

# Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата

Шавловская О.А.<sup>1</sup>, Золотовская И.А.<sup>2</sup>, Прокофьева Ю.С.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; <sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34; <sup>2</sup>Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

<sup>3</sup>Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; <sup>4</sup>Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

Биологическое старение — процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции. Изучение индивидуальных биомаркеров протекания старения рассматривается как наиболее состоятельная на сегодняшний день теория возрастных воспалительных процессов («инфламэйджинг»). Согласно этой теории, во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов и заболеваний. Ключевая роль в осуществлении различных клеточных взаимодействий и регулировании типа воспалительной реакции отводится цитокиновому статусу [ядерный фактор каппа-В (NF-κB), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6] пожилого пациента с формированием на измененном фоне возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА) и сахарный диабет (СД). Лекарственным препаратам, обладающим противовоспалительной активностью, относится хондроитина сульфат (ХС), который, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома при ОА, оказывает еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. Фармацевтический ХС играет важную роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), ИЛ1 и ИЛ6, экспрессии цитокинов и NF-κB. ХС относят к антивозрастным препаратам.

**Ключевые слова:** инфламэйджинг; антиинфламэйджинг; возраст-ассоциированные заболевания; хондроитина сульфат; антивозрастные препараты.

**Контакты:** Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@msmu.ru

**Для ссылки:** Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116

## Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate

Shavlovskaya O.A.<sup>1</sup>, Zolotovskaya I.A.<sup>2</sup>, Prokofyeva Yu.S.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Center, Moscow; <sup>2</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara; <sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>4</sup>S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia; <sup>3</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; <sup>4</sup>21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

Biological ageing is a process that changes living systems over time, causing impairments in their structure and function. Studying the individual biomarkers of ageing is regarded as the most plausible current theory of age-related inflammatory processes (inflammageing). According to this theory, slightly pronounced chronic aseptic inflammation develops during ageing, which is the basis for the pathogenesis of age-related syndromes and diseases. A key role in implementing different cellular interactions and in regulating the type of an inflammatory response is assigned to the cytokine status (nuclear factor kappa-B (NF-κB), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1 (IL-1) and IL-6) in an elderly patient with age-related diseases, such as osteoarthritis (OA) and diabetes mellitus (DM), developed in the altered background. Anti-inflammatory drugs include chondroitin sulfate (CS) that, in addition to directly affecting the severity of pain syndrome in OA, also has a modulating effect on the level of systemic inflammation. Pharmaceutical CS plays an important role in tissue remodeling, cell proliferation, migration, and differentiation, apoptosis, activation and deactivation of chemokines and cytokines, by increasing the synthesis of hyaluronic acid and proteoglycans, by suppressing the synthesis of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), IL-1, and IL-6 and the expression of cytokines and NF-κB. CS belongs to anti-aging drugs.

**Keywords:** inflammageing; anti-inflammageing; age-related diseases; chondroitin sulfate; anti-aging drugs.

**Contact:** Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@msmu.ru

**For reference:** Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116

Биологическое старение — процесс изменения живых систем во времени, который вызывает нарушения в их структуре и функции, приводящие к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека, и сопровождается формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности [1]. Научно-исследовательскими группами всего мира проводится изучение и анализ индивидуальных биомаркеров протекания старения. Приверженцы «нейроэндокринной» теории старения рассматривают процесс возрастных изменений как следствие трансформации нервной и эндокринной функций на фоне изменений в гомеостазе. «Иммунная» теория предполагает, что старение косвенно контролируется сетью клеточных и молекулярных иммунных механизмов [2]. «Теломерная» теория гласит, что старение организма — результат укорочения теломер хромосом (концевых участков молекулы ДНК) [3], а уменьшение теломер в раннем возрасте рассматривается как маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у определенной группы лиц [4]. Еще одна гипотеза, которая активно обсуждается, базируется на представлении, что происхождение хронического воспаления связано с изменениями в микробиоте кишечника (несмотря на большую изменчивость микробиоты) и уменьшением численности полезных комменсальных микроорганизмов [5]. Формирующийся дисбиоз может приводить к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и попаданию в кровоток макромолекул, вызывающих и поддерживающих хроническое воспаление [6]. При наличии коморбидных заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, дисбиоз становится более выраженным [7].

### Теория «инфламэйджинга»

В настоящее время широко обсуждается теория возрастных воспалительных изменений — «инфламэйджинга» (inflammaging, от англ. inflammation — воспаление, aging — старение) [8]. Хроническое слабо выраженное системное воспаление [9], или «инфламэйджинг», характеризуется двукратным или четырехкратным повышением сыровоточного уровня воспалительных медиаторов и сопровождает процесс старения [10]. Согласно этой теории, во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов (синдром старческой астении [11], саркопении [12] и др.) и заболеваний (остеоартрита — ОА [13], падений, остеопороза [12], расстройств равновесия, артериальной гипертензии, нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [14], нарушений функции органов малого таза, сенсорных дефицитов и пр.) [15].

Процесс старения связан с незначительным локальным и системным воспалением, свидетельствующим о том, что в тканях увеличивается доля стареющих клеток. Процесс, при котором стареющие клетки секретируют воспалительные факторы и молекулы клеточного старения (сенесценция) [16], получил название «ассоциированный со старением секреторный фенотип» (senescence associated secretory phenotype, SASP) [17] или «старческий секреторный фенотип» [10]. У каждого человека процесс старения протекает индивидуально. Отличие патологического старения от «нормального» заключается в более высоком риске возраст-

ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые (ССЗ), нейродегенеративные, СД, неблагоприятно влияющих на качество и продолжительность жизни [3].

### Цитокиновый статус

Изменения, которые происходят в процессе старения, могут быть индуцированы различными стимулами и первоначально проявляться как локальные тканевые реакции, а затем — как системные цитокиновые реакции. Ключевая роль в осуществлении различных клеточных взаимодействий и регулировании типа воспалительной реакции отводится нескольким медиаторам, таким как ядерный фактор каппа-В (NF-κB), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин 1 (ИЛ1) и ИЛ6 [12]. Высокие концентрации ИЛ6, ИЛ1, ФНОα ассоциируются со снижением показателей данных кистевой динамометрии и замедлением обычной скорости ходьбы у пожилых людей [18]. Такая связь характеризует зависимость между иммунной системой и функциональным статусом в пожилом возрасте. ИЛ1, ИЛ6 и С-реактивный белок (СРБ) являются объективными предикторами смертности в процессе старения организма.

В одном из исследований [19] оценена роль хронического воспаления в формировании преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста, страдающих ССЗ (ишемическая болезнь сердца — ИБС, гипертоническая болезнь — ГБ). Обследован 71 пациент (средний возраст —  $43,8 \pm 7,1$  года) с ССЗ, у которых измеряли концентрацию ФНОα, ИЛ1, ИЛ6, ИЛ4, ИЛ10 и уровень СРБ. У мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ССЗ, обнаружено повышение титра СРБ, провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6), сопровождающееся снижением содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ4, ИЛ10). Сделан вывод [19], что у больных, страдающих ССЗ, наблюдался ускоренный темп старения с опережением календарного возраста биологическим в среднем на 11 лет.

### ОА и инфламэйджинг

Старение является одним из наиболее значимых факторов риска развития ОА [16]. Согласно теории «инфламэйджинга», одним из наиболее распространенных и актуальных возраст-ассоциированных заболеваний среди пожилых пациентов является ОА. В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава, что приводит к повреждению хряща и активирует сигнальные пути (Toll-like receptor, TLR; NOD-like receptor, NLR; receptor for advanced glycation, RAGE) [20, 21], запускающих «цитокиновый шторм» — увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18, ФНОα) [22], провоспалительных ферментов (циклооксигеназа 2 — ЦОГ-2) [12], хемокинов (CC-chemokine ligand 2, CCL2) [23], образование активных форм кислорода (Reactive Oxygen Species, ROS) [3, 24], повышение уровня маркеров системного воспаления (СРБ) [19, 25] и запуск перекисного окисления липидов [16].

### Антиинфламэйджинг-эффекты хондроитина сульфата

Состояние молекул хондроитина сульфата (ХС), экспрессируемых различными тканями (хрящ, сухожилие, мышцы и связки мышц), зависит от возраста, наличия ОА, СД и другой патологии. Соответственно, достаточное количество ХС в мышцах — важное условие для регенерации

мышц и предотвращения их дистрофии. Суставная боль является серьезным ограничением у пожилых людей, которые, и без того имея ограниченную способность реагировать на дополнительные стрессоры, ведет к опосредованному формированию саркопении и астении [26]. При саркопении, например, избыточная экспрессия ФНО $\alpha$ , ИЛ6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградациии скелетных мышц. Действие провоспалительных цитокинов проявляется, прежде всего, в увеличении экспрессии каскада NF- $\kappa$ B [12], тогда как активизация рецептора CD44 молекулами ХС нивелирует эффекты провоспалительного сигнального белка NF- $\kappa$ B. Ингибирование сигнального пути ФНО $\alpha$ /NF- $\kappa$ B замедляет дистрофические изменения в мышцах.

Основные эффекты, которые ХС оказывает на сустав при ОА [27], следующие: 1) противовоспалительный, подавление апоптоза хондроцитов; 2) обезболивающий; 3) протективный, болезнь-модифицирующий. Точки приложения ХС при старческой астении, ассоциированной с ОА: 1) снижение интенсивности системного воспаления [28]; 2) улучшение дифференцировки миоцитов и опосредованное увеличение массы и силы мышц [12, 29]; 3) снижение уровня лептина в плазме и мышцах в комплексе с лечебной физкультурой [30]; 4) уменьшение площади общей резорбции в субхондральной области [31, 32]. Препараты ХС нормализуют активность ферментов О-глюкозаминацилирования, предотвращая их избыточную активность, способствуют нормализации О-глюкозаминацилирования мышечных белков, прежде всего миозина и актина [12].

#### Лекарственные препараты, влияющие на возрастные воспалительные процессы

Лекарственные препараты, влияющие на возрастные воспалительные процессы (обладающие антиинфламэйджинг-эффективностью), относятся к группе так называемых антивозрастных, или anti-age, препаратов (anti-age medicine), которые уменьшают выраженность возраст-ассоциированных заболеваний.

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) разработало алгоритм рекомендаций для лечения ОА [33], где применение SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – симптоматических препаратов замедленного действия в терапии остеоартрита) или хондропротекторов (ХП) составляет основу базового лечения (шаг 1). ХС, помимо прямого воздействия на выраженность болевого синдрома, оказывают еще и модулирующее влияние на уровень системного воспаления. ХП фармацевтического качества назначаются по зарегистрированным в инструкции показаниям. Однако в ряде исследований показано, что ХП применяются у больных с аутоиммунными заболеваниями и СД 2-го типа [34].

Согласно рекомендациям ESCEO [35] и рекомендациям Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) [36], только фармацевтическая (лекарственная) субстанция ХС, а не ХС-содержащие БАДы, может быть использована в терапевтических целях, при этом требуется длительное, а не курсовое лечение ОА ХП. К хорошо известным лекарственным препаратам, со-

державшим фармацевтическую субстанцию ХС, относится Хондрогард® [37]. Основные эффекты ХС играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простогландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) и ИЛ1, ИЛ6, экспрессии цитокинов и NF- $\kappa$ B, ЦОГ-2.

Биологическое действие ХС из различных препаратов зависит от молекулярной массы, источников сырья, плотности заряда и сульфатирования ХС. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несulfатированных дисахаридов ХС [38].

В ряде исследований [39, 40] доказаны следующие эффекты ХС:

- 1) воздействие ХС на подавление апоптоза хондроцитов осуществляется посредством ингибирования ядерной транслокации NF- $\kappa$ B в ИЛ1 $\beta$ -стимулированных хондроцитах; дифференциальный хемореактомный анализ молекулы показал, что он стимулирует ингибирование белков метаболизма простагландинов, лейкотриенов и матриксных металлопротеиназ, эффектов транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и ФНО $\alpha$ ;
- 2) противовоспалительный эффект обеспечивается ингибированием индуцированной ИЛ1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста;
- 3) ХС тормозит ангиогенез в хряще, усиливает синтез факторов антиангиогенеза и тем самым уменьшает воспаление;
- 4) может проявлять антидиабетические эффекты у больных СД 2-го типа (активация PPAR- $\gamma$ , ингибирование киназы mTOR);
- 5) болезнь-модифицирующий эффект при ОА выражается в сокращении площади субхондральной резорбции.

#### Возрастные противовоспалительные эффекты ХС в терапии других возраст-ассоциированных заболеваний

Профилактика тромбозов важна при всех заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением, которое неизбежно приводит к дисфункции эндотелия и повышению риска образования тромбов. В частности, хроническое системное воспаление характерно для ОА, в терапии которого используются препараты на основе стандартизированных субстанций ХС [41].

По мере старения организма ухудшаются антиоксидантные механизмы защиты и репарационная функция ДНК. Накопление повреждений в структуре ДНК рассматривается как процесс, развивающийся в ответ на старение организма, что повышает частоту цитогенетических изменений и приводит к развитию таких заболеваний, как инсулиннезависимый СД, рак, ССЗ, когнитивные нарушения [18]. Активация сигнального пути посредством TLR инициирует инсулинорезистентность адипоцитов, гепатоцитов и миоцитов, что может вести к гипергликемии и гиперлипидемии в крови; таким образом, инсулинорезистентность может приобрести патологический характер [19].



Широкая распространенность болезней костно-мышечной системы, увеличение числа больных пожилого возраста, для которых характерен большой спектр сопутствующих заболеваний [42], ограничивающих возможность назначения традиционных лекарственных препаратов в терапии боли, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), предполагает комплексный подход при выборе лечения. Вследствие локальных реакций воспаления хондроциты экспрессируют множество рецепторов, дополнительно вырабатывая воспалительные и каталитические медиаторы, что приводит к формированию боли [43]. В одном из пилотных исследований дана оценка антирезорбтивно-цитокиновой эффективности хондропротективной терапии ХС неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с ОА коленных суставов. В исследование были включены 116 больных, получавших инъекции ХС (Хондрогард®) в комбинации с НПВП, и 115 больных с терапией только НПВП, у которых в ходе исследования в сыворотке крови определяли содержание трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ), ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6. На фоне терапии ХС имелось статистически значимое снижение уровня цитокинов TGF $\beta 1$ , ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6 [43].

Другими важными и очень перспективными направлениями применения ХС являются долговременная профилактика и адъювантная терапия опухолевых заболеваний [44]: противоопухолевое действие ХС обусловлено, в частности, способностью снижать выраженность хронического воспаления, в том числе опосредованного ФНО $\alpha$ .

### Заключение

ХС не только является важным «строительным материалом» хряща, но и оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Применение лекарственных препаратов на основе фармацевтического ХС не только способствует облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща при боли в спине, суставах при ОА, но также оказывает влияние на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме, за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем и поэтому является одним из антивозрастных лекарственных препаратов на основе фармакологического ХС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Переверзев АП, Ткачева ОН, Ермакова ДВ и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190621 [Pereverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, et al. Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. doi: 10.26442/20751753.2019.12.190621 (In Russ.)].
2. Ткачева ОН, Фролова ЕВ, Яхно НН, редакторы. Гериатрия. Национальное руководство. Серия: Национальные руководства. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Tkacheva ON, Frolova EV, Yakhno NN. *Geriatrics. National guideline*. Series: National Guides. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ.)].
3. Грознова ОС, Миклашевич ИМ, Воинова ВЮ и др. Биомаркеры раннего сердечно-сосудистого старения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(4):11-8. doi: 10.21508/1027-40652019-64-4-11-18 [Groznova OS, Miklashevich IM, Voinova VYu, et al. Biomarkers of early cardiovascular aging. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019;64(4):11-8. doi: 10.21508/1027-40652019-64-4-11-18 (In Russ.)].
4. Skilton MR, Nakhla S, Ayer JG, et al. Telomere length in early childhood: Early life risk factors and association with carotid intima-media thickness in later childhood. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jul;23(10):1086-92. doi: 10.1177/2047487315607075. Epub 2015 Sep 24.
5. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Curr Biol*. 2016 Jun 6;26(11):1480-5. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.016. Epub 2016 May 12.
6. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Apr;63(4):776-81. doi: 10.1111/jgs.13310. Epub 2015 Apr 8.
7. O'Toole PW, Paoli M. The contribution of microbial biotechnology to sustainable development goals: microbiome therapies. *Microb Biotechnol*. 2017 Sep;10(5):1066-9. doi: 10.1111/1751-7915.12752. Epub 2017 Jul 11.
8. Kirkwood KL. Inflammaging. *Immunol Invest*. 2018 Nov;47(8):770-3. doi: 10.1080/08820139.2018.155239
9. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018 Dec;40:17-35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003. Epub 2018 Oct 2.
10. Бродовская ТО, Гришина ИФ. Инфламейджинг: Монография. Екатеринбург: Изд-во УМЦ УПИ; 2020. 216 с. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42807607> (дата обращения 29.08.2020). [Brodovskaya TO, Grishina IF. *Inflameidzhing: Monografiya* [Inflammaging: Monography]. Yekaterinburg: Publisher UMTs UPI; 2020. 216 p. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42807607> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
11. Наумов АВ, Ховасова НО, Мороз ВИ и др. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у больных старческой астенией. *Терапевтический архив*. 2019;91(12):135-41. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000487 [Naumov AV, Khovasova NO, Moroz VI, et al. The clinical status and treatment options for osteoarthritis in patients with frailty. *Therapeutic archive*. 2019;91(12):135-41. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000487 (In Russ.)].
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (In Russ.)].
13. Мендель ОИ, Лучихина ЛВ, Мендель В. Старение и остеоартроз. Хроническое неспецифическое воспаление как связующее звено между старением и остеоартрозом (обзор). *Успехи геронтологии*. 2015;28(2):274-83. Доступно по ссылке: <http://www.gersociety.ru/information/uspexi/> (дата обращения 29.08.2020). [Mendel OI, Luchihina LV, Mendel W. Aging and osteoarthritis. Chronic nonspecific inflammation as a link between aging and osteoarthritis (review). *Uspekhi gerontologii = Advantage gerontology*. 2015;28(2):274-83. Available from: <http://www.gersociety.ru/information/uspexi/> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].

14. Белова ОВ, Арефьева ТИ, Москвина СН. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 [Belova OV, Arefieva TI, Moskvina SN. Immunological aspects of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 (In Russ.)].
15. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):576-90. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4
16. Зоткин ЕГ, Дыдыкина ИС, Лиля АМ. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. РМЖ. 2020;(7):33-8. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya\\_teoriya\\_stareniya\\_vozrast-associirovannye\\_zabolevaniya\\_i\\_osteoartrit/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya_teoriya_stareniya_vozrast-associirovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit/) (дата обращения 29.08.2020). [Zotkin EG, Dydykina IS, Lila AM. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMJ*. 2020;(7):33-8. Available from: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya\\_teoriya\\_stareniya\\_vozrast-associirovannye\\_zabolevaniya\\_i\\_osteoartrit/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya_teoriya_stareniya_vozrast-associirovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit/) (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
17. Бородкина АВ, Дерябин ПИ, Грюкова АА и др. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? *Acta Naturae*. 2018;10(1):4-14. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-4-14 [Borodkina AV, Deryabin PI, Griukova AA, et al. «Social Life» of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? *Acta Naturae*. 2018;10(1):4-14. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-4-14 (In Russ.)].
18. Хаммад ЕВ, Медзиновский ЮФ, Плотникова АА. Современный взгляд на молекулярные биомаркеры старения, определяемые в крови. Современные проблемы науки и образования. 2017;(5):97-104. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457900> (дата обращения 29.08.2020). [Khammad EV, Medzinovskiy YuF, Plotnikova AA. Modern view on molecular biomarkers of aging identified in the blood. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5):97-104. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457900> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
19. Парцерняк АС, Халимов ЮШ. Хроническое воспаление и преждевременное старение — два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019;3(67):78-82. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39558790> (дата обращения 29.08.2020).
- [Parcernyak AS, Khalimov YuSh. Chronic inflammation and premature aging — two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* = *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;3(67):78-82. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39558790> (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
20. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057
21. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and «Garb-aging». *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Mar;28(3):199-212. doi: 10.1016/j.tem.2016.09.005. Epub 2016 Oct 24.
22. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016 Apr;64(2):111-26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3. Epub 2015 Dec 12.
23. Kiguchi N, Saika F, Kobayashi Y, et al. Epigenetic regulation of CC-chemokine ligand 2 in nonresolving inflammation. *BioMed Concepts*. 2014 Aug;5(4):265-73. doi: 10.1515/bmc-2014-002
24. Valero T, Moschopoulou G, Mayor-Lopez L, et al. Moderate superoxide production is an early promoter of mitochondrial biogenesis in differentiating N2a neuroblastoma cells. *Neurochem Int*. 2012 Dec;61(8):1333-43. doi: 10.1016/j.neuint.2012.09.010. Epub 2012 Sep 25.
25. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015 Mar;45(3):790-806. doi: 10.1183/09031936.00229714. Epub 2015 Jan 22.
26. Almeida RS, Pinto MJ, Costa JM. Frailty and pain in an internal medicine ward. *Dement Neuropsychol*. Jan-Mar 2019;13(1):130-1. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-010016
27. Шавловская ОА, Романов ИД, Артеменко АР. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(1):6-12. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie\\_nespecificheskoy\\_boli\\_v\\_spine\\_i\\_osteoartrita\\_kombinaciey\\_inyeksionnyh\\_form\\_hondroprotektorov/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciey_inyeksionnyh_form_hondroprotektorov/) (дата обращения 29.08.2020). [Shavlovskaya OA, Romanov ID, Artemenko AR. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* = *RMJ. Medical Review*. 2019;11(1):6-12. Available from: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie\\_nespecificheskoy\\_boli\\_v\\_spine\\_i\\_osteoartrita\\_kombinaciey\\_inyeksionnyh\\_form\\_hondroprotektorov/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciey_inyeksionnyh_form_hondroprotektorov/) (accessed 29.08.2020) (In Russ.)].
28. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129-36. doi: 10/14412/1996-7012-2018-4-129-136 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. doi: 10/14412/1996-7012-2018-4-129-136 (In Russ.)].
29. Takeuchi S, Nakano S-I, Nakamura K, et al. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Exper Cell Res*. 2016 Oct 1;347(2):367-77. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.023. Epub 2016 Aug 28.
30. Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, et al. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. *Rheumatol Int*. 2013;33(3):593-9. doi: 10.1007/s00296-012-2401-9
31. Elgawish MH, Zakaria MA, Fahmy HS, et al. Effect of chondroitin sulfate on cartilage volume loss and subchondral bone marrow lesions in osteoarthritis knee. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2015;13(3):153-8. doi: 10.4103/1110-161x.163948
32. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R117. doi: 10.1186/ar2325
33. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6;20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules20034277
34. Шавловская ОА, Наумов АВ, Романов ИД. Терапия хронического болевого синдрома в условиях изоляции. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2020;19(4):11-7. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17 [Shavlovskaya OA, Naumov AV, Romanov ID. Treating chronic pain during isolation. *Doctor.Ru. Neurology Psychiatry*. 2020;19(4):11-7. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-11-17 (In Russ.)].
35. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

36. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131
37. Шавловская ОА, Наумов АВ. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. *Ремедиум*. 2020;4-5-6:28-37. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52 [Shavlovskaya OA, Naumov AV. Updated recommendations of the American College of rheumatology for the management of patients with osteoarthritis. *Remedium*. 2020;4-5-6:42-52. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52 (In Russ.)].
38. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
39. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (In Russ.)].
40. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473
41. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2020;(7):44-8. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Antikoagulyantnye\\_i\\_antiagregantnye\\_effekty\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Antikoagulyantnye_i_antiagregantnye_effekty_hondroitina_sulyfata/) (дата обращения 29.08.2020). [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2020;(7):44-8. Available from: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Antikoagulyantnye\\_i\\_antiagregantnye\\_effekty\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Antikoagulyantnye_i_antiagregantnye_effekty_hondroitina_sulyfata/) (accessed 29.08.2020 (In Russ.)].
42. Дыдыкина ИС, Нурбаева КС, Коваленко ПС и др. От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. *РМЖ*. 2020;(7):14-8. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot\\_znaniya\\_mehanizma\\_deystviya\\_k\\_prinyatiyu\\_resheniya\\_o\\_vybore\\_podhoda\\_k\\_profilaktike\\_i\\_lecheniyu\\_osteoartrita/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniya_mehanizma_deystviya_k_prinyatiyu_resheniya_o_vybore_podhoda_k_profilaktike_i_lecheniyu_osteoartrita/) (дата обращения 29.08.2020). [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. *RMJ*. 2020;(7):14-8. Available from: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot\\_znaniya\\_mehanizma\\_deystviya\\_k\\_prinyatiyu\\_resheniya\\_o\\_vybore\\_podhoda\\_k\\_profilaktike\\_i\\_lecheniyu\\_osteoartrita/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Ot_znaniya_mehanizma_deystviya_k_prinyatiyu_resheniya_o_vybore_podhoda_k_profilaktike_i_lecheniyu_osteoartrita/) (accessed 29.08.2020 (In Russ.)].
43. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].
44. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;4(1):4-10. Доступно по ссылке: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistemicheskiy\\_analiz\\_issledovaniy\\_protivopuholievyykh\\_effektov\\_hondroprotektorov\\_glyukozaмина\\_sulyfata\\_i\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistemicheskiy_analiz_issledovaniy_protivopuholievyykh_effektov_hondroprotektorov_glyukozaмина_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/) (дата обращения 29.08.2020). [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Systematic study review on antitumor effects of glucosamine and chondroitin sulfate cartilage protectors. *RMJ. Medical Review*. 2019;4(1):4-10. Available from: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistemicheskiy\\_analiz\\_issledovaniy\\_protivopuholievyykh\\_effektov\\_hondroprotektorov\\_glyukozaмина\\_sulyfata\\_i\\_hondroitina\\_sulyfata/](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sistemicheskiy_analiz_issledovaniy_protivopuholievyykh_effektov_hondroprotektorov_glyukozaмина_sulyfata_i_hondroitina_sulyfata/) (accessed 29.08.2020 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.08.2020/23.09.2020/29.09.2020

#### Заявление о конфликте интересов

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

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Золотовская И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>

#### Conflict of Interest Statement

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