

Интегративная терапия остеоартрита: акцент на неденатурированный коллаген II типа

Лиля А. М.^{1,2}, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО;

Таскина Е. А.¹, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов;

Алексеева Л. И.^{1,2}, д-р мед. наук, начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО;

Кашеварова Н. Г.¹, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов;

Данилов Ан. Б.³, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины.

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва;

² Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

³ Институт профессионального образования Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва.

Остеоартрит (ОА) остается широко распространенным заболеванием среди людей пожилого возраста, и по прогнозам его распространенность будет увеличиваться в связи с глобальным старением населения. Однако, несмотря на успехи современной официальной медицины, неудовлетворенность пациентов с ОА результатами конвенционального лечения заставляет их обращаться к поискам других эффективных методов и средств. Одним из новых перспективных средств, влияющих на воспаление, процессы дегенерации и регенерации в тканях суставов является неденатурированный (нативный) коллаген II типа, активное изучение которого происходит в последние годы. В обзоре описаны ключевые особенности структуры и иммуноопосредованного механизма действия нативного коллагена II типа, представлены результаты исследований неденатурированного (нативного) коллагена II типа, представлен новый фармаконутрицевтик Терафлекс® Ультра на основе глюкозамина и хондроитин сульфата в комбинации с неденатурированным (нативным) коллагеном II типа, гингеролом из экстракта имбиря, комплексом витаминов группы В и аскорбиновой кислотой.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитина сульфат, глюкозамин, фармаконутрицевтик, нативный (неденатурированный) коллаген II типа, оральная толерантность.

Abstract. Osteoarthritis (OA) remains a widespread disease among the elderly, and its prevalence is forecasted to increase due to the global aging of the population. However, despite the successes of modern official medicine, the dissatisfaction of patients with OA with the results of conventional treatment forces them to turn to traditional, complementary and alternative medicine in search of other effective methods and remedies. One of the new promising agents affecting inflammation, degeneration and regeneration processes in joint tissues is undenatured (native) type II collagen, which has been actively studied in recent years. The review describes the key features of the structure and immuno-mediated mechanism of action of native type II

collagen, presents the results of studies of undenatured (native) type II collagen, presents a new pharmaconutraceutical Teraflex® Ultra based on glucosamine and chondroitin sulfate in combination with undenatured (native) type II collagen, gingerol from ginger extract, a complex of B vitamins and ascorbic acid.

Keywords: *osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, pharmaconutraceutical, native (undenatured) type II collagen, oral tolerance.*

Достижения современной медицины, ее интеграция с другими науками, доступность высокотехнологичных методов терапии — привели к увеличению продолжительности жизни населения во многих странах мира. Данные демографические трансформации внесли изменения в эпидемиологию заболеваемости и распространенности возраст-ассоциированных заболеваний. В частности, согласно данным глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Diseases, GBD), проводившегося Всемирной Организацией Здравоохранения, с 1990 по 2019 г. распространенность остеоартрита (ОА) в мире увеличилась на 113,25 % [1]. Показан рост распространенности не только ОА коленных суставов (КС), но и ОА других локализаций. Так, предполагаемые годовые изменения (Estimated annual percentage changes, EAPCs) для ОА КС составили 0,32 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,34), ОА тазобедренных суставов (ТБС) — 0,28 % (95 % ДИ 0,26–0,31), ОА других локализаций — 0,18 % (95 % ДИ 0,18–0,19). По данным другого исследования, выполненного под эгидой GBD, заболеваемость ОА суставов кистей с 1990 по 2019 г. увеличилась на 82 % — с 371 млн до 676 млн человек [2]. Таким образом, истинное число больных с клинически выраженным и рентгенологически позитивным ОА может достигать 1 млрд человек. Согласно прогнозу, в ближайшее время количество лиц с ОА будет увеличиваться в геометрической прогрессии за счет старения населения и эпидемии ожирения [3]. В частности, в докладе ООН было озвучено, что к 2050 г. численность населения в возрасте 60 лет и старше увеличится примерно в 2 раза [4]. Таким образом, ОА становится все более серьезной проблемой общественного здоровья, определяющей серьезные страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли [5, 6]. Поэтому разработка новых и усовершенствование уже существующих методов терапии при ОА относятся к числу основных задач, стоящих перед медицинской наукой.

Современное лечение ОА подразумевает необходимость мультимодального мультидисциплинарного подхода с участием ревматологов, травматологов-ортопедов, терапевтов, неврологов, врачей общей практики, реабилитологов и других специалистов для оптимизации диагностики и комплексной терапии, которая направлена не только на ку-

пирование / уменьшение боли, но и на замедление прогрессирования структурных повреждений, улучшение психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов с этим диагнозом. В 2022 г. был опубликован междисциплинарный консенсус ведущих специалистов, занимающихся проблемой ОА, где сказано о том, что такая модель терапии, в первую очередь, должна оправдывать ожидания пациентов, что еще раз подчеркивает важность развития пациент-ориентированного и партисипативного подходов к улучшению взаимодействий между медицинскими специалистами и больными [7].

В настоящее время практикующие врачи все чаще обращаются при ведении пациентов с ОА к интегративной медицине, сочетающей в себе традиционные методы лечения с комплементарными. Традиционная терапия ОА предполагает использование комбинации немедикаментозных методов, которые должны применяться на протяжении всей жизни (образовательные программы, коррекция биомеханических нарушений, снижение массы тела, физические упражнения, при необходимости — физиотерапевтические процедуры), лекарственной терапии (симптоматические препараты замедленного действия — Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA; нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая локальные формы; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты; опиоидные анальгетики; антидепрессанты и антиконвульсанты, которые можно применять при наличии нейропатической боли, центральной сенситизации или психоэмоциональных нарушений), и при необходимости, хирургической коррекции структурных нарушений [8].

SYSADOA относятся к базисной терапии ОА и должны назначаться сразу после установления диагноза, поскольку они обладают симптоматическим и противовоспалительным действиями, способны улучшать функциональное состояние суставов, а также замедлять прогрессирование заболевания при длительном их использовании. Среди всех SYSADOA наибольшая доказательная база эффективности и безопасности имеется у хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). Многие эксперты относят данные препараты к болезням-модифицирующей терапии при ОА (DMOADs — disease modifying osteoarthritis drugs), так как имеются неопровержи-

мые подтверждения, основанные на серии метаанализов и систематических обзоров, доказывающих, что на фоне их применения замедляется рентгенологическое прогрессирование и отмечается симптоматическое улучшение. Считается, что одновременное использование ХС и ГА оказывает синергетическое действие и позволяет добиться большего эффекта, чем применение отдельных препаратов в качестве монотерапии.

Кокрановский обзор 2015 г. [9] подтвердил преимущества ХС и/или комбинации ХС + ГА перед плацебо по анальгетическому действию: боль по ВАШ (стандартизированная разница средних (Standardised Mean Difference, SMD) = -0,65; 95 % ДИ от -0,96 до -0,34; $p < 0,001$); комбинации ХС + ГА в сочетании с НПВП перед активным контролем (только НПВП) по обезболивающему эффекту: боль по ВАШ (SMD = 1,41; 95 % ДИ от -2,18 до -0,63; $p = 0,0004$); по улучшению общего состояния здоровья по ВАШ (SMD = 1,43; 95 % ДИ 1,29–1,58; $p < 0,00001$) и уменьшению скованности по индексу WOMAC [Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index] (SMD = -7,72; 95 % ДИ от -15,36 до -0,08; $p = 0,05$). В этой работе еще раз установлена высокая безопасность комбинации ХС + ГА, сопоставимая с плацебо.

В масштабном (61 РКИ) сетевом метаанализе X. Zhu и соавт. [10] оценивались эффективность и безопасность ХС и ГА в качестве монотерапии или в комбинации, по сравнению с целекоксибом, парацетамолом и плацебо. По степени снижения боли по WOMAC первое место занимал целекоксиб, второе — комбинация ХС + ГА, третье — монотерапия ХС, далее следовали ацетаминофен и ГА. При оценке функциональной способности все терапевтические интервенции имели преимущество перед плацебо, однако наилучшие результаты отмечались при использовании целекоксиба (SMD = -0,65; 95 % ДИ от -0,8 до -0,53) и комбинации ХС + ГА (SMD = -0,48; 95 % ДИ от -0,8 до -0,17). Авторы также отметили высокий профиль безопасности у комбинированного препарата, который был идентичен плацебо (OR = 0,62; 95 % ДИ 0,35–1,09), и рекомендовали популяризировать его применение.

Серьезным обоснованием структурно-модифицирующего эффекта ГА и ХС является недавно опубликованная работа W. Yang и соавт. [11], представляющая большой систематический обзор и метаанализ 28 РКИ ($n = 11890$). Было показано, что ГА и ХС оказывают структурно-модифицирующее действие, а также улучшают функциональную способность суставов: SMD для ГА равнялась 0,16 (95 % ДИ 0,04–0,28) и -0,17 (95 % ДИ от -0,28 до -0,07) соответственно, для ХС — 0,21 (95 % ДИ 0,1–0,32) и -0,15 (95 % ДИ от -0,26 до -0,03).

Большой интерес представляют результаты систематического обзора и метаанализа Z. Meng и соавт. [12], включавшего 8 РКИ (3793 пациентов с ОА, 1067 из которых получали комбинацию ХС и ГА, а 2726 — другие виды лечения, в том числе монотерапию ХС или ГА), где было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии ХС и ГА над другими медикаментозными интервенциями. На фоне данного лечения наблюдалось значимое снижение суммарного индекса WOMAC (средняя разница, Mean Difference, MD = -12,04; 95 % ДИ от -22,33 до -1,75, $p = 0,02$), скованности по WOMAC (MD = -4,70; 95 % ДИ от -8,57 до -0,83; $p = 0,02$), а также замедление рентгенологического прогрессирования (MD = -0,09; 95 % ДИ от -0,18 до -0,00; $p = 0,04$).

К лекарственным средствам, содержащим комбинацию ХС и ГА, относится препарат Терафлекс®, который давно успешно используется в нашей стране. На сегодняшний день имеется внушительная доказательная база его эффективности и безопасности. Недавно опубликованы результаты работы [13], в котором оценивалась эффективность комбинации ГА гидрохлорида 500 мг и ХС 400 мг (по 3 капсулы в день первые 3 недели, затем по 2 капсулы в день) у 1102 пациентов с ОА КС и/или ТБС в условиях реальной клинической практики. При обеих локализациях ОА в течение длительного периода наблюдения (56–64 недель) отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение индексов Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) и Hip Injury and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) — как суммарных показателей, так и их составляющих (боль, симптомы, скованность, физическая активность и качество жизни). Улучшение самочувствия больных привело к существенному снижению потребности в НПВП: с 43,1 % в начале, до 13,5 % в конце периода наблюдения ($p < 0,001$). В этом исследовании еще раз подтвержден благоприятный профиль безопасности у препарата, применение которого позволяет достигать выраженного терапевтического эффекта у пациентов с ОА различных локализаций. Кроме того, современная научная литература описывает широкий спектр других патологических состояний, при которых ХС и ГА оказывают благоприятное влияние. В частности, увеличивается доказательная база в пользу снижения риска развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, а также летальности. Эти положительные эффекты комбинации ГА и ХС позволяют эффективно использовать её у пациентов с ОА, в том числе с серьезной сопутствующей патологией [6].

Однако, современная практика лечения ОА и разочарованность некоторых пациентов с ОА в связи с отсутствием заметного улучшения состояния

их здоровья при использовании только традиционных методов терапии [14], диктуют необходимость расширения методов лечения, в том числе за счет использования фармаконутрицевтиков, которые можно считать новым классом биологически активных добавок, сочетающих в себе фармакологически активные вещества с функциональными нутриентами [15]. Фармакологически активные вещества («фармацевтики») — вещества, оказывающие лечебное и/или профилактическое воздействие на организм и имеющие фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Под «функциональными ингредиентами» понимаются компоненты пищи, которые оказывают дополнительное позитивное влияние на организм человека и/или снижают риск развития хронических заболеваний. Наиболее ценными, очевидно, являются такие фармаконутрицевтики, эффективность и безопасность компонентов которых имеет надежную доказательную базу. Так, в крупном систематическом обзоре с сетевым метаанализом Кокрейновских обзоров была подтверждена эффективность ряда нутрицевтических компонентов, таких как неденатурированный коллаген II типа, экстракт имбиря, витамин D и некоторых других [16–18].

Интересной перспективой для включения в комплексную терапию ОА является неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II). За последнее десятилетие появились неопровержимые доказательства его эффективности и безопасности при лечении этого заболевания, причем научная база по НК-II регулярно пополняется новыми публикациями. В одном из первых метаанализов (2018 г.) [19], посвященном пищевым добавкам, на основании единственного рандомизированного клинического исследования сообщалось о значительном позитивном влиянии НК-II на боль и функцию суставов в краткосрочном и среднесрочном периодах наблюдения при ОА КС (соответственно, боль: SMD = -0,67, 95 % ДИ от -1,01 до -0,33 и -0,77 и 95 % ДИ от -1,16 до -0,38; функция: SMD = -0,55, 95 % ДИ от -0,94 до -0,17 и SMD = -0,59, 95 % ДИ от -0,98 до -0,2). Результаты этой работы позволили рабочей группе EULAR включить НК-II с низким качеством доказательств, но умеренным клиническим эффектом, в рекомендации по изменению образа жизни пациентов с ОА [20].

J. García-Coronado и соавт. [21] в 2019 г. представили метаанализ 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (продолжительность 10–48 недель, n = 519), подтвердивший эффективность приема различных видов коллагена (пептиды коллагена, гидролизированный коллаген или НК-II) при ОА: отмечено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC (взвешенная разность



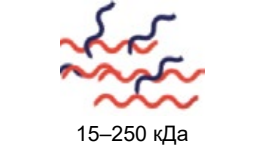
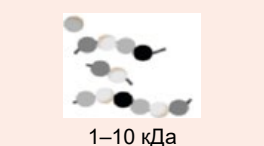

средних — weighted mean difference, WMD = -8,0; 95 % ДИ от -13,04 до -2,95; p = 0,002), скованности по WOMAC (WMD = -0,41; 95 % ДИ от -0,74 до -0,08; p = 0,01) и боли ВАШ (WMD = -16,57; 95 % ДИ от -26,24 до -6,89; p < 0,001).

В недавно опубликованном систематическом обзоре P. Kumar и соавт. [22], включавшем 8 РКИ (длительность работ от 3 до 6 месяцев, n = 243), сравнивалась эффективность НК-II с плацебо, ХС, ГА, ацетаминофеном. Согласно полученным результатам, нативный коллаген значимо способствовал снижению боли по ВАШ по сравнению с плацебо (MD = -1,65, 95 % ДИ от -2,77 до -0,54, p = 0,004) и индекса WOMAC по отношению к различным препаратам контроля (MD = -8,91, 95 % ДИ от -13,74 до -4,08, p = 0,0003). Во многих работах авторы отметили быстрое развитие анальгетического действия у НК-II, уже через 1 месяц регистрировалось статистически значимое снижение боли, причем дальнейшее улучшение выявлялось на протяжении всего периода наблюдения [23, 24].

Действительно, терапевтический потенциал НК-II подтвержден в большой серии хорошо организованных клинических исследований. Так, недавно была опубликована статья D. Martínez-Puig и соавт. [25], где в 9 из 10 работ продемонстрирован значимый симптоматический эффект нативного коллагена. Причем авторы отмечают, что в работах, изучавших гидролизированные формы коллагена при ОА, можно обнаружить огромную вариабельность, так как используются разные дизайны, препараты для сравнения, дозировки, схемы введения (по отдельности или в комбинации), источники происхождения и продолжительность наблюдений, что затрудняет получение общих выводов.

Доступные исследования предполагают четкую связь между физико-химической структурой коллагена (табл. 1) и механизмом его действия. Только нативные коллагены сохраняют пространственную структуру тройной спирали, в том числе активные эпитопы, благодаря которым и опосредуется специфический иммуноопосредованный механизм действия. Первоначально предполагалось, что все виды пищевых коллагенов могут абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте и способствовать увеличению синтеза макромолекул внеклеточного матрикса хондроцитами [25]. Именно коллаген II типа является основным структурным белком хряща, обеспечивающим форму, стабильность, трехмерный каркас и механическую прочность ткани, а также упорядоченность межклеточных взаимодействий, их миграцию и фиксацию. В дальнейшем было продемонстрировано, что этот механизм действия характерен для коллагеновых пептидов и гидролизо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных продуктов коллагена (адаптировано [25]).

Коллагеновый продукт	Молекулярный вес	Перекрестные связи	Пространственная структура	Активные эпитопы
Неденатурированный (нерастворимый нативный) коллаген II типа		Есть	Сохранена	Есть
Растворимый нативный коллаген II типа		Растворимые нативные коллагены характеризуются меньшим количеством поперечных связей по сравнению с НК-II	Сохранена	Есть
Желатин (денатурированный коллаген)		Нет	Не сохранена	Нет
Гидролизированный коллаген		Нет	Не сохранена	Нет
Биоактивные коллагеновые пептиды		Нет	Не сохранена	Нет

ванных форм коллагена, которые лишены активных эпитопов и пространственной конфигурации. Совершенно другое действие свойственно для нативных коллагенов II типа, которые вызывают иммуноопосредованный ответ, называемый оральной толерантностью. Согласно этому механизму действия, НК-II снижает аутоиммунные реакции против фрагментов эндогенного коллагена II типа.

При ОА происходит деструкция собственного коллагена, поврежденный коллаген рассматривается иммунной системой как чужеродная субстанция, приводя к активации клеток иммунной системы, способствуя усилению воспалительных реакций, вызывая дозозависимую индукцию матричной металлопротеиназы (ММП) — 1, ММП-3, ММП-13, ММП-14, цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) — 1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, белков внутриклеточной передачи сигналов (МАРК-p38, NF- κ B) и др., что в конечном итоге приводит к деградаци хрящевой ткани.

Пероральный НК-II становится объектом «тренировки» иммунной системы. НК-II проникает через просвет кишечника с помощью различных механизмов (путем трансцитоза через микроскладчатые клетки, захвата дендритными клетками и пр.); далее контактирует за счет активных эпитопов с антиген-презентирующими клетками, расположенными в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALTs). Последние представляют информацию об антигене Т-клеткам, индуцируя их дифференци-

ровку в регуляторные Т-клетки (Tregs). Tregs, попадая в большой круг кровообращения, достигают хрящевой ткани суставов. В хряще Tregs ингибируют воспалительный каскад, выделяя ряд противовоспалительных субстанций, таких как ИЛ-10, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и тканевой фактор роста — β (TGF- β), одновременно снижая количество провоспалительных цитокинов. Таким образом, фрагменты коллагена, образующиеся при повреждении хрящевой ткани, перестают быть «мишенью» для клеток иммунной системы, тем самым, снижая воспалительные реакции в тканях сустава [26].

Несмотря на существенный объем публикаций, посвященных коллагенам II типа, ключевые звенья механизма их фармакологического действия требуют последующего уточнения. Дальнейшее изучение механизмов действия препарата представляется крайне перспективным в отношении разработки новых подходов к терапии не только ОА, но и других заболеваний [27].

В настоящее время на нашем рынке появился новый фармаконутрицевтик — Терафлекс® Ультра, содержащий НК-II (40 мг), ГА гидрохлорид (1500 мг), ХС (1000 мг), комплекс витаминов группы В, витамин С и экстракт корня имбиря (300 мг). Представляется, что эта биологически активная добавка за счет сочетанного действия его активных, хорошо изученных компонентов и нового компонента — НК-II станет эффективным средством в комплексном ведении

пациентов с ОА различных локализаций, в том числе при ОА суставов позвоночника. В ближайшем будущем планируется проведение РКИ в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, где будет изучаться ее эффективность и безопасность при различных фенотипах ОА.



Литература

- Long H., Liu Q., Yin H., et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Jul;74(7):1172-1183. doi: 10.1002/art.42089.
- Wan J., Qian X., He Z., et al. Epidemiological trends of hand osteoarthritis from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 12;9:922321. doi: 10.3389/fmed.2022.922321. eCollection 2022
- Turkiewicz A., Petersson I.F., Björk J., et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a populationbased study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
- Source: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects: The 2017 Revision.*
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия.* 2022;(5):119-128. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya.* 2022;(5):119-128. (In Russ.)].
- Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология.* 2022;16(2):99-106. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-99-106> Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(2):99-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-99-106>.
- Veronese N., Cooper C., Bruyère O., et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. *Современная ревматология.* 2021;15(5):68-75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(5):68-75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75
- Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
- Zhu X., Sang L., Wu D., et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5
- Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The Efficacy and Safety of Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs for Knee and Hip Osteoarthritis – a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2021 Jul;36(7):2085-2093. doi: 10.1007/s11606-021-06755-z. Epub 2021 Apr 12
- Meng Z., Liu J., Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9.
- Lila A.M., Alekseeva L.I., Baranov A.A., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Lapkina N.A., Trofimov E.A. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop.* 2023 Jun 18;14(6):443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443. PMID: 37377986; PMCID: PMC10292059.
- Khan M.U., Jamshed S.Q., Ahmad A., Bidin M.A., Siddiqui M.J., Al-Shami A.K. Use of complementary and alternative medicine among osteoarthritic patients: a review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10:Je01-6
- Полужатова Е.А., Бениашвили А.Г., Масленников Р.В. Нутрицевтики и «фармацевтики». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):68-75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-68-75>
- Smedslund G., Kjekken I., Musial F., Sexton J., Østerås N. Interventions for osteoarthritis pain: A systematic review with network meta-analysis of existing Cochrane reviews. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2022 Feb 15;4(2):100242. doi: 10.1016/j.ocarto.2022.100242. eCollection 2022 Jun.
- Ulrichsen M., Kristoffersen A.E., Kjekken I., Haugen I.K. Characteristics of persons with hand osteoarthritis visiting complementary and alternative medicine providers. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2021 Dec; 3(4): 100220. doi: 10.1016/j.ocarto.2021.100220
- Fuggle N.R., Cooper C., Oreffo R.O.C., et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Apr;32(4):547-560. doi: 10.1007/s40520-020-01515-1. Epub 2020 Mar 13.
- Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:167-75.
- Gwinnett M.J., Wiecek M., Rodríguez-Carrio J., et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022 Jun;8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167.
- García-Coronado J.M., Martínez-Olivera L., Elizondo-Oman R.E., et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop.* 2019;43:531-8. DOI: 10.1007/s00264-018-4211-5.
- Kumar P., Bansal P., Rajnish R.K., et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023 Sep 15;15(9):5545-5555.
- Costa A.P., Teixeira V.C., Pereira M., et al. Associated strengthening exercises to undenatured oral type II collagen (UC-II). A randomized study in patients affected by knee osteoarthritis. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal* 2020; 10: 481-92. doi: 10.32098/mltj.03.2020.18
- Sadigursky D., Magnavita V.F.S., Sá C.K.C., et al. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras.* 2022 Apr 15;30(2):e240572. doi: 10.1590/1413-785220223002240572. eCollection 2022.
- Martínez-Puig D., Costa-Larrión E., Rubio-Rodríguez N., Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients.* 2023 Mar 8;15(6):1332. doi: 10.3390/nu15061332. PMID: 36986062; PMCID: PMC10058045.
- Asnagli H., Martire D., Belmonte N., et al. Type 1 Regulatory T Cells Specific for Collagen Type II as an Efficient Cell-Based Therapy in Arthritis. *Arthritis Res.* 2014, 16, R115.
- Campos L.D., Santos Junior V.A., Pimentel J.D., et al. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature *Heliyon.* 2023 Mar 28;9(4):e14961. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14961.

Статья публикуется при поддержке АО «Байер». CH-20240206-87.