Российский журнал боли
2022, т. 20, № 1, с. 65-70
https://doi.org/10.17116/pain20222001165

Russian Journal of Pain
2022, vol. 20, no 1, pp. 65-70
https://doi.org/10.17116/pain20222001165

О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике

© В.А. ШИРОКОВ, А.В. НОВИКОВА

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере зашиты прав потребителей и благополучия человека, Мытищи, Московская область, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время хондроитина сульфат относится к группе симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита.

Цель работы. Анализ и обобщение данных современной литературы о механизмах действия, фармакологических эффектах и перспективах применения препаратов хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике. Особое внимание уделяется собственному анальгезирующему и противовоспалительному действию хондроитина сульфата, возможности его применения у пожилых пациентов, а также при сопутствующей соматической патологии; анализируются преимущества использования парентеральной формы препарата с целью повышения его биодоступности и увеличения скорости достижения клинического эффекта.

Ключевые слова: *хондроитина сульфат, болевые синдромы, системное воспаление, антицитокиновая активность.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Широков В.А. — https://orcid.org/0000-0002-5308-2025
Новикова А.В. — https://orcid.org/0000-0001-6915-0355
Автор, ответственный за переписку: Широков Василий Афонасьевич — e-mail: vashirokov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Широков В.А., Новикова А.В. О возможностях применения хондроитина сульфата в терапии болевых синдромов в неврологической практике. *Российский журнал боли*. 2022;20(1):65–70. https://doi.org/10.17116/pain20222001165

The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice

© V.A. SHIROKOV, A.V. NOVIKOVA

F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow Region, Russia

ABSTRACT

Currently, chondroitin sulfate belongs to the group of symptomatic slow-acting drugs for the treatment of osteoarthritis.

Objective. To analyze and summarize the data of the modern literature on the mechanisms of action, pharmacological effects and the prospects for the use of chondroitin sulfate in the treatment of pain syndromes in neurological practice. Particular attention is paid to the intrinsic analgesic and anti-inflammatory effect of chondroitin sulfate, the possibility of using the drug in elderly patients with concomitant somatic pathology, the advantages of using the parenteral form of the drug are analyzed in order to increase its bioavailability and increase the rate of achieving a clinical effect.

Keywords: *chondroitin sulfate, pain syndromes, systemic inflammation, anticytokine activity.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Shirokov V.A. — https://orcid.org/0000-0002-5308-2025
Novikova A.V. — https://orcid.org/0000-0001-6915-0355
Corresponding author: Shirokov V.A. — e-mail: vashirokov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Shirokov VA, Novikova AV. The possibilities of using chondroitin sulphate in the pain treatment in neurological practice. *Russian journal of pain*. 2022;20(1):65–70. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20222001165

В компетенцию неврологов в настоящее время входит диагностика и лечение спондилогенных болевых синдромов. В реальной клинической практике на приеме невролога оказываются пациенты с болевыми синдромами другой локализации: с различными вариантами плечевой периартропатии, с эпикондилитами и др. В многочисленных работах имеется указание на спондилоартроз и фасеточный синдром как причины неспецифической боли в спине. Особое значение приобретает лечение хронических болевых синдромов у пациентов с сопутствующей патологией и у пациентов пожилого возраста.

Одним из подходов в данном случае является использование препаратов с хондропротективным механизмом действия. В частности, заслуживает внимания ряд международных и отечественных исследований, в которых получены данные об анальгезирующем действии, связанном

с антицитокиновой активностью, препаратов хондроитина сульфата [1—4].

Данные об анальгетическом, структурно-модифицирующем действии, противовоспалительной активности и высокий профиль безопасности открывают новые перспективы применения препаратов хондроитина сульфата в терапии хронических болевых синдромов в неврологической практике.

Физиологическое значение хондроитина сульфата

Хондроитина сульфат наряду с гиалуроновой кислотой, дерматансульфатом и гепарином входит в состав гликозаминогликанов, которые, связываясь с белками, образуют молекулу протеогликанов. Вместе с волокнами коллагена и эластина протеогликаны образуют соединительнотканный матрикс (основное вещество) и входят в состав межклеточного вещества соединительной ткани костей, синовиальной жидкости, стекловидного тела и роговицы глаза [1].

Хондроитина сульфат вырабатывается хрящевой тканью суставов, входит в состав синовиальной жидкости, стимулируя синтез гиалуроновой кислоты. Нехватка хондроитина сульфата ухудшает качество синовиальной жидкости, снижает трофическое обеспечение соединительнотканных структур — хряща, сухожилий, связок. Важным свойством хондроитина сульфата является его способность угнетать действие специфических ферментов, разрушающих соединительную ткань, в том числе лизосомальных ферментов, высвобождающихся в результате разрушения хондроцитов (это эластаза, пептидаза, катепсин, интерлейкин-1 и др.). Кроме этого, хондроитина сульфат инициирует механизмы фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, способствуя отложению Ca^{2+} в костях и замедлению резорбции костной ткани [5].

Особенностью хондроитина сульфата среди протеогликанов является его способность сохранять воду в толще хряща в виде водных полостей, создающих хорошую амортизацию и поглощающих удары, что в итоге повышает прочность соединительной ткани.

Патогенетическое обоснование использования хондроитина сульфата в лечении остеоартроза

Обратить внимание на особые свойства хондроитина сульфата позволили полученные при аутопсии данные о снижении уровня хондроитина сульфата у больных остеоартритом, которое коррелировало с тяжестью поражения суставов. В дальнейшем была сформирована гипотеза локального дефицита этого субстрата при остеоартрите [1].

В настоящее время хондроитина сульфат относится к группе симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA). В ходе различных экспериментальных исследований показано многообразие эффектов хондроитина сульфата, а именно: значительное уменьшение апоптоза хондроцитов, предотвращение транслокации NF-ϰB и угнетение сигнального пути MAPK через p38 и ERK1/2 [6]. Показано, что добавление хондроитина сульфата увеличивало продукцию компонентов матрикса хряща [7, 8]. При этом хондроитина сульфат способен ингибировать матриксные металлопротеиназы (ММП), включая ММП-1, ММП-3, ММП-13, которые вызывают костно-хрящевую дегенерацию [9].

Получены данные о противовоспалительном эффекте хондроитина сульфата. Воспаление — это многокаскадный процесс, опосредованный клетками иммунной системы. Во время этого процесса происходит ряд иммунопатологических изменений, включая гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерферон-γ (ИФ-γ), оксид азота (NO), а также протеолитических ферментов — каспаз, которые индуцируют апоптоз клеток [10]. В хондроцитах ИЛ-1β связывается с рецепторами на клеточной мембране и активирует сигнальные пути ERK1/2 и p38MAPK. Это приводит к высвобождению центрального звена воспаления — транскрипционного фактора NF-ϰB. Было доказано, что хондроитина сульфат уменьшает активацию ERK1/2 и p38MAPK и одновременно NF-ϰB [11].

В механизмах хронификации боли большое значение играет системное воспаление, сопровождающееся изменением нейроиммунного баланса и образованием провоспалительных цитокинов [12]. Известно, что многие возрастные заболевания, включая патологию опорно-двигательного аппарата, связаны с хроническим воспалительным процессом. С этим связано появление в клинической практике термина inflammaging. Показано, что хондропротекторы способны снижать уровень провоспалительных цитокинов в крови, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, и активировать выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) в синовиальной мембране. Блокирование ИЛ-1β способствует ингибированию воспалительных ферментов, таких как синтетаза оксида азота и циклооксигеназа-2 [13—15].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном в Европе, получены данные о том, что хондроитина сульфат в комбинации с глюкозамина гидрохлоридом имели сравнимую с целекоксибом эффективность в уменьшении болевого синдрома и функциональных нарушений через 6 мес приема у пациентов с болевой формой остеоартрита коленных суставов [16]. Анальгетический эффект хондроитина сульфата подтвержден в мультицентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, проведенном в 2018 г. в Японии [17]. Кокрейновский обзор 43 рандомизированных исследований, включающих 9110 участников (4962 пациентов, принимавших хондроитина сульфат, и 4148 пациентов, получавших плацебо), показал, что хондроитина сульфат (отдельно или в комбинации с глюкозамином) лучше, чем плацебо, уменьшал боль у пациентов с остеоартритом в краткосрочных исследованиях, а также имел более низкий риск серьезных нежелательных явлений по сравнению с контролем [18]. По результатам 24-месячного исследования, проведенного в Канаде, получены данные, что длительное применение комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина достоверно улучшает структурно-морфологические параметры, измеренные с помощью количественной магнитно-резонансной томографии, уменьшает динамику сужения суставной щели и снижения объема хряща у пациентов с остеоартритом [19]. Показано положительное влияние хондроитина сульфата на структурные изменения, происходящие в субхондральной кости [20].

Использование хондроитина сульфата в лечении поясничных болевых синдромов

Данные об эффективности хондроитина сульфата, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, являются основанием для лечения спондилогенных болевых синдромов. Чаще объектом для исследования является спондилоартроз, который рассматривается как частый источник болей, особенно у пожилых пациентов [21]. Спондилоартроз — одна из форм остеоартроза, представляющего собой гетерогенную форму заболеваний, различных по клинической картине и исходам, в основе которых лежит поражение всех составляющих элементов фасеточных суставов — хряща, субхондральной кости, связок, капсулы и периартикулярных мышц.

Спондилоартроз может развиваться изолированно, но значительно чаще он формируется на фоне дегенерации межпозвонковых дисков, приводящей к повышению нагрузки на фасеточные суставы и их хронической травматизации. Как и поражение дисков, спондилоартроз чаще наблюдается у пожилых пациентов, но может развиваться и у лиц молодого возраста, чему способствуют наследственная предрасположенность, врожденные аномалии, травмы позвоночника, гипермобильность позвоночно-двигательных сегментов, избыточная масса тела [22—24].

Следует обратить внимание, что и при заболеваниях межпозвонковых дисков дегенеративные процессы и формирование воспалительной реакции протекают по общим с остеоартритом механизмам, что определяет возможность единого патогенетического подхода к лечению остеоартрита и хронической боли в нижней части спины [21].

Известно, что хрящевые клетки — самые важные участки метаболической активности в диске. Они синтезируют свой собственный органический матрикс, состоящий из коллагена и мукополисахаридно-протеинового комплекса. По направлению от фиброзного кольца к пульпозному ядру количество органического матрикса, в состав которого входят гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат и гепарин, повышается. Именно эти макромолекулы связывают большую часть жидкого содержимого межпозвонкового диска и придают матриксу эластичность и вязкость благодаря своей способности связывать большие количества воды.

Биосинтез макромолекулярных групп в межпозвонковом диске не единовременное событие, а результат постоянной деятельности клеток. Внеклеточные структуры со временем разрушаются и должны постоянно пополняться. В норме между синтезом макромолекул и деполимеризацией поддерживается равновесие. Период биологического полураспада хондроитина сульфата составляет 7—16 дней, гиалуроновой кислоты — 2—4 дня [25].

Биосинтез и распад внеклеточных структурных элементов межпозвонковых дисков возможен лишь при условии регулярного обмена биохимических веществ. В условиях дефицита питания клетки диска производят макромолекулы в меньшем количестве и ниже качеством.

Мукополисахариды и другие макромолекулы синтезируются частично внутри клеток, частично вне клеток. В пульпозном ядре межпозвонкового диска содержится большое количество хондроитина сульфата, который поддерживает водный баланс и препятствует развитию патологических процессов иннервации и васкуляризации диска. В здоровом диске нервные волокна и кровеносные сосуды ограничены внешним краем фиброзного кольца. В процессе дегенерации межпозвонкового диска коллагеновый матрикс диска разрушается, концентрация протеогликанов хондроитина сульфата уменьшается, развивается дегидратация и снижение высоты диска. Прогрессирование этого процесса может приводить к повреждению и разрыву фиброзного кольца. В условиях дефицита хондроитина сульфата прекращается его нейроингибиторное действие, что сопровождается увеличением секреции в клетках поврежденного диска нейротрофического и проангиогенного факторов, запускаются процессы патологической иннервации и васкуляризации диска, являющиеся ключевыми причинами развития дискогенного болевого синдрома [26]. Имеются единичные работы о влиянии хондроитина сульфата на ангиогенез и воспалительный процесс в синовиальной оболочке. Показано, что хондроитина сульфат влияет на выработку синовиальными фибробластами проангиогенных и антиангиогенных факторов в пораженной синовиальной мембране и способен восстанавливать баланс между ними [27—29].

Интересными и перспективными представляются исследования о возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с болевыми синдромами в области позвоночника. В ряде клинических исследований получены данные об эффективности препаратов SYSADOA в терапии неспецифической боли в нижней части спины [30—33].

В ряде исследований обнаружено нейропротективное действие хондроитина сульфата. Протеогликаны хондроитина — важные модуляторы в центральной нервной системе, оказывающие влияние на аксональный транспорт и нейрональную пластичность [34, 35]. Это позволяет предположить возможность нейромодуляции боли на фоне терапии хондроитина сульфатом.

Хондроитина сульфат влияет на развитие катаболического воспаления посредством уменьшения образования циклооксигеназы-2 и матриксной простагландин-E_2-синтетазы, молекул адгезии (необходимых для активации макрофагов), уменьшения образования гиалуронидазы и матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3, ММП-13, ММП-16 и ММП-24), а также стимуляции синтеза естественного регулятора ММП — их тканевого ингибитора [36]. Хорошо известно, что хроническая боль в нижней части спины часто связана с остеоартрозом фасеточных и крестцово-подвздошных суставов. Отмечается, что хондроитина сульфат эффективен в лечении неспецифической боли на фоне фасеточного синдрома, что подтверждается его анальгезирующим и противовоспалительным эффектами, также он способствует улучшению структуры хрящевой ткани [37].

По результатам проведенного сравнительного исследования введения хондроитина сульфата в сочетании с 0,25% раствором новокаина паравертебрально пациентам с умеренно выраженным болевым синдромом получен более ранний анальгетический эффект и улучшение функциональных показателей по сравнению с традиционным, внутримышечным введением препарата [38].

Заслуживающими интереса представляются результаты проспективного экспериментального пилотного клинического исследования, проведенного R. Klein и соавт. [39], в котором раствор хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида вводился непосредственно в межпозвонковый диск. Были обследованы 36 пациентов в возрасте от 27 до 62 лет (в среднем 46,5 года), страдающих

от длительной (около 8 лет) хронической боли в спине, не поддающейся консервативному и физиотерапевтическому лечению. Проводились внутридисковые инъекции 1—2 мл раствора, содержащего 0,5% хондроитина сульфата и 20% глюкозамина гидрохлорида. Кроме того, проводились инъекции глюкозамина гидрохлорида в дугоотростчатые суставы. В результате терапии у 17 из 30 пациентов отмечалось снижение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 76% по сравнению с исходным уровнем, а улучшение качества жизни и трудоспособности — на 72%. У 13 пациентов, напротив, отмечался минимальный ответ на терапию — со средним снижением болевого синдрома по ВАШ на 14% и улучшением качества жизни на 8%.

Безопасность терапии

Вопросы безопасности применения в лечении фасеточного синдрома (спондилоартроза) особенно актуальны у пациентов пожилого возраста, которые часто страдают заболеваниями, требующими применения антикоагулянтной и двойной антиагрегантной терапии (мерцательная аритмия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, состояния после стентирования коронарных и сонных артерий). Терапия этих заболеваний несовместима с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС). Следует также учитывать неблагоприятное влияние на хрящевую ткань таких НПВС, как индометацин, пироксикам, напроксен.

Следует отметить положительное влияние хондроитина сульфата на течение соматических заболеваний. В когортном исследовании NHAMES с включением 16 686 участников, которое проводилось одновременно в США и Великобритании, получены данные, что регулярное применение глюкозамина/хондроитина сульфата, вероятно, в значительной степени снижает смертность от разных причин и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В результате длительного применения хондроитина сульфата может наблюдаться улучшение показателей липидного спектра крови и снижение массы тела [40].

В нашей стране широко распространены препараты хондроитина сульфата, а также его фиксированные комбинации с глюкозамином в виде различных лекарственных форм, таких как ампулы, капсулы, гель, под различными торговыми марками. Заявленная производителем биоэквивалентность для перорального применения составляет 12—15%, что значительно ниже биодоступности препаратов для внутримышечного введения.

Учитывая особенности фармакокинетики и уменьшение биодоступности препарата при пероральном приеме, целесообразно использование парентеральных форм препаратов хондроитина сульфата [41]. На отечественном рынке доступен инъектран — качественный препарат хондроитина сульфата для парентерального применения, эффективность и безопасность которого подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях [42], он производится с эталонной субстанцией Bioibérica (Испания) и содержит хондроитина сульфат натрия — кислый мукополисахарид из хрящевой ткани трахей крупного рогатого скота. Фармакологическая группа — корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани. В отличие от аналогов инъектран содержит нейтральный консервант метилпарагидроксибензоат, который исключает жжение и раздражение в месте введения, обусловленные воздействием бензилового спирта [43].

Таким образом, имеющиеся работы, связанные с внутримышечным введением хондроитина сульфата, демонстрируют его эффективность и безопасность [42, 44—46] как при лечении остеоартроза, так и при лечении боли в нижней части спины, фасеточного синдрома. Следует обратить внимание на повышение биоэквивалентности препарата при внутримышечном введении по сравнению с пероральным приемом.

Необходимо дополнительное проведение исследований по изучению эффективности включения хондроитина сульфата в комплексную терапию болевых синдромов, связанных с дегенеративными и воспалительными изменениями опорно-двигательной системы. Применение хондроитина сульфата для лечения болевых синдромов в неврологической практике позволит сократить количество и длительность приема НПВП и уменьшить риски развития побочных эффектов.

Исследование проведено при поддержке ООО «МКНТ Импорт».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. 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. https://doi.org/10.1002/art.24255
2. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, Song X, Milne GL, White E. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014;20(6):479-485. https://doi.org/10.1089/acm.2013.0323
3. Reginster JY, Heraud F, Zegels B, Bruyere O. Symptom and structure modifying properties of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Mini Rev Med Chem*. 2007;7(10):1051-1061. https://doi.org/10.2174/138955707782110088
4. Данилов А.Б., Григоренко Н.В. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность? *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова*. 2015;115(9):84-89. Danilov AB, Grigorenko NV. An antinociceptive effect of chondroprotectors: A myth or a reality. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(9):84-89. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20151159184-89
5. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: A focus on osteoarthritis. *Glycoconj J*. 2016;33(5):693-705. https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3
6. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014;142(3):362-374. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.002
7. Kubo M, Ando K, Mimura T, Matsusue Y, Mori K. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends. *Life Sci*. 2009;85(13-14):477-483. Epub 2009 Aug 18. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.08.005
8. David-Raoudi M, Deschrevel B, Leclercq S, Galéra P, Boumediene K, Pujol JP. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human sy-

noviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):760-770. PMID: 19248106. https://doi.org/10.1002/art.24302

9. Imada K, Oka H, Kawasaki D, Miura N, Sato T, Ito A. Anti-arthritic action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(3):410-414. PMID: 20190401. https://doi.org/10.1248/bpb.33.410
10. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Samà D, Calatroni A. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2009;106(1):83-92. PMID: 19009563. https://doi.org/10.1002/jcb.21981
11. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, Héroux L, Trudeau LE, Deblois D, Montell E, Vergés J, du Souich P. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(1):59-65. Epub 2007 Nov 05. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2007.00158.x
12. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130
13. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-590. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4
14. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, Peters U, Rehm CD, White E. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):1002-1013. Epub 2012 Nov 08. https://doi.org/10.1093/aje/kws186
15. Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2003;30(3):523-528. Erratum in: *J Rheumatol*. 2003;30(11):2512. PMID: 12610812.
16. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Doménech G, Henrotin Y, Pap T, Richette P, Sawitzke A, du Souich P, Pelletier JP; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: A multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792
17. Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(2):163-171. https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00556
18. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1:CD005614. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2
19. Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:547-556.
20. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3383-3391. https://doi.org/10.1002/art.30574. PMID: 21898340
21. Широков В.А. Спондилоартроз: патогенез и лечение болевого синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;1:8-12. Shirokov VA. Spondyloarthrosis: pathogenesis and management of pain syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;1:8-12. (In Russ).
22. Визило Т.Л., Визило А.Д., Трубицина М.В., Чеченин А.Г., Полукарова Е.А. Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2016;4:112-116. Vizilo TL, Vizilo AD, Trubitsina MV, Chechenin AG, Polukarova EA. Facet syndrome at lumbar level in elderly patients: diagnostics and treatment. *Lechashchij vrach*. 2016;4:112-116. (In Russ).
23. Husky MM, Ferdous Farin F, Compagnone P, Fermanian C, Kovess-Masfety V. Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):195. https://doi.org/10.1186/s12955-018-1018-4
24. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*. 2015;49:1. https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005874
25. Кремер Ю. *Заболевания межпозвонковых дисков*. Пер. с англ. Под общей ред. проф. Широкова В.А. МЕДпресс-информ; 2013;472. Krämer J. *Intervertebral disk diseases*. Under the total ed. Prof Shirokov VA. M.: MEDpress-inform; 2015;472. (In Russ.).
26. Fujii K, Yamazaki M, Kang JD, Risbud MV, Cho SK, Qureshi SA, Hecht AC, Iatridis JC. Discogenic Back Pain: Literature Review of Definition, Diagnosis, and Treatment. *JBMR Plus*. 2019;3(5):e10180. https://doi.org/10.1002/jbm4.10180
27. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71. Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of the chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):65-71. (In Russ). https://doi.org/10.17116/jnevro202012004165
28. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, Montell E, Vergés J, Munaut C, Noël A, Henrotin Y. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R58. https://doi.org/10.1186/ar3771
29. Hassanali SH, Oyoo GO. Osteoarthritis: A look at pathophysiology and approach to new treatments: A review. *East African Orthopaedic Journal*. 2011;5:51-57. https://doi.org/10.4314/eaoj.v5i2.72398
30. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, Chou R, Cohen SP, Gross DP, Ferreira PH, Fritz JM, Koes BW, Peul W, Turner JA, Maher CG; Lancet Low Back Pain Series Working Group. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet*. 2018;391(10137):2368-2383. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30489-6
31. Van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):761-775. https://doi.org/10.1053/berh.2002.0267
32. Romereim SM, Johnston CA, Redwine AL, Wachs RA. Development of an *in vitro* intervertebral disc innervation model to screen neuroinhibitory biomaterials. *J Orthop Res*. 2020;38(5):1016-1026. https://doi.org/10.1002/jor.24557
33. Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринов А.Н., Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):16-20. Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, Singkh G. Novel approaches to treating nonspecific low back pain. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):16-20. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-16-20
34. Miyata S, Kitagawa H. Mechanisms for modulation of neural plasticity and axon regeneration by chondroitin sulphate. *J Biochem*. 2015;157(1):13-22. Epub 2014 Nov 06. https://doi.org/10.1093/jb/mvu067
35. Yang X. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators of neuronal plasticity, long-term memory, neurodegenerative, and psychiatric disorders. *Rev Neurosci*. 2020;31(5):555-568. PMID: 32126020. https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0117
36. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Calatroni A. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF-kB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(12):1474-1483. Epub 2008 May 23. PMID: 18501644. https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.04.002
37. Шавловская О.А. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;5:98-104. Shavlovskaya OA Chondroprotectors: spectrum of application in general practice. *Terapevticheskij arkhiv*. 2017;(5):98-104. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/terarkh201789598-104
38. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *Трудный пациент*. 2014;3. Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in Complex Treatment for Back Pain. *Difficult Patient Journal*. 2014;3. (In Russ.).
39. Klein RG, Eek BCJ, O'Neill CW, Elin C, Mooney V, Derby RR. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: A pilot study. *The Spine Journal*. 2003;3:220-226. https://doi.org/10.1016/s1529-9430(02)00669-1
40. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(6):842-847. https://doi.org/10.3122/jabfm.2020.06.200110

41. Шавловская О.А., Кузнецов С.Л. Инъекционная форма хондроитина сульфата в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(5):126-133.
Shavlovskaya OA, Kuznetsov SL, Chondroitin sulfate injection in neurological practice. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(5):126-133. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119051126

42. Беляева Е.А., Авдеева О.С. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):96-102.
Belyaeva EA, Avdeeva OS. The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskij arkhiv*. 2019;91(5):96-102. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.00021

43. Инструкция по медицинскому применению препарата Инъектран.
Instructions for the medical use of the drug Iniectran. (In Russ.).
https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_95336.htm

44. Каратеев А.Е., Лила А.М. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. *Современная ревматология*. 2018;12(1):33-40.
Karateev AE, Lila AM. Russian experience of using injectable forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: A review of clinical studies. *Modern Rheumatology*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.).

45. Истомина Е.В., Шихкеримов Р.К. Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3):12-15.
Istomina EV, Shikhkerimov RK. The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3):12-15. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201911903112

46. Федотова А.В., Миронова О.П. Хондропротектор мукосат в интегрированном подходе к лечению пациентов с неспецифической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):133-137.
Fedotova AV, Mironova OP. The chondroprotector mucosat in an integrated approach to the treatment of nonspecific back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9):133-137. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro2018118091133

Поступила 24.12.2021
Received 24.12.2021
Принята к печати 30.12.2021
Accepted 30.12.2021

