

Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза

С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Представления о патогенезе остеоартроза постоянно расширяются, появляются новые подходы к лечению этого заболевания. Хондроитина сульфат (ХС) имеет длительную историю применения, но до настоящего времени не все механизмы его действия полностью раскрыты. Результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у ХС симптоматических свойств, и главное, о возможном структурно-модифицирующем эффекте препарата. Это одно из наиболее интересных свойств ХС требует дальнейших крупномасштабных исследований. В настоящее время появились инъекционные формы ХС. В нашей стране выпускается препарат Артрадол®, содержащий ХС, его исследование планируется в нескольких ведущих ревматологических центрах России.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, эффективность, безопасность.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева alekseeva@irramn.ru

Chondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthritis
S.G. Anikin, L.I. Alekseeva

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The ideas on the pathogenesis of osteoarthritis are constantly expanding; there are new approaches to treating this disease. Chondroitin sulfate (CS) has a long history of use, but not all mechanisms of its action have been fully revealed to date. The results of laboratory and clinical studies suggest that CS has symptomatic properties and that the main point is that the drug may have a structure-modifying effect. This one of the most interesting properties of CS calls for further largescale studies. There are currently injectable CS formulations. Our country is manufacturing CS-containing Arthradol®; it is to be tested in some leading rheumatology centers of Russia.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, efficacy, safety.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva alekseeva@irramn.ru

В настоящее время остеоартроз (ОА) рассматривается уже не как болезнь «изнашивания» суставов, а как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и околосуставных мышц [1]. ОА является одним из самых распространенных заболеваний суставов. В США ОА болеют более 20 млн жителей и, согласно прогнозам Центра по контролю и профилактике заболеваний, к 2020 г. ожидается двукратное увеличение числа пациентов с ОА [2, 3]. В России ОА страдает до 10–12% населения, и распространенность этого заболевания продолжает расти. Так, по официальным данным, заболеваемость ОА в России за последние годы выросла на 35% [4].

Ведение пациентов с ОА представляет собой сложную задачу и требует комплексного подхода с использованием различных немедикаментозных методов, фармакотерапии, а в некоторых случаях и хирургического вмешательства. Выбор способа лечения определяется рядом факторов, среди которых основное значение имеют: выраженность боли и

воспалительной реакции, функциональная недостаточность, степень структурных изменений, возраст и наличие сопутствующих заболеваний.

Длительное время единственными лекарственными средствами для лечения ОА оставались анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако большое число побочных явлений, прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы ограничивает их широкое применение, особенно в старших возрастных группах. Российские, европейские и американские руководства рекомендуют использовать НПВП в минимальных эффективных дозах и по возможности короткими курсами [1, 5].

В настоящее время не существует препарата, предотвращающего развитие ОА, однако накапливаются данные о лекарственных средствах, которые способны если не останавливать, то по крайней мере контролировать течение заболевания, замедляя процесс нарастания структурных изменений в суставах. В 2003 г. в рекомендации EULAR по ведению больных ОА были включены так называемые препараты замедленного действия (SYSADOA — SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis). По мне-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

нию ведущих специалистов, препараты этой группы обладают не только симптоматическими свойствами, уменьшая боль и улучшая функциональные показатели, но и, возможно, структурно-модифицирующими, что делает их весьма привлекательными для применения в широкой медицинской практике.

Типичным представителем SYSADOA является хондроитина сульфат (ХС). Международное общество по изучению ОА (OARSI) и EULAR включили ХС в рекомендации по ведению пациентов с ОА. ХС — один из основных компонентов соединительной ткани, он входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, выполняя ряд важнейших обменных и биомеханических функций. Молекула ХС представляет собой сульфатированный глюкозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюконовой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях. Подобное строение молекулы ХС обуславливает ее полианионные свойства и участие в процессах транспорта воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща [6]. Длинные цепи ХС, входящие в состав экстрацеллюлярного матрикса, определяют важнейшие биомеханические свойства хрящевой ткани. Уникальные особенности этой молекулы и легли в основу идеи применения ХС при ОА.

ХС используется в медицинской практике более 40 лет. Основной источник получения ХС — трахея быков. Сырье представляет собой смесь молекул ХС различной массы и длины с вариациями в позиции сульфатных групп. Выпускаемые препараты имеют разную степень очистки от примесей. Все эти отличия могут в конечном счете обуславливать и различный эффект ХС [7–10], что следует учитывать при назначении оригинальных препаратов или дженериков. При приеме *per os* препарат быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, при этом в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты (до 90% принятой дозы) и только 10% нативных молекул. Биодоступность ХС зависит от молекулярной массы, степени сульфатирования, наличия примесей и в среднем составляет от 10 до 20% [8, 11, 12]. Максимальная концентрация ХС в крови достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости — спустя 4–5 ч. Выводится препарат преимущественно почками. Необходимым условием эффективности ХС является накопление его в тканях сустава. Так, F. Ronca и соавт. [13], используя радиоактивные метки, выявили повышенное накопление ХС как в хряще, так и в синовиальной жидкости. Стабильная концентрация ХС в системном кровотоке достигается через 3–4 дня, однако для развития клинического эффекта может потребоваться от 8 до 12 нед терапии.

Концепция использования ХС для лечения ОА возникла более 30 лет назад. Долгое время считалось, что ключевая роль в патогенезе ОА принадлежит дегенеративным процессам в хрящевой ткани. ХС рассматривался скорее как “строительный материал” для поврежденного хряща, а нарастание концентрации ХС в экстрацеллюлярном матриксе должно было способствовать запуску репаративных процессов. Действительно, уже в ранних работах были выявлены анаболические свойства ХС: повышение синтеза коллагена II типа и протеогликанов

[14], что подтверждалось и более поздними исследованиями [15, 16]. Было также показано, что ХС может повышать синтез гиалуроновой кислоты клетками синовиальной оболочки [17].

В ходе последующих исследований патогенеза ОА был получен обширный материал, свидетельствующий о вовлечении в патологический процесс не только суставного хряща, но и субхондральной кости, синовиальной оболочки, капсулы сустава и периапартулярных тканей. Не случайно в настоящее время ОА рассматривается как “органо-заболевание”, сопровождающееся персистирующим воспалением [18].

При дальнейшем изучении механизмов действия ХС оказалось, что препарат обладает большим спектром биологических реакций и оказывает влияние на самые разные звенья патогенеза ОА. В ряде исследований был обнаружен противовоспалительный эффект ХС. Так, при хроническом индуцированном артрите у кроликов ХС уменьшал экспрессию генов и синтез циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), лиганд 2 хемокина (C-C motive) в синовиальной мембране. Отмечалось снижение инфильтрации воспалительными клетками синовиальной мембраны и степени ее пролиферации [19].

Большое значение для развития и поддержания воспалительного процесса при ОА имеют ИЛ 1 β и ФНО α , повышенный синтез которых наблюдается у всех больных ОА. ИЛ 1 β совместно с ФНО α индуцируют образование таких провоспалительных медиаторов, как ИЛ 8 и 6, матриксные металлопротеиназы (ММП), ЦОГ 2, оксид азота, простагландин Е₂, оказывают катаболическое действие на обменные процессы хрящевой ткани [20]. В некоторых исследованиях *in vivo* было выявлено, что ХС может снижать концентрацию в тканях сустава ИЛ 1 β [21] и других провоспалительных медиаторов (ИЛ 6, синтаза нитрита азота, простагландин Е₂) [15, 22–24].

Важнейшая роль в обменных процессах хрящевой ткани принадлежит ММП, представляющим собой семейство внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Нативный коллаген разрушается преимущественно ММП 1, 8 и 13, причем последняя занимает особое место, поскольку участвует именно в разрушении коллагена 2-го типа [25]. Основная роль в патогенезе ОА отводится ММП 3 — ключевому звену гомеостаза суставных протеогликанов и ММП 9, принимающей активное участие в воспалительных реакциях, дегенерации костной и хрящевой ткани. Считается, что подавление активности ММП может уменьшать степень поражения тканей сустава при ОА.

В ряде исследований показано, что ХС может подавлять индуцированную экспрессию ММП 13 в хондроцитах [17, 26]. Использование ХС в экспериментальных моделях также продемонстрировало эффективное ингибирование ММП 3 и 9 [21, 27].

ХС обладает антиоксидантными свойствами, защищая клетки путем ингибирования реакций окисления протеинов, перекисного окисления липидов и подавляя образование свободных радикалов [28, 29].

В некоторых исследованиях обнаружено, что ХС подавляет апоптоз хондроцитов [22, 30, 31].

Известно, что активация ядерного фактора κB (NF κB) является ключевым звеном в развитии воспали-

тельных и иммунных реакций. Связывание NFκB с промотором соответствующего гена повышает экспрессию провоспалительных цитокинов, активирует синтазу оксида азота, ЦОГ 2, фосфолипазу A2, ММП, участвующие в воспалительных реакциях и тканевом повреждении. ХС снижает активизацию NFκB и его ядерную транслокацию в хондроцитах и клетках синовиальной мембраны, что может объяснять некоторые терапевтические аспекты применения этого препарата при ОА. Полагают, что ХС может вызывать аналогичный эффект в макрофагах и гепатоцитах, а это открывает новые возможности для его использования при заболеваниях, сопровождающихся высокой воспалительной активностью. По мнению некоторых исследователей [32], применение ХС перспективно при воспалительных заболеваниях кишечника, атеросклерозе, болезнях Паркинсона, Альцгеймера, множественном склерозе, амиотрофическом латеральном склерозе, ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Имеются указания на возможную эффективность ХС при псориазе [33].

Отмечено также влияние ХС на процессы ремоделирования субхондральной кости. ХС уменьшает процессы резорбции, подавляя экспрессию RANKL и активизируя синтез остеопротегерина [34].

Таким образом, механизм действия ХС сложен, многогранен и охватывает почти все ключевые стороны патогенеза ОА.

Клиническая эффективность ХС

Симптоматическое действие. Способность ХС снижать выраженность воспалительных реакций, уменьшать боль и улучшать функциональные показатели изучалась во многих клинических исследованиях. В 2000 г. В. F. Leeb и соавт. [35] провели метаанализ 7 двойных плацебоконтролируемых исследований с параллельными группами (372 пациента принимали ХС). Эффективность ХС определяли с использованием индекса Лекена, показатели боли оценивали по ВАШ. Длительность исследований составляла от 56 до 1095 дней, в основном — от 90 до 180 дней. Было получено значимое превосходство ХС по сравнению с плацебо по всем показателям, включая боль 0,9 (95% ДИ 0,8–1,0) и влияние на функцию суставов 0,74 (95% ДИ 0,65–0,85). Авторы также отметили необходимость дальнейших исследований с большим числом участников. В том же году Т. Е. McAlindon и соавт. [36] выполнили метаанализ 15 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности глюкозамина (ГА) и ХС (6 — ГА и 9 — ХС) в качестве симптоматических средств (уменьшение боли и улучшение функционального статуса) для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов. Продолжительность приема препаратов составляла >4 нед. Авторы оценивали силу эффекта (стандартизированное среднее различие): <0,2 — незначительный эффект, 0,5 — средний и >0,8 — выраженный. Согласно результатам анализа, общий эффект для ХС составил 0,78 (95% ДИ 0,6–0,95), однако при учете только крупномасштабных исследований или исследований, характеризующихся высоким качеством, сила эффекта снижалась.

Г. Vana и соавт. [37] проанализировали результаты 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых ХС применяли при ОА тазобедренных и коленных

суставов. Отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и индекса Лекена.

Учитывая появление новых крупных исследований и неоднозначные мнения об использовании медленнодействующих препаратов для лечения ОА, экспертами Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO) было принято решение о подготовке собственных рекомендаций по применению медленнодействующих препаратов при ОА [38]. Все заключения основывались на использовании методики GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). В соответствии с этой методикой проводилась последовательная оценка качества доказательств с учетом баланса между преимуществами (уменьшение боли, улучшение функциональных показателей) и недостатками препарата (нежелательные явления — НЯ) с последующим определением силы рекомендаций. В анализ вошли данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов с 1950 по 2007 г. Было установлено, что преимущества применения ХС перевешивали его недостатки (НЯ) и данный препарат может быть рекомендован в качестве симптоматического средства для лечения ОА.

Для оценки симптом-модифицирующего эффекта в США было проведено многоцентровое двойное слепое РКИ эффективности и безопасности ХС, ГА, целекоксиба и комбинации ХС и ГА у пациентов с ОА коленных суставов [39]. Было рандомизировано 1583 пациента с ОА коленных суставов (II—III рентгенологическая стадия) и болевым синдромом длительностью >6 мес. Пациенты принимали стандартные дозы препаратов: 1500 мг/сут ГА, 1200 мг/сут ХС, комбинацию ХС и ГА, целекоксиб 200 мг/сут или плацебо на протяжении 24 нед. Первичной коечной точкой было уменьшение боли в суставе на 20% к окончанию исследования. Авторы в целом не выявили значимого влияния ХС и ГА на показатели боли (эффект считался значимым при снижении ее интенсивности на 20%) по сравнению с плацебо. Однако комбинированное применение ХС и ГА у пациентов с умеренной и выраженной болью оказалось более эффективным по сравнению с плацебо (79,2% против 54,3% соответственно, $p=0,002$). Кроме того, ХС достоверно уменьшал припухлость сустава ($p<0,013$). Структурно-модифицирующий эффект этих препаратов выявить не удалось. В последние американские рекомендации по ведению больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей ХС и ГА не включены [40].

В большинстве исследований оценивался эффект ХС при ОА коленных суставов, однако имеются данные о положительном влиянии ХС при ОА суставов кистей. С. Gabay и соавт. [41] провели РКИ ($n=162$), включавшее пациентов с манифестным ОА суставов кистей. Участники исследования на протяжении 6 мес получали либо 800 мг ХС ($n=80$), либо плацебо ($n=82$). При анализе данных выявлено, что в группе ХС отмечались более выраженное снижение интенсивности боли (общая оценка пациентом) по сравнению с плацебо (различия по ВАШ -8,7 мм, $p=0,016$), лучшие показатели функционального статуса (различия по FHOA=-2,14; $p=0,008$) и меньшая продолжительность утренней скованности. Потребность в приеме ацетаминофена, частота НЯ в группах не различались.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таким образом, в большинстве исследований, хотя и не во всех, обнаружено влияние ХС на основные клинические проявления ОА. Требуется дальнейшие исследования, которые смогли бы точнее оценить этот эффект ХС и, возможно, выделить группы пациентов с ОА, имеющих наибольший потенциал для проявления симптоматического эффекта препарата.

Структурно-модифицирующий эффект. Этот эффект ХС изучался в нескольких РКИ. Оценивалось влияние ХС на динамику рентгенологического сужения суставной щели, являющуюся косвенным маркером поражения суставного хряща при ОА. В.А. Michel и соавт. [42] провели РКИ, которое включало 300 пациентов с ОА коленных суставов, получавших на протяжении 2 лет ХС в дозе 800 мг/сут. Выявлено значимое стабилизирующее влияние ХС на ширину суставной щели. В международном РКИ (622 пациента) также обнаружено значимое протективное действие ХС на изменение ширины суставной щели у пациентов с ОА коленных суставов [43]. Для получения более полной информации в 2010 г. был проведен метаанализ, включавший 3 РКИ продолжительностью до 2 лет [44]. Авторы выявили статистически значимое, но клинически небольшое снижение скорости сужения суставной щели — 0,13 мм (95% ДИ 0,06–0,19, $p=0,002$), что соответствовало силе эффекта 0,23 (95% ДИ 0,11–0,35, $p=0,001$). Подобные результаты получены и Y.N. Lee и соавт. [45], которые провели метаанализ 6 РКИ (2 — ГА и 4 — ХС, 1502 пациента). Значимое влияние наблюдалось через 2 года терапии ХС и 3 года лечения ГА. Авторы отметили небольшой, но статистически значимый протективный эффект ГА и ХС в отношении рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов, составивший для ХС — 0,261 (95% ДИ 0,131–0,392, $p<0,001$). Интересны данные L.M. Wildi и соавт. [46], которые использовали для оценки структурно-модифицирующего эффекта ХС магнитно-резонансную томографию (МРТ). Применение МРТ позволяет получить дополнительную информацию о суставах, в том числе об объеме суставного хряща, состоянии субхондральной кости, менисков, синовиальной оболочки. При поддержке Национального института здоровья Канады было проведено годовое пилотное многоцентровое РКИ, включавшее 69 пациентов с ОА коленных суставов и признаками синовита. Пациенты получали ХС в стандартной дозе 800 мг/сут. Уже спустя 6 мес в группе принимавших ХС отмечалась меньшая потеря общего объема хряща

($p=0,03$), хряща в латеральных отделах ($p=0,015$) и в области большеберцовой кости ($p=0,002$), причем подобные результаты сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. Авторы отметили также меньшую степень изменения субхондральной кости в основной группе по сравнению с контрольной. Различия достигали статистической значимости через 1 год после начала исследования и преимущественно наблюдались в латеральных отделах сустава.

Таким образом, в литературе имеются указания на структурно-модифицирующий эффект ХС при ОА. Необходимо дальнейшие исследования с использованием новейших методов для подтверждения этого эффекта и определения его клинического значения.

Безопасность. Как и вся группа медленнодействующих препаратов для лечения ОА, ХС обладает высоким профилем безопасности. Ни в одном из клинических исследований не выявлено значимых побочных эффектов, в том числе и при длительном лечении. Метаболизм ХС происходит без участия системы цитохром Р 450. Следовательно, риск возникновения побочных реакций при совместном применении ХС с другими препаратами чрезвычайно мал. Это весьма важно для пациентов старших возрастных групп, у которых отмечаются высокая коморбидность, а следовательно, и потребность в одновременном использовании большого количества лекарственных средств. Учитывая данные клинических и лабораторных исследований, EULAR рассматривает ХС в качестве одного из самых безопасных лекарственных препаратов для терапии ОА.

Таким образом, представления о патогенезе ОА постоянно расширяются, появляются новые подходы к лечению этого заболевания. ХС имеет длительную историю применения, но пока не все механизмы его действия полностью раскрыты. Результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у ХС симптоматических свойств, и главное, о возможном структурно-модифицирующем эффекте препарата. Это одно из наиболее интересных свойств ХС требует дальнейших крупномасштабных исследований. В настоящее время появились инъекционные формы ХС. В нашей стране выпускается препарат Артрадол®, содержащий ХС. Препарат производится из высококачественного сырья с использованием современных технологий. Планируется провести исследование Артрадола® в нескольких ведущих ревматологических центрах России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;326.
2. Laurence R.C., Helmick C.G., Arnet P.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in United States. *Arthr Rheum* 1998;41:778–99.
3. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Sub committee on aging. Centre for Disease Control. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.
4. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева Е.О. и др. Анализ структуры XIII класса болезней. *Рос ревматол* 1998;1:2–7.
5. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the Management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18 (4):476–99.
6. Conte A., Volpi N., Palmieri L. et al. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneim Drug Res* 1995; 45:918–25.
7. Imada K., Oka H., Kawasaki D. et al. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull* 2010;33(3):410–4.
8. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(10):1271–80.
9. Rainsford K.D. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(10):1263–70.

10. Lauder R.M. Chondroitin sulfate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med* 2009;17(1):56–62.
11. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartil* 2003;11(6):433–41.
12. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartil* 2002;10(10):768–77.
13. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P. et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartil* 1998;6 (Suppl. A):14–21.
14. Bassleer C., Rovati L., Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartil* 1998;6(6):427–34.
15. Legendre F., Bauge C., Roche R. et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes-study in hypoxic alginate bead cultures. *Osteoarthritis Cartil* 2008;16(1):105–14.
16. Wang L., Wang J., Almqvist K.F. et al. Influence of polysulphated polysaccharides and hydrocortisone on the extracellular matrix metabolism of human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheum* 2002;20(5):669–76.
17. Verbruggen G., Veys E.M. Influence of sulphated glycosaminoglycans upon proteoglycan metabolism of the synovial lining cells. *Acta Rhum Belg* 1977;1(12):75–92.
18. Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. W.J. Koopman, L.W. Moreland (eds). Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:2199–296.
19. Largo R., Roman-Blas J.A., Moreno-Rubio J. и др. Chondroitin sulfate improves synovitis in rabbits with chronic antigen-induced arthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18(Suppl. 1):S17–S23.
20. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1237–47.
21. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J. et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2005;230(4):255–62.
22. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem* 2009;106(1):83–92.
23. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J. et al. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartil* 2005;13(5):387–94.
24. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.S. et al. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull* 2004;27(1):47–51.
25. Knäuper V., Lopez-Otin C., Smith B. et al. Biochemical characterization of human collagenase-3. *J Biol Chem* 1996;271(3):1544–50.
26. Holzmann J., Brandl N., Zemmann A. et al. Assorted effects of TGF β and chondroitin sulfate on p38 and ERK1/2 activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS. *Osteoarthritis Cartil* 2006;14:519–25.
27. Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res* 2005;31:71–6.
28. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Antioxidant activity of chondroitin sulfate. *Adv Pharmacol* 2006;53:417–31.
29. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. et al. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects. *Mini Rev Med Chem* 2006;6(12):1311–20.
30. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor- κ B in interleukin-1 β -stimulated chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:59–65.
31. Caraglia M., Beninati S.D., Alessandro A.M. et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin sulfate in mice. *Exp Mol Med* 2005;37:476–81.
32. Vallieres M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18 (Suppl. 1):S1–S6.
33. Möller I., Perez M., Monfort J. et al. Effectiveness of chondroitin sulfate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18 (Suppl. 1):S32–S40.
34. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Lajeunesse D. et al. The differential expression of osteopontin (OPG) and receptor of nuclear factor κ B ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cell. *Clin Exp Rheum*. In press.
35. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheum* 2000;27(1):205–11.
36. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469–75.
37. Bana G., Jamard B., Verrouil E. et al. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. *Adv Pharmacol* 2006;53:507–22.
38. Bruyere O., Burlet N., Delmas P.D. et al. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Dis* 2008;9:165.
39. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354(8):795–808.
40. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American college of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee. *Arthritis Care Res* 2012;64(4):465–74.
41. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D. et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3383–91.
42. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(3):779–86.
43. Kahan A., Uebelhart D., de Vathaire F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):524–33.
44. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartil* 2010;18 (Suppl. 1):S28–S31.
45. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J. et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheum Int* 2010;30(3):357–63.
46. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):982–9.