, et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) regulates inflammatory neutrophil apoptosis and enhances resolution of inflammation. *J Leukoc Biol.* 2011 Nov;90(5):855-65. doi: 10.1189/jlb.0211062. Epub 2011 May 11.
40. Brown SB, Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes. *J Immunol.* 1999 Jan 1;162(1):480-5.
41. Gagliani N, Amezcu Vesely MC, Iseppon A, et al. TH17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation. *Nature.* 2015 Jul 9;523(7559):221-5. doi: 10.1038/nature14452. Epub 2015 Apr 29.
42. Li MO, Sarkisian MR, Mehal WZ, et al. Phosphatidylserine receptor is required for clearance of apoptotic cells. *Science.* 2003 Nov 28;302(5650):1560-3. doi: 10.1126/science.1087621.
43. Kobayashi N. TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. *Immunity.* 2007 Dec;27(6):927-40. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.011.
44. Huynh ML, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest.* 2002 Jan;109(1):41-50. doi: 10.1172/JCI11638.
45. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013 Apr 25;496(7446):445-55. doi: 10.1038/nature12034.
46. Ma WT, Gao F, Gu K, Chen DK. The Role of Monocytes and Macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Front Immunol.* 2019 May 24;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140. eCollection 2019.
47. Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci.* 2015 Nov;72(21):4111-26. doi: 10.1007/s00018-015-1995-y. Epub 2015 Jul 26.
48. Csyka B, Selmezy Z, Koscsy B, et al. Adenosine promotes alternative macrophage activation via A2A and A2B receptors. *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):376-86. doi: 10.1096/fj.11-190934. Epub 2011 Sep 16.
49. Mao X, Xing H, Mao A, et al. Netrin-1 attenuates cardiac ischemia reperfusion injury and generates alternatively activated macrophages. *Inflammation.* 2014 Apr;37(2):573-80. doi: 10.1007/s10753-013-9771-3.
50. Gerlach BD, Ampomah PB, Yurdagul A Jr, et al. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell Metab.* 2021 Dec 7;33(12):2445-2463.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.015. Epub 2021 Nov 15.
51. Perretti M, Leroy X, Bland EJ, Montero-Melendez T. Resolution pharmacology: Opportunities for therapeutic innovation in inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Nov;36(11):737-755. doi: 10.1016/j.tips.2015.07.007. Epub 2015 Nov 2.
52. Barnig C, Frossard N, Levy BD. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma. *Pharmacol Ther.* 2018 Jun;186:98-113. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.004. Epub 2018 Jan 20.
53. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Aug;15(8):551-67. doi: 10.1038/nrd.2016.39. Epub 2016 Mar 29.
54. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
55. Julliard WA, Myo YPA, Perelas A, et al. Specialized pro-resolving mediators as modulators of immune responses. *Semin Immunol.* 2022 Jan;59:101605. doi: 10.1016/j.smim.2022.101605. Epub 2022 Jun 2.
56. Kourtzelis I, Li X, Mitroulis I, et al. DEL-1 promotes macrophage efferocytosis and clearance of inflammation. *Nat Immunol.* 2019 Jan;20(1):40-49. doi: 10.1038/s41590-018-0249-1. Epub 2018 Nov 19.
57. Лила АМ, Мазуров ВИ, Мартынов АИ, и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита 2022. Современная ревматология. 2022;16(6):106-116. [Lila AM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Resolution of the consensus of the Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis, 2022. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(6):106-116. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-106-116
58. Алексеева ЛИ, Мазуров ВИ, Зонина ЕВ и др. Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Современная ревматология. 2023;17(5):79-86.

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

[Alekseeva LI, Mazurov VI, Zonova EV, et al. Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease. *Современная ревматология = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):79-86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-79-86

59. St Laurent G, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci*. 2017 Aug 17;4:57. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057. eCollection 2017.

60. Jordan PM, van Goethem E, Müller AM, et al. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 3;14(11):1123. doi: 10.3390/ph14111123.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.12.2024/25.01.2025/28.01.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Хеель Рус». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

The article is sponsored by Heel Rus. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. 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.

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Шкиреева С.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-6126-4829>