

# ОСТЕОАРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

А.А. Клименко<sup>1,2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, Ю.М. Саакян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6;

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 8

**Контакты:** Юрий Михайлович Саакян [saakyan.yuriy@yandex.ru](mailto:saakyan.yuriy@yandex.ru)

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических нарушений, включающий инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, гиперурикемию и артериальную гипертензию. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, число людей с ожирением в мире неуклонно растет, что свойственно пандемии. На фоне этого особую значимость приобретают заболевания, развитие которых патогенетически связано с МС, например остеоартрит (ОА). Благодаря современным биохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям получены новые данные об этиологии и патогенезе, позволившие выделить фенотипы ОА, одним из которых является ОА, ассоциированный с МС, или метаболический ОА. Развитие данной формы заболевания связано с действием большого числа факторов – гиперсекрецией провоспалительных адипокинов, трансформацией синовиальных макрофагов, прямым действием свободных жирных кислот, биомеханической перегрузкой суставов и др. Лечение метаболического ОА помимо стандартных подходов, сформулированных в многочисленных клинических пособиях, имеет свои особенности: отдельная важность придается снижению массы тела за счет модификации образа жизни, укреплению мышечно-сухожильных комплексов, сопутствующей терапии метаболических нарушений, оказывающих значительный терапевтический эффект в виде уменьшения болевого синдрома, воспаления и замедления прогрессирования заболевания. Одним из современных комплексных средств с фитонутрицивными компонентами является биологически активная добавка «Ревокка» (компания «БИОТЕХНОС», Россия). В состав ее капсул (в рекомендуемой суточной дозировке) входят: фитостерины (в пересчете на  $\beta$ -ситостерин) в количестве 100 мг, неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов (в соотношении 1 : 2) 300 мг, экстракт плодов шиповника 300 мг, ресвератрол 70 мг, цинк (в виде цитрата цинка) 12 мг. В связи с увеличением числа пациентов с метаболическим фенотипом ОА высокую значимость приобретает комплексная гиполипидемическая и противовоспалительная терапия, которая обеспечивается препаратами многокомпонентного действия.

**Ключевые слова:** остеоартрит, метаболический синдром, метаболический остеоартрит, ожирение, инсулинорезистентность, адипокин, метавоспаление, Ревокка, фитостерин, неомыляемое соединение авокадо и соевых бобов

**Для цитирования:** Клименко А.А., Шостак Н.А., Саакян Ю.М. Остеоартрит, ассоциированный с метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, лечение. Клиницист 2024;18(4):59–68.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K728>

## Osteoarthritis associated with metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, treatment

A.A. Klimenko<sup>1,2</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, Yu.M. Saakyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy of Institute of Clinical Medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

**Contacts:** Yuri Mikhailovich Saakyan [saakyan.yuriy@yandex.ru](mailto:saakyan.yuriy@yandex.ru)

Metabolic syndrome (MS) is a complex of metabolic disorders, including insulin resistance, abdominal obesity, diabetes mellitus, hyperuricemia and arterial hypertension. According to the World Health Organization, the number of people

with obesity worldwide is steadily increasing, taking on the characteristics of a “pandemic”. Against this backdrop, diseases pathogenetically linked to MS, such as osteoarthritis (OA), are gaining particular significance.

Modern biochemical and molecular-genetic research has provided new data on the etiology and pathogenesis of OA, allowing the identification of phenotypes of the condition. One such phenotype is OA associated with MS, or metabolic OA. The development of this form of the disease is influenced by numerous factors, including hypersecretion of pro-inflammatory adipokines, transformation of synovial macrophages, direct effects of free fatty acids, biomechanical overload of joints, and others.

Treatment of metabolic OA, in addition to standard approaches outlined in numerous clinical guidelines, has its own specific features. Particular emphasis is placed on weight reduction through lifestyle modification, strengthening of musculo-tendinous complexes, and concomitant therapy for metabolic disorders. These measures have demonstrated significant therapeutic effects, including pain reduction, decreased inflammation, and slowing of disease progression. One of the modern comprehensive remedies with phytonutritional components is Revocca capsules (“BIOTECHNOS”, Russia). Their composition in daily dosage includes phytosterols (calculated as  $\beta$ -sitosterol) at 100 mg, unsaponifiable compounds from avocado and soybean oils (in a 1:2 ratio) at 300 mg, rosehip extract at 300 mg, resveratrol at 70 mg, and zinc (as zinc citrate) at 12 mg.

Given the increasing number of patients with the metabolic phenotype of OA, comprehensive hypolipidemic and anti-inflammatory therapy provided by multi-component drugs is becoming increasingly significant.

**Keywords:** osteoarthritis, metabolic syndrome, metabolic osteoarthritis, obesity, insulin resistance, adipokine, meta-inflammation, Revocca, phytosterol, unsaponifiable compound of avocado and soybean oils

**For citation:** Klimenko A.A., Shostak N.A., Saakyan Yu.M. Osteoarthritis associated with metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, treatment. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):59–68. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K728>

## Введение

Остеоартрит (ОА) — это хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата, поражающее весь сустав, характеризуется дегенерацией хряща, утолщением субхондральной кости, образованием остеофитов, синовиальным воспалением и структурными изменениями капсулы сустава, связок и связанных с ними мышц [1]. ОА является одним из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ведущей причиной нетрудоспособности и инвалидности во всем мире [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОА как причина нетрудоспособности у лиц старше 60 лет занимает 1-е место, вызывая значимое ограничение движений у 80 % пациентов [3].

В Российской Федерации распространенность ОА увеличивается ежегодно. Так, с 2011–2016 гг. она выросла на 11 %, а общее число пациентов составляет более 15 млн человек. Характеристика общей заболеваемости ОА в России совпадает с международными данными, и ее пик отмечается в группе лиц старшего трудоспособного возраста — около 33,2 % всего числа пациентов [4]. Данные эпидемиологии свидетельствуют о высочайшей актуальности проблемы ОА как в России, так и в мире.

## История изучения патогенеза остеоартрита

Современное понятие об этиологии и патогенезе ОА за последние годы претерпело много изменений в связи с развитием детальной биохимической и молекулярно-генетической диагностики.

Одним из первых ОА исследовал и описал (1839) профессор Абрахам Коллес (A. Colles), который оха-

актеризовал данную нозологию как «дегенеративно-пролиферативную». В последующем, при более детальном изучении, были выявлены морфологические изменения в суставном хряще, что послужило основой для появления в 1909 г. термина «дегенеративный артрит» [5]. Гипотеза о том, что первичным в патогенезе ОА является повреждение суставного хряща вследствие действия механических факторов, была общепринятой многие десятилетия. Считалось, что развитие данного заболевания — это часть нормального процесса старения, в ходе которого происходит изнашивание и повреждение (wear and tear) суставного хряща. В рамках данной концепции не предусматривались поражение и повреждение других суставных структур и не обозначалась роль воспаления в патогенетическом континуме, приводящем к развитию ОА. В 1995 г. в ходе исследований под руководством проф. К.Э. Каттнера (K.E. Keuttner) была определена патогенетическая гетерогенность заболевания и предложена концепция ОА как заболевания всего сустава, т.е. суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки капсулы и др. [6]. В данной концепции предлагалось посмотреть на, казалось бы, давно изученную нозологию с новой стороны. В ходе последующих многочисленных исследований парадигма ОА как дегенеративного заболевания справедливо оспаривалась.

Более подробное изучение функции хондроцитов, поддерживающих нормальный метаболизм суставного хряща за счет выделения биологически активных веществ (простагландины, цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы и др.), позволило определить важное влияние минимального воспаления на инициацию и прогрессирование заболевания [7].

Взаимосвязь механического напряжения в суставе и низкоградиентного воспаления обнаружилась при открытии явления внутриклеточного механического сигналинга, сущность которого заключается в избыточной экспрессии провоспалительных медиаторов в ответ на раздражение механорецепторов клеток сустава [8].

Последующие иммунологические и генетические исследования больных с ОА позволили сформировать следующую концепцию: «ОА — это гетерогенное заболевание, являющееся результатом взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов» [9].

### Понятие о фенотипах остеоартрита

Идея о фенотипах ОА была сформулирована на основании многочисленных данных о клинико-патогенетических особенностях ОА, понимания важности различных эпигенетических факторов в появлении и прогрессировании заболевания. Под фенотипом ОА понимается совокупность различных признаков заболевания, развитие которых обусловлено действием определенных внутренних и внешних факторов [5].

В ряде исследований авторами предложены многочисленные варианты деления ОА на фенотипы, например, на основании факторов риска, этиологии и др. [10]. В 2016 г. А. Dell'Isola и соавт. выделили и описали клинико-морфологические особенности 6 фенотипов ОА, это фенотипы:

- 1) с минимальными поражениями суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода,
- 2) хронической боли,
- 3) биохимических нарушений,
- 4) воспалительный,
- 5) метаболический,
- 6) измененного метаболизма кости и хряща [11].

В дальнейшем, при верификации приведенных фенотипов среди пациентов с ОА, А. Dell'Isola и М. Steultjens определили новую фенотипическую группу — комплексный фенотип. При обследовании 600 пациентов с установленным диагнозом авторы выделили конкретный фенотип у 84 % больных, при этом перекрест фенотипов наблюдался в 20 % случаев. У пациентов из группы метаболического фенотипа, которые отбирались на основании наличия сахарного диабета и ожирения, отмечено много близких признаков с воспалительным фенотипом (I), что косвенно доказывало важную роль в патогенезе субклинического воспаления у больных с ОА и метаболическим синдромом (МС) [12].

Многие исследователи выделяли МС как один из факторов появления и прогрессирования ОА. Считалось, что основным пусковым фактором для развития ОА у данной группы больных является избыточная механическая нагрузка на осевые суставы [13]. Однако в ходе дальнейшего изучения особенностей патогене-

тического течения ОА у данной категории больных были определены «немеханические» факторы развития и прогрессирования заболевания, поэтому обоснованным стало выделение особой формы ОА, ассоциированной с МС (ОАМС) [14].

### Метаболический синдром: определение и эпидемиологические аспекты

Метаболический синдром — это совокупность нарушений обмена в виде абдоминального ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии и артериальной гипертензии [15]. В настоящее время ожирение считается одной из ведущих причин инвалидности и смертности людей всех возрастных групп во всем мире. В эпидемиологии данной нозологии важным является неуклонно возрастающий характер заболеваемости.

По данным ВОЗ на 2016 г., в мире более 1,9 млрд человек с избыточной массой тела, в том числе 650 млн — с ожирением, треть из которых проживает в 5 странах, включая Россию [16]. По оценкам Всемирной федерации по борьбе с ожирением (The World Obesity Federation), к 2030 г. общее число пациентов с ожирением во всем мире достигнет миллиарда [3].

В Российской Федерации за 40 лет (1975–2014 гг.) распространенность ожирения выросла в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин, а морбидного ожирения — в 11 и 2,5 раза соответственно [17]. По данным Росстата на 2023 г., у 62,5 % россиян зафиксирована избыточная масса тела, тогда как в 2018 г. она составляла 61,7 % [18]. При этом частота МС в Российской Федерации среди лиц старше 18 лет составляет, по разным данным, от 20 до 35 % [19].

Актуальность проблемы МС в связи с распространением ожирения и других метаболических нарушений не теряет своей важности из-за доподлинно известной связи данной нозологии с развитием целого ряда сердечно-сосудистых, метаболических, онкологических и других заболеваний [20]. По некоторым данным, около 4 млн человек в год умирают от последствий ожирения [21].

### Эпидемиологическая связь между метаболическим синдромом и остеоартритом

Взаимосвязь между ОА и избыточной массой тела у пациентов подтверждена результатами целого ряда работ. Например, Фремингемское исследование показало, что женщины с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup> имеют в 4 раза более высокий риск развития ОА [22]. В 10-летнем наблюдении, включающем 2573 жителя округа Джонсон (Канзас, США), было отмечено эпидемиологически значимое повышение частоты развития ОА коленных и тазобедренных суставов у людей с ожирением [23].

В ряде исследований продемонстрирована более тесная связь между ожирением и развитием ОА в женской

популяции в сравнении с мужской [13]. Метаанализ и систематический обзор К. Ло и соавт., посвященные исследованию взаимосвязи ОА и артериальной гипертензии (АГ) практически у 98 тыс. человек, показали зависимость рентгенологических признаков поражения коленных суставов от течения АГ [24]. В ряде исследований отмечена тенденция к более высокой заболеваемости ОА суставов кистей у пациентов с ожирением [25, 26]. Развитие ОА неосевых суставов у пациентов с МС продемонстрировало наличие других ведущих механизмов повреждения, кроме классического механического, что стало основой для более подробного изучения патогенеза данной нозологии.

### Патогенетические механизмы развития остеоартрита у пациентов с метаболическим синдромом

Одной из причин развития большого числа осложнений у пациентов с МС является активация специфического процесса, который получил название метавоспаление [27].

G.S. Notamislil и соавт. в 1993 г. впервые выявили взаимосвязь между секрецией фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в жировой ткани и инсулинорезистентностью, отметив тем самым ассоциацию «ожирение – воспаление» [28].

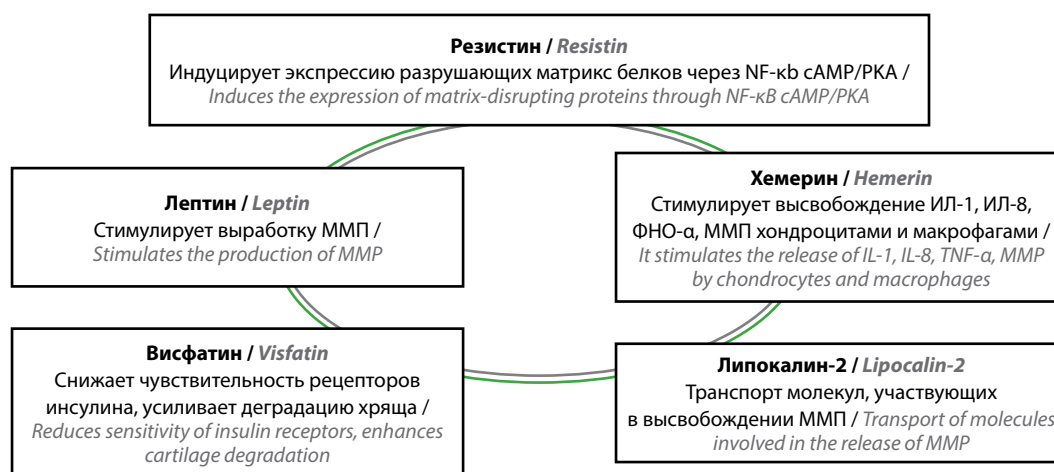
В ходе дальнейших исследований установлено, что адипоциты – это не просто пассивные коллекторы жиров, а секреторно-активные клетки, которые вырабатывают более 600 биологически активных веществ, получивших название адипокины [29]. В настоящее время к адипокинам относится огромное число разных

по структуре и функции соединений: цитокины, хемокины, белки альтернативной системы комплемента, белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов и др. [29]. Важно отметить, что адипокины обладают не только негативными катаболическими эффектами на метаболизм тканей сустава, но и противовоспалительными репаративными. Нарушение нормального соотношения между этими фракциями – одна из причин, инициирующих и развивающих дегенеративные изменения в суставе [30]. Влияние основных адипокинов на развитие ОАМС представлено на рис. 1 [30].

Действие адипокинов может быть как местным (ауто- и паракринным), так и системным (эндокринным), что определяет наличие широкой палитры молекулярно-биохимических эффектов [31].

По данным В.Н. Sobiech и соавт., адипокины при ОАМС синтезируются и секретируются хондроцитами, синовиоцитами и остеобластами не только в жировой ткани, но и в суставе, что ускоряет развитие дегенерации суставного хряща и других тканей [32].

При нормальном энергетическом балансе адипоцита происходит физиологическая секреция адипокинов с провоспалительными и противовоспалительными эффектами, работа которых обеспечивает рост, пролиферацию и функционирование жировой ткани [29]. Однако при развитии ожирения происходит нарушение адипогенеза с формированием гипертрофии адипоцитов, которые начинают избыточно секретировать провоспалительные факторы (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный



**Рис. 1.** Основные адипокины, влияющие на развитие ОА, ассоциированного с метаболическим синдромом (адаптировано из [30] в соответствии с Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

А – адипоциты, ММП – матриксные металлопротеиназы, NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа В, cAMP/PKA – путь передачи сигнала циклического аденозинмонофосфата/протеинкиназы А, ИЛ – интерлейкин, ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа.

Fig. 1. The main adipokines affecting the development of OA associated with metabolic syndrome (adapted from [30] in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

A – adipocytes, MMP – matrix metalloproteinases, NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B, cAMP/PKA – cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A signaling pathway, IL – interleukin, TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor-alpha.



протеин-1, С-реактивный белок и т.д.). Из-за нарушения соответствия между потребностями в кислороде у гипертрофированной жировой ткани и несовершенным ангиогенезом развивается хроническая гипоксия, которая является мощнейшим индуктором для развития местного воспаления. В условиях местного воспаления, причиной которого служит ожирение, происходит значительное увеличение популяции активных макрофагов в жировой ткани (до 50 % всех иммунных клеток). По данным S. Cinti и соавт., каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов, активно секретирующих провоспалительные цитокины [33].

Вклад в развитие воспаления вносят и клетки приобретенного иммунитета. Так, увеличение содержания CD8<sup>+</sup> Т- и В-клеток приводит к накоплению иммуноглобулинов класса G и других провоспалительных маркеров [34]. Хроническая гиперсекреция цитокинов в жировой ткани приводит к усилению инсулинорезистентности за счет активации ряда киназ (NF-κB, IKK, JNK) и замыкает патологический континуум «ожирение – воспаление» [35].

Отмечено и прямое влияние инсулина на метаболизм суставного хряща. По данным D. Namada и соавт., действие инсулина на хондроциты приводит к увеличению синтеза коллагена II типа и протеогликанов, способствует пролиферации и подавляет действие ряда провоспалительных цитокинов [36]. Развивающаяся инсулинорезистентность сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот, которые инфильтрируют хондроциты и приводят к их дисфункции [37]. В исследовании L. Belenska-Todorova и соавт. использование на мышинных моделях метформина гидрохлорида как препарата, усиливающего чувствительность инсулина к его рецепторам, в комбинации с другими препаратами, влияющими на обмен костной ткани, приводило к уменьшению деградации суставного хряща [38].

По данным литературы, наличие бессимптомной гиперурикемии как одного из компонентов МС положительно коррелирует с повышенными значениями ИЛ-18, ИЛ-1β в синовиальной жидкости [39].

Метавоспаление в отличие от обычного острого воспаления имеет ряд специфических признаков:

- носит метаболический характер, так как индуцируется преимущественно нутриентами и поражает ткани, активно участвующие в метаболизме;
- ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, т.е. является латентным, подострым, низкоуровневым;
- сопровождается модификацией структуры метаболических тканей, благоприятствующей инфильтрации иммунными клетками;
- является хроническим, не имеет спонтанного разрешения [40].

Хроническое низкоуровневое воспаление, развивающееся в ответ на гиперсекрецию адипокинов, как

оказалось, негативно влияет на метаболизм тканей сустава, увеличивая интенсивность катаболических процессов в хрящевой ткани и приводя к развитию синовита [41].

Точный механизм развития ОАМС до сих пор полностью неизвестен. Предполагается, что важную роль в патогенезе играет нарушение соотношения между подклассами синовиальных макрофагов [30]. В синовиальной ткани присутствуют 2 подтипа макрофагов (М): воспалительные (М1) и репаративные (М2), которые находятся в динамическом балансе, обеспечивая целостность и функцию сустава [42]. Однако при выделении адипокинов в жировой ткани происходит инфильтрация синовиальной жидкости макрофагами, среди которых отмечается преобладание провоспалительного фенотипа М1 [43].

Увеличение числа синовиальных макрофагов подтипа М1 происходит вследствие как пролиферации самих макрофагов, так и трансформации подтипа М2 в М1. Механизмы, лежащие в основе данного процесса, сложны и включают снижение активности аденозинмонофосфат (АМФ) – зависимой протеинкиназы, активацию рецепторов конечного продукта гликирования белков, действие лептина на сигнальный путь JAK2/STAT3 и др. [44]. Увеличение числа и активности фенотипа макрофагов М1 способствует образованию активных форм кислорода, выделению матриксных металлопротеиназ и других ферментов, что нарушает метаболизм хрящевой ткани сустава (табл. 1). К повреждению сустава ведут и такие факторы, как нарушение микроциркуляции в субхондральном отделе кости, воспаление инфрапателлярной жировой подушки, снижение уровня апелина и др. [45].

Механическая травматизация, развивающаяся вследствие избыточной нагрузки на опорные суставы, также является частью патогенеза ОАМС. Считается, что коленный сустав, по сравнению с другими опорными суставами, повреждается в большей степени, потому что его стабильность во многом зависит от целостности капсулы, связок и других периартикулярных тканей [46]. По данным L. Jiang и соавт., увеличение индекса массы тела на 5 единиц коррелирует с 35 % риском развития ОА коленных суставов [47].

Установлено, что увеличение окружности бедер у пациентов с ожирением приводит к большему отведению нижней конечности в тазобедренном суставе, что уменьшает нормальную площадь контакта суставных поверхностей в коленном суставе, приводя к значительному увеличению нагрузки на медиальные отделы сустава и формированию варусной деформации [45].

Снижение мышечной силы квадрицепса бедра также является причиной, усугубляющей нестабильность в коленном суставе [45].

### Терапевтические подходы к ведению пациентов с остеоартритом, ассоциированным с метаболическим синдромом

К целям терапии ОА относят уменьшение боли, замедление/предотвращение прогрессирования повреждения суставов и оптимизацию их функции. Рациональная стратегия лечения ОА заключается в использовании нефармакологических, фармакологических и хирургических методов воздействия на заболевание [48].

Пошаговые рекомендации по лечению ОА созданы Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) и обновлены в 2019 г. К нефармакологическим рекомендациям по лечению ОА относятся:

- снижение массы тела,
- лечебная физкультура, включающая изометрические и динамические упражнения,
- укрепление мышечно-сухожильных комплексов.

У пациентов с ожирением и ОА особую значимость приобретает снижение массы тела, так как это позволяет уменьшить избыточное механическое действие на опорные суставы и снизить уровень метавоспаления — важной части патогенеза ОА у данной категории

больных [49]. Уменьшение веса на 5 % и более значительно снижает выраженность клинических проявлений, замедляет прогрессирование заболевания [50].

В исследовании S.P. Messier и соавт. отмечено, что у пациентов с ожирением и ОА коленных суставов при потере 10 % от исходной массы тела через 18 мес показатели, отражающие интенсивность боли, снижались на 50 % [51]. P. Richette и соавт. продемонстрировали корреляцию между снижением веса и уменьшением потери толщины суставного хряща за счет увеличения содержания протеогликанов в медиальном отделе коленного сустава [52]. Отмечено, что риск тотального эндопротезирования коленных суставов уменьшается на 2 % с каждым потерянным процентом массы тела [53]. В связи с тем, что пациенты с ОАМС чаще всего являются мультиморбидными и имеют сердечно-сосудистые, метаболические и другие заболевания, уменьшение массы тела как классического фактора риска приводит к замедлению прогрессирования и снижению летальности [54].

С целью укрепления мышечно-сухожильных комплексов рекомендуются ходьба на беговых дорожках, езда на велосипеде, плавание и пр. [50]. По данным L. Chen и соавт., регулярные силовые тренировки снижают интенсивность боли, улучшают подвижность коленных суставов у 50–70 % пациентов с ОАМС [45].

**Таблица 1.** Основные факторы, влияющие на возникновение и прогрессирование остеоартрита, ассоциированного с метаболическим синдромом (адаптировано из [30] в соответствии с Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

**Table 1.** The main factors influencing the occurrence and progression of osteoarthritis associated with metabolic syndrome (adapted from [30] in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

Фактор The factor	Локализация в суставе Localization in the joint	Механизмы, приводящие к развитию остеоартрита Mechanisms leading to the development of osteoarthritis
Трансформация макрофагов Transformation of macrophages	Синовиальная оболочка Synovial membrane	Инфильтрация макрофагами (M). Infiltration by macrophages (M). Переход репаративного M2-фенотипа в воспалительный M1 Transition of the reparative M2 phenotype to the inflammatory M1
Изменение внутриклеточных механизмов передачи Changes in intracellular transmission mechanisms	Суставной хрящ, синовиальная жидкость и др. Articular cartilage, synovial fluid, etc.	Активация пути АМФ-зависимой протеинкиназы-mTORC1 Activation of the AMP-dependent protein kinase-mTORC1 pathway
Гиперсекреция адипокинов Hypersecretion of adipokines	Суставной хрящ, синовиальная жидкость и др. Articular cartilage, synovial fluid, etc.	Инициация, поддержка воспаления Initiation, support of inflammation
Изменение метаболизма хондроцитов Changes in chondrocyte metabolism	Суставной хрящ Articular cartilage	Инфильтрация липидами, нарушение энергетического обмена Infiltration by lipids, impaired energy metabolism
Поражение субхондральной кости Damage to the subchondral bone	Субхондральная кость Subchondral bone	Нарушение кровоснабжения, механическая дестабилизация, поражение костного мозга Impaired blood supply, mechanical destabilization, bone marrow damage

**Примечание.** mTORC1 — мишень рапамицина у млекопитающих, АМФ — аденозинмонофосфат.

**Note.** mTORC1 — mammalian target of rapamycin complex, AMP — adenosine monophosphate.

В терапии ОА важно как можно раньше начать использование симптоматических препаратов замедленного действия — хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, диацереина, неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС), которые, по данным ряда placebo-контролируемых исследований, обладают положительным клинико-рентгенологическим эффектом на течение ОА [54].

Все большее внимание в лечении ОА приобретает использование различных биологически активных добавок и фитопрепаратов, многие из которых имеют противовоспалительное и анальгетическое действие [55]. К преимуществу данного класса препаратов относится их комбинированный характер, предполагающий большое число терапевтических эффектов в «одной таблетке».

Комбинация классических лекарственных препаратов для лечения ОА и биологически активных добавок способствует расширению терапевтического поля с возможным последующим снижением дозирования лекарственных средств, что уменьшает риск развития побочных эффектов [56].

Одной из современных биологически активных добавок, использующихся для терапии ОА, является капсульный фитопрепарат *Ревокка* (компания «БИОТЕХНОС», Россия). В его состав входят (в рекомендуемой суточной дозировке): фитостерины (в пересчете на  $\beta$ -ситостерин) 100 мг, НСАС (в соотношении 1 : 2) 300 мг, экстракт плодов шиповника 300 мг, ресвератрол 70 мг, цинк (в виде цинка цитрата) 12 мг. Ревокка принимается по 2 капсулы 1 раз в сутки во время еды. Продолжительность курса приема — от 3 до 6 мес.

Фитостеролы (фитостерины) в составе препарата Ревокка относятся к большому классу веществ, представляющему собой растительные стеролы, которые содержатся в растительных маслах, овощах, фруктах, орехах, семенах и бобовых [57]. Положительное влияние фитостеролов на обмен холестерина (ХС) впервые описано еще в 1953 г., и при последующем изучении оказалось, что фитостеролы ингибируют всасывание ХС в кишечнике, конкурируя за положение в мицеллах [58]. В связи с тем, что ХС более гидрофильный и имеет меньшую аффинность к мицеллам, при приеме растительных стеролов происходит уменьшение всасывания ХС до 50 % [59].

По данным некоторых исследований, совместный прием статинов и фитостерина позволяет дополнительно уменьшить уровень ХС липопротеинов низкой плотности на 7–11 % по сравнению с монотерапией статинами [60]. В ряде исследований показано, что положительное влияние на метаболизм ХС при приеме фитостеринов также может быть связано с уменьшением окислительного стресса за счет снижения уровня 8-изопростана и активации эффлюксных переносчиков ABCG5 и ABCG8 [61].

По опубликованным данным, фитостеролы также обладают противовоспалительным действием. Так,

в исследовании N.B. Cater и соавт. продемонстрировано снижение уровня С-реактивного белка на 42 % при употреблении фитостерол-обогащенного йогурта [62].

Безопасность и эффективность НСАС у пациентов с ОА доказана в большом числе исследований [63]. Считается, что НСАС снижают синтез ряда провоспалительных молекул, таких как окись азота, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, матриксные металлопротеиназы и др., уменьшая тем самым деградацию суставного хряща. Помимо этого, прием НСАС влияет на пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, активирует синтез агрекана, гиалуроната и коллагена 2-го типа, улучшая структуру межклеточного вещества [64].

*Ресвератрол* — это флавоноид, относящийся к группе стильбенов. По структуре Ресвератрол схож с диэтилстильбэстролом — синтетическим эстрогеном [65]. Отличительной особенностью этого флавоноида является множество биологических эффектов, развивающихся под воздействием на циклооксигеназы, липооксигеназы, сиртуины, факторы транскрипции, цитокины, ДНК-полимеразу и др. [66]. Действие Ресвератрола сопровождается развитием противовоспалительного, антиагрегантного, антиоксидантного, сахароснижающего и других эффектов [67].

В ряде исследований продемонстрировано благоприятное влияние Ресвератрола на метаболизм жировой ткани (заключающееся в снижении степени инсулинорезистентности, активации гликогеногенеза), торможение липогенеза (в том числе за счет ингибирования конверсии глюкозы в жиры) и стимулирование липолиза [68].

Данные многочисленных наблюдений показали хорошую переносимость и безопасность Ресвератрола. Редко отмечались невыраженные гастроинтестинальные проявления (диарея, гастроинтестинальный дискомфорт), развитие которых было ассоциировано с длительным приемом высоких доз (2,5 или 5 г/сут) [69].

В настоящее время дисбаланс уровня некоторых микроэлементов, включая цинк, рассматривается как часть патогенеза развития большого числа заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе ОА [70]. По данным P. Vonaventura и соавт., цинк обладает иммуномодулирующими свойствами, регулируя активность синовиальных макрофагов, В-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, хелперной и супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов [71].

### Заключение

Развитие ОА у пациентов с ожирением и другими метаболическими заболеваниями остается актуальной проблемой. Метаболический ОА — это особый фенотип заболевания с патогенетическими особенностями. Основой лечения пациентов с ОА является использование комплекса фармакологических и нефармакологических мер, направленных на уменьшение интенсивности боли, воспаления и прогрессирования заболевания.

Многокомпонентные препараты, составляющие части которых синергично дополняют друг друга, имеют преимущество в терапии больных данной категории. Капсулы Ревокка содержат компоненты, обладающие противовоспалительным, обезболивающим, гиполипидемическим, антиоксидантным эффектами, которые благоприятно влияют на течение ОАМС у пациентов. Компоненты Ревокка признаны медицинским сообществом и включены в обновленные клинические рекомендации «Гонартроз», «Коксартроз», одобренные научно-практическим советом Минздрава России, а также в действующие рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». Это подтверждает эффективность компонентов Ревокка в снижении воспаления и боли, а также их важность как части

комбинированной терапии, направленной на улучшение качества жизни и повышение безопасности лечения для данной категории пациентов.

Таким образом, Ревокка является эффективной биологически активной добавкой, которая может быть включена в комплексное лечение пациентов с ОА, особенно при наличии у них метаболической коморбидности. Применение Ревокки способствует улучшению качества жизни пациентов за счет снижения воспаления, защиты суставов и улучшения общего метаболического состояния.

Совместное использование биологически активной добавки «Ревокка» с симптоматическими препаратами замедленного действия позволяет повысить безопасность и эффективность стандартной терапии ОА.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393(10182):1745–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Allen K.D., Choong P.F., Davis A.M. et al. Osteoarthritis: Models for appropriate care across the disease continuum. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(3):503–35. DOI: 10.1016/j.berh.2016.09.003
- World Health Organization: Obesity and overweight. Fact Sheet No. 311. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(4):416–22. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422  
Kabalyk M.A. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters over 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(4):416–22. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Телышев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология* 2019;13(2):4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8  
Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2019;13(2):4–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
- Osteoarthritis disorders. Edited by K.E. Kuettner and V.M. Goldberg. Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995.
- Blom A.B., van der Kraan P.M., van den Berg W.B. Cytokine targeting in osteoarthritis. *Curr Drug Targets* 2007;8(2):283–92. DOI: 10.2174/13894500779940179
- Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M. et al. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(7):1475–89. DOI: 10.1074/mcp.M800181-MCP200
- Valdes A.M., Spector T.D. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(3):581–603. DOI: 10.1016/j.rdc.2008.04.008
- Nelson F.R.T. The Value of phenotypes in knee osteoarthritis research. *Open Orthop J* 2018;12:105–14. DOI: 10.2174/1874325001812010105
- Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17(1):425. DOI: 10.1186/s12891-016-1286-2
- Dell'Isola A., Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One* 2018;13(1):e0191045. DOI: 10.1371/journal.pone.0191045
- Han C.D., Yang I.H., Lee W.S. et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health* 2013;13:603. DOI: 10.1186/1471-2458-13-603
- Ширинский В.С., Калиновская Н.Ю., Филатова К.Ю. и др. Клиническая и иммунологическая характеристика метаболического фенотипа остеоартрита. *Медицинская иммунология* 2020;22(2):327–34. DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1881  
Shirinsky V.S., Kalinovskaya N.Yu., Filatova K.Yu. et al. Clinical and immunological features of metabolic phenotype of osteoarthritis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2020;22(2):327–34. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1881
- Соснова Е.А. Метаболический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2016;3(4):172–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>  
Sosnova E.A. Metabolic syndrome. *Arxiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology* 2016;3(4):172–80. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм* 2022;19(1):96–105. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12809>  
Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2022;19(1):96–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(6):123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130



- Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2018;23(6):123–30. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
19. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология 2018;56(2):157–63. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-157-163  
Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2018;56(2):157–63. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
20. Neeland I.J., Ross R., Després J.P. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7(9):715–25. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1
21. Колосницyna М.Г., Куликова О.А. Социально-экономические факторы и последствия избыточного веса. Демографическое обозрение 2018;5(4):92–124. DOI: 10.17323/demreview.v5i4.8664  
Kolosnitsyna M.G., Kulikova O.A. Overweight: socioeconomic factors and consequences. Demograficheskoe obozrenie = Demographic overview 2018;5(4):92–124. (In Russ.). DOI: 10.17323/demreview.v5i4.8664
22. Felson D.T. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. Semin Arthritis Rheum 1990;20(1):42–50. DOI: 10.1016/0049-0172(90)90046-i
23. Nelson A.E., Hu D., Arbeeve L. et al. The prevalence of knee symptoms, radiographic, and symptomatic osteoarthritis at four time points: the Johnston County Osteoarthritis Project, 1999–2018. ACR Open Rheumatol 2021;3(8):558–65. DOI: 10.1002/acr2.11295
24. Lo K., Au M., Ni J. et al. Association between hypertension and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Orthop Translat 2021;32:12–20. DOI: 10.1016/j.jot.2021.05.003
25. Visser A.W., de Mutsert R., le Cessie S. et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. Ann Rheum Dis 2015;74(10):1842–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205012
26. Tomi A.L., Sellam J., Lacombe K. et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. Ann Rheum Dis 2016;75(12):2101–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209262
27. McLaughlin T., Ackerman S.E., Shen L. et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. J Clin Invest 2017;127(1):5–13. DOI: 10.1172/JCI88876
28. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993;259(5091):87–91. DOI: 10.1126/science.7678183
29. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм 2019;16(4):3–17. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12218>  
Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. Ozhirenie i metabolizm = Obesity and Metabolism 2019;16(4):3–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
30. Mocanu V., Timofte D.V., Zará-Dăncănu C.M. et al. Obesity, metabolic syndrome, and osteoarthritis require integrative understanding and management. Biomedicines 2024;12(6):1262. DOI: 10.3390/biomedicines12061262
31. Azamar-Llamas D., Hernández-Molina G., Ramos-Ávalos B. et al. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm 2017;2017:5468023. DOI: 10.1155/2017/5468023
32. Sobieh B.H., El-Mesallamy H.O., Kassem D.H. Beyond mechanical loading: The metabolic contribution of obesity in osteoarthritis unveils novel therapeutic targets. Heliyon 2023;9(5):e15700. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15700
33. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005;46(11):2347–55. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
34. Gancheva S., Jelenik T., Álvarez-Hernández E. et al. Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance. Physiol Rev 2018;98(3):1371–415. DOI: 10.1152/physrev.00015.2017
35. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature 2017;542(7640):177–85. DOI: 10.1038/nature21363
36. Hamada D., Maynard R., Schott E. et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. Arthritis Rheumatol 2016;68(6):1392–402. DOI: 10.1002/art.39561
37. Hashimoto K., Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: a narrative review. J Int Med Res 2020;48(6):300060520931609. DOI: 10.1177/0300060520931609
38. Belenska-Todorova L., Lambova S.N., Stoyanova S. et al. Disease-modifying potential of metformin and alendronate in an experimental mouse model of osteoarthritis. Biomedicines 2021;9(8):1017. DOI: 10.3390/biomedicines9081017
39. Krasnokutsky S., Oshinsky C., Attur M. et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis. Arthritis Rheumatol 2017;69(6):1213–20. DOI: 10.1002/art.40069
40. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol 2011;29:415–45. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322
41. McNulty A.L., Miller M.R., O'Connor S.K. et al. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. Connect Tissue Res 2011;52(6):523–33. DOI: 10.3109/03008207.2011.597902
42. Culemann S., Grüneboom A., Krönke G. Origin and function of synovial macrophage subsets during inflammatory joint disease. Adv Immunol 2019;143:75–98. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.08.006
43. Liu B., Zhang M., Zhao J. et al. Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis. Exp Ther Med 2018;16(6):5009–14. DOI: 10.3892/etm.2018.6852
44. Mengie Ayele T., Tilahun Muche Z., Behaile Teklemariam A. et al. Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: a systemic review. J Inflamm Res 2022;15:1349–64. DOI: 10.2147/JIR.S353489
45. Chen L., Zheng J.J.Y., Li G. et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. J Orthop Translat 2020;24:66–75. DOI: 10.1016/j.jot.2020.05.001
46. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. Ann Rheum Dis 2007;66(2):158–62. DOI: 10.1136/ard.2006.053538
47. Jiang L., Tian W., Wang Y. et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine 2012;79(3):291–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
48. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Анищенко М.О., Джаяури М.С. Остеоартрит: особенности ведения больных при различных локализациях. Клиницист 2022;16(1):K657. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657  
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Anishchenko M.O., Dzhuari M.S. Osteoarthritis: management strategies depending on the location of lesions. Klinitsist = The Clinician 2022;16(1):K657. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657
49. Messier S.P., Resnik A.E., Beavers D.P. et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: Is more better? Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70(11):1569–75. DOI: 10.1002/acr.23608
50. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline

- for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(2):220–33. DOI: 10.1002/art.41142
51. Messier S.P., Mihalko S.L., Legault C. et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(12):1263–73. DOI: 10.1001/jama.2013.277669
  52. Richette P., Poitou C., Garnero P. et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):139–44. DOI: 10.1136/ard.2010.134015
  53. Salis Z., Sainsbury A., Keen H.I. et al. Weight loss is associated with reduced risk of knee and hip replacement: a survival analysis using Osteoarthritis Initiative data. *Int J Obes (Lond)* 2022;46(4):874–84. DOI: 10.1038/s41366-021-01046-3
  54. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R. et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1(1):CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2
  55. Colletti A., Cicero A.F.G. Nutraceutical approach to chronic osteoarthritis: from molecular research to clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12920. DOI: 10.3390/ijms222312920
  56. Castrogiovanni P., Trovato F.M., Loreto C. et al. Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2042. DOI: 10.3390/ijms17122042
  57. Micallef M.A., Garg M.L. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2009;204(2):476–82. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.020
  58. Pollak O.J. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953;7(5):702–6. DOI: 10.1161/01.cir.7.5.702
  59. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320(7238):861–4. DOI: 10.1136/bmj.320.7238.861
  60. O'Neill F.H., Brynes A., Mandeno R. et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(3):133–42. DOI: 10.1016/s0939-4753(04)80033-4
  61. Calpe-Berdiel L., Escolà-Gil J.C., Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis* 2009;203(1):18–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026
  62. Cater N.B., Garcia-Garcia A.B., Vega G.L. et al. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):23D–28D. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.016
  63. Appelboom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. Symptoms modifying effect of avocado / soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):242–7. DOI: 10.1080/030097401316909602
  64. Pourtezarzi M., Sharifian Z., Mardani M. et al. Comparison of TGF- $\beta$ 3 and avocado / soybean unsaponifiable on chondrogenesis of human adipose-derived stem cells on poly (lactic-co-glycolic) acid/hyaluronic acid hybrid scaffold. *Iran J Basic Med Sci* 2021;24(1):24–9. DOI: 10.22038/ijbms.2020.44409.10391
  65. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J* 2003;17(14):1975–85. DOI: 10.1096/fj.03-0168rev
  66. Кароматов И.Д., Баймуратов Р.Р., Шодиева М.С. Биологически активное вещество растительного происхождения ресвератрол – лечебные свойства (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина* 2018;20(3):178–98. Karomатов I.D., Bajmuratov R.R., Shodieva M.S. Biologically active substance of plant origin resveratrol – medicinal properties (literature review). *Biologiya i integrativnaya medicina = Biology and integrative medicine* 2018;20(3):178–98. (In Russ.).
  67. Соколова Л.К., Пушкарев В.М. Перспективы использования ресвератрола для лечения сахарного диабета и его осложнений. *Международный эндокринологический журнал* 2018;14(8):761–8. DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857 Sokolova L.K., Pushkarev V.M. Prospects of using resveratrol for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal = International Journal of Endocrinology* 2018;14(8):761–8. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857
  68. Jimenez-Gomez Y., Mattison J.A., Pearson K.J. et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab* 2013;18(4):533–45. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.004
  69. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444(7117):337–42. DOI: 10.1038/nature05354
  70. Colotti G., Ilari A., Boffi A. et al. Metals and metal derivatives in medicine. *Mini Rev Med Chem* 2013;13(2):211–21. PMID: 23438056
  71. Bonaventura P., Benedetti G., Albarède F. et al. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):277–85. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.008

#### Вклад авторов

А.А. Клименко: подготовка рукописи, анализ данных, редактирование рукописи;

Н.А. Шостак: анализ литературы, написание статьи;

Ю.М. Саакян: подготовка материалов для рукописи, работа с текстом и списком литературы.

#### Authors' contributions

A.A. Klimenko: manuscript preparation, data analysis, manuscript editing;

N.A. Shostak: literature review, writing an article;

Yu.M. Saakyan: preparation of materials for the manuscript, work with the text and reference list.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Ю.М. Саакян / Yu.M. Saakyan: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** No funding was received for conducting this study.

**Статья поступила:** 06.11.2024. **Принята к публикации:** 17.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

**Article submitted:** 06.11.2024. **Accepted for publication:** 17.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.