

Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита

Дыдыкина И.С.¹, Арутюнова Е.В.², Коваленко П.С.¹, Зоткин Е.Г.¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

В статье представлены современная дефиниция остеоартрита (ОА), отражающая его патогенетические и клинические характеристики, и основные принципы выбора лечения при ОА. Описано воздействие глюкозамина и хондроитина на ведущие патогенетические механизмы ОА. Отмечено, что одним из перспективных направлений терапии ОА является внутрисуставное введение гидрогелевых форм биополимерных материалов, обеспечивающих не только противовоспалительный, но и регенеративный эффект, экспериментально подтвержденный при их введении в сухожильные влагалища.

Приведены данные об эффективности и безопасности отечественного препарата Сферо®ГЕЛЬ – биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля, который относится к классу многокомпонентных биополимерных миметиков внеклеточного матрикса. Он состоит из помещенных в гелевую основу микрочастиц «сшитого» коллагена, полученного из тканей сельскохозяйственных животных. Гель – не только структурная база для микрочастиц коллагена, он обладает также собственным терапевтическим потенциалом, поскольку по составу идентичен природному внеклеточному матриксу. Препарат содержит коллаген, биологически активные компоненты внеклеточного матрикса – протеогликаны, гликопротеины, уронические кислоты, факторы роста, моносахариды, хондроитина сульфат. В настоящее время симптоматические препараты замедленного действия, в число которых входит Сферо®ГЕЛЬ, рекомендуется назначать при лечении ОА. Применение Сферо®геля способствует увеличению подвижности суставов и уменьшению боли, что позволяет ограничить использование нестероидных противовоспалительных препаратов, вызывающих неблагоприятные реакции, особенно при наличии коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: болезни костно-мышечной системы; остеоартрит коленных суставов; инъекционные формы для терапии остеоартрита; биополимерные гетерогенные гидрогели для лечения остеоартрита; Сферо®ГЕЛЬ.

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Арутюнова ЕВ, Коваленко ПС, Зоткин ЕГ. Клиническое значение и перспективы применения инъекционных форм биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2020;16(4):132–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137

The clinical significance of and prospects for the use of biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis

Dydykina I.S.¹, Arutyunova E.V.², Kovalenko P.S.¹, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

The paper gives the current definition of osteoarthritis (OA), which reflects the pathogenetic and clinical characteristics of this disease, as well as general principles for choosing an OA treatment. It describes the effect of glucosamine and chondroitin on the key pathogenetic mechanisms of OA. It is noted that one of the promising areas of therapy for OA is the intra-articular administration of biopolymer-based hydrogels that provide not only an anti-inflammatory, but also regenerative effect that has been experimentally confirmed during their injection into the tendon sheaths.

There are data on the efficacy and safety of the Russian drug Sphero®gel, a biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing hydrogel that belongs to a class of multicomponent biopolymer-based extracellular matrix mimetics. It consists of the cross-linked farm animal tissue-derived collagen microparticles placed in the gel base. The gel is not only a structural base for collagen microparticles; it also has its own therapeutic potential, since it is structurally similar to the natural extracellular matrix. The drug contains collagen, biologically active components of the extracellular matrix, such as proteoglycans, glycoproteins, uronic acids, growth factors, monosaccharides, and chondroitin sulfate. Extended-release symptomatic agents, Sphero®gel among them, are currently recommended for the treatment of OA. Application of Sphero®gel contributes to increased joint mobility and reduced pain, which allows the limited use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs that cause adverse reactions, especially in the presence of comorbid diseases.

Keywords: *musculoskeletal system diseases; knee osteoarthritis; injectable formulations for osteoarthritis treatment; biopolymer-based heterogeneous hydrogels for osteoarthritis treatment; Sphero®gel.*

Contact: *Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru*

For reference: *Dydykina IS, Arutyunova EV, Kovalenko PS, Zotkin EG. The clinical significance of and prospects for the use of biopolymer-based microheterogeneous collagen-containing injectable hydrogel in the therapy of osteoarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;16(4):132–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-132-137*

Возникновение и прогрессирование ревматических заболеваний связано с патологией иммунной системы, воспалением, инфекцией. При этом основными клиническими симптомами являются боль, прогрессирующее нарушение функции суставов, мышц, костей и внутренних органов, которые приводят к инвалидности, ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни.

Остеоартрит (ОА) – самая частая форма поражения суставов. По данным эпидемиологических исследований, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [1]. В США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45–64 лет и у 63–85% старше 65 лет [2]. С 2000 по 2010 г. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось в 2,5 раза [3]. В 2016 г. общая заболеваемость ОА в России составляла 4 285 464, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [4]. Однако, по мнению большинства специалистов, эти показатели не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране.

Благодаря научным достижениям в области иммунологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии, а также практическому опыту были раскрыты и описаны основные патогенетические механизмы ОА, изучен вклад различных цитокинов в его развитие. В связи с этим несколько лет назад было предложено новое определение ОА, которое объясняет, почему в патологический процесс вовлекаются все структуры, образующие сустав (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы). Согласно этому определению, ОА – заболевание суставов, в основе которого лежат клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, инициирующие микро- и макроповреждения, активацию неадекватного восстановительного ответа, запускающие провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (характеризуется деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов, воспалением и ухудшением функции сустава) [5].

Воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и сопровождаться признаками периферической и центральной сенситизации [6]. Характерной жалобой пациентов с ОА является боль – острая или хроническая, преимущественно механическая, и в подавляющем большинстве случаев ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации. Прогнозируют увеличение числа больных ОА, а значит, и рост затрат на здравоохранение и социальные институты, поэтому поиск адекватных и эффективных средств лечения ОА является актуальной задачей.

Выбор лечения ОА предполагает анализ факторов риска, возраста пациента на момент возникновения болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать и др. Лечение должно быть направлено прежде всего на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента.

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) впервые предложило единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих странах мира, в том числе в России [7, 8]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств); определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания и эффективности терапии, наличия коморбидности. Эти рекомендации стали первым опытом создания подробного алгоритма, с помощью которого врачи разных специальностей могут ориентироваться в многочисленных методах фармакологического и нефармакологического лечения ОА и выбирать адекватную терапию на разных стадиях заболевания. В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением новых данных, в частности о том, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные, вероятно, клинически незначимые преимущества у пациентов с ОА тазобедренного или коленного суставов [9, 10].

В последние годы арсенал лекарственных средств для терапии ОА существенно пополнился. Широкое распространение получили симптоматические лекарственные средства замедленного действия (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA*), в первую очередь глюкозамин и хондроитин сульфат (ХС). Известно, что эти препараты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. Установлено, что ХС стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирует каталитическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, обеспечивающего плотность и упругость хрящевого матрикса. Появились убедительные доказательства того, что препараты ХС способны предотвращать (уменьшать) неоангиогенез в хрящевой и синовиальной ткани, а при длительном лечении уменьшать резорбцию субхондральной кости, предупреждать эрозивное повреждение поверхностей суставов кистей и замедлять сужение суставной щели коленных суставов у больных ОА [11–15].

Экзогенный глюкозамин при ОА оказывает непосредственное фармакологическое действие на хрящевую ткань

и хондроциты [16–18]: влияет на экспрессию генов хрящевой ткани; обладает антикатаболической активностью [19]; уменьшает продукцию простагландина E_2 (ПГЕ₂) и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора κB (NF- κB), таким образом ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено в опытах *in vitro* [18, 20–22]. Глюкозамин сдерживает реализацию провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина (ИЛ) 1 β , который продуцируется в больших количествах в суставах при ОА [18] и является не только мощным провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа 2 (ЦОГ2), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), ИЛ6 и фактор некроза опухолей α (ФНО α). Глюкозамин снижает экспрессию генов ЦОГ2, iNOS и микросомальной ПГЕ-синтазы 1, синтез ПГЕ₂ после стимуляции ИЛ1 β , способен контролировать каскад, запускаемый при воспалении [22]. Установлено, что длительное введение глюкозамина внутрь уменьшает разрушение хряща и снижает экспрессию мРНК матриксной металлопротеиназы (ММП) 3 в моделях *in vitro* [23]. Эти эффекты продемонстрированы *in vitro* для большинства солей глюкозамина и продуктов на их основе. Назначение глюкозамина сульфата и ХС играет центральную роль в алгоритме лечения ОА ESCEO. В клинических исследованиях убедительно доказано, что SYSADOA обладают симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим, болезнь-модифицирующим эффектами и высоким уровнем безопасности. Они включены в национальные, в том числе в российские, а также в международные клинические рекомендации по лечению ОА. Однако в опубликованных в феврале 2020 г. рекомендациях Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование глюкозамина не показано, а ХС условно рекомендован только при ОА суставов кистей [24].

Поиск новых средств и способов лечения ОА продолжается. Так, внедрены в практику препараты (биологические активные добавки) на основе неденатурированного коллагена II типа [25]. Все большее распространение получают лекарственные средства, прежде всего гиалуронаты, предназначенные для внутрисуставного (в/с) введения, что обеспечивает новые точки приложения их эффекта. В нашей стране широко используется препарат Алфлутоп, доказавший свою эффективность и разработанный в том числе для в/с введения. Получили распространение не только препараты гиалуроновой кислоты, являющиеся одновременно протезом синовиальной жидкости и противовоспалительным биологическим агентом. Большой интерес вызывает возможность применения мезенхимальных стволовых клеток, аутологичной кондиционированной сыворотки и плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP, platelet-rich plasma), рассматриваемых в качестве источников факторов роста и противовоспалительных цитокинов [26]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты исследований этих методик, их окончательная эффективность и безопасность нуждаются в дальнейшем подтверждении. Например, в руководствах ACR и Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) не рекомендуется ис-

пользовать для лечения ОА PRP и мезенхимальные стволовые клетки, поскольку они недостаточно изучены [24, 27].

Перспективным направлением является применение для терапии ОА биологических препаратов для в/с введения. К ним относится отечественный препарат *Сферо*[®]ГЕЛЬ¹ – биополимерный микрогетерогенный коллаген-содержащий гидрогель, который принадлежит к классу многокомпонентных биополимерных миметиков внеклеточного матрикса [28]. Он состоит из помещенных в гелевую основу микрочастиц «сшитого» коллагена, полученного из тканей сельскохозяйственных животных. Гель выполняет не только опорную функцию, являясь структурной базой для микрочастиц коллагена, но и обладает собственным терапевтическим потенциалом, поскольку по составу идентичен природному внеклеточному матриксу. Помимо коллагена, препарат содержит разнообразные биологически активные компоненты внеклеточного матрикса, такие как протеогликаны, гликопротеины, уроновые кислоты, факторы роста, моносахариды, ХС [29]. *Сферо*[®]ГЕЛЬ представляет собой вязкоупругое зернистое желеобразное вещество, находящееся в шприце, и предназначен как для внутрисуставного, так и для периартикулярного введения.

В отличие от большинства традиционно используемых в терапии ОА препаратов, *Сферо*[®]ГЕЛЬ оказывает полимодальное действие. С одной стороны, он выступает в роли протеза синовиальной жидкости, обеспечивая «хондропротективный» эффект [30], что концептуально объединяет его с препаратами гиалуроновой кислоты. С другой стороны, коллаген в составе препарата образует водородные связи с гиалуронатом и жидкокристаллическими соединениями синовиальной жидкости, тем самым пролонгируя и потенцируя действие других лекарственных средств [31].

Особый интерес представляют биологические свойства препарата. В экспериментах на крысиных сухожилиях, подвергнутых тенотомии, было показано, что применение *Сферо*[®]ГЕЛЯ способствовало васкуляризации тканей в области дефекта и восстановлению сухожилия без образования грубой волокнистой ткани (рубца) и его спаек с кожей в области дефекта [32]. Также было установлено, что в присутствии этого препарата наблюдается синтез компонентов внеклеточного матрикса – коллагена II типа и гликозаминогликанов [33].

Молекулярный механизм этих эффектов неизвестен, однако на основании данных зарубежных исследований препаратов полимеризованного коллагена можно предположить, что их введение подавляет миграцию провоспалительных клеток периферической крови в очаг воспаления в суставе, снижает выработку ИЛ1 β и ФНО α и увеличивает синтез олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) и пролиферативного белка Ki-67 [34]. Уменьшение воспаления и стимуляция регенерации под влиянием *Сферо*[®]ГЕЛЯ сопровождаются положительной клинической динамикой. Однако этот эффект был продемонстрирован для препаратов полимеризованного коллагена, растворенного в поливинилпирролидоне. Работы, посвященные коллагену в гидрогеле, аналогичном внеклеточному матриксу (т. е. полным аналогам *Сферо*[®]ГЕЛЯ), на данный момент отсутствуют как в российской, так и в зарубежной литературе.

Тем не менее имеющиеся клинические исследования свидетельствуют о том, что *Сферо*[®]ГЕЛЬ действительно обладает противовоспалительным и анальгетическим эффек-

¹АО «БИОМИР сервис».

том, способствует улучшению функции суставов. Показана его высокая эффективность в двух двойных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В первом было включено 30 пациентов с первичным гонартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrence, половина из которых получила 3 в/с инъекции *Сферо*®ГЕЛЯ с интервалом в 7–10 дней (основная группа), а другая половина – физиологический раствор в/с по той же схеме (контрольная группа). Через 11 нед терапии в основной группе наблюдалось достоверное снижение индекса WOMAC в среднем с 873 до 496 мм ($p < 0,05$). В контрольной группе динамика этого показателя была незначительной, он уменьшился с 810 до 796 мм ($p = 0,17$). В группе *Сферо*®ГЕЛЯ отмечалось значимое уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале в среднем с 45,1 до 27,3 мм ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе ее интенсивность существенно не менялась и составляла соответственно 46,2 и 44,9 мм ($p = 0,08$) [35].

Другое исследование было посвящено сравнению эффективности применения *Сферо*®ГЕЛЯ в виде монотерапии и в комбинации с гиалуроновой кислотой. В исследование было включено 39 больных гонартрозом II–III стадии по Kellgren–Lawrence, которые были разделены на четыре группы: в 1-й (контрольной) группе назначали только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); во 2-й – НПВП и инъекции *Сферо*®ГЕЛЯ (однократно вводили вариант LIGHT и дважды – MEDIUM с интервалом в 10 сут); в 3-й – НПВП и инъекции гиалуроната натрия 1,6% (трижды с интервалом в 7 дней); в 4-й – НПВП и инъекции *Сферо*®ГЕЛЯ и гиалуроната натрия 1,6% (трижды, комбинация гиалуроната натрия и *Сферо*®ГЕЛЯ варианта MEDIUM с интервалом в 10 сут). Начиная с 3-го месяца после начала исследования, эффект терапии, который оценивали по индексу Лекена, оставался наиболее благоприятным в 4-й группе. Через 12 мес в 4-й группе индекс Лекена уменьшился на 7 баллов по сравнению с исходным значением, в 1-й и 3-й группах – на 5 баллов, во 2-й группе – на 4 балла. Примечательно, что максимальный эффект совместного применения *Сферо*®ГЕЛЯ и гиалуроната был достигнут через 6 мес после лечения, когда индекс Лекена уменьшился на 8 баллов по сравнению с исходным [36].

В других исследованиях при использовании *Сферо*®ГЕЛЯ также наблюдалось уменьшение боли, увеличение подвижности в пораженном суставе [37, 38]. У пациентов с гонартрозом после применения этого препарата отмечалось уменьшение окружности коленного сустава [30].

Описано использование препарата off-label в клинически сложных ситуациях. Так, было проведено эффективное лечение пациента с ОА тазобедренного сустава, осложненным асептическим некрозом головки бедренной кости с формированием секвестра. Были выполнены 3 в/с инъек-

ции *Сферо*®ГЕЛЯ: LIGHT – 2 мл, MEDIUM – 2 мл и LONG – 2 мл, интервал между инъекциями – 2–3 нед. Через 50 дней после последнего введения пациенты получили 2 инъекции препарата гиалуроновой кислоты (Хаймовис 3 мл) с интервалом в 7 дней. На момент контрольного визита (85-й день после начала лечения) при магнитно-резонансной томографии тазобедренного сустава определялись уменьшение объема секвестра, внутрикостного и периартикулярного отека, структурирование костной ткани головки бедра. Через 102 дня после начала лечения наблюдались значительное увеличение объема движений в тазобедренном суставе, уменьшение боли, исчезновение хромоты [39].

В недавно опубликованном исследовании, в котором участвовали 64 пациента с ОА коленного сустава I–II стадии по Kellgren–Lawrence, сравнивали результаты в/с введения *Сферо*®ГЕЛЯ и внутримышечного введения ХС. Основная группа ($n = 31$) получала инъекции *Сферо*®ГЕЛЯ 2 мл, группа сравнения ($n = 33$) – ХС 3 инъекции по 1 мл (100 мг) через день, затем по 2 мл (200 мг) в течение 2 нед. Согласно представленным данным, через 3 мес счет KSS (Knee Society Score) увеличился примерно на 33% по сравнению с исходным в основной группе и примерно на 25% в группе сравнения, а угол сгибания – соответственно на 27 и 22% [30].

Максимальный срок наблюдения пациентов в большинстве цитируемых публикаций составлял 3 мес. Исключением являлось исследование комбинированного применения *Сферо*®ГЕЛЯ и гиалуроновой кислоты. В этой работе оценку проводили спустя 12 мес после начала терапии, в течение всего периода наблюдения препарат характеризовался стабильной эффективностью [36]. Все исследователи отмечали его безопасность и отсутствие неблагоприятных реакций. Однако у 2 из 39 пациентов после инъекции *Сферо*®ГЕЛЯ развился реактивный синовит, купированный через 4 сут на фоне иммобилизации и приема НПВП [36].

Известно, что длительность эффекта препарата определяется размером микрочастиц коллагена и, следовательно, сроком его резорбции. *Сферо*®ГЕЛЬ имеет три формы: LIGHT – с наименьшим размером микрочастиц и сроком резорбции до 2 мес, ее клинический эффект сохраняется 2–3 мес; MEDIUM – со средним размером частиц и продолжительностью эффекта 4–12 мес; LONG – с действием от 1 года до 1,5 лет.

Таким образом, отечественный препарат *Сферо*®ГЕЛЬ – биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель – является эффективным и безопасным средством терапии ОА. Его применение способствует увеличению подвижности суставов и уменьшению боли, что позволяет ограничить использование НПВП, вызывающих неблагоприятные реакции, особенно при наличии коморбидных заболеваний.

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

1. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7.

[Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11–7. (In Russ.)].

2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al.

The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*. 1994 Mar;84(3):351–8. doi: 10.2105/ajph.84.3.351.

3. Балабанова РМ, Эрлес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10,

- в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012; 50(3):10-2.
- [Balabanova RM, Erdes ShF. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(3): 10-2. (In Russ.)].
4. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015-2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15-21.
- [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015-2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)].
5. Standardization of Osteoarthritis Definitions, Osteoarthritis Research Society International. <https://www.oarsi.org/research/standardization/osteoarthritis-definitions>.
6. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с.
- [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (a practical guide for doctors)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
7. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, 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 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
8. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(6):641-53.
- [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm for the treatment of knee osteoarthritis of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Applicable in Russian clinical practice: joint conclusion of leading Russian specialists and experts (ESCEO) on osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):641-53. (In Russ.)].
9. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-50. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
10. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 25;2(2):CD013273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
11. Engles CD, Hauser PJ, Abdullah SN, et al. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage «leaky bladder» model of cystitis. *Urology*. 2012 Feb;79(2):483.e13-7. doi: 10.1016/j.urology.2011.10.010. Epub 2011 Dec 2.
12. Hardingham TE. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:3-5. doi: 10.1016/s1063-4584(98)80004-6.
13. 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.
14. Алексеева ЛИ. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. Трудный пациент. 2007;(5):43-7.
- [Alekseeva LI. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. *Trudnyi patsient*. 2007;(5): 43-7. (In Russ.)].
15. Largo R, Sanches-Pernaute O, Moreno-Rubio J, et al. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF-κB dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(suppl 4):28-9. doi: 10.1016/S1063-4584(08)60081-3
16. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med*. 1989 May 18;320(20): 1322-30. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.
17. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Jun;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720X12437753.
18. Kucharz EJ, Kovalenko V, Szanto S, et al. A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun;32(6):997-1004. doi: 10.1185/03007995.2016.1154521. Epub 2016 Feb 26.
19. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Oct; 32(10):2959-67. doi: 10.1007/s00296-012-2416-2. Epub 2012 Mar 30.
20. Largo R, Alvarez-Soria MA, DTez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1β-induced NFκB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290-8. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1.
21. Gouze JN, Bianchi A, BOCUWE P, et al. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-κB pathway. *FEBS Lett*. 2002 Jan 16;510(3):166-70. doi: 10.1016/s0014-5793(01)03255-0.
22. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May; 13(5):387-94. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003.
23. Taniguchi S, Ryu J, Seki M, et al. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012 May;30(5):673-8. doi: 10.1002/jor.22003. Epub 2011 Nov 4.
24. 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 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
25. Дыдыкина ИС, Нурбаева КС, Коваленко ПС, Зоткин ЕГ. Болезни Костно-мышечной системы: обоснование возможности включения в комплексную терапию остеоартрита коленных суставов неденатурированного коллагена II типа. Терапия. 2019;(6):190-7.
- [Dydykina IS, Nurbaeva KS, Kovalenko PS, Zotkin EG. Diseases of musculoskeletal system: a rationale for possibility of inclusion of undenatured type II collagen into complex therapy of knee osteoarthritis. *Terapiya*. 2019; (6):190-7. (In Russ.)].
26. Wehling P, Evans C, Wehling J, Maixner W. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Aug;9(8):183-96. doi: 10.1177/1759720X17712695. Epub 2017 Jun 20.
27. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3.
28. Севастьянов ВИ. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16(3):93-108.
- [Sevast'yanov VI. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014;16(3):93-108. (In Russ.)].
29. Никитин АА, Тарасов ИВ, Перова НВ и др. Современные методы малоинвазивного лечения артроза височно-нижнечелюстного сустава. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(4):89-96.
- [Nikitin AA, Tarasov IV, Perova NV, et al.

Modern methods of minimally invasive treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2016;9(4):89-96. (In Russ.).

30. Минасов БШ, Гинойан АО, Саубанов РА и др. Эффективность структурно-модифицирующей терапии у пациентов с остеоартритом коленного сустава в подостром периоде. *Opinion Leader*. 2019;(29):43-8. [Minasov BSh, Ginoian AO, Saubanov RA, et al. Efficacy of structure-modifying therapy in patients with osteoarthritis of knee-joint in a subacute period. *Opinion Leader*. 2019;(29):43-8. (In Russ.)].

31. Севастьянов ВИ, Перова НВ, Сайковский РС, Соловьева ИВ. Применение инъекционных форм биополимерных гетерогенных гидрогелей при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов: практическое пособие для врачей. Москва: Триада; 2012. [Sevast'yanov VI, Perova NV, Saikovskii RS, Solov'eva IV. *Primenenie in "ekstionnykh form biopolimernykh geterogennykh gidrogelei pri degenerativno-distroficheskikh porazheniyakh sustavov: prakticheskoe posobie dlya vrachei* [Application of injectable forms of biopolymer heterogenic hydrogels in degenerative-dystrophic damage of joints: practical guide for doctors]. Moscow: Triada; 2012].

32. Соловьева ИВ, Перова НВ, Севастьянов ВИ. Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата.

Современная медицина. 2016;(2):66-69. [Solov'eva IV, Perova NV, Sevast'yanov VI. Applications of biopolymer microheterogeneous collagen contained gel in injuries and diseases of the musculoskeletal system. *Sovremennaya meditsina*. 2016;(2):66-9. (In Russ.)].

33. Сургученко ВА, Пономарева АС, Кирсанова ЛА и др. Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани в условиях in vitro. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(3):66-72. [Surguchenko VA, Ponomareva AS, Kirsanova LA, et al. Formation of tissue-engineered construct of cartilage in vitro. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2013;15(3):66-72. (In Russ.)].

34. Furuzawa-Carballeda J, Munoz-Chable OA, Barrios-Payan J, Hernandez-Pando R. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. In vitro study. *Eur J Clin Invest*. 2009 Jul;39(7):591-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02154.x.

35. Сайковский РС, Савенкова НА, Аверьянов АВ, Лисица АВ. Эффективность применения препарата Сферогель для лечения гонартроза. *Клиническая практика*. 2013;(3):4-10. [Saikovskii RS, Savenkova NA, Aver'yanov AV, Lisitsa AV. The effectiveness of Spherogel in the treatment of knee osteoarthritis. *Klinicheskaya praktika*. 2013;(3):4-10. (In Russ.)].

36. Соловьева ИВ, Шестерня НА, Перова НВ, Севастьянов ВИ. Комбинированное применение биополимерного гетеро-

генного гидрогеля и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (первый опыт). *Врач*. 2016;(1):12-7. [Solov'eva IV, Shesternya NA, Perova NV, Sevast'yanov VI. Coadministration of heterogeneous biopolymer hydrogel and hyaluronic acid in osteoarthritis: the first experience. *Vrach*. 2016;(1):12-7. (In Russ.)].

37. <https://spherogel.files.wordpress.com/2017/01/d0bad0bbd0b8d0bdd0b8d187d0b5d181d0bad0b8d0b5-d0b8d181d181d0bbd0b5d0b4d0bed0b2d0b0d0bd0b8d18fd182d180d0bed0b8d186d0ba.pdf>

38. Тарасов ИВ, Никитин АА, Перова НВ и др. Консервативное лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(4):66-71. [Tarasov IV, Nikitin AA, Perova NV, et al. Conservative treatment of arthrosis of the temporomandibular joint. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2016;9(4):66-71. (In Russ.)].

39. Страхов МА, Загородний НВ, Егизарян КА и др. Опыт лечения пациента с двусторонним асептическим некрозом головки бедра биоимплантатом *Сферо*[®]гель. *Клинический случай*. *Современная медицина*. 2019;(2):26-30. [Strakhov MA, Zagorodnii NV, Egizaryan KA, et al. Experience in treating a patient with bilateral aseptic necrosis of the femoral head with bioimplant *Sfero*[®]gel. *Clinical case. Sovremennaya meditsina*. 2019;(2):26-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.08.2020/1.10.2020/3.10.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОМИР сервис». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by JSC BIOMIR service. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
Арутюнова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4374-2798>
Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>
Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>