

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*

ПАТОГЕНЕЗ

Научно-практический журнал

Основан в 2003 году
Выходит 4 раза в год

Том 17, №3, 2019

ИЮЛЬ–СЕНТЯБРЬ

Главный редактор
КУБАТИЕВ А.А. (Москва)

Соредакторы
Дыгай А.М. (Томск), Корнева Е.А. (Санкт-Петербург), Морозов С.Г. (Москва)

Ответственные секретари
Карганов М.Ю., Литвицкий П.Ф., Малышев И.Ю. (Москва)

Редакционная коллегия

Арчаков А.И. (Москва), Афтанас Л.И. (Новосибирск), Баранов В.М. (Москва), Береговых В.В. (Москва), Бобрышев Ю.В. (Сидней, Австралия), Гинтер Е.К. (Москва), Грачев С.В. (Москва), Дауни Г.Ф. (Форт-Уэрт, США), Кашкин К.П. (Москва), Кжишковска Ю.Г. (Гейдельберг, Германия), Колесников С.И. (Москва), Кушлинский Н.Е. (Москва), Манухина Е.Б. (Форт-Уэрт, США), Нинкина Н.Н. (Кардифф, Великобритания), Новицкий В.В. (Томск), Пальцев М.А. (Москва), Панченко Л.Ф. (Москва), Петров В.И. (Волгоград), Пузырев В.П. (Томск), Ревитович А.Ш. (Москва), Сандриков В.А. (Москва), Софронов Г.А. (Санкт-Петербург), Сухих Г.Т. (Москва), Тутельян В.А. (Москва), Угрюмов М.В. (Москва), Франк Г.А. (Москва), Черешнев В.А. (Екатеринбург), Чехонин В.П. (Москва), Шабалин В.Н. (Москва), Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург)

Зав. редакцией Иришкин Д.А.
Научный редактор Панкова Н.Б.
Технический редактор Архипова Е.М.

Внимание авторов и читателей: рукописи и иллюстрации не возвращаются. При перепечатке материалов согласие с редакцией журнала «Патогенез» обязательно.
За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.
Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям. Регистрационный номер ПИ № 77-12736 от 27 мая 2002 г. ISSN 2310-0435
Почтовый адрес редакции: 125315, Москва, а/я 9. e-mail: genius-media@mail.ru; тел.: +7 (495) 518-1451.
Формат 210x290 мм. Бумага офсетная.
Подписано в печать 04.09.2019. Тираж 300 экз. Отпечатано в типографии «ПКФ «СОЮЗ-ПРЕСС», Ярославль.

© ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
© ООО Издательство «Гениус Медиа».

Federal State Budgetary Scientific Institution
«Institute of General Pathology and Pathophysiology»

PATHOGENESIS

Journal of Basic and Applied Medicine

Founded in 2003
Quarterly issue

Volume 17, №3, 2019

JULY–SEPTEMBER

Editor-in-Chief
A.A. KUBATIEV (Moscow)

Co-editors
A.M. Dygay (Tomsk), E.A. Korneva (Saint-Petersburg), S.G. Morozov (Moscow)

Secretary
M.Yu. Karganov, P.F. Litvitsky, I.Yu. Malyshev (Moscow)

Editorial board

Archakov A.I. (Moscow), Aftanas L.I. (Novosibirsk), Baranov V.M. (Moscow), Beregovykh V.V. (Moscow), Bobryshev Y.V. (Sydney, Australia), Ginter E.K. (Moscow), Grachev S.V. (Moscow), Downey H.F. (Fort Worth, USA), Kashkin K.P. (Moscow), Kzhyshkowska J.G. (Heidelberg, Germany), Kolesnikov S.I. (Moscow), Kushlinskii N.E. (Moscow), Manukhina E.B. (Fort Worth, USA), Ninkina N.N. (Cardiff, United Kingdom), Novitskiy V.V. (Tomsk), Paltsev M.A. (Moscow), Panchenko L.F. (Moscow), Petrov V.I. (Volgograd), Puzyrev V.P. (Tomsk), Revishvili A.Sh. (Moscow), Sandrikov V.A. (Moscow), Sofronov G.A. (Saint-Petersburg), Sukhikh G.T. (Moscow), Tutelian V.A. (Moscow), Ugriumov M.V. (Moscow), Frank G.A. (Moscow), Chereshev V.A. (Ekaterinburg), Chekhonin V.P. (Moscow), Shabalin V.N. (Moscow), Shliakhto E.V. (Saint-Petersburg)

Publish Department chief Irishkin D.A.
Scientific editor Pankova N.B.
Technical editor Arkhipova E.M.

УДК 616-01/-099

Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных)

Рыжак Г.А.¹, Попович И.Г.¹, Хавинсон В.Х.^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П.Павлова» Российской академии наук. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Увеличение продолжительности жизни человека, наблюдаемое во всем мире, требует особого внимания к возрастным изменениям, которые влияют на качество жизни. Остеоартроз и остеопороз входят в список основных заболеваний, которые приводят к ухудшению здоровья, изменению образа жизни и в конечном итоге, к инвалидности. Несмотря на то, что современные методы, применяемые для лечения как остеоартроза, так и остеопороза достаточно широки, разработка новых препаратов для лечения этих заболеваний является весьма актуальной. Среди таких препаратов особое внимание привлекают пептидные биорегуляторы, которые обладают геропротекторным эффектом, а также оказывают профилактическое действие при различных патологических состояниях организма. Одним из таких средств является пептидный препарат Хондролукс®, который может быть рекомендован для профилактики заболеваний, связанных с изменениями хрящевой и костной тканей.

Ключевые слова: Хондролукс®; остеоартроз; остеопороз; возраст-ассоциированные заболевания; репарация костной ткани.

Для цитирования: Рыжак Г.А., Попович И.Г., Хавинсон В.Х. Перспективы применения пептидного биорегулятора для профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний опорно-двигательного аппарата (обзор экспериментальных данных). *Патогенез.* 2019; 17(3): 13-24

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.13-24

Для корреспонденции: Попович Ирина Григорьевна, e-mail: irina_popovich@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.05.2019

Prospects for using peptide bioregulators for prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system (review of experimental data)

Ryzhak G.A.¹, Popovich I.G.¹, Khavinson V.Kh.^{1,2,3}

¹ Research Center, St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Dynamo Pr. 3, St. Petersburg 197110, Russian Federation

² I.P. Pavlov Institute of Physiology, Naberezhnaya Makarova 6, St. Petersburg 199034, Russian Federation

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Kirochnaya Str. 41, St. Petersburg 191015, Russian Federation

Musculoskeletal diseases are most common in the elderly. The associated physical pain and limited ability to move impair quality of life and lead to disability in older patients. Among musculoskeletal diseases, osteoarthritis and osteoporosis are the most common. Osteoarthritis is a disease associated with age-related changes in the cartilage tissue. Osteoporosis, primarily postmenopausal, is characterized by decreased bone density. The similarity of these diseases is due to the fact that they both develop over a long time and are characteristic of older people. With age, both bone and cartilage tissues tend to lose their structure due to deterioration of metabolic processes. Therefore, it is important to maintain the musculoskeletal system as long as possible and focus on prevention of osteoarthritis and osteoporosis. Treatment of such diseases is associated with substantial economic costs; therefore, development of new, efficient and safe methods, which would qualitatively change the structural and functional state of bone and cartilage tissues, is highly relevant. Experimental studies showed that a new peptide drug, Chondrolux®, can be recommended for prevention and treatment of diseases associated with degenerative and dystrophic changes in the cartilage and bone tissues.

Keywords: Chondrolux®; osteoarthritis; osteoporosis; age-related diseases; reparation of bone tissue.

For citation: Ryzhak G.A., Popovich I.G., Khavinson V.Kh. [Prospects for using peptide bioregulators for prevention and treatment of age-associated diseases of the musculoskeletal system (review of experimental data)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(3): 13-24 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.03.13-24

For correspondence: Popovich Irina Grigorievna, e-mail: irina_popovich@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.05.2019

Введение

Скелетно-мышечные заболевания наиболее характерны для лиц пожилого возраста. Поскольку эти расстройства вызывают физическую боль и ограничивают способность к передвижению, это является причиной ухудшения качества жизни и приводит к инвалидизации пожилых больных. Среди заболеваний опорно-двигательного аппарата наиболее частыми являются остеоартроз (ОА) и остеопороз (ОП). ОА представляет собой заболевание, связанной с возрастным изменением хрящевой ткани. ОП, в основном постменопаузальный, характеризуется снижением плотности костной ткани. Общность этих заболеваний обусловлена тем, что обе патологии развиваются на протяжении длительного времени и характерны для людей пожилого возраста. С возрастом как костная, так и хрящевая ткани имеют свойство терять свою структуру из-за ухудшения обменных процессов. Поэтому важно сохранять опорно-двигательную систему как можно дольше в оптимальном состоянии, занимаясь профилактикой ОА и ОП. Также существует необходимость в разработке новых эффективных и безопасных средств, способных качественно влиять на структурно-функциональное состояние костной и хрящевой тканей. Новый пептидный препарат Хондролукс®, как показали экспериментальные исследования, может быть рекомендован для профилактики и лечения заболеваний, связанных с дегенеративно-дистрофическими изменениями хрящевой и костной тканей. В настоящее время завершено клиническое изучение I фазы препарата, в которых установлен безопасный профиль применения препарата Хондролукс® у здоровых добровольцев. Продолжается клиническое изучение II фазы по определению эффективности и безопасности препарата у больных гонартрозом второй и третьей степени.

Остеоартроз и его лечение

Артроз — хроническое дегенеративно-дистрофическое изменение суставного хряща, которое приводит к деформации костной ткани. Синонимами артроза, согласно Международной классификации болезней [1], являются термины: ОА, остеоартрит. Однако необходимо иметь в виду, что артроз или ОА отличается от артрита тем, что одно заболевание хроническое, а другое имеет преимущественно острый воспалительный характер. По факту артроз отличается от артрита тем, что заболевание охватывает сустав

целиком и расположенную внутри синовиальную оболочку, субхондральную кость, связки и периапартулярные мышцы, а не только суставной хрящ. Таким образом, ОА — это заболевание всего сустава, включающее в себя структурные изменения в суставном хряще, субхондральной кости, связке, капсуле, синовиальной оболочке и околоуставных мышцах [2].

По оценке ВОЗ, ОА — наиболее распространенная группа скелетно-мышечных заболеваний [3]. ОА является самой частой формой суставной патологии, составляя 60-70% всех ревматических заболеваний. Болезнь поражает суставы нижних конечностей (коленные и тазобедренные), а также верхних (суставы кистей рук), позвоночник и в меньшей степени плечевые суставы. Это заболевание является значимой клинической проблемой для многих стран, т.к. клинические симптомы ОА наблюдаются более чем у 10–20% населения земного шара, причем в основном у людей пожилого возраста [4]. Распространенность ОА обусловлена тем, что население мира продолжает неуклонно стареть. Согласно оценке ООН к 2050 году среди людей старше 60 лет около 130 млн. человек во всем мире будут страдать от ОА, из которых 40 млн. будут иметь инвалидность, связанную с этим заболеванием. Так, в США от 30% до 50% людей в возрасте старше 65 лет страдают ОА [5]. В Великобритании, как свидетельствуют эпидемиологические данные, свыше 8,75 млн. человек старше 45-летнего возраста (33%) имеют признаки остеоартрита, среди них 60% составляют женщины [6]. В России за 2000-2010 гг. зарегистрировано около 3 млн. 700 тыс. больных ОА, причем первичная заболеваемость за 10 лет возросла более чем на 20% и составляет 745 тыс. [7].

Среди факторов риска развития ОА одним из наиболее очевидных является возраст. Рост заболеваемости ОА с возрастом является результатом совокупного воздействия различных факторов риска и возрастных изменений в суставных структурах. Причем отмечено, что при различных локализациях ОА одни те же факторы риска могут быть более или менее значимыми. Так, при ОА коленного сустава женский пол и ожирение являются факторами риска в пределах от умеренного до сильного, а для ОА тазобедренного сустава эти же риски менее выражены, а важным является деформация бедра и наличие дисплазии [8].

Некоторые профессии, например, в области строительства или сельского хозяйства могут быть причинами развития ОА. Кроме того, занятия профессио-

нальным спортом (футбол, хоккей, борьба, тяжелая атлетика, бег на длинные дистанции) создают повышенный риск развития ОА колена и бедра. При этом риск развития заболевания, связанного со спортом, увеличивается из-за возможных травм. За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении посттравматического ОА (ПТОА). Развитие болезни ассоциируется с кратковременной воспалительной фазой после травмы, а в дальнейшем такие травматические изменения суставов приводят к хроническому воспалению и развитию ОА. В суставном хряще при повреждениях часто отмечают высокий уровень гибели хондроцитов, обусловленный, в том числе и механизмами апоптоза [9]. В хондроцитах после травмы наблюдается высокий уровень митохондриальной активности, высвобождающий активные формы кислорода (АФК), что приводит к дальнейшей гибели хондроцитов [10]. На экспериментальных моделях переломов у животных были получены результаты по использованию препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. Отмечено, что лечение антиоксидантными препаратами не влияло на ранние воспалительные реакции, но в значительной степени защищало сустав от ПТОА через 6 мес. после травмы [11].

Необходимо отметить генетический фактор риска развития ОА, который составляет от 40% до 80%, а также редкие мутации могут приводить к развитию раннего ОА [12]. Недавние исследования показали важность эпигенетических изменений в процессе возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе и ОА [13]. Было показано, что сверхэкспрессия NFAT1 (ядерного фактора активированных Т-клеток) в культивируемых суставных хондроцитах старых мышей может значительно изменять анаболическую / катаболическую активность этих клеток и находится под эпигенетическим контролем [14]. Эти результаты могут дать новое понимание механизмов, лежащих в основе старения суставного хряща.

В настоящее время считают, что в основе прогрессирования ОА в суставах задействовано множество взаимодействующих друг с другом причин и механизмов. Сложный патогенез ОА включает в себя механические, воспалительные и метаболические факторы, которые приводят к разрушению синовиального сустава [15]. Заболевание представляет собой активное динамическое изменение, возникающее из-за дисбаланса между восстановлением и разрушением суставных тканей, а не пассивное дегенеративное заболевание или так называемое изнашивание, как это обычно описывают. Во время процесса заболевания хрящевая ткань модифицируется, и хрящ теряет свою целостность. При этом меняются не только свойства хряща, но и происходит увеличение его восприимчивости к разрушению под действием физических факторов. Происходит постепенное разрушение хрящевой ткани вначале на поверхности, а потом и внутри хряща. При попытке восстановления таких трещин хондроциты постоянно продуцируют провоспалительные медиаторы, которые, как и продук-

ты распада хряща, действуют на хрящ, так и на кость. Весь этот процесс сопровождается гипертрофией тканей и повышенной васкуляризацией хряща. Скорость оборота субхондральной кости увеличивается и имеет место сосудистая инвазия, направленная от субхондральной кости в хрящ, при этом развивается субхондральное поражение костного мозга.

Таким образом, несмотря на достигнутые в последнее время успехи по изучению патогенеза ОА, остается до конца не ясным какой из механизмов – увеличение воспалительного процесса, механические нагрузки, метаболические изменения или старение клеток и т.д. – играет основную роль в развитии ОА. Поэтому необходимы дальнейшие изучения механизмов патогенеза ОА, причем в тесной связи с изучением фармакологических методов лечения этого заболевания.

Ряд исследований показал, что одним из возможных методов лечения ОА может являться разработка лекарственных препаратов, способных подавлять индуцированную провоспалительными цитокинами передачу сигналов [16]. Однако результаты лечения этими препаратами не были полностью удовлетворительными и необходимы дальнейшие исследования.

На ранних этапах ОА болевой эффект доминирует над другими синдромами [17], поэтому лечение сосредоточено в основном на уменьшении боли, снижении воспаления, а также на поддержании и улучшении функциональных возможностей. Так, для лечения ОА рекомендованы нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие как диклофенак, индометацин, кеторолак и некоторые другие препараты, которые оказывают противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее действие [18]. Однако они имеют ряд побочных действий [19], а также ограничений и противопоказаний, которые в основном связаны с возрастом пациентов с ОА и наличием у них сопутствующих заболеваний [20].

Для стимуляции регенерации хрящевой ткани используют корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани, препараты, содержащие хондроитин сульфат – высокомолекулярный мукополисахарид, который наряду с гиалуроновой кислотой, содержится в различных типах соединительной ткани, в том числе и хрящевой [19], а также рекомендуют глюкозамин [21]. Однако оценка результатов рандомизированных клинических исследований показала неоднозначность эффективности применения этих препаратов [22].

Известно, что помимо фармакологических методов для лечения ОА и его профилактики, широко рекомендуются нефармакологические методы: физические упражнения, индивидуальные физические нагрузки, снижение веса при избыточном весе или ожирении. Отмечено, что лечебная физкультура особенно полезна для уменьшения боли и улучшения подвижности суставов. Тем не менее, есть и негативные данные о последствиях физических упражнений при ОА [23]. Таким образом, можно предположить, что комбинированный подход к лечению ОА – раз-

работка диетического контроля веса и специальных физических упражнений – сможет привести к лучшим результатам, чем при применении только одного из способов.

Тем не менее, с учетом того, что развитие ОА является длительным процессом, необходимо проведение исследований на моделях этого заболевания у животных, чтобы в максимально короткие сроки получить результаты испытаний препаратов для лечения и профилактики ОА.

Остеопороз и его лечение

ОП – это системное хроническое прогрессирующее заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроструктуры костной ткани с последующим увеличением хрупкости костей и повышением риска переломов [24]. Известно, что кость, состоящая из клеток органического и минерального матрикса, является динамичным органом, форма и структура которого изменяется в течение всей жизни. На протяжении всего жизненного периода кости подвергаются моделированию и ремоделированию. Процесс моделирования осуществляется от момента рождения и до зрелого возраста. На этом этапе происходит изменение формы, размера и массы костей, которые зависят от функциональных нагрузок. При ремоделировании происходит постепенный процесс замены костной ткани на новую, что связано с необходимостью сохранения костной тканью своих свойств и прочности. Этот процесс представляет собой резорбцию, которую осуществляют остеокласты, а остеобласты задействованы в костеобразовании. Таким образом, в норме совместная деятельность остеокластов и остеобластов, а также некоторых других клеток приводит к резорбции старой кости и последующему образованию новой [25].

Нарушение процесса ремоделирования происходит при различных заболеваниях костной ткани, в том числе и при ОП. Так, при развитии этого заболевания, вызванном длительным приемом глюкокортикоидов, костеобразование снижено, а резорбция повышена. При постменопаузальном ОП костеобразование может быть в норме, однако, резорбция значительно превышает этот показатель. Оба процесса – резорбция и костеобразование – тесно связаны друг с другом, однако дисбаланс этих процессов, усиление резорбции на фоне снижения костеобразования способствует снижению массы кости, что и является фактором риска развития остеопении и ОП [25, 26].

По данным исследований ВОЗ, основанным на оценке минеральной плотности костей (МПК), показатель распространенности ОП у женщин варьирует: 9% в Великобритании, 15% во Франции и Германии, 16% в США, 38% в Японии. Для мужского населения этот показатель заболевания также вариативен: 1% в Великобритании, 4% в Японии, 3% в Канаде, 8% во Франции, Германии, Италии и Испании [27].

Популяционные исследования показали, что в России от ОП страдают 14 млн. человек (10% населения страны). Еще у 20 млн. граждан России опре-

деляются признаки остеопении. Таким образом, в целом 34 млн. жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов [28].

Около 85% случаев заболевания относятся к первичному ОП, преимущественно постменопаузальному. По классификации, принятой Президиумом Российской ассоциации по остеопорозу [29], ОП первого типа (постменопаузальный) развивается на фоне дефицита эстрогена [30]. Эта форма ОП характерна для женщин от 45 до 65 лет. Старческий, или сенильный, ОП второго типа, который обусловлен возрастным снижением содержания кальция и витамина D, развивается у женщин более старшего возраста – 70-75 лет [31].

Вторичный ОП вызван рядом заболеваний: нарушение функции поджелудочной железы, дефицитом лактозы, гиперкальциурия и др. [32], или приемом лекарств, влияющих на метаболизм в костной ткани, в частности, глюкокортикоидов [33].

Среди факторов риска развития ОП в последнее время отмечают недостаточное количество физических нагрузок и алкоголизм, заболевания печени, эндокринные заболевания и патологию почек [29]. Хронические воспаления также могут быть важным фактором в патофизиологии ОП [34].

Диагноз заболевания ОП, как уже отмечалось, основан на количественной оценке МПК, которая является основным определяющим фактором прочности кости. Известно, что после менопаузы наблюдается резкое ускорение потери костной массы. Именно величина костной массы, а также скорость и продолжительность потери костной массы, определяют вероятность развития ОП. Падения, возраст и существующие переломы являются также предикторами частоты переломов [24]. Диагностика, основанная на измерении и оценке МПК (методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии – ДРА) является одним из основных инструментов для оценки риска перелома. Кроме того, важным для постановки диагноза ОП является метод количественной оценки – Т-критерий (T-score) $\leq -2,5$. Рабочая группа ВОЗ выбрала значение Т-критерия равное $-2,5$ в качестве порогового значения, «за которым начинается» ОП, потому что это значение характерно примерно для 30% женщин в постменопаузе и получено на участках позвоночного столба, бедренной кости, костей предплечья.

В качестве скрининга ОП наиболее целесообразен FRAX – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических факторов риска. Алгоритм FRAX применяется у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше и позволяет определить риск перелома в течение ближайших 10 лет. Результатом подсчета являются 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра и 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов (клинически значимого перелома позвоночника, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча). FRAX рассчитывается для жи-

телей России по российской модели. Точный расчет FRAX можно провести *on-line* с использованием ресурса www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs, либо с помощью специального калькулятора [29].

В последнее время все чаще ОП рассматривают как одно из сопутствующих заболеваний ревматоидного артрита (РА) [26, 35]. Хрупкость костей при РА возникает в результате сочетания системного воспаления, циркулирующих аутоантител и секреции провоспалительных цитокинов, что в совокупности оказывает вредное воздействие на кости. Системные и локальные потери костной ткани при РА начинаются еще на самых ранних стадиях заболевания или, возможно, до начала клинического заболевания, поэтому скрининг риска ОП с использованием ДРА является наиболее эффективным для пациентов с РА. Помимо ДРА у таких пациентов риск ОП может быть оцениваться с помощью FRAX и МПК. Кроме того, особое внимание необходимо уделять пациентам РА с положительной реакцией на антитела к циклическому цитруллинрованному пептиду (АЦЦП), одному из определяющих факторов потери костной ткани [35].

Существуют общие принципы терапии больных с установленным диагнозом ОП: немедикаментозная терапия (физические упражнения, коррекция питания, отказ от курения и алкоголя и т.д.) и лекарственная терапия. Главная цель лечения ОП — снизить риск низкоэнергетических переломов (при минимальной травме или спонтанных), поэтому в терапии ОП могут использоваться только препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана в длительных многоцентровых клинических испытаниях.

При лечении ОП используются азотсодержащие бисфосфонаты (БФ) (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота), деносумаб, терипаратид и стронция ранелат (для лечения тяжелого ОП). Выбор препарата зависит от конкретной клинической ситуации (тяжесть ОП, наличие противопоказаний к конкретному препарату), а при назначении бисфосфонатов — также и от предпочтительного пути введения (перорально или внутривенно). В настоящее время БФ являются наиболее часто назначаемым лечением для пациентов с ОП [29]. БФ значительно увеличивают минеральную плотность костной ткани и снижают риск перелома бедра примерно на 40%, а также снижают риск переломов позвонков. Однако, несмотря на высокую эффективность, длительный прием БФ имеет ряд побочных явлений, поэтому для предупреждения таких эффектов необходимо соблюдать специальные рекомендации [26, 36].

Терипаратид — рекомбинантный человеческий гормон парашитовидной железы (Forsteo), является единственным зарегистрированным в Российской Федерации анаболическим средством от ОП, которое увеличивает плотность и прочность кости [37]. В некоторых исследованиях отмечалось, что терапия терипаратидом способствовала образованию костной ткани, по гистологической структуре аналогичной

профилю молодой кости [38], а обнаруженная положительная динамика МПК у женщин, была примерно одинаковой у пациенток, принимавших терипаратид, как в дозе 20 мкг / день, так и 40 мкг / день [39]. Терапия терипаратидом способствовала снижению риска переломов, что обусловлено как увеличением МПК, так и улучшением качества костной ткани. Однако имеются и побочные действия приема препарата: боль в конечностях, тошнота, головная боль и головокружение, которые проходят после отмены препарата или снижении дозы. Отмечают также и потенциальный риск терипаратида, выявленный в экспериментальном исследовании у крыс. Оказалось, что длительное введение препарата в различных дозах, с раннего возраста и до конца жизни (примерно на протяжении 2 лет), приводило к развитию у животных остеосарком, частота которых увеличивалась в зависимости от дозы [40]. Тем не менее, авторы считают, что повышенная частота развития новообразований у крыс, получавших лечение препаратом на протяжении 2 лет, не является прогностическим фактором риска развития рака костей у человека, поскольку прием терипаратида при ОП назначается на ограниченный период времени. Кроме того, по данным исследования приема терипаратида у обезьян на протяжении 18 мес. в дозах, превышающих в 10 раз рекомендованные для человека, патологических изменений костей не наблюдалось [41].

Самой распространенной причиной ОП у женщин, как известно, является нехватка полового гормона эстрогена, что проявляется в постменопаузальный период. В связи с этим для предотвращения развития ОП применяют заместительную гормональную терапию, в частности, прием эстрогенов. Однако это лечение имеет существенные ограничения, поскольку увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и новообразований молочной железы. Среди селективных модуляторов рецепторов эстрогена — ралоксифен оказывает антирезорбтивное эстрогенное действие на скелет без нежелательных эффектов на ткани молочной железы. Этот препарат снижает риск переломов тел позвонков примерно на 30% у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка и примерно на 55% — у пациентов без переломов в течение 3 лет терапии [26]. Отметим, что ралоксифен зарегистрирован в РФ как препарат для лечения и профилактики ОП, в мировой практике применяется базедоксифен — препарат, обладающий эстроген-антагонистическим воздействием. Побочные эффекты, наблюдаемые в результате приема базедоксифена, включают отек ног, судороги, приливы и увеличение риска развития венозной тромбоэмболии.

С целью профилактики ОП рекомендован прием кальция с пищей и достаточное поступление витамина D, поскольку кальций является основным минеральным компонентом кости, а витамин D улучшает его включение в обменные процессы. Тем не менее, есть опасение, что добавки кальция и витамина D могут привести к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [42, 43].

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным как дальнейшее изучение патогенеза ОП, так и поиск новых эффективных и безопасных препаратов для профилактики и лечения этого заболевания.

Результаты исследования препарата ХОНДРОЛЮКС® на различных экспериментальных моделях

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии осуществляются многолетние исследования препаратов, выделенных из различных тканей животных, которые получили название пептидных биорегуляторов [44]. Их основная функция – оказывать нормализующее влияние на метаболизм в ткани того органа, из которого они выделены. В связи с этим существует возможность использовать пептидные биорегуляторы для лечения различных заболеваний, включая возраст-ассоциированные хронически развивающиеся патологии, в том числе, заболевания костной (ОП) и хрящевой тканей (ОА). Одним из таких препаратов является препарат Хондролукс® [45].

Хондролукс – препарат полипептидной природы, получаемый путем экстракции из хрящей крупного рогатого скота не старше 12-месячного возраста [46]. В состав Хондролукса входят полипептиды с молекулярной массой от 75 до 846 Да. В медицинской практике используется в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения, содержащий пептиды в количестве 5 мг, и глицин в качестве стабилизатора в количестве 20 мг в ампуле, а также в виде таблеток, содержащих 50 мг активной субстанции.

Изучение эффективности препарата Хондролукс® проводили в эксплантатах хрящевой ткани молодых и старых крыс. Культуры различных тканей могут служить модельными системами для исследования их свойств под воздействием препаратов в контролируемых исследователем условиях, поэтому важным представляется использование таких модельных систем, как эксплантаты тканей, взятых от животных различного возраста. Органотипические культуры тканей являются удобным объектом для тестирования биологически активных веществ, так как в таких культурах отсутствуют нервные, гуморальные и другие воздействия на исследуемые клетки. Результаты исследования показали, что Хондролукс® стимулировал пролиферативную активность в культурах хрящевой ткани молодых и старых животных. Отмечали, что наибольший статистически значимый уровень пролиферации по сравнению с контролем проявлялся в диапазоне концентраций препарата от 20 до 50 нг/мл. Однако индекс площади (ИП, соотношение площади всего эксплантата вместе с зоной роста к исходной площади фрагмента хрящевой ткани), по изменению которого проводили сравнение, был ниже в эксплантатах старых животных, чем молодых [45].

Параллельно проведенные иммуноцитохимические исследования свидетельствовали о выражен-

ном стимулирующем эффекте препарата Хондролукс® на экспрессию маркера пролиферации PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) в эксплантатах хрящевой ткани молодых и старых животных. Этот показатель под действием препарата был статистически значимо увеличен по сравнению с контролем, как в культурах ткани молодых, так и старых животных. Этот результат является весьма важным, поскольку в остеоартритных хондроцитах наблюдается очень низкий уровень пролиферации, в отличие от нормальных клеток. Количество хондроцитов может быть изменено пролиферацией и апоптозом [47]. В наших исследованиях под воздействием Хондролукса также наблюдалось значимое снижение экспрессии проапоптозного маркера p53 в подопытной группе по сравнению с контрольными показателями, т.е. усиление клеточной пролиферации происходило за счет снижения интенсивности процессов апоптоза. Следует отметить, что препарат Хондролукс® обладал выраженным тканеспецифическим действием в отношении хрящевой ткани, не влияя на ткани, выделенные из других органов [45].

Как известно, для изучения эффекта новых фармакологических средств необходимо использовать экспериментальные модели животных. Такие эксперименты позволяют воспроизводить различные патологические процессы, включая начальные этапы развития заболевания, а также имеется возможность изучить молекулярные, клеточные и системные изменения, которые лежат в основе механизма той или иной патологии. Особое внимание уделяют разработке моделей, позволяющих изучать эффект фармакологических препаратов, ускоряющих восстановление поврежденной костной ткани [48]. Наибольшее значение проблема стимуляции процесса костной и хрящевой репарации имеет при старении, поскольку с возрастом происходит снижение резервных возможностей организма к восстановлению тканей и органов.

Для изучения репаративного эффекта препарата Хондролукс® были использованы две модели травматического перелома у старых кроликов. Были изучены регенераторные способности плоских костей [49] и трубчатых костей [50].

В первом эксперименте у старых самцов кроликов (в возрасте 36–48 мес с массой тела 4,5–5,5 кг) под наркозом проводили трепанацию черепа с площадью дефекта 2 × 2 см. Пластику костного дефекта осуществляли сингенным хрящом из реберно-грудинного сочленения. В экспериментальной группе на место костного дефекта делали ежедневные аппликации пептидным препаратом Хондролукс® (в дозе 0,7 мг/кг, растворенного в 2 мл физиологического раствора) на протяжении 5 дней. У животных контрольной группы заживление проходило естественным путем. Оценку гистологических препаратов костей черепа проводили на протяжении всего времени эксперимента с интервалом 7 дней. Как показали результаты исследования, препарат Хондролукс® позволяет значительно ускорить процесс репарации

костной ткани. Так, у животных экспериментальной группы наблюдалось образование полноценной плоской губчатой кости к 28-м суткам наблюдения, в то время как у контрольных животных к этому сроку еще отмечали наличие костного дефекта [51].

Во втором эксперименте кролику под наркозом в площадку бедра вводили тefлоновую фистулу, которая фиксировалась с помощью лигатуры к бедренной кости – это так называемый «округлый тоннель» от поверхности кости до костного мозга в области эпифиза (диаметр около 2 мм, глубиной до 5 мм), стенки которого ограничены костной тканью. При таком дизайне эксперимента формируются условия для изучения характера миграции костномозговых элементов в образовавшееся пустотное пространство [52]. Животным экспериментальной группы, начиная с 1-го дня эксперимента, на протяжении недели один раз в день вводили препарат Хондролукс® (в дозе 0,7 мг, растворенного в 1 мл физиологического раствора) в просвет фистулы. Морфологическое изучение костной ткани животных, проводимое через 1, 2, 3 и 4 недели от момента операции, показало, что уже на сроке 3 недель у старых животных экспериментальной группы начинает формироваться костная ткань. У животных в контрольной группе (получавшей введение физиологического раствора по той же схеме, по которой в подопытной группе вводили Хондролукс®) начало этого процесса наблюдается только к концу 4-й недели.

Поскольку в состав препарата Хондролукс® входят короткие пептиды с молекулярной массой от 75 до 846 Да, которые могут играть основную роль в биологической активности этого препарата, обоснованным может быть сравнение собственных исследований эффекта пептидов и результатов других авторов. Одним из известных пептидных препаратов, способных стимулировать образование кости, является P-15. Была изучена способность двукомпонентного комплекса АВМ/Р-15, состоящего из неорганического костного компонента (АВМ) и синтетического пептидного препарата P-15, приводить к активации процессов регенерации кости [53]. Было показано, что применение АВМ/Р-15 непосредственно сразу после нанесения дефекта костной ткани у кроликов способствовало образованию значительно большей области новообразования кости, по сравнению с результатами у контрольных животных. Причем места перелома, обработанные АВМ/Р-15, как показали гистологические срезы через 2, 4 и 8 недель, имели более выраженное костеобразование, чем другие варианты обработки, например, только с АВМ. Считают, что пептидный компонент P-15 обладает способностью взаимодействовать и с клетками, и внеклеточным матриксом, стимулируя процессы восстановления кости. Кроме того, исследования показали, что АВМ/Р-15 снижает апоптоз и способствует выживанию клеток [54]. Таким же эффектом, как отмечалось выше, обладает и пептидный препарат Хондролукс®.

Таким образом, полученные нами результаты могут свидетельствовать о том, что при нарушениях

целостности костей, применение препарата Хондролукс® приводит к быстрому течению процесса восстановления костной ткани. Эти данные позволяют рекомендовать пептидный биорегулятор Хондролукс® для дальнейшего его изучения в качестве средства для лечения переломов костей, в том числе и у пожилых пациентов.

Одной из наиболее удачных моделей для воспроизведения ОП является постовариоэктомическая модель у крыс [55]. Обоснованием для выбора такой модели служит тот факт, что ухудшение состояния костной ткани у крыс после овариоэктомии схоже с проявлениями постменопаузального ОП у женщин [56]. Известно, что крысы достигают половой зрелости в 2,5-3 мес., однако костная структура считается полностью сформированной только к 10-месячному возрасту, а до этого периода костная структура является еще молодой и более пластичной (незрелой) [48]. Поэтому проведение овариоэктомии в раннем возрасте (до 10 мес.) приводит к снижению уровня эстрогена, что провоцирует развитие первичного ОП – постменопаузального [56]. Овариоэктомия у крыс в более позднем возрасте (после 10 мес.) приводит к развитию старческого ОП, который характеризуется снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и увеличением хрупкости.

В нашем исследовании крысы (4-6 мес.) после проведения овариоэктомии были разделены на группы, в которых, в зависимости от условий эксперимента, животные получали внутримышечные инъекции препарата Хондролукс® в дозах 1 мг или 0,03 мг в 0,4 мл физиологического раствора, начиная с 4-го дня или с 30-го дня после проведения операции. Длительность введения препарата во всех группах составила один месяц. Контрольным животным после овариоэктомии вводили по 0,4 мл физиологического раствора по той же схеме. Динамику МПК оценивали денситометрически (до, после операции и через 30 дней после начала введения препарата) и вычисляли в процентах [57]. Результаты эксперимента свидетельствовали о том, что при введении препарата в дозе 1 мг, начиная с 30-го дня после проведения операции, наблюдалось статистически значимое увеличение МПК (в 3,7 раза) по сравнению с уровнем до введения препарата Хондролукс®. У животных контрольной группы через 2 месяца после проведения овариоэктомии динамика изменения МПК была отрицательной, что свидетельствовало о развитии ОП. Показано, что для профилактики ОП у овариоэктомизированных крыс наиболее эффективной оказалась большая доза препарата Хондролукс® (1 мг на крысу), которую вводили, начиная с 30-го дня после операции овариоэктомии, на протяжении одного месяца. Длительность профилактического эффекта сохранялась на протяжении ещё одного месяца последующего наблюдения, в то время как применение препарата, начиная с 4-го дня после овариоэктомии, приводило к снижению достигнутого эффекта сразу после прекращения введения препарата.

В исследованиях японских авторов было показано, что у овариоэктомированных крыс подкожное введение терипаратида значительно увеличивало МПК по сравнению с контрольными животными, которые после овариоэктомии получали инъекции физиологического раствора [58]. Эти результаты полностью согласуются с нашими данными, полученными при оценке МПК у крыс после введения пептидного препарата Хондролукс®.

Среди способов хирургического моделирования ОА наиболее шадящим считают метод нанесения дефектов различной степени тяжести на суставную поверхность [59]. Так, в нашем исследовании у крыс-самцов линии Вистар использовали метод стандартной травмы хряща (путем нанесения дырчатого отверстия в области внутреннего мыщелка бедренной кости) [60]. Животные экспериментальных групп получали внутримышечно препарат Хондролукс® по 0,02 мг или 0,2 мг в 0,4 мл физиологического раствора 1 раз в день на протяжении 10 дней. Крысам контрольной группы по той же схеме вводили 0,4 мл физиологического раствора. Оценку заживления дефекта проводили на основании гистологического исследования хрящевой ткани животных, начиная с 3-го и до 28-го дня после нанесения травмы.

После нанесения травмы у крыс в области внутреннего мыщелка бедренной кости на 5 сутки развивались дегенеративно-дистрофические изменения хрящевой ткани суставной поверхности, приводящие в дальнейшем к развитию посттравматического ОА.

Сравнение гистологических препаратов животных всех групп на 3-и сутки показало, что у экспериментальных животных, в отличие от контрольных, отмечался незначительный отек хрящевой ткани вне зоны дефекта, при этом сохранялась зональность хряща. На 7-е сутки отек был заметно уменьшен, и в дальнейшие сроки наблюдения (до 28-го дня) полностью нивелировался. На этом сроке обнаружено: поверхность хряща ровная, хондроциты располагаются в лакунах упорядоченно, межклеточный матрикс гомогенный. Таким образом, препарат Хондролукс® существенно снижал воспаление и препятствовал эрозии хряща в условиях индуцированного посттравматического ОА.

Аналогичные результаты были получены при изучении эффективности вытяжки из хрящевой ткани акулы, на модели ОА у крыс. На этой модели у крыс ОА при анализе гистологического материала наблюдалась значительно меньшая площадь эрозии хряща и неоваскуляризации в группе животных, получавших протеогликаны акулы при сравнении с контролем [61]. Кроме того, в подопытной группе значительно снижался уровень С-реактивного белка. Эти результаты могут свидетельствовать об эффективности применения пептидных препаратов, как потенциальных средств для профилактики и лечения ОА.

Таким образом, результаты собственных исследований показали, что применение препарата Хондролукс® в использованных дозах существенно сокращает выраженность дегенеративно-дистрофиче-

ских изменений хрящевой поверхности суставов в посттравматическом периоде за счет восстановления оптимального метаболизма в хондроцитах и межклеточном матриксе, о чем свидетельствовало сохранение структуры хрящевой ткани суставной поверхности и снижение интенсивности воспалительной реакции окружающих тканей.

Заключение

Проведенные исследования пептидного биорегулятора показали, что Хондролукс® оказывает тканеспецифическое действие, проявляющееся в стимуляции роста эксплантатов хрящевой и костной тканей молодых и старых крыс в органотипических культурах. Кроме того, Хондролукс® проявлял остеопротекторное действие, выражающееся в нормализации минеральной плотности костной ткани крыс в экспериментальной модели ОП, вызванного овариоэктомией, и хондропротекторное действие, выражающееся в препятствовании развитию дегенеративно-дистрофических изменений в хрящевой ткани суставной поверхности в экспериментальной модели посттравматического ОА у крыс. Помимо этого, в экспериментальных моделях травматического повреждения костной ткани в плоских и трубчатых костях были выявлены репаративные свойства Хондролукса® по отношению к костной ткани.

Полученные результаты объективно свидетельствуют о том, что препарат Хондролукс® является регулятором репарации костной ткани. Это дает основание рекомендовать данный препарат для изучения в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов (в частности, ОА), для лечения и профилактики ОП, а также для ускорения репаративных процессов в костной ткани при переломах, в первую очередь – у лиц старших возрастных групп. В настоящее время в клинических исследованиях I фазы был установлен безопасный профиль препарата Хондролукс® у здоровых добровольцев. Продолжается клиническое изучение II фазы препарата по оценке его эффективности и безопасности у больных гонартрозом второй и третьей степени.

Список литературы

1. МКБ 10 – *Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Полная русскоязычная электронная версия Международной классификации болезней 10-го пересмотра с изменениями и дополнениями ВОЗ 1990-2016 гг.* Режим доступа: <http://democenter.nitrosbase.com:12323/mkb/index-13.html?pid=1200> Дата обращения: 09.04.2019
2. Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M., Conaghan P.G., Cooper C., Goldring M.B., Goldring S.R., Jones G., Teichtahl A.J., Pelletier J.P. Osteoarthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16072. DOI:10.1038/nrdp.2016.72
3. Brennan-Olsen S.L., Cook S., Leech M.T., Bowe S.J., Kowal P., Naidoo N., Ackerman I.N., Page R.S., Hosking S.M., Pasco J.A., Mohebbi M. Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) Wave 1. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18(1): 271. DOI: 10.1186/s12891-017-1624-z

4. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Мендель О.И., Насонов Е.Л. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. *Русский медицинский журнал*. 2010; 11: 729-734.
5. Zhang Y., Jordan J.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med.* 2010; 26: 355-369. DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.001
6. *Arthritis Research UK: Osteoarthritis in General Practice. Data and perspectives*. 2013. Режим доступа: <https://www.bl.uk/britishlibrary/~media/bl/global/social-welfare/pdfs/non-secure/o/s/t/osteoarthritis-in-general-practice-data-and-perspectives.pdf> Дата обращения: 09.04.2019
7. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения России за 2000–2010 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 3: 10-12.
8. Gala L., Clohisy J.C., Beaulé P.E. Hip dysplasia in the young adult. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2016; 98(1): 63-73. DOI: 10.2106/JBJS.O.00109
9. Lotz M.K., Kraus V.B. New developments in osteoarthritis. Posttraumatic osteoarthritis: pathogenesis and pharmacological treatment options. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12(3): 211. DOI: 10.1186/ar3046
10. Wolff K.J., Ramakrishnan P.S., Brouillette M.J., Journot B.J., McKinley T.O., Buckwalter J.A., Martin J.A. Mechanical stress and ATP synthesis are coupled by mitochondrial oxidants in articular cartilage. *J. Orthop. Res.* 2013; 31(2): 191-196. DOI: 10.1002/jor.22223
11. Coleman M.C., Goetz J.E., Brouillette M.J., Seol D., Willey M.C., Petersen E.B., Anderson H.D., Hendrickson N.R., Compton J., Khorsand B., Morris A.S., Salem A.K., Fredericks D.C., McKinley T.O., Martin J.A. Targeting mitochondrial responses to intra-articular fracture to prevent posttraumatic osteoarthritis. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(427): pii: eaan5372. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan5372
12. van Meurs J.B. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(2): 181-189. DOI: 10.1016/j.joca.2016.11.011
13. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(11): 1966-1971. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.008
14. Zhang M., Lu Q., Egan B., Zhong X.B., Brandt K., Wang J. Epigenetically mediated spontaneous reduction of NFAT1 expression causes imbalanced metabolic activities of articular chondrocytes in aged mice. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016; 24(7): 1274-1283. DOI: 10.1016/j.joca.2016.02.003
15. Geyer M., Schönfeld C. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2018; 14(2): 98-107. DOI: 10.2174/1573397113666170807122312
16. Jotanovic Z., Mihelic R., Sestan B., Dembic Z. Role of interleukin-1 inhibitors in osteoarthritis: an evidence-based review. *Drugs Aging*. 2012; 29(5): 343-158. DOI: 10.2165/11599350-000000000-00000
17. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 464 с.
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1498н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при гонартрозе и сходных с ним клинических состояниях» Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8417-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1498n-ob-utverzhdenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-gonartroze-i-shodnyh-s-nim-klinicheskikh-sostoyaniyah> Дата обращения: 09.04.2019
19. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 17. М.: РЛС-МЕДИА, 2009. 1296 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
21. Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(1): 201. DOI: 10.1186/ar3657
22. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F., Delmas P.D., Reginster J.Y. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(2): 524-533. DOI: 10.1002/art.24255
23. Dobson F., Bennell K.L., French S.D., Nicolson P.J., Klaasman R.N., Holden M.A., Atkins L., Hinman R.S. Barriers and facilitators to exercise participation in people with hip and/or knee osteoarthritis: synthesis of the literature using behavior change theory. *Am. J. Phys. Med Rehabil.* 2016; 95(5): 372-389. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000448
24. Curtis E.M., Harvey N.C., Cooper C. *The burden of osteoporosis*. In: Osteoporosis: a life course epidemiology approach to skeletal health / Ed.: Harvey N.C., Cooper C. CRC Press, Boca Raton; 2018: 1–20.
25. Figliomeni A., Signorini V., Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36(6): 948-958.
26. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В., Гребенникова Т.А., Дзеранова Л.К., Древаль А.В., Загородний Н.В., Ильин А.В., Крюкова И.В., Лесняк О.М., Мамедова Е.О., Никитинская О.А., Пигарова Е.А., Родионова С.С., Скрипникова И.А., Тарбаева Н.В., Фарба Л.Я., Цориев Т.Т., Чернова Т.О., Юренева С.В., Якушевская О.В., Дедов И.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017, 63(6): 392-426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426
27. Wade S.W., Strader C., Fitzpatrick L.A., Anthony M.S., O'Malley C.D. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch. Osteoporos.* 2014; 9: 182. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3
28. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В., Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24(1): 155-168. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168
29. Лесняк О.М., Торопцова Н.В. Диагностика, лечение и профилактика остеопороза в общей врачебной практике. *Клинические рекомендации. Российский семейный врач*. 2014; 18(4): 4-17.
30. Sanders S., Geraci S.A. Osteoporosis in postmenopausal women: considerations in prevention and treatment: (women's health series). *South Med. J.* 2013; 106(12): 698-706. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182a0df8b
31. Boonen S., Broos P., Dequeker J. Age-related factors in the pathogenesis of senile (Type II) femoral neck fractures. *Am. J. Orthop.* 1996; 25(3): 198-204.
32. Deutschmann H.A., Weger M., Weger W. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J. Intern. Med.* 2002; 252(5): 389-397.
33. Carter M. Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Clinical audit to evaluate the implementation of National Osteoporosis Guideline Group 2017 guidelines in a primary care setting. *J. Clin. Densitom.* 2019; 22(1): 25-30. DOI: 10.1016/j.jocd.2018
34. Straub R.H., Cutolo M., Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases – A theory of inflammation-related osteopenia. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45(2): 220-228. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.014
35. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019; 21(7): 34. DOI: 10.1007/s11926-019-0836
36. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. *Проблемы эндокринологии*. 2011; 57(1): 35-45.
37. Лесняк О.М. Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео[®] (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза. *Современная ревматология*. 2013; 7(3): 76-78.
38. Paschalis E.P., Glass E.V., Donley D.W., Eriksen E.F. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(8): 4644-4649. DOI: 10.1210/2004-2489
39. Prevrhal S., Krege J.H., Chen P., Genant H., Black D.M. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quanti-

- tative and qualitative radiographic assessment. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(4): 921-928. DOI: 10.1185/03007990902790993
40. Vahle J.L., Sato M., Long G.G., Young J.K., Francis P.C., Engelhardt J.A., Westmore M.S., Ma Y.L., Nold J.M. Skeletal Changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol. Pathol.* 2002; 30(3): 312-321. DOI: 10.1080/01926230252929882
 41. Turner C.H., Burr D.B., Hock J.M., Brommage R., Sato M. The effects of PTH (1-34) on bone structure and strength in ovariectomized monkeys. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 496: 165-179. DOI: 10.1007/978-1-4615-0651-5_17
 42. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62(4): 60-84. DOI: 10.14341/probl201662460-84
 43. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В., Гильманов А.Ж., Гуркина Е.Ю., Дорофейков В.В., Ершова О.Б., Зазерская И.Е., Зоткин Е.Г., Каронова Т.Л., Марченкова Л.А., Назарова А.В., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Сафонова Ю.А., Скрипникова И.А., Ширинян Л.В., Юренева С.В., Якушевская О.В. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций). *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53(4): 403-408. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
 44. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения. СПб.: Наука, 2010. 83 с.
 45. Смирнов В.А., Чалисова Н.И., Рыжак Г.А., Концевая Е.А., Войцеховская М.А. Геропротекторное действие препарата на основе экстракта из хрящевой ткани в органоטיפической культуре ткани хряща молодых и старых крыс. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация.* 2011; 13(1): 72-76.
 46. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Рыжак Г.А. Средство, нормализующее функции хрящевой ткани, и способ его получения. Патент РФ № 2302872; 2007.
 47. Hayashi S., Nishiyama T., Miura Y., Fujishiro T., Kanzaki N., Hashimoto S., Matsumoto T., Kurosaka M., Kuroda R. DcR3 induces cell proliferation through MAPK signaling in chondrocytes of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19(7): 903-910. DOI: 10.1016/j.joca.2011.03.005
 48. Lelovas P.P., Xanthos T.T., Thoma S.E., Lyritys G.P., Dontas I.A. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comp. Med.* 2008; 58(5): 424-430.
 49. Курилов И.Н. Стимулирующий эффект сингенного хряща на восстановление посттравматического дефекта черепа у старых крыс. *Омский научный вестник.* 2006; 7(43): 51-52.
 50. Курилов И.Н., Попов Г.К., Астахова Л.В., Сумеркина В.А., Джинчеладзе Д.Н., Бордуновский С.В. Закономерности экспансивного роста костного мозга трубчатых костей в эксперименте. *Здравоохранение Башкортостана.* 2005; 7: 104-106.
 51. Курилов И.Н., Рыжак Г.А. Особенности репаративного процесса в костной ткани у старых животных. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007; 143(6): 682-685.
 52. Курилов И.Н., Рыжак Г.А. Морфологическая характеристика процесса регенерации костной ткани у молодых и старых животных. *Успехи геронтологии.* 2009; 22(4): 622-625.
 53. Lindley E.M., Guerra F.A., Krauser J.T., Matos S.M., Burger E.L., Patel V.V. Small peptide (P-15) bone substitute efficacy in a rabbit cancellous bone model. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2010; 94(2): 463-468. DOI: 10.1002/jbm.b.31676
 54. Hanks T., Atkinson B.L. Comparison of cell viability on anorganic bone Matrix with or without P-15 cell binding peptide. *Biomaterials.* 2004; 25(19): 4831-4836. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.007
 55. Thompson D.D., Simmons H.A., Pirie C.M., Ke H.Z. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone.* 1995; 17: 125-133.
 56. Simpson A.H., Murray I.R. Main differences in osteoporotic fracture models: which should I use? *Injury.* 2016; 47 Suppl 1: S15-S20. DOI: 10.1016/S0020-1383(16)30004-3
 57. Поворознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук А.В., Рыжак Г.А., Креслов Е.А., Гопкалова И.В. Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении. *Успехи геронтологии.* 2007; 20(2): 134-137.
 58. Nagura N., Komatsu J., Iwase H., Hosoda H., Ohbayashi O., Nagaoka I., Kaneko K. Effects of the combination of vitamin K and teriparatide on the bone metabolism in ovariectomized rats. *Biomed. Rep.* 2015; 3(3): 295-300. DOI: 10.3892/br.2015.431
 59. Ковалев Г.А., Введенский Б.П., Сандомирский Б.П. Технология моделирования остеоартроза крупных суставов. *Биотехнология.* 2010; 3(4): 37-43.
 60. Дедух Н.В., Зупанец И. А., Бездетко Н. В., Отришко И.А. Экспериментальное изучение влияния глюкозамина гидрохлорида на метаболические и репаративные процессы в соединительнотканых структурах. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2002; 65(6): 67-69.
 61. Ajeeshkumar K.K., Vishnu K.V., Navaneethan R., Raj K., Remyakumari K.R., Swaminathan T.R., Suseela M., Asha K.K., Sreekanth G.P. Proteoglycans isolated from the bramble shark cartilage show potential anti-osteoarthritic properties. *Inflammopharmacology.* 2019; 27(1): 175-187. DOI: 10.1007/s10787-018-00554-5

References

1. *ICD 10 – International Classification of Diseases 10th revision. Full Russian-language electronic version of the International Classification of Diseases of the 10th revision, with changes and additions WHO 1990-2016.* Available at: <http://democenter.nitrosbase.com:12323/mkb/index-13.html?pid=1200> Retrieved: 07.04.2019 (in Russian)
2. Martel-Pelletier J., Barr A.J., Cicuttini F.M., Conaghan P.G., Cooper C., Goldring M.B., Goldring S.R., Jones G., Teichtahl A.J., Pelletier J.P. Osteoarthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16072. DOI:10.1038/nrdp.2016.72
3. Brennan-Olsen S.L., Cook S., Leech M.T., Bowe S.J., Kowal P., Naidoo N., Ackerman I.N., Page R.S., Hosking S.M., Pasco J.A., Mohebbi M. Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) Wave 1. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18(1): 271. DOI: 10.1186/s12891-017-1624-z
4. Nasonov E.L., Chichasova N.V., Mendel O.I. [Osteoarthritis as a general therapeutic problem]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal. [Medical Journal of the Russian Federation].* 2010; 11: 729-734. (in Russian)
5. Zhang Y., Jordan J.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med.* 2010; 26: 355-369. DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.001
6. *Arthritis Research UK: Osteoarthritis in General Practice. Data and perspectives.* 2013. Available at: <https://www.bl.uk/britishlibrary/~media/bl/global/social-welfare/pdfs/non-secure/o/s/t/osteoarthritis-in-general-practice-data-and-perspectives.pdf> Retrieved: 09.04.2019
7. Balabanova R.M., Erdes S.F. [Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010]. *Nauchno-prakticheskaiya revmatologia. [Rheumatology Science and Practice].* 2012; 50(3): 10-12. (in Russian)
8. Gala L., Clohisy J.C., Beaulé P.E. Hip dysplasia in the young adult. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2016; 98(1): 63-73. DOI: 10.2106/JBJS.O.00109
9. Lotz M.K., Kraus V.B. New developments in osteoarthritis. Posttraumatic osteoarthritis: pathogenesis and pharmacological treatment options. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12(3): 211. DOI: 10.1186/ar3046
10. Wolff K.J., Ramakrishnan P.S., Brouillette M.J., Journot B.J., McKinley T.O., Buckwalter J.A., Martin J.A. Mechanical stress and ATP synthesis are coupled by mitochondrial oxidants in articular cartilage. *J. Orthop. Res.* 2013; 31(2): 191-196. DOI:10.1002/jor.22223
11. Coleman M.C., Goetz J.E., Brouillette M.J., Seol D., Willey M.C., Petersen E.B., Anderson H.D., Hendrickson N.R., Compton J., Khorsand B., Morris A.S., Salem A.K., Fredericks D.C., McKinley T.O., Martin J.A. Targeting mitochondrial responses to intra-articular fracture to prevent posttraumatic os-

- teoarthritis. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10(427): pii: eaan5372. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan5372
12. van Meurs J.B. Osteoarthritis year in review 2016: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25(2): 181-189. DOI: 10.1016/j.joca.2016.11.011
 13. Greene M.A., Loeser R.F. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015; 23(11): 1966-1971. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.008
 14. Zhang M., Lu Q., Egan B., Zhong X.B., Brandt K., Wang J. Epigenetically mediated spontaneous reduction of NFAT1 expression causes imbalanced metabolic activities of articular chondrocytes in aged mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24(7): 1274-1283. DOI:10.1016/j.joca.2016.02.003
 15. Geyer M., Schönfeld C. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2018; 14(2): 98-107. DOI: 10.2174/1573397113666170807122312
 16. Jotanovic Z., Mihelic R., Sestan B., Dembic Z. Role of interleukin-1 inhibitors in osteoarthritis: an evidence-based review. *Drugs Aging.* 2012; 29(5): 343-158. DOI: 10.2165/11599350-000000000-00000
 17. Nasonov E.L. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. M.: GEOTAR-Media, 2019. 464 p. (in Russian)
 18. ["On approval of the standard of primary health care in gonarthrosis and similar clinical conditions"]. Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 24, 2012, No. 1498n Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8417-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-24-dekabrya-2012-g-1498n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-gonartroze-i-shodnyh-s-nim-klinicheskikh-sostoyaniyah> Retrieved: 07.04.2019 (in Russian)
 19. Register of medicines of Russia RLS [Encyclopedia of drugs]. M.: RLS-MEDIA, 2009. 1296 p. (in Russian)
 20. Mashkovsky M.D. [Medicines]. M.: New Wave, 2012. 1216 p. (in Russian)
 21. Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(1): 201. DOI:10.1186/ar3657
 22. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F., Delmas P.D., Reginster J.Y. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(2): 524-533. DOI: 10.1002/art.24255
 23. Dobson F., Bennell K.L., French S.D., Nicolson P.J., Klaasman R.N., Holden M.A., Atkins L., Hinman R.S. Barriers and facilitators to exercise participation in people with hip and/or knee osteoarthritis: synthesis of the literature using behavior change theory. *Am. J. Phys. Med Rehabil.* 2016; 95(5): 372-389. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000448
 24. Curtis E.M., Harvey N.C., Cooper C. *The burden of osteoporosis*. In: Osteoporosis: a life course epidemiology approach to skeletal health / Ed.: Harvey N.C., Cooper C. CRC Press, Boca Raton; 2018: 1-20.
 25. Figliomeni A., Signorini V., Mazzantini M. One year in review 2018: progress in osteoporosis treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36(6): 948-958.
 26. Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toropectsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., Grebennikova T.A., Dzeranova L.K., Dreval' A.V., Zagorodniy N.V., Il'yin A.V., Kryukova I.V., Lesnyak O.M., Mamedova E.O., Nikitinskaya O.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S., Skripnikova I.A., Tarbaeva N.V., Farba L.Ya., Tsoriev T.T., Chernova T.O., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Dedov I.I. [Russian clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis]. *Problemy endocrinologii. [Problems of Endocrinology]*. 2017; 63(6): 392-426. (in Russian) DOI: 10.14341/probl2017636392-426
 27. Wade S.W., Strader C., Fitzpatrick L.A., Anthony M.S., O'Malley C.D. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch. Osteoporos.* 2014; 9: 182. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3
 28. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B., Karonova T.L., Kochish A.Yu., Nikitinskaya O.A., Skripnikova I.A., Toropectsova N.V., Aramisova R.M. [Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii. [Traumatology and orthopedics of Russia]*. 2018; 24(1): 155-168. (in Russian) DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
 29. Lesnyak O.M., Toropectsova N.V. [Diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis in general practice. Clinical guidelines]. *Rossiyskii semeinii vrach. [Russian family doctor]*. 2014; 18(4): 4-17. (in Russian)
 30. Sanders S., Geraci S.A. Osteoporosis in postmenopausal women: considerations in prevention and treatment: (women's health series). *South Med. J.* 2013; 106(12): 698-706. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3182a0df8b
 31. Boonen S., Broos P., Dequeker J. Age-related factors in the pathogenesis of senile (Type II) femoral neck fractures. *Am. J. Orthop.* 1996; 25(3): 198-204.
 32. Deuschmann H.A., Weger M., Weger W. Search for occult secondary osteoporosis: impact of identified possible risk factors on bone mineral density. *J. Intern. Med.* 2002; 252(5): 389-397.
 33. Carter M. Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Clinical audit to evaluate the implementation of National Osteoporosis Guideline Group 2017 guidelines in a primary care setting. *J. Clin. Densitom.* 2019; 22(1): 25-30. DOI: 10.1016/j.jocd.2018
 34. Straub R.H., Cutolo M., Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases – A theory of inflammation-related osteopenia. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45(2): 220-228. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.014
 35. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019; 21(7): 34. DOI: 10.1007/s11926-019-0836
 36. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Ya. [Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX–XXI centuries]. *Problemy endocrinologii. [Problems of Endocrinology]*. 2011; 57(1): 35-45. (in Russian)
 37. Lesnyak O.M. [The Russian Council of Experts for Use of the Innovative Anabolic Agent ForsteoR (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis]. *Sovremennaya revmatologia. [Modern Rheumatology]*. 2013; 7(3): 76-78. (in Russian)
 38. Paschalis E.P., Glass E.V., Donley D.W., Eriksen E.F. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(8): 4644-4649. DOI: 10.1210%2Fjc.2004-2489
 39. Prevrhal S., Krege J.H., Chen P., Genant H., Black D.M. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(4): 921-928. DOI: 10.1185/03007990902790993
 40. Vahle J.L., Sato M., Long G.G., Young J.K., Francis P.C., Engelhardt J.A., Westmore M.S., Ma Y.L., Nold J.M. Skeletal Changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol. Pathol.* 2002; 30(3): 312-321. DOI: 10.1080/01926230252929882
 41. Turner C.H., Burr D.B., Hock J.M., Brommage R., Sato M. The effects of PTH (1-34) on bone structure and strength in ovariectomized monkeys. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 496: 165-179. DOI: 10.1007/978-1-4615-0651-5_17
 42. Pigarova E.F., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Z.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'yin A.V., Melnichenko G.A., Dedov I.I. [Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults]. *Problemy endocrinologii. [Problems of Endocrinology]*. 2016; 62(4): 60-84. (in Russian) DOI: 10.14341/probl201662460-84
 43. Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toropectsova N.V., Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V., Gilmanov A.Zh., Gurkina E.Yu., Dorofeikov V.V., Ershova O.B., Zazerskaya I.E., Zotkin E.G., Karonova T.L., Marchenkova L.A., Nazarova A.V., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Safonova Yu.A., Skripnikova I.A., Shirinyan L.V., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. [The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. [Scientific and practical rheumatology]*. 2015; 53(4): 403-408. (in Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2015-403-408
 44. Khavinson V.Kh. [Peptide regulation of ageing]. SPb.: Nauka, 2010. 83 p. (in Russian)

45. Smirnov V.A., Chalisova N.I., Pyzhak G.A., Konzhevaya E.A., Voizhechskaya M.A. [Geroprotective effect of the drug based on cartilage tissue extract in organotypic cartilage tissue culture of young and old rats]. *Nauchnie vedomosti. [Scientific statements. Medicine series. Pharmacy]*. 2011; 13(1): 72-76. (in Russian)
46. Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Ryzhak G.A. [Substance normalizing the function of the cartilaginous tissue, and method to obtain it]. Patent 2302872, RF; 2007. (in Russian)
47. Hayashi S., Nishiyama T., Miura Y., Fujishiro T., Kanzaki N., Hashimoto S., Matsumoto T., Kurosaka M., Kuroda R. DcR3 induces cell proliferation through MAPK signaling in chondrocytes of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(7): 903-910. DOI: 10.1016/j.joca.2011.03.005
48. Lelovas P.P., Xanthos T.T., Thoma S.E., Lyritis G.P., Dontas I.A. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comp. Med.* 2008; 58(5): 424-430.
49. Kurilov I.N. [The stimulating effect of syngeneic cartilage on the restoration of post-traumatic defect of the skull in old rats]. *Omskii nauchnii vestnik. [Omsk Scientific Herald]*. 2006; 7(43): 51-52. (in Russian)
50. Kurilov I.N., Popov G.K., Astakhova L.V., Sumerkina V.A., Dzhinchveladze D.N., Bordunovsky S.V. [Patterns of expansive bone marrow growth of tubular bones in the experiment]. *Zdravookhraneniye Bashkortostana. [Health care of Bashkortostan]*. 2005; 7: 104-106. (in Russian)
51. Kurilov I.N., Ryzhak G.A. [Reparative process in bone tissue of old animals]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 2007; 143(6): 682-685. (in Russian)
52. Kurilov I.N., Ryzhak G.A. [Morphological characteristics of bone tissue regeneration process in young and old animals]. *Uspechy gerontologii [Advances in Gerontology]*. 2009; 22(4): 622-625. (in Russian)
53. Lindley E.M., Guerra F.A., Krauser J.T., Matos S.M., Burger E.L., Patel V.V. Small peptide (P-15) bone substitute efficacy in a rabbit cancellous bone model. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2010; 94(2): 463-468. DOI: 10.1002/jbm.b.31676
54. Hanks T., Atkinson B.L. Comparison of cell viability on anorganic bone Matrix with or without P-15 cell binding peptide. *Biomaterials*. 2004; 25(19): 4831-4836. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.007
55. Thompson D.D., Simmons H.A., Pirie C.M., Ke H.Z. FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone*. 1995; 17: 125-133.
56. Simpson A.H., Murray I.R. Main differences in osteoporotic fracture models: which should I use? *Injury*. 2016; 47 Suppl 1: S15-S20. DOI: 10.1016/S0020-1383(16)30004-3
57. Povorozniuk V.V., Khavinson V.Kh., Makogonchuk A.V., Ryzhak G.A., Kreslov E.A., Gopkalova I.V. [Effect of peptide regulators on the structural and functional status of bone tissue in ageing rats]. *Uspechy gerontologii [Advances in Gerontology]*. 2007; 20(2): 134-137. (in Russian)
58. Nagura N., Komatsu J., Iwase H., Hosoda H., Ohbayashi O., Nagaoka I., Kaneko K. Effects of the combination of vitamin K and teriparatide on the bone metabolism in ovariectomized rats. *Biomed. Rep.* 2015; 3(3): 295-300. DOI: 10.3892/br.2015.431
59. Kovalev G.A., Vvedensky B.P., Sandomirsky B.P. [Technology for modeling osteoarthritis of large joints]. *Biotechnjlogia. [Biotechnology]*. 2010; 3(4): 37-43. (in Russian)
60. Deduch N.V., Zupanets I.A., Bezdetko N.V., Dedukh N.V., Otrishko I.A. [Experimental study of the effect of glucosamine hydrochloride on metabolic and repair processes in connective tissue structures]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2002; 65(6): 67-69. (in Russian)
61. Ajeeshkumar K.K., Vishnu K.V., Navaneethan R., Raj K., Remyakumari K.R., Swaminathan T.R., Suseela M., Asha K.K., Sreekanth G.P. Proteoglycans isolated from the bramble shark cartilage show potential anti-osteoarthritic properties. *Inflammopharmacology*. 2019; 27(1): 175-187. DOI: 10.1007/s10787-018-00554-5

Сведения об авторах:

Рыжак Галина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе и новым технологиям Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»

Попович Ирина Григорьевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией фармакологии пептидов Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; <https://orcid.org/0000-0002-9937-025X>

Хавинсон Владимир Хацкелевич — доктор медицинских наук, профессор член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор Научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук; профессор кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-7547-7725>