

Обзорная статья / Review article

Остеоартрит: современные возможности терапии

Ю.С. Филатова[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ruМ.В. Ильин, <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>И.Н. Соловьев, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>

Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме

В статье обсуждаются вопросы терапии остеоартрита (ОА). В последние десятилетия представления о патогенезе ОА претерпели значительные изменения. Если на заре изучения ОА представлялся как дегенеративный процесс, связанный с возрастом, то в настоящее время, когда стали известны некоторые иммунологические и генетические аспекты заболевания, представление о патогенезе ОА изменилось. В настоящий момент существуют клинические рекомендации, разработанные профессиональными сообществами, в которых определены подходы к диагностике и лечению пациентов с ОА. В России Ассоциацией ревматологов и травматологов-ортопедов в 2021 г. были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с гонартрозом и коксартрозом, но в настоящее время ни в одной из рекомендаций по лечению не выработано четкого консенсуса относительно применения нутрицевтиков и биологически активных добавок. В то же время опубликованные исследования растительных и ботанических нутрицевтиков, разработанных из натуральных продуктов, продемонстрировали многообещающие данные об эффективности по сравнению с препаратами плацебо и большой потенциал для лечения пациентов с ОА. По данным исследования, проведенного N.E. Lane et al., пациенты с ОА регулярно используют добавки, а также безрецептурные продукты в сочетании с рецептурными препаратами, и вероятность использования рецептурных продуктов учащается с увеличением длительности и тяжести ОА. При этом в настоящее время недостаточно знаний и предоставлений о возможностях дополнительного применения нутрицевтиков в лечении пациентов. В статье рассматривается состав биологически активной добавки, обладающей противовоспалительным, антикатаболическим и антипролиферативным действием, которая может рассматриваться как дополнение к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами, хондроитина сульфатом, глюкозамина сульфатом или гидрохлоридом и их комбинацией при ОА. Коллагеновый пептид II типа, куркумин (куркуминоиды 95%), экстракт черного перца (пиперин) и экстракт босвеллии пильчатой в клинических исследованиях продемонстрировали эффективность и безопасность при лечении пациентов с ОА. Также в ряде исследований обнаружили ряд плеiotропных эффектов. Такие эффекты, как противовоспалительные, нейропротективные, иммуномодулирующие, кардиопротективные и противоопухолевые, будут важны пациентам с коморбидностью.

Ключевые слова: остеоартрит, нутрицевтики, пептиды коллагена, куркумин, экстракт босвеллии пильчатой, экстракт черного перца, пиперин

Для цитирования: Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(1):60–67. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoarthritis: modern possibilities of therapy

Yulia S. Filatova[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3024-9483>, y.s.filatova@mail.ruMikhail V. Ilyin, <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>Igor N. Soloviev, <https://orcid.org/0000-0002-9347-1551>

Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St, Yaroslavl, 150000, Russia

Abstract

The article discusses the treatment of osteoarthritis (OA). In recent decades, ideas about the pathogenesis of OA have undergone significant changes. If at the dawn of the study OA was presented as a degenerative process associated with age, now that some immunological and genetic aspects of the disease have become known, the idea of the pathogenesis of OA has changed. Currently, there are clinical guidelines developed by professional communities that define approaches to the diagnosis and treatment of patients with OA. In Russia, the Association of Rheumatologists and Orthopedic Traumatologists in 2021 developed clinical guidelines for the management of patients with gonarthrosis and coxarthrosis, but currently no clear consensus has been developed in any of the treatment recommendations regarding the use of nutraceuticals and dietary supplements. While according to published studies of plant and botanical nutraceuticals developed from natural products, promising data on efficacy compared to placebo drugs and their potential for the treatment of patients with OA have been demonstrated. According to a study conducted by N.E. Lane et al., patients with OA regularly use supplements, as well as over-the-counter products in combination with prescription drugs, and the likelihood of using prescription products increases with increasing duration and severity of OA. And currently there is not enough knowledge and information about the possibilities of additional use of nutraceuticals in the treatment of patients. The article discusses the composition of the biologically active additive, which has anti-inflammatory, anti-catabolic and antiproliferative

effects and can be considered as an addition to NSAIDs, chondroitin sulfate, glycosamine (sulfate or hydrochloride) and their combinations in OA. Type II collagen peptide, curcumin (curcuminoids 95%), black pepper extract (piperine) and *Boswellia pilchata* extract in clinical studies have demonstrated efficacy and safety in the treatment of patients with OA. A number of studies have also found a number of pleiotropic effects. Effects such as anti-inflammatory, neuroprotective, immunomodulatory, cardioprotective and antitumor effects will be important in patients with comorbidity.

Keywords: osteoarthritis, nutraceuticals, collagen peptides, curcumin, *boswellia pilata* extract, black pepper extract, piperine

For citation: Filatova Yu.S., Ilyin M.V., Soloviev I.N. Osteoarthritis: modern possibilities of therapy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(1):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – широко распространенное в популяции заболевание. В настоящий момент им страдает более 250 млн чел. во всем мире [1], и по прогнозам эта цифра будет расти в связи с непрерывным ростом населения и увеличением ожидаемой продолжительности жизни [2]. ОА в большинстве развитых стран страдают около 12% населения, а по данным Российского эпидемиологического исследования ОА с поражением крупных суставов страдает около 13% жителей страны [3].

В последние десятилетия представления о патогенезе ОА претерпели значительные изменения. Если на заре изучения ОА представлялся как дегенеративный процесс, связанный с возрастом, то в настоящее время, когда стали известны некоторые иммунологические и генетические аспекты заболевания, Международным обществом по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) в 2015 г. было предложено новое определение. ОА – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, развивающееся при макро- и микроповреждениях, которые активируют аномальный адаптивный восстановительный ответ, включая провоспалительные иммунные механизмы. Изменения, которые изначально развиваются на молекулярном уровне (аномальный метаболизм в тканях сустава), в последующем приводят к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, индукция субклинического воспаления и утрата нормальной функции сустава) и формированию клинических симптомов заболевания [4].

В настоящий момент существуют клинические рекомендации, разработанные профессиональными сообществами, в которых определены подходы к диагностике и лечению пациентов с ОА [5–7]. В России Ассоциацией ревматологов и травматологов

ортопедов были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с гонартрозом [8] и коксартрозом [9], также экспертами были определены алгоритмы по ведению пациентов с ОА и коморбидностью в общей врачебной практике [10]. Но в настоящее время ни в одной из рекомендаций по лечению не выработано четкого консенсуса по применению нутрицевтиков и биологически активных добавок (БАД).

Отсутствие консенсуса по добавкам создает серьезные проблемы для исследователей, медицинских работников и пациентов с ОА, особенно тех, кто продолжает использовать добавки в сочетании с безрецептурными и рецептурными лекарствами [11]. По данным исследования, проведенного N.E. Lane et al., пациенты с ОА регулярно используют добавки, а также безрецептурные продукты в сочетании с рецептурными препаратами, и вероятность использования рецептурных продуктов учащается с увеличением длительности и тяжести ОА [11]. Это говорит о том, что пациенты продолжают применять добавки независимо от рекомендаций врача и на начальных стадиях заболевания предпочитают добавки или безрецептурные препараты.

Еще одной серьезной проблемой при использовании пищевых добавок при ОА является использование терминологии. Важно определить ключевые термины, которые были приняты регулирующими органами. Нутрицевтики получают из пищи или части пищи, которая направлена на профилактику или лечение заболеваний, тогда как пищевые добавки обычно упоминаются как вещества, используемые отдельно или в смеси для поддержки потребностей в микроэлементах [12]. В настоящее время нутрицевтики представляют собой широкий спектр натуральных экстрактов продуктов, полученных из различных растений и животных, а также их производных активных ингредиентов [13].

Небольшое количество опубликованных недавно исследований растительных и ботанических нутрицевтиков, разработанных из натуральных продуктов, пред-

ставило многообещающие данные об эффективности по сравнению с препаратами плацебо, но их потенциал для лечения ОА требует дальнейшего подтверждения в более крупных клинических исследованиях [14, 15].

Одним из таких препаратов является БАД (нутрицевтик) Картилокс – уникальный препарат, включающий пять биологически активных веществ: коллагеновый пептид II типа (10 г), куркумин (куркуминоиды 95%), экстракт черного перца (пиперин) и экстракт босвеллии пильчатой и гиалуроната натрия. Компоненты, входящие в состав БАД, могут оказывать противовоспалительные, антикатаболические и антипролиферативные действия и рассматриваться как дополнение к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), хондроитина сульфату, глюкозамина сульфату или гидрохлориду и их комбинации при ОА [16]. В статье мы рассмотрим основные составляющие вещества и оценим их влияние на течение ОА, опираясь на результаты клинических исследований.

● ПЕПТИДЫ КОЛЛАГЕНА

Коллаген – внеклеточный белок – покрывает все человеческое тело и имеет несколько важных биологических функций в нормальной физиологии. Извлеченный коллаген превращается в коллагеновые пептиды, гидролизаты, пленки, гидрогели для пищевых и биомедицинских применений. В организме человека коллаген связывается с рецепторами биологических клеток и взаимодействует с клеточными сигнальными путями. Он регулирует несколько внутренних и внешних сигнальных путей, обычно запускающих механизмы регенерации. В последние годы внимание к коллагену растет, и было начато несколько исследований потенциала коллагена в тканевой инженерии [17, 18]. В частности, сообщалось о потенциальном применении коллагена в регенерации костей, хрящей, сосудов, легких, нервов, зубов и клеток кожи [19]. Данные некоторых исследований подтверждают, что коллагеновые биоматериалы могут регулировать гомеостаз клеток костной ткани, таких как мезенхимальные стволовые клетки, остеобласты, остеоциты, остеокласты и макрофаги костного мозга; зубных клеток, таких как фибробласты пульпы зуба и периодонтальной связки стволовых клеток; и иммунных клеток [20, 21]. Анализируя исследования взаимодействия коллагена с рецепторами и его стимулирующее и ингибирующее действия на различные биологические сигнальные пути, можно сделать вывод, что регулирование специфических клеточных сигнальных путей путем манипулирования взаимодействием коллагена с его рецептором является прорывом в будущем терапевтическом лечении [22].

Эффективность применения пептидов коллагена у пациентов с ОА была продемонстрирована в ряде клинических исследований. Так, P. Benito-Ruiz et al. провели рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности добавок пептидов коллагена на боль и функцию суставов при ОА, в котором приняло участие 250 пациентов с ОА коленных суставов. Пациенты получали исследуемый препарат ежедневно в течение 6 мес. Авторы сообщили о значительном улучшении функции коленного сустава и боли, оцениваемых визуальными аналоговыми шкалами (ВАШ), а также подшкалами WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Исследователи пришли к выводу, что пептиды коллагена безопасны и эффективны и заслуживают дальнейшего рассмотрения в качестве функционального пищевого ингредиента [23].

Анализируя данные клинических и лабораторных исследований, A. Mobasheri et al. в своем обзоре пришли к выводу, что пептиды коллагена, вероятно, наиболее эффективны при раннем ОА по сравнению с поздними стадиями заболевания. Кроме того, пептиды коллагена имеют большой потенциал для использования в здоровой популяции без ОА в качестве профилактической меры [24].

● КУРКУМИН

Куркумин обычно растет в теплом климате, особенно в Индии и многих других частях Азии. Собственно, корневище растения используется в пряностях и медицине. Терапевтические потенциалы порошка куркумы главным образом связаны с основным биоактивным соединением куркумином, которое было впервые выделено в 1870 г. [25]. Куркумин является перспективным фармакологически активным натуральным продуктом, который извлекается из куркумы и обладает значительными противовоспалительными, антиоксидантными и противораковыми свойствами [26]. Куркумин широко используется в различных лекарственных препаратах на протяжении тысячелетий благодаря его мультитекарственным свойствам, таким как антимикробные, антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые, противоревматические, кардиопротекторные, нейропротекторные, гепатопротекторные и нефропротективные, поэтому куркумин повсеместно известен как «чудо-лекарство жизни» [27].

В метаанализе, проведенном B. Abdelazeem et al., были отобраны только шесть рандомизированных контролируемых исследований после критического обзора 1098 поисковых запросов. Всего было включено 480 пациентов, из которых 240 были включены в груп-

пу куркумина и 240 – в контрольную группу. Обзор показал, что куркумин может оказывать положительное влияние на облегчение воспалительного ответа, связанного с COVID-19, благодаря мощному иммуномодулирующему воздействию на продукцию цитокинов, Т-клеточные ответы и экспрессию генов. Эти результаты свидетельствуют о том, что использование куркумина в лечении пациентов с COVID-19 дает клинические преимущества [28].

Прием куркумина может быть дополнительным эффективным и безопасным лечением язвенного колита [29]. Кроме того, было высказано предположение, что куркумин может оказывать противовоспалительное действие при нескольких хронических заболеваниях путем активации сигнального пути ядерного фактора E2, включая рак, сердечно-сосудистые, воспалительные, метаболические, неврологические и кожные заболевания, а также различные инфекционные заболевания [30].

Обширные исследования за последние два десятилетия показывают, что куркуминоиды – активный ингредиент куркумы – блокируют несколько клеточных сигнальных путей, играя потенциальную роль в модуляции развития и прогрессирования рака [31]. Результаты некоторых исследований сообщали о противовоспалительных эффектах куркумина при различных распространенных заболеваниях, включая хроническое воспаление, рак, сердечно-сосудистые заболевания и ОА [32–34].

Противовоспалительные свойства куркумина аналогичны эффектам НПВП, поскольку он может влиять на активность транскрипционного фактора NF-κB и снижать концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ), фосфолипаза A2 и 5-липоксигеназа (5-ЛОГ), а также снижать активность циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [35]. Повреждение суставного хряща и апоптоз хондроцитов являются звеньями патогенеза ОА, а на животных и моделях *in vitro* куркумин проявлял защитные эффекты при дегенерации суставного хряща [36].

Результаты рентгенологических и гистопатологических исследований также показали, что куркумин может восстанавливать архитектуру суставов и уменьшать их отек в индуцированном ОА суставов у крыс. Куркумин при лечении также снижает концентрацию медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-6 и С-реактивный белок (СРБ), экспрессию матриксной металлопротеиназы-3, 5-ЛОГ, ЦОГ-2 и NF-κB в синовиальной ткани, уменьшает окислительный стресс и повышает антиоксидантную активность ферментов [37].

N. Kertia et al. провели сравнительное исследование, в котором продемонстрировали противовоспалительные и антиоксидантные эффекты добавок куркумина у пациентов с ОА коленных суставов. В течение 4-недельного приема в первой группе НПВП (диклофенака), а во второй группе куркумина было зарегистрировано снижение секреции ЦОГ-2 моноцитами в синовиальной жидкости на одинаковых уровнях в обеих группах [38]. В другом сравнительном исследовании 8-недельный прием куркумина снижал концентрации СРБ и ФНО-α, тогда как введение парацетамола не влияло на эти маркеры [39].

В недавнем 8-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приема добавок с экстрактом куркумина у пациентов с ОА коленных суставов были продемонстрированы статистически значимое уменьшение боли в коленных суставах и улучшение функциональных тестов по сравнению с плацебо [40].

● ЭКСТРАКТ БОСВЕЛЛИИ ПИЛЬЧАТОЙ

Boswellia sacra – многолетнее растение семейства *Burseraceae*. Ароматическая смола олео-камеди, получаемая из *B. sacra*, известная как ладан или олибанум, используется в качестве домашнего средства, особенно в странах Ближнего Востока [41]. Олео-камедная смола *B. sacra* обладает множествами эффектов, включая обезболивающий, гепатопротекторный, антикоагулянтный, антиоксидантный, противовоспалительный, кардиопротекторный, а также влияет на профилактику онкологических процессов, кожных заболеваний и болезни Альцгеймера [42, 43]. *B. sacra* является важным источником биологически активных соединений, в том числе терпеноидов, обладающих широким спектром биологической активности [43]. Наиболее важные соединения, обнаруженные в смоле из *B. sacra*, – босвеллиевые кислоты и их производные, которые отвечают за ряд лекарственных свойств, принадлежащих растению. Установлено, что босвеллиевые кислоты – наиболее известные активные компоненты смолы *B. carterii* – обладают противовоспалительными свойствами. Босвеллиевые кислоты взаимодействуют с ЦОГ-1 и могут регулировать противовоспалительный эффект путем ингибирования экспрессии 5-ЛОГ и 12-ЛОГ и подавление ЦОГ, особенно ЦОГ-1.

Соединения и экстракты *B. carterii* показали неблагоприятное воздействие на глиобластому, рак предстательной железы, фибросаркому, нейробластому, рак мочевого пузыря, лейкемию, рак толстой кишки, рак молочной железы и рак печени [44, 45].

Нейропротективный эффект был связан с экстрактами *B. carterii*, которые продемонстрировали антидепрессивные свойства, устойчивость к воспалению, вызванному ишемией головного мозга, стимулирование развития нейронов и устойчивость к болезни Альцгеймера [46]. Профилактическое лечение с использованием *B. carterii* показало преимущества в случаях хронической почечной недостаточности. Пероральное введение *B. carterii* индуцировало снижение сывороточного креатинина, сывороточной мочевины, азота мочевины крови и активности СРБ [47].

N. Kimmatkar et al. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование для оценки эффективности, безопасности и переносимости экстракта *B. serrata* у пациентов с ОА коленных суставов. Все пациенты, получавшие терапию, отмечали уменьшение боли в коленных суставах, увеличение объема движения в суставах и увеличение толерантности к физической нагрузке. Наблюдаемые различия между лечением препаратом и плацебо были статистически достоверны и клинически значимыми [48].

M. Majeed et al. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование экстракта *B. serrata* у пациентов с ОА коленных суставов, результаты исследований продемонстрировали безопасность и эффективность пероральных добавок у пациентов с данной патологией [49].

С целью изучения эффективности босвеллиевых кислот для лечения симптоматического ОА коленного сустава в 2020 г. P.D. Kulkarni et al. было проведено проспективное рандомизированное двойное слепое двойное фиктивное плацебо-контролируемое одноцентровое клиническое исследование симптоматического ОА коленного сустава. В рамках исследования пациентам разрешалось использовать НПВП для купирования болевого синдрома (ацелофенак 100 мг). Улучшение боли оценивали по ВАШ, а функцию – с использованием подшкал WOMAC. В результате пациенты отмечали уменьшение боли и улучшение функционального статуса (отмечалось достоверное снижение боли по ВАШ и снижения подшкал WOMAC ($p < 0,05$)). Наиболее значительный эффект наблюдался в необходимости приема НПВП [50].

ЭКСТРАКТ ЧЕРНОГО ПЕРЦА

Piper nigrum – это многолетнее вьющееся растение из Индии. Трава вырастает до высоты 10 м с помощью своих корней. Плоды и семена черного перца широко используются в народной медицине. Медицинские свойства перца в основном приписываются алкалоиду

пиперину. Пиперин оказывает противовоспалительное, нейропротективное, иммуномодулирующее, кардиопротективное и противоопухолевое действия [51, 52]. Кроме того, хорошо известно, что пиперин влияет на биодоступность лекарств и питательных веществ, увеличивая их всасывание в кишечнике и регулируя их метаболизм и транспорт [52].

Пиперин широко используется во всем мире для лечения хронических заболеваний, сопровождающихся лихорадкой [53]. В исследовании, проведенном N.U. Emon et al., экстракт растения продемонстрировал дозозависимый потенциал антидепрессантной, анксиолитической, жаропонижающей и тромболитической активности. Результаты этого исследования подтверждают пригодность этого растения в качестве альтернативного источника новых терапевтических средств [54].

Приведенные выше результаты свидетельствуют о противоопухолевом потенциале черного перца, таким образом определяя его в качестве мощного нутрицевтика для предотвращения прогрессирования хронического миелоидного лейкоза [55].

В нескольких исследованиях изучались и подтвердились потенциальные антидепрессантные, спазмолитические, противодиарейные, антиастматические, антимикробные, противогрибковые, антиоксидантные и противоопухолевые свойства *Piper nigrum* [56, 57]. Пиперин проявляет антиоксидантную активность в низких дозах [58], в то время как в более высоких дозах он стимулирует выработку активных форм кислорода во многих раковых клетках [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение ОА является важной и многогранной задачей. Врач любой специальности, занимающийся лечением ОА, должен руководствоваться клиническими рекомендациями и оценивать состояние пациента, учитывая коморбидность [60, 61]. Но в некоторых ситуациях необходимо рассмотреть в качестве дополнительных методов использования нутрицевтиков и БАД. БАД Картилокс является источником коллагена, куркумина, гиалуроновой кислоты, содержащей босвеллиевые кислоты и пиперин. Она способствует поддержанию физиологической функции суставов, защите тканей костно-мышечной системы от развития нарушений вследствие воздействия повреждающих факторов.

Поступила / Received 05.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.04.2022

Принята в печать / Accepted 26.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Liem Y., Judge A., Kirwan J., Ourradi K., Li Y., Sharif M. Multivariable logistic and linear regression models for identification of clinically useful biomarkers for osteoarthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):11328. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68077-0>.
- Mukherjee S., Nazemi M., Jonkers I., Geris L. Use of Computational Modeling to Study Joint Degeneration: A Review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:93. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00093>.
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Меньшикова Л.В. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11–17. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/471>.
- Galushko E.A., Bolshakova T.Yu., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnyak O.M., Menshikova L.V. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):11–17. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/471>.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Телышев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология.* 2019;13(2):4–8. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-4-8>.
Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2019;13(2):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-4-8>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. 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):149–162. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. 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):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
- Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Петухов А.И., Сараев А.В., Божкова С.В. и др. *Гонартроз: клинические рекомендации.* М.; 2021. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1.
Tikhilov R.M., Kornilov N.N., Kulyaba T.A., Petukhov A.I., Saraev A.V., Bozhkova S.V. et al. *Gonarthrosis: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 78 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1.
- Тихилов Р.М., Лила А.М., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Шубняков И.И., Денисов А.О. *Коксартроз: клинические рекомендации.* М.; 2021. 71 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1.
Tikhilov R.M., Lila A.M., Kochish A.Yu., Alekseeva L.I., Shubnyakov I.I., Denisov A.O. *Coxarthrosis: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 71 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации.* М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/REK-osteo2016.pdf>.
Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical guidelines.* Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/Статьи/REK-osteo2016.pdf>.
- Lane N.E., Ivanova J., Emir B., Mobasheri A., Jensen M.G. Characterization of individuals with osteoarthritis in the United States and their use of prescription and over-the-counter supplements. *Maturitas.* 2021;145:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.12.001>.
- Santini A., Novellino E. To Nutraceuticals and Back: Rethinking a Concept. *Foods.* 2017;6(9):74. <https://doi.org/10.3390/foods6090074>.
- Wang A., Leong D.J., Cardoso L., Sun H.B. Nutraceuticals and osteoarthritis pain. *Pharmacol Ther.* 2018;187:167–179. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.015>.
- Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., Ravi V., Hunter D.J. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):167–175. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097333>.
- Liu X., Eyles J., McLachlan A.J., Mobasheri A. Which supplements can I recommend to my osteoarthritis patients? *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(4 Suppl.):iv75–iv87. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key005>.
- Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Клиническая эффективность биологически активной добавки Картилокс при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):450–454. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-450-454>.
Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Menshikova L.V. Clinical efficacy of dietary supplement Cartilox in osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):450–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-450-454>.
- Elango J., Robinson J., Zhang J., Bao B., Ma N., de Val J.E.M.S., Wu W. Collagen Peptide Upregulates Osteoblastogenesis from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells through MAPK-Runx2. *Cells.* 2019;8(5):446. <https://doi.org/10.3390/cells8050446>.
- Elango J., Selvaganapathy P.R., Lazzari G., Bao B., Wenhui W. Biomimetic collagen-sodium alginate-titanium oxide (TiO2) 3D matrix supports differentiated periodontal ligament fibroblasts growth for periodontal tissue regeneration. *Int J Biol Macromol.* 2020;163:9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.173>.
- Litowczenko J., Woźniak-Budych M.J., Staszak K., Wieszczycka K., Jurga S., Tylkowski B. Milestones and current achievements in development of multifunctional bioscaffolds for medical application. *Bioact Mater.* 2021;6(8):2412–2438. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.01.007>.
- Jeevithan E., Jingyi Z., Bao B., Shujun W., JeyaShakila R., Wu W. Biocompatibility assessment of type-II collagen and its polypeptide for tissue engineering: Effect of collagen's molecular weight and glycoprotein content on tumor necrosis factor (Fas/Apo-1) receptor activation in human acute T-lymphocyte leukemia cell line. *RSC Adv.* 2016;6(6):14236–14246. <https://doi.org/10.1039/C5RA24979A>.
- Wang R., Bao B., Wang S., Elango J., Wu W. Fabrication of Chinese Traditional Medicines incorporated collagen biomaterials for human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111659. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111659>.
- Elango J., Hou C., Bao B., Wang S., Maté Sánchez de Val J.E., Wenhui W. The Molecular Interaction of Collagen with Cell Receptors for Biological Function. *Polymers (Basel).* 2022;14(5):876. <https://doi.org/10.3390/polym14050876>.
- Benito-Ruiz P., Camacho-Zambrano M.M., Carrillo-Arcenales J.N., Mestanza-Peralta M.A., Vallejo-Flores C.A., Vargas-López S.V. et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60(2 Suppl.):99–113. <https://doi.org/10.1080/09637480802498820>.
- Mobasheri A., Mahmoudian A., Kalvaityte U., Uzielienė I., Larder C.E., Iskandar M.M. et al. A White Paper on Collagen Hydrolyzates and Ultrahydrolyzates: Potential Supplements to

- Support Joint Health in Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(11):78. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01042-6>.
25. Sharifi-Rad J., Rayess Y.E., Rizk A.A., Sadaka C., Zgheib R., Zam W. et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:01021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>.
 26. D'Cruz D.P., Ferrada M.A. Relapsing Polychondritis and Large-vessel Vasculitis. *J Rheumatol*. 2020;47(12):1732–1733. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200083>.
 27. Yeung A.W.K., Horbańczyk M., Tzvetkov N.T., Mocan A., Carradori S., Maggi F. et al. Curcumin: Total-Scale Analysis of the Scientific Literature. *Molecules*. 2019;24(7):1393. <https://doi.org/10.3390/molecules24071393>.
 28. Abdelazeem B., Awad A.K., Elbadawy M.A., Manasrah N., Malik B., Yousaf A. et al. The effects of curcumin as dietary supplement for patients with COVID-19: A systematic review of randomized clinical trials. *Drug Discov Ther*. 2022;16(1):14–22. <https://doi.org/10.5582/ddt.2022.01017>.
 29. Shi H., Wang D., Chen W., Li Y., Si G., Yang T. Quality of Evidence Supporting the Role of Supplement Curcumin for the Treatment of Ulcerative Colitis: An Overview of Systematic Reviews. *Gastroenterol Res Pract*. 2022;3967935. <https://doi.org/10.1155/2022/3967935>.
 30. Kunnumakkara A.B., Bordoloi D., Padmavathi G., Monisha J., Roy N.K., Prasad S., Aggarwal B.B. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1325–1348. <https://doi.org/10.1111/bph.13621>.
 31. PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Curcumin (Curcuma, Turmeric) and Cancer (PDQ®): Health Professional Version. 2022. In: *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568018/>.
 32. Yin H., Guo Q., Li X., Tang T., Li C., Wang H. et al. Curcumin Suppresses IL-1 α Secretion and Prevents Inflammation through Inhibition of the NLRP3 Inflammasome. *J Immunol*. 2018;200(8):2835–2846. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701495>.
 33. Burge K., Gunasekaran A., Eckert J., Chaaban H. Curcumin and Intestinal Inflammatory Diseases: Molecular Mechanisms of Protection. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1912. <https://doi.org/10.3390/ijms20081912>.
 34. Yavarpour-Bali H., Ghasemi-Kasman M., Pirzadeh M. Curcumin-loaded nanoparticles: a novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:4449–4460. <https://doi.org/10.2147/IJN.S208332>.
 35. Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. 2017;6(10):92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>.
 36. Chen T., Zhou R., Chen Y., Fu W., Wei X., Ma G. et al. Curcumin ameliorates IL-1 β -induced apoptosis by activating autophagy and inhibiting the NF- κ B signaling pathway in rat primary articular chondrocytes. *Cell Biol Int*. 2021;45(5):976–988. <https://doi.org/10.1002/cbin.11541>.
 37. Yabas M., Orhan C., Er B., Tuzcu M., Durmus A.S., Ozercan I.H. et al. A Next Generation Formulation of Curcumin Ameliorates Experimentally Induced Osteoarthritis in Rats via Regulation of Inflammatory Mediators. *Front Immunol*. 2021;12:609629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609629>.
 38. Kertia N., Asdie A.H., Rochmah W., Marsetyawan. Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):105–113. Available at: <http://www.inaactamedica.org/archives/2012/22745140.pdf>.
 39. Singhal S., Hasan N., Nirmal K., Chawla R., Chawla S., Kalra B.S., Dhal A. Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. *Trials*. 2021;22(1):105. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05053-7>.
 40. Lopresti A.L., Smith S.J., Jackson-Michel S., Fairchild T. An Investigation into the Effects of a Curcumin Extract (Curcugen®) on Osteoarthritis Pain of the Knee: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2021;14(1):41. <https://doi.org/10.3390/nu14010041>.
 41. Al-Yahya A.A.I., Asad M., Sadaby A., Alhussaini M.S. Repeat oral dose safety study of standardized methanolic extract of Boswellia sacra oleo gum resin in rats. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(1):117–123. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.05.010>.
 42. Khan A.L., Al-Harrasi A., Shahzad R., Imran Q.M., Yun B.W., Kim Y.H. et al. Regulation of endogenous phytohormones and essential metabolites in frankincense-producing Boswellia sacra under wounding stress. *Acta Physiol Plant*. 2018;40(6):113. <https://doi.org/10.1007/s11738-018-2688-6>.
 43. Al-Harrasi A., Rehman N.U., Khan A.L., Al-Broumi M., Al-Amri I., Hussain J. et al. Chemical, molecular and structural studies of Boswellia species: β -Boswellic Aldehyde and 3-epi-11 – Dihydroxy BA as precursors in biosynthesis of boswellic acids. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198666>.
 44. Li W., Liu J., Fu W., Zheng X., Ren L., Liu S. et al. 3-O-acetyl-11-keto-boswellic acid exerts anti-tumor effects in glioblastoma by arresting cell cycle at G2/M phase. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):132. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0805-4>.
 45. Schmidt C., Loos C., Jin L., Schmich M., Schmidt C.Q., Gaafary M.E. et al. Acetyl-lupeolic acid inhibits Akt signaling and induces apoptosis in chemoresistant prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Oncotarget*. 2017;8(33):55147–55161. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19101>.
 46. Byler K.G., Setzer W.N. Protein Targets of Frankincense: A Reverse Docking Analysis of Terpenoids from Boswellia Oleo-Gum Resins. *Medicines (Basel)*. 2018;5(3):96. <https://doi.org/10.3390/medicines5030096>.
 47. Mahmoud M.F., Diaai A.A., Ahmed F. Evaluation of the efficacy of ginger, Arabic gum, and Boswellia in acute and chronic renal failure. *Ren Fail*. 2012;34(1):73–82. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.623563>.
 48. Kimmatkar N., Thawani V., Hingorani L., Khiyani R. Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(1):3–7. <https://doi.org/10.1078/094471103321648593>.
 49. Majeed M., Majeed S., Narayanan N.K., Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel Boswellia serrata extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother Res*. 2019;33(5):1457–1468. <https://doi.org/10.1002/ptr.6338>.
 50. Kulkarni P.D., Damle N.D., Singh S., Yadav K.S., Ghante M.R., Bhaskar V.H. et al. Double-blind trial of solid lipid Boswellia serrata particles (SLBSP) vs. standardized Boswellia serrata gum extract (BSE) for osteoarthritis of knee. *Drug Metab Pers Ther*. 2020;35(2):20200104. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2020-0104>.
 51. Srinivasan K. Antioxidant potential of spices and their active constituents. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(3):352–372. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.585525>.
 52. Smilkov K., Ackova D.G., Cvetkovski A., Ruskovska T., Vidovic B., Atalay M. Piperine: Old Spice and New Nutraceutical? *Curr Pharm Des*. 2019;25(15):1729–1739. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190701150803>.
 53. Adnan M., Nazim Uddin Chy M., Mostafa Kamal A.T.M., Azad M.O.K., Paul A., Uddin S.B. et al. Investigation of the Biological Activities and Characterization of Bioactive Constituents of Ophiorrhiza rugosa var. prostrata (D.Don) & Mondal Leaves through In Vivo, In Vitro, and In Silico Approaches. *Molecules*. 2019;24(7):1367. <https://doi.org/10.3390/molecules24071367>.
 54. Emon N.U., Alam S., Rudra S., Riya S.R., Paul A., Hossen S.M.M. et al. Antidepressant, anxiolytic, antipyretic, and thrombolytic profiling of methanol extract of the aerial part of Piper nigrum: In vivo, in vitro, and in silico approaches. *Food Sci Nutr*. 2021;9(2):833–846. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2047>.

55. Banerjee S., Katiyar P., Kumar V., Saini S.S., Varshney R., Krishnan V. et al. Black pepper and piperine induce anticancer effects on leukemia cellline. *Toxicol Res (Camb)*. 2021;10(2):169–182. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfab001>.
56. Salehi B., Zakaria Z.A., Gyawali R., Ibrahim S.A., Rajkovic J., Shinwari Z.K. et al. Piper Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. *Molecules*. 2019;24(7):1364. <https://doi.org/10.3390/molecules24071364>.
57. Manayi A., Nabavi S.M., Setzer W.N., Jafari S. Piperine as a Potential Anti-cancer Agent: A Review on Preclinical Studies. *Curr Med Chem*. 2018;25(37):4918–4928. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170523120656>.
58. Rather R.A., Bhagat M. Cancer Chemoprevention and Piperine: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Cell Dev Biol*. 2018;6:10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00010>.
59. Turrini E., Sestili P., Fimognari C. Overview of the Anticancer Potential of the “King of Spices” Piper nigrum and Its Main Constituent Piperine. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):747. <https://doi.org/10.3390/toxins12120747>.
60. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда. *Медицинский совет*. 2020;(19):89–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-89-97>.
61. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Management tactics for patients with osteoarthritis: a joint view of a rheumatologist and an orthopedic traumatologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(19):89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-89-97>.
61. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93>.
61. Filatova Yu.S., Soloviev I.N. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93>.

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; y.s.filatova@mail.ru

Ильин Михаил Витальевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Соловьев Игорь Николаевич, к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St, Yaroslavl, 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru

Mikhail V. Ilyin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Therapy named after E.N. Dormidontov, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St, Yaroslavl, 150000, Russia

Igor N. Soloviev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St, Yaroslavl, 150000, Russia