

УДК 616.7

Тип статьи: оригинальное исследование / Original article

**Эффективность применения нового состава гидролизата коллагена в комплексном лечении и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава.**

А.Д. Репетюк, К.С. Терновой

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

## **АННОТАЦИЯ**

**Обоснование:** остеоартроз коленного сустава является хроническим заболеванием, которое в исходе может привести к необходимости хирургического эндопротезирования. Локальная механическая перегрузка, воспаление, метаболические нарушения и гормональные изменения играют важную роль в патогенетическом развитии остеоартроза коленного сустава. Недавние исследования показывают, что приём гидролизата коллагена замедляет дегенеративные процессы в хрящевой ткани, а также обладает обезболивающими и противовоспалительными свойствами.

**Цель исследования:** изучить влияние пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый Живой Коллаген (COLLAGEN)» на результаты лечения и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава.

**Материалы и методы:** в настоящем проспективном, слепом, плацебоконтролируемом исследовании участвовали 99 пациентов с установленным при помощи рентгенографии диагнозом остеоартроз коленного сустава. Все пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы. Пациентам обеих групп назначали курс лечебной физической культуры. В I группе наблюдаемым дополнительно назначали приём пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый Живой Коллаген (COLLAGEN)». Во II группе больные получали плацебо. Оценку эффективности приёма гидролизата коллагена при симптоматическом остеоартрозе проводили на основе сравнения результатов показателей по шкалам WOMAC и ВАШ перед началом лечебно-реабилитационного процесса, а также через 1, 3 и 6 месяцев.

**Результаты:** ежедневный приём 40 грамм пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый Живой Коллаген (COLLAGEN)» в течение 3 месяцев пациентами с симптоматическим остеоартрозом в течение 3 месяцев статистически значимо, по сравнению с группой плацебо, улучшал показатели по шкале WOMAC («боль», «функциональное состояние», а также «общее количество баллов») через 3 и 6 месяцев после начала лечебно-реабилитационных мероприятий. При анализе показателей по шкале ВАШ так же наблюдали достоверное снижение болевой симптоматики через 3 и 6 месяцев.

**Заключение:** приём нового состава гидролизата коллагена в комплексном лечении и реабилитации пациентов с симптоматическим остеоартрозом коленного сустава, обладает потенциальным терапевтическим эффектом.

**Ключевые слова:** коллаген, гидролизат коллагена, остеоартроз, коленный сустав, реабилитация.

The effectiveness of novel hydrolyzate collagen formulation in the complex treatment and rehabilitation of patients with symptomatic knee osteoarthritis.

Alexey D. Repetyuk, Konstantin S. Ternovoy,

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

**ABSTRACT:** osteoarthritis of the knee is a chronic disease that can eventually lead to surgical arthroplasty. Overuse, inflammation, metabolic disorders and hormonal changes play an important role in the pathogenetic development of osteoarthritis of the knee. Recent studies show that taking collagen hydrolyzate slows down the degenerative processes in cartilage tissue, and has analgesic and anti-inflammatory effects.

Purpose of the study: to study the effect of the dietary supplement of collagen hydrolyzate («COLLA GEN») on the results of treatment and rehabilitation of patients with symptomatic osteoarthritis of the knee.

**MATERIALS AND METHODS:** This prospective, blinded, placebo-controlled study included 99 patients diagnosed with radiographic osteoarthritis of the knee. All patients were randomly divided into two groups. Patients of both groups were prescribed a course of therapeutic exercises. In group I, the observables were additionally prescribed a food supplement of collagen hydrolyzate («COLLA GEN»). In group II, patients received a placebo. Evaluation of the effectiveness of taking collagen hydrolyzate in symptomatic osteoarthritis was carried out based on a comparison of the results of indicators on the WOMAC and VAS scales before the start of the treatment and rehabilitation process, as well as after 1, 3 and 6 months.

Results: Daily intake of 40 grams for 3 months of the dietary supplement of collagen hydrolyzate («COLLA GEN») in patients with symptomatic osteoarthritis for 3 months significantly, compared with the placebo group, improved WOMAC ("pain", "physical function", and "total points") 3 and 6 months after the start of treatment and rehabilitation measures. When analyzing the indicators on the VAS scale, a significant decrease in pain symptoms was also observed after 3 and 6 months.

**CONCLUSION:** the use of a novel hydrolyzate collagen formulation in the complex treatment and rehabilitation of patients with symptomatic osteoarthritis of the knee joint has a potential therapeutic effect.

**KEYWORDS:** collagen, collagen hydrolyzate, osteoarthritis, knee joint, rehabilitation.

## ОБОСНОВАНИЕ

Остеоартроз (ОА) является основной патологией в структуре заболеваний опорно-двигательного аппарата, по всему миру им страдают более 300 млн. человек, кроме того, это ведущая причина нетрудоспособности среди взрослого населения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, ОА в ближайшие десятилетия станет четвертой главной причиной инвалидности у женщин и восьмой у мужчин, что заставляет искать новые пути профилактики и лечения ОА [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

ОА - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь суставного хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. ОА (в зарубежной литературе остеоартрит, что отражает важную роль воспалительного компонента в течения данного заболевания) характеризуется биохимическими изменениями в клетках и матриксе суставов, что приводит к образованию эрозий, уменьшению толщины суставного хряща и склерозу субхондральной кости. В развитии ОА принимают участие многие факторы, включая генетическую предрасположенность, механические повреждения, возрастные, эндокринные, метаболические факторы [2].

Патогенез ОА обусловлен нарушением синтеза коллагена хондроцитами. В результате замещение коллагена II типа, на I и III тип. Увеличивается синтез неколлагеновых белков, усиливаются процессы распада и деградации за счет роста активности лизосомальных гидролаз. В очагах деструкции суставного хряща повышается содержание катепсина - одной из лизосомальных протеиназ, которая расщепляет стержневой белок

протеогликанов, что вызывает высвобождение и выведение из матрикса гликозаминогликанов. Считается, что именно этот механизм является ведущим в обеднении хрящевой ткани протеогликанами. При ОА увеличивается активность коллагенолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ, участвующих в катаболизме хрящевого матрикса. Повышенная активность данных ферментов является одним из основных механизмов патогенеза ОА [3, 4].

Коллаген поддерживает трехмерную структуру хряща, путем связывания с агреканами — специфическими протеогликановыми ядерными белками. При ОА уменьшается поступление в хондроциты субстратов для биосинтеза коллагена и протеогликанов, веществ и минералов, необходимых для поддержания адекватного метаболизма самих хондроцитов, это становится причиной их истощения, снижения функциональной активности и преждевременного апоптоза [5,6].

Таким образом, ОА представляет собой патологический процесс, в ходе которого усиливаются катаболические процессы в хряще, снижается синтетическая функция хондроцитов, в том числе за счет дефицита веществ для биосинтеза компонентов хряща, с выработкой недостаточного количества и/или с несвойственными нормальному хрящу качествами протеогликанов (мелкие, низкомолекулярные) и коллагена (короткоцепочечный). В совокупности это приводит к потере хрящевым матриксом гликозаминогликанов и коллагена, дегградации хряща, вторичным изменениям в подлежащей кости и других структурных компонентах сустава. Соответственно, лечение ОА направлено на торможение катаболических процессов, например путем применения противовоспалительных препаратов, и стимуляцию анаболической активности хондроцитов. В условиях, когда нет возможности изменить количество хондроцитов, Единственным реальным путем повышения их синтетической активности является применение веществ, являющихся субстратами для синтеза гликозаминогликанов и коллагена [7,8,9].

В дебюте ОА устанавливается острый воспалительный процесс, который имеет тенденцию к переходу в хронический: хондроциты обнажаются в полость сустава, изменяется осмотическое давление в суставном хряще, протеогликановы прогрессивно мигрируют в суставную щель, тормозя естественные этапы заживления. Провоспалительные факторы, такие как TNF- $\beta$ , IL-6, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , высвобождаются, стимулируя ферменты, разрушающие хрящ, такие как дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) и матриксные металлопротеиназы (MMPs). Эти ферменты вызывают дегградацию внеклеточного матрикса (ECM), в том числе коллагена. По этой причине экзогенное введение коллагена было исследовано в качестве возможного симптоматического адьюванта или самостоятельного лечения ОА [10, 11].

В настоящее время не существует одобренных препаратов для лечения ОА, модифицирующих заболевание. В отсутствие эффективной фармакотерапии многие пациенты с ОА обращаются к пищевым добавкам и нутрицевтикам, включая желатин, гидролизат коллагена и пептиды коллагена. Гидролизаты коллагена и ультрагидролизаты — это термины, используемые для описания коллагенов, которые были расщеплены на мелкие пептиды и аминокислоты в присутствии коллагеназы в условиях высокого давления. Гидролизат коллагена как было неоднократно показано, оказывает анаболическое действие на хрящевую ткань. Его применение может улучшать прогноз у пациентов с ОА [12,13].

Коллаген сложный белок, который содержится во многих продуктах питания. Богаты коллагеном мясные волокна, субпродукты, кожа, хрящи животных и рыб. В пищеварительной системе плохое усвоение целостного белка коллагена из пищи обусловлено большим размером его молекул. В желудке под воздействием соляной кислоты и пепсина начинается разрушение пептидных связей в молекуле коллагена. В дальнейшем гидролиз коллагена происходит в тонкой кишке под влиянием протеолитических ферментов панкреатического сока. При этом негидролизованый коллаген распадается до уровня пептидов коллагена. Дальнейший гидролиз пептидов уже происходит под воздействием кишечных ферментов до

состояния аминокислот, которые всасываются и через систему воротной вены поступают в печень и далее распространяются по всему организму[14].

Неденатурированный коллаген обеспечивает высокую биодоступность пептидов коллагена в крови и суставах. В результате чего по механизму иммунометаболического и фенотипического перепрограммирования макрофагов запускаются процессы регенерации хрящевой ткани (рисунок 1).

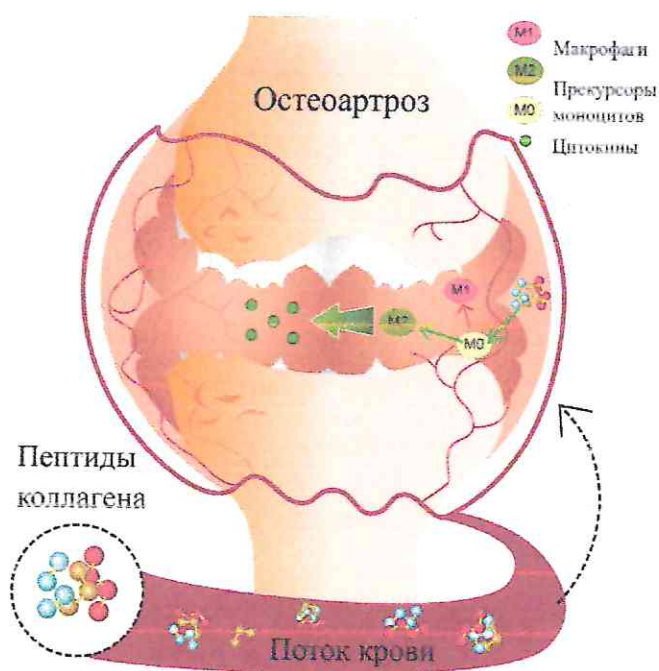


Рисунок 1. Механизм иммунометаболического и фенотипического перепрограммирования макрофагов пептидами, полученными из гидролизованного коллагена.

Figure 1. Mechanism of immunometabolic and phenotypic reprogramming of macrophages with peptides derived from hydrolyzed collagen.

Устойчивость пептидов коллагена к гидролизу и расщеплению в первую очередь основана на аминокислотном составе. Для полноценного переваривания коллагена пищевых продуктов нужны достаточный уровень соляной кислоты и пепсина в желудке, хорошая внешнесекреторная функция поджелудочной железы и ферментная активность тонкой кишки. При различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также у детей и лиц старшего возраста коллаген переваривается плохо. Повлиять на данный процесс можно за счет включения в рацион питания коллагена в форме пептидов. Пептиды коллагена — короткие цепочки, состоящие из двух или трех аминокислот, обладающие меньшей молекулярной массой в сравнении с гидролизированным коллагеном [15].

В своих работах León-López A. et al (2019) и Skov K. et al. (2019) показали, что из-за более низкой молекулярной массы гидролизированный коллаген имеет более высокую биодоступность и растворимость и, следовательно, лучшую абсорбцию из тонкого кишечника по сравнению с неденатурированным коллагеном. Так же установлено, что в кишечнике могут всасываться короткие пептиды коллагена, состоящие из двух или трёх аминокислот, а не только отдельные аминокислоты. Благодаря использованию пептидов коллагена облегчается процесс переваривания белка в желудочно-кишечном тракте, увеличивается уровень поступления аминокислот в хрящ с дальнейшим их использованием в синтезе коллагена в хондроцитах [15,16].

Основным источником коллагеновых пептидов являются бычья шкура, кости, свиная кожа или рыбы кости и рыба кожа. Традиционное производство гидролизатов коллагена заключается в контролируемом процессе гидролиза для получения растворимых пептидов.

Сырье промывается, гомогенизируют и деминерализуют разбавленной минеральной кислотой или щелочью. Сырье экстрагируется в несколько этапов теплой водой. Дальнейшая ферментативная деградация желатина приводит к получению конечного продукта - гидролизата коллагена. После очистки продукт концентрируют и сушат. Наиболее эффективной процедурой удаления остаточных высокомолекулярных пептидов и белков или снижения содержания антигенов в гипоаллергенных формулах является ультрафильтрация [15].

На сегодняшний день, практически все виды коллагена, существующие на рынке представлены в сухом виде или восстановлены из сухого. Исключением является новый состав гидролизат коллагена «Первый Живой Коллаген(COLLA GEN)» который характеризуется тем, что в отличие от других нутрицевтиков относится к категории пищевой продукт. Производится из птицы (курицы), без воздействия высоких температур и сушки, в следствие чего не подвергается денатурации. Содержит в своём составе все три типа коллагена. Молекулярная масса пептидов коллагена находится в пределах 12-270 кДт, это улучшает усвояемость, и не требует дополнительных добавок, например, витамина С. «Первый живой коллаген» содержит в своём составе все три типа коллагена. Не проходит этапа сушки и не подвергается высоким температурам. В следствие чего не подвергается денатурации. Данные характеристики стали определяющими в выборе гидролизата коллагена для нашего исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее проспективное, слепое, плацебоконтролируемое исследование проводили с участием 99 пациентов в период с марта 2022 г. по май 2023 г. I группе (52 человека) назначали пищевую добавку гидролизата коллагена «Первый Живой Коллаген (COLLA GEN)» в дозировке 40 грамм ежедневно в течении 3 месяцев. Во II группе (47 человек) применяли плацебо -пищевую добавку схожую по органолептическим качествам, но не имеющую в составе гидролизат коллагена. Пациентам обеих групп назначали курс лечебной физической культуры (ЛФК), в который включали упражнения на увеличение амплитуды движений в суставе, повышение силы и выносливости мышц стабилизаторов голеностопного, коленного и тазобедренного суставов, улучшение проприоцептивного качества нижних конечностей. Наблюдения проводили на базе клиники медицинской реабилитации Первого МГМУ им. Сеченова, г. Москва. Для оценки эффективности применения гидролизата коллагена использовали показатели функционального состояния коленного сустава и выраженность болевой симптоматики в течении лечебно-реабилитационного процесса при помощи шкал WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [Ошибка! Источник ссылки не найден.] и визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Сравнение показателей по шкале WOMAC проводили до начала лечения и спустя 3 и 6 месяцев. Показатели по ВАШ оценивали до начала лечения, а также на 1, 3 и 6 месяц наблюдения. Критериями включения пациентов в исследование для обеих групп наблюдения являлись:

- возраст старше 18 лет;
- клинические и рентгенологические признаки остеоартроза (I, II и III стадия по классификации Kellgren – Lawrence).

В обеих группах исследования из терапии остеоартрита было исключено систематическое применение нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикостероидных препаратов. Группы не имели достоверных различий по возрастному признаку, индексу массы тела и стадии заболевания (таблица 1).

Таблица 1. Половая, возрастная, антропометрическая и клиническая характеристика пациентов в группах.

Table 1. Gender, age, anthropometric and clinical characteristics of patients in groups.

Группа	«Первый живой коллаген (COLLAGEN)»	Плацебо
Количество пациентов	52	47
Пол (мужской/женский)	14/38	12/35
Возраст (в годах), среднее значение $\pm$ SD	58,61 $\pm$ 9,79	59,83 $\pm$ 9,84
20-49	8	6
50-59	15	13
60-79	29	28
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , среднее значение $\pm$ SD	27.2 $\pm$ 4.3	28.2 $\pm$ 4.4
Длительность симптоматического ОА (в годах)	2.2 $\pm$ 1.8	1.9 $\pm$ 1.6
Рентгенологическая стадия остеоартроза по классификации Kellgren - Lawtence		
1-ая стадия	4	3
2-ая стадия	26	23
3-я стадия	22	21

Размер выборки рассчитывали для уровня значимости  $p > 0,05$ , мощности критерия 0,8 и предполагаемого дельта-эффекта 0,9. Для анализа полученных данных были использованы методы описательной статистики (число пациентов, среднее значение, доверительный интервал, минимальные и максимальные значения, стандартное отклонение, стандартная ошибка), для сравнения групп больных методы непараметрической статистики, в частности: критерий Манна—Уитни. Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы SPSS для Windows (версия 22), а также с помощью программы Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам статистического анализа полученных в баллах показателей по шкале WOMAC («боль», «тугоподвижность», «функциональное состояние» и «общий балл») до начала лечения не было выявлено статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ). Так же не было выявлено достоверных различий по показателю «тугоподвижность» как в конце 3 месяца, среднестатистический результат которого составил 2,7 $\pm$ 1,3 балла в I группе и 2,4 $\pm$ 1,7 балла во II группе, так и в конце 6 месяца лечения (1,9 $\pm$ 1,4 в I группе и 2,0 $\pm$ 1,3 во II группе). По результатам анализа показателей в конце 3-его месяца после начала лечения наблюдали статистически значимую разницу ( $p < 0,05$ ) по показателям «боль» (5,1 $\pm$ 1,9 в I группе и 7,1 $\pm$ 2,3 во II группе), «функциональное состояние» (12,5 $\pm$ 5,4 в I группе и 16,5 $\pm$ 5,2 во II группе) и «общий балл» (20,3 $\pm$ 8,3 в I группе и 26,3 $\pm$ 9,1 во II группе). Достоверную разницу между показателями ( $p < 0,05$ ) «боль» (3,9 $\pm$ 1,5 в I группе и 5,4 $\pm$ 1,8 во II группе), «функциональное состояние» (8,7 $\pm$ 3,2 в I группе и 13,7 $\pm$ 2,9 во II группе) и «общий балл» (14,5 $\pm$ 5,2 в I группе и 21,5 $\pm$ 4,9 во II группе) так же выявляли в конце 6-го месяца (таблица 2).

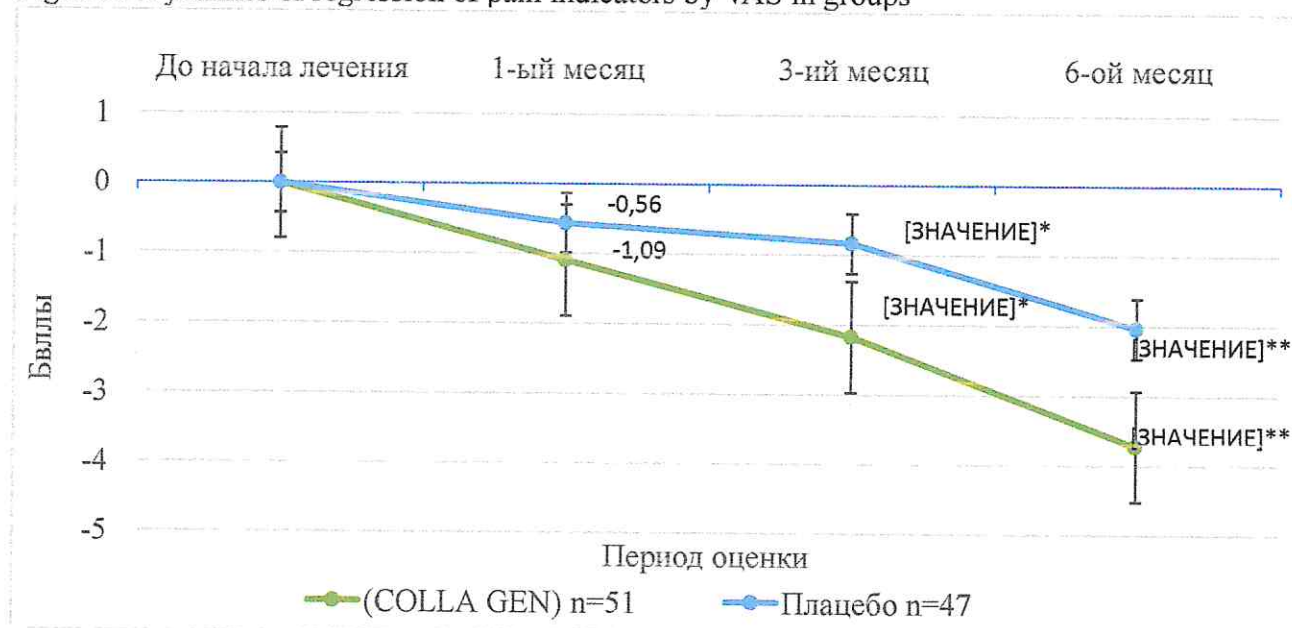
Таблица 2. Динамика показателей состояния коленного сустава по шкале WOMAC  
Table 2. Dynamics of indicators of the state of the knee joint on the WOMAC scale

Группы	«Первый живой коллаген (COLLAGEN)» n=52			(Плацебо) n=47		
	До начала лечения	3 месяца	6 месяцев	До начала лечения	3 месяца	6 месяцев
Боль	7,9±2,6	5,1±1,9*	3,9±1,5**	8,7± 3,0	7,1±2,3*	5,4±1,8**
Тугоподвижность	3,9±1,5	2,7±1,3	1,9±1,4	2,8 ±1,9	2,4±1,7	2,0±1,3
Функциональное состояние	17,9±8,7	12,5±5,4*	8,7±3,2**	18,6±9,9	16,5±5,2*	13,7±2,9*
Общий балл	29,7±12,5	20,3±8,3*	14,5±5,2*	30,1±13,8	26,3±9,1*	21,5±4,9*

Примечание: \* - достоверность различий между показателями ( $p < 0,05$ )

По результатам оценки регресса болевой симптоматики по шкале ВАШ между группами, до начала лечения, а так же в конце 1-ого месяца после начала лечения показатели в I группе составили 1,09 балла и 0,56 балла во II группе, и не имели достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Однако в конце 3-го и 6-го месяца наблюдали статически значимую разницу ( $p < 0,05$ ) между показателями регресса болевой симптоматики, которые составили - 2,17 балла и - 3,72 балла в I группе и - 0,83 балла и - 2,03 балла во II группе соответственно (рисунок 2).

Рисунок 2. Динамика регресса показателей боли по ВАШ в группах  
Figure 2. Dynamics of regression of pain indicators by VAS in groups



Примечание: \* - достоверность различий между показателями ( $p < 0,05$ )

Применение пищевой добавки гидролизата коллагена оказалась хорошо переносимым и эффективным методом терапии остеоартроза коленного сустава, т.к. по результатам

исследования наблюдали статистически значимое клиническое улучшение через 3 и 6 месяцев после начала лечения по сравнению с исходным уровнем показателей по шкалам WOMAC и ВАШ, а также группой, где применяли плацебо. Положительный эффект использования коллагена сохранялся на протяжении всего периода наблюдения.

Проблема остеоартроза остается одной из актуальных и нерешенных проблем современной медицины. Это обусловлено значительной распространенностью данной патологии среди людей средней и старшей возрастных групп, идиоматичностью многих механизмов патогенеза и социальными последствиями, возникающими у пациентов: снижением качества жизни, социальной дезадаптацией, длительным нарушением трудоспособности и инвалидизацией.

При воздействии различных этиологических факторов возникает нарушение адаптации суставного хряща к механической нагрузке, приводящее к изменению обмена и синтетической активности хондроцитов, а также физико-химическому повреждению его матрикса, основными структурными элементами которого являются коллаген и протеогликаны (агреканы).

При ОА отмечается уменьшение размера молекул протеогликанов, разволокнение и расщепление матрикса, нарушение процессов диффузии метаболитов. Также наблюдаются дегидратация, дезорганизация и разрыв коллагеновых волокон. Это объясняет целесообразность применения средств, содержащих коллаген, при ОА.

Коллаген в процессе пищеварения распадается до аминокислот, которые используются для синтеза хрящевого коллагена в хондроцитах. Этот коллаген впоследствии встраивается во внеклеточный матрикс суставного хряща.

В работе Volpi P. et al. (2021) продемонстрировано, что при пероральном приеме гидролизированных форм коллагена его абсорбция повышается. Этот уровень отмечается уже через 6 часов после приема. При этом гидролизованная форма коллагена хорошо переносится и его прием не сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [12].

Результаты настоящего исследования имели схожие результаты с работами Kumar S. et al. (2015) в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании, проведенном с участием 30 пациентов, страдающих ОА также подтверждается обезболивающее и противовоспалительное действие пептидов коллагена. В группе пациентов ( $n = 15$ ), принимающих пептиды коллагена в течение 13 недель, отмечалось значимое снижение боли по шкале WOMAC, ВАШ и улучшение качества жизни по шкале QOL [14].

### **Заключение**

Ежедневный прием 40 грамм пищевой добавки гидролизата коллагена «Первый Живой Коллаген (COLLA GEN)» у пациентов с симптоматическим остеоартрозом в течение 3 месяцев статистически значимо, по сравнению с группой плацебо, улучшает показатели по шкале WOMAC («боль», «функциональное состояние», а также «общее количество баллов») через 3 и 6 месяцев после начала лечебно-реабилитационных мероприятий. При анализе показателей по шкале ВАШ так же наблюдали достоверное снижение болевой симптоматики через 3 и 6 месяцев.

Использование гидролизата коллагена в сочетании с лечебной физической культурой, позволяет снизить выраженность болевой симптоматики как основного лимитирующего фактора при остеоартрозе, а также улучшить функциональное состояние коленного сустава при нагрузках. Целесообразно проведение дальнейших исследований позволяющих с помощью инструментальных методов диагностики оценить изменения в состоянии гиалинового хряща при приеме гидролизата коллагена, а также его роли в профилактике развития терминальной стадии остеоартроза требующей хирургического вмешательства - эндопротезирования сустава.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов: А.Д. Репетюк — курация пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. К.С. Терновой — лечение пациентов, редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution: ADR, KST - designed the study; performed experiments; analyzed data. ADR - wrote the manuscript with input from all authors; KST - provided critical reagents and samples; All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Safiri S., Kolahi A.A., Smith E., et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 // *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol.79, №6, P. 819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216515
2. Новаков В. Б., Новакова О. Н., Чурносков М. И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // *Гений ортопедии*. 2021. Т. 27, № 1. С. 112-120.
3. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016. Т. 8, № 2. С. 116-124.
4. Лисицина Е.М., Лисицин М.П., Заремук А.М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава // *Эндоскопическая хирургия*. 2016. Т. 22, № 6. С. 57-67. doi:10.17116/endoskop201622657-67
5. Geyer M., Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis // *Curr Rheumatol Rev*. 2018. Vol.14, №2. P.98-107. doi:10.2174/1573397113666170807122312
6. Liu S., Yang H., Hu B. et al. Regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2017. Vol.14, №5, P. 5057-5062. doi:10.3892/etm.2017.5165
7. Rezuş E., Burlui A., Cardoneanu A. et al. From pathogenesis to therapy in knee osteoarthritis: bench-to bedside // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol.22 №5 P. 2697. doi:10.3390/ijms22052697
8. Chow YY., Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis // *Mediators inflamm*. 2020. Vol. 2020, №8293921, P. 1-19. doi:10.1155/2020/8293921
9. Krawetz R.J., Wu Y.E., Bertram K.L. et al. Synovial mesenchymal progenitor derived aggrecan regulates cartilage homeostasis and endogenous repair capacity // *Cell Death Dis*. 2022. Vol.13, №5, P. 470. doi:10.1038/s41419-022-04919-1
10. Гладкова Е. В., Мамонова И. А., Ульянов В. Ю. Патогенетические аспекты иммунной регуляции процессов ремоделирования костной ткани в дебюте первичного остеоартроза коленных суставов // *Вестник новых медицинских технологий*. 2022. Т. 29, № 3. С. 63-66. doi:10.24412/1609-2163-2022-3-63-66
11. Ачкасов Е. Е., Безуглов Э. Н., Егорова О. Н. и др. Применение аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами, в клинической практике // *Биомедицина*. 2013. № 4. С. 46-59.
12. Volpi P., Zini R., Erschbaumer F, et al. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric

retrospective clinical study. *Int Orthop*. 2021. Vol.45, №2, P.375-380. doi:10.1007/s00264-020-04616-8

13. В. В. Куршев, А. С. Литвиненко, Э. Н. Безуглов. Реабилитация спортсменов с заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата // Хирургическая практика.2015. №3.С. 71-77.
14. Kumar S., Sugihara F., Suzuki K. et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis//*J Sci Food Agric*. 2015. Vol. 95,№4:702-707. doi:10.1002/jsfa.6752
15. León-López A., Morales-Peñaloza A., Martínez-Juárez V.M. //Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules*.2019. Vol.24, №22. P. 4031. doi:10.3390/molecules24224031
16. Skov K., Oxfeldt M., Thøgersen R. Hydrolysis of a collagen hydrolysate enhances postprandial absorption rate //Nutrients.2019. Vol.11, №5. P. 1064.doi:10.3390/nu11051064

## REFERENCES

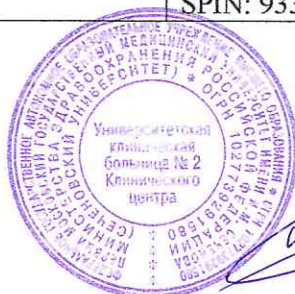
1. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):819-828. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216515
2. Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis(literature review).*Genij ortopedii*. 2021;27(1):112-120. doi:10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
3. Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the osteoarthritis pathogenesis. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*.2016;8(2):116-124.
4. Lisitsyna, EM, Lisitsyn, MP,ZaremuK, AM.Modern approach to the understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment of knee osteoarthrosis. *Endoskopicheskayakhirurgiya*. 2016; 22(6):57-67.(In Russ). doi:10.17116/endoskop201622657-67
5. Geyer M, Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis.*CurrRheumatol Rev*. 2018;14(2):98-107. doi:10.2174/1573397113666170807122312
6. Liu S, Yang H, Hu B et al.Regulates apoptosis and extracellular matrix degradation in resveratrol-treated osteoarthritis chondrocytes via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2017;14(5):5057-5062. doi:10.3892/etm.2017.5165
7. Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A. et al. From pathogenesis to therapy in kneeosteoarthritis: bench-to bedside. *IntJMolSci*.2021.22(5):2697.doi:10.3390/ijms22052697
8. Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8293921. doi:10.1155/2020/8293921
9. Krawetz RJ, Wu YE, Bertram KL, et al. Synovial mesenchymal progenitor derived aggrecan regulates cartilage homeostasis and endogenous repair capacity. *Cell Death Dis*. 2022;13(5):470. doi:10.1038/s41419-022-04919-1
10. Gladkova EV, Mamonova IA, Ulyanov VY. Pathogenetic aspects of immune regulation of bone remodeling processes in the debut of primary osteoarthritis of knee joints. *Bulletin of new medical technologies*. 2022;29,(3):63-66.(In Russ). doi:10.24412/1609-2163-2022-3-63-66
11. Achkasov EE, Bezuglov EN, Ul'yanov EN, et al. Application platelet-rich plasma in clinical practice. *Biomedicine*. 2013;4:46-59. (In Russ).
12. Volpi P, Zini R, Erschbaumer F, Beggio M, Busilacchi A, Carimati G. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. *Int Orthop*. 2021;45(2):375-380. doi:10.1007/s00264-020-04616-8.
13. Kurshev VV,Litvinenko AS,Bezuglov EN, et al. Rehabilitation of athletes with diseases and injuries of the musculoskeletal system.*Surgical practice*.2015;3:71-77.(In Russ).

14. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agric.* 2015;95(4):702-707. doi:10.1002/jsfa.6752
15. León-López A, Morales-Peñalosa A, Martínez-Juárez VM, et al. Hydrolyzed collagen-sources and applications. *Molecules.* 2019;24(22):4031. doi:10.3390/molecules24224031
16. Skov K, Oxfeldt M, Thøgersen R, et al. Enzymatic hydrolysis of a collagen hydrolysate enhances postprandial absorption rate. *Nutrients.* 2019;11(5):1064. doi:10.3390/nu11051064

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:	
*Репетюк Алексей Дмитриевич, к.м.н.; адрес: (Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская улица, д. 2 с.9); ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-0758-4590">https://orcid.org/0000-0003-0758-4590</a> ; eLibrarySPIN: 8080-1900; e-mail: <a href="mailto:repetyuk_a_d@staff.sechenov.ru">repetyuk_a_d@staff.sechenov.ru</a>	*Alexey D. Repetyuk, Cand. Sci. (Med.); address: (Russia, 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskayast. 2 b.9); ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-0758-4590">https://orcid.org/0000-0003-0758-4590</a> ; eLibrary SPIN: 8080-1900; e-mail: <a href="mailto:repetyuk_a_d@staff.sechenov.ru">repetyuk_a_d@staff.sechenov.ru</a>
Терновой Константин Сергеевич, к.м.н.; e-mail: <a href="mailto:ternovoy_k_s@staff.sechenov.ru">ternovoy_k_s@staff.sechenov.ru</a> ; ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-4374-1063">https://orcid.org/0000-0003-4374-1063</a> ; eLibrarySPIN: 9337-3549.	Konstantin S.Ternovoy, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-4374-1063">https://orcid.org/0000-0003-4374-1063</a> ; e-mail: <a href="mailto:ternovoy_k_s@staff.sechenov.ru">ternovoy_k_s@staff.sechenov.ru</a> ; eLibrary SPIN: 9337-3549.

Репетюк А.Д.  

Терновой К.С.  
