



# The efficacy of chondroitin sulfate-4,6 in treatment of patients with osteoarthritis and hyperuricemia

Anna Krylova

National Medical Academy of Postgraduate Education named after PL Shupyk, Department of Therapy and Rheumatology, Kiev, Ukraine

## Abstract

**Aim of the study.** To investigate the efficacy of chondroitin sulfate in treatment of osteoarthritis and hyperuricemia and its effects on the dynamics of the inflammatory process, purine, carbohydrate and lipid metabolism markers.

**Materials and methods.** In this study was included 32 patients with hyperuricemia and osteoarthritis (26 women and 6 men), aged 35-75 years. Estimated dynamics of VAS, indices Lequesne, WOMAC, uric acid, IL-1 $\beta$ , IGF-1, NO, general clinical indicators. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics.

**Results.** The study found a significant reduction in pain by VAS, indices WOMAC, Lequesne after 6 months of treatment. Any dynamics of laboratory tests – levels of serum glucose, markers of lipid metabolism, markers of liver function, serum creatinine were not observed. After 6 months of treatment, we obtained significant decreased levels of IL-1, NO, CRP and significant increased level of IGF-1. Increased uric acid levels were found.

**Conclusion.** The use of chondroitin sulfate avian origin (chondroitin-4-sulfate, 72%) in the treatment of patients with osteoarthritis has pathogenetic base and clinical perspective, but it should be taken into account its effect on uric acid levels and in the future should be planned a differentiated approach to the treatment of patients with osteoarthritis and hyperuricemia.

**Key words:** osteoarthritis – hyperuricemia - structural-modifying drugs - chondroitin sulfate.

*J Clin Med Kaz* 2015; 4(38):60-64

Автор для корреспонденции: Крылова Анна Сергеевна, аспирант кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последилового образования им. П.Л. Шупика. Тел.: +38 050-38-48-165.

E-mail: ann\_kylova@bigmir.net.

## ГИПЕРУРИКЕМИЯМЕН ҚАТАР ЖҮРЕТІН ОСТЕОАРТРОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТ-4,6-НЫҢ ӘСЕРЛІЛІГІ

Крылова А.С.

П.Л. Шупик атындағы ұлттық медициналық дипломнан кейінгі білім беру академиясы, ревматология және терапия кафедрасы, Киев, Украина

### Тұжырымдама

**Зерттеудің мақсаты** - Гиперурикемиямен қатар жүретін остеоартрозы бар науқастардағы хондроитин-сульфат-4,6-ның әсерлілігін және оның қабыну көрсеткіштеріне, пурин, көмірсу және май алмасу процесстеріне әсерін зерттеу.

**Зерттеудің әдістері.** Бұл зерттеуге аталмыш патологиясы бар, 35 пен 75 жас аралығындағы 32 науқас (26 әйел мен 6 ер адам) қатысты. Емдеу үшін құстан алынған хондроитин-сульфат-4,6-ын 500 мг мөлшерде тәулігіне 2 рет алты ай көлемінде қолдандық. ВАШ, WOMAC, Лекен индекстері, зәр қышқылы, IL-1 $\beta$ , IGF-1, NO, СРБ, жалпыклиникалық көрсеткіштер бағаланды. Статистикалық анализ SPSS Statistics бағдарламасымен жасалды.

**Нәтижелері.** Зерттеу барысында хондроитин-сульфата-4,6 қолданған алты ай ішінде ВАШ, WOMAC, Лекен индекстері бойынша ауру сезімінің статистикалық маңызды азайғандығы анықталды. Қандағы глюкозаның, май алмасудың, билирубин мен креатининнің көрсеткіштерінің айтарлықтай өзгерісі байқалмады. 6 айдан соң біз IL-1, NO, СРБ көрсеткіштерінің статистикалық маңызды төмендегенін, IGF-1 көрсеткішінің статистикалық маңызды жоғарылағанын анықтадық. Сонымен қатар зәр қышқылының жоғарылағаны анықталды.

**Қорытынды.** Гиперурикемиямен қатар жүретін остеоартрозы бар науқастарды емдеуде хондроитин-сульфат-4,6 пайдалану патогенетикалық тұрғыда негізделген және перспективті бағыт болып табылады. Алайда, оның зәр қышқылының мөлшеріне әсерін ескеру керек. Әрі қарай гиперурикемиямен қатар жүретін остеоартрозы бар науқастарды емдеуде ажыратпалы кірісу қажет.

**Маңызды сөздер:** остеоартроз – гиперурикемия - құрылымдық-модификациялаушы препараттар- хондроитин сульфат.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТА-4,6 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Крылова А.С.

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Кафедра терапии и ревматологии, Киев, Украина

### Резюме

**Цель исследования** - изучение эффективности хондроитин-сульфата-4,6 у пациентов с остеоартрозом и сопутствующей гиперурикемией и его влияния на динамику показателей воспалительного процесса, пуринового, углеводного, липидного обменов.

**Материалы и методы.** В это исследование были включены 32 пациента с гонартрозом и гиперурикемией (26 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 35 до 75 лет. Для лечения использовали хондроитин-сульфата-4,6 птичьего происхождения в дозе 500 мг дважды в сутки в течении 6 месяцев. Оценена динамика ВАШ, индексы WOMAC, Лекена, мочевая кислота, IL-1 $\beta$ , IGF-1, NO, СРБ, общеклинические показатели на фоне терапии препаратом. Статистический анализ был проведен с помощью SPSS Statistics.

**Результаты.** В ходе исследования было выявлено статистически достоверное уменьшение боли по ВАШ, индексов WOMAC, Лекена через 6 месяцев применения хондроитин-сульфата-4,6. Не было отмечено динамики лабораторных показателей глюкозы крови, липидного обмена, билирубина, печеночных маркеров, креатинина. Через 6 месяцев лечения, мы получили статистически достоверное снижение IL-1, NO, СРБ, а также статистически достоверное повышение IGF-1. Было выявлено повышение уровня мочевой кислоты.

**Выводы.** Применение препарата хондроитин-сульфата-4,6 птичьего происхождения (хондроитин-4-сульфат 72%) у пациентов с остеоартрозом патогенетически обоснованно и клинически перспективно, однако следует учитывать его влияние на уровень мочевой кислоты и в дальнейшем планировать дифференцированный подход к лечению пациентов с остеоартрозом и сопутствующей гиперурикемией.

**Ключевые слова:** остеоартроз – гиперурикемия - структурно-модифицирующие препараты - хондроитин сульфат.

## Введение

Остеоартроз - самое частое заболевание суставов во многих популяциях земного шара и считается наиболее распространенным инвалидизирующим заболеванием суставов в мире. Более того, его распространенность и превалирование растут, что объясняется старением населения, увеличением продолжительности жизни и изменением его образа, что ведет к дальнейшему увеличению количества пациентов с остеоартрозом [1].

Целями при лечении остеоартроза являются снижение интенсивности боли, уменьшение симптомов заболевания и улучшение функциональных возможностей. На сегодня, являясь такими препаратами, сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин сульфат-4,6) внесены в алгоритм по лечению пациентов с остеоартрозом коленного сустава ESCEO (Европейское сообщество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза) 2014 года [2]. В последние годы получены интересные результаты, которые отражают механизмы действия хондроитин сульфата, а именно: предотвращение апоптоза хондроцитов, повышение синтеза протеогликанов, снижение синтеза простагландина E<sub>2</sub>, металлопротеаз, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, модуляция протеолитической активности, противовоспалительное действие и антиоксидантный эффект, структурно-модифицирующее влияние на субхондральную кость [3].

В последнее время все больше применяется персонализирующий подход к лечению пациентов. Остеоартрозом преимущественно болеют люди пожилого возраста, которые имеют коморбидные заболевания, поэтому очень важно провести выбор препаратов, которые будут положительно влиять не только на основное заболевание, но и могут безопасно применяться у пациентов с сопутствующей патологией. Кроме того, рассматривается взаимосвязь остеоартроза с другой сопутствующей патологией и его зависимость от возраста, пола, ожирения и гиперурикемии (подагры), а также способность коморбидных заболеваний влиять на тяжесть и прогрессирование остеоартроза [4].

В исследованиях последних лет было показано, что применение хондроитин сульфата может быть полезным и при других заболеваниях, например, гепатите, атеросклерозе, болезни Альцгеймера, псориазе, а также некоторых аутоиммунных болезнях - через блокаду хондроитин сульфатом транслокации NF-κB и фосфолипазы A<sub>2</sub> [5,6].

Однако в современной литературе недостаточно освещено применение хондроитин сульфата у пациентов с остеоартрозом и повышенным уровнем мочевой кислоты (гиперурикемией), его эффективность при сопутствующей гиперурикемии, а проведенные исследования не учитывали соотношение хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Поэтому можно считать целесообразным изучение эффективности хондроитин-сульфата-4,6 птичьего происхождения у пациентов с остеоартрозом и сопутствующей гиперурикемией.

**Связь работы с научными программами, планами, темами:** Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика и представляет собой фрагмент темы НИР: «Изучение эффективности структурно-

модифицирующих и гипоурикемических препаратов при лечении пациентов с остеоартрозом с синдромом гиперурикемии» (№ гос. регистрации 0114U002217).

**Целью работы** было изучение эффективности препарата хондроитин-сульфата-4,6 птичьего происхождения у пациентов с остеоартрозом и сопутствующей гиперурикемией и его влияния на динамику показателей воспалительного процесса, пуринового, углеводного, липидного обмена.

## Материалы и методы

С целью изучения эффективности хондроитин сульфата-4,6 у больных с остеоартрозом и сопутствующей гиперурикемией были оценены результаты исследования с участием 32 больных (26 женщин и 6 мужчин), в возрасте от 35 до 75 лет, II-III рентгенологической стадии по Kellgren - Lawrence. Длительность заболевания у пациентов преобладала от 5 до 10 лет.

Исследование одобрено локальной этической комиссией (заключение этической экспертизы КЭ НМАПО имени П.Л. Шупика о предоставлении разрешения на проведение данного клинического исследования и соответствие современным этическим нормам и принципам проведения клинических исследований (заседания КЭ №3 от 04.03.2013 г.)) и все участники исследования ознакомились и подписали форму информированного согласия.

Критерии включения в исследование:

-диагноз ОА коленных суставов, отвечает критериям ACR (1986) для гонартроза [7];

-гиперурикемию считали, если уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был выше 360 мкмоль/л [8];

-мужчины и женщины любой расы в возрасте 35-75 лет;

- до начала исследования у пациентов отмечались болевые ощущение не менее 15 из 30 дней, а общие симптомы заболевания - в течение не менее полугода;

- рентгенологическое подтверждение диагноза ОА (стадия за Келлгреном-Лоренсом I-III)

- оценка по шкале ВАШ 40 мм и более при ходьбе;

- индекс Лекена от 4 баллов;

Критерии исключения:

- гиперчувствительность к исследуемому препарату

- одновременное применение других хондропротекторов;

- сопутствующие заболевания: обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания органов кровотока, тяжелые инфекционные заболевания, печеночная, почечная недостаточность, клинически значимые стадии сердечно-легочной недостаточности;

- наличие злокачественных новообразований;

- недееспособность или ограниченная дееспособность;

- участие в любом другом клиническом исследовании.

Выраженность суставного синдрома оценивалась по ВАШ (боль в покое и при движении), индексу WOMAC, индексу Лекена. Всем пациентам в начале наблюдения проводили рентгенологическое исследование коленных суставов в прямой (переднезадней) и боковой проекции. Рентгенологическую стадию остеоартроза определяли по классификации J.H.Kellgren, J.S. Lawrence (1957) [9]. Проводились общеклинические обследования: общий анализ крови и мочи, глюкоза крови (ммоль/л), биохимический

анализ крови с определением билирубина (мкмоль/л), АлАТ, АсАТ, креатинина (мкмоль/л). Иммунологические исследования включали количественное определение в сыворотке крови уровня IL-1 $\beta$  (Bender MedSystems GmbH, Австрия), IGF-1 (DRG, Германия) иммуноферментным методом. Для анализа состояния обмена NO изучали содержащее в крови обследованных больных уровня нитритов, как конечного продукта метаболизма оксида азота с помощью реактива Гриса. Учет реакции проводили на анализаторе Lab-line - 100 (WestMedica, Австрия). Определение концентрации холестерина в крови проводили с помощью набора реактивов «HUMAN», Германия, мочевой кислоты - «Филист-Диагностика», Украина.

Соответствие распределения данных клинического исследования закону нормального распределения проверяли тестом Колмогорова-Смирнова.

Поскольку полученные в результате клинического исследования данные, имели противоречия, касаясь нормальности распределения вариационного ряда, мы использовали непараметрические методы статистики (парный критерий Вилкоксона). Для описания данных использовали медиану и межквартильный интервал (Me, IQR). При  $p < 0,05$  различия считали статистически достоверными. Для статистической обработки данных

применяли программно-математический комплекс для персонального компьютера «SPSS Statistics 20» (IBM, США) [10].

Пациенты принимали хондроитин сульфат-4,6 птичьего происхождения в дозе 500 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев. Соотношение хондроитин сульфат-4 к хондроитин сульфат-6 составляло 3, содержание ХС-4 (72%), соотношение хондроитин сульфата к примесям (99%).

## Результаты

Оценивая боль по шкале ВАШ, отмечено статистически достоверное уменьшение ее интенсивности уже через 3 месяца лечения и почти вдвое - через полгода применения хондроитин сульфата по сравнению с исходными показателями. Результаты оценки тяжести гонартроза по индексу Лекена свидетельствуют о положительной его динамике. До начала исследования индекс Лекена составил 10,00 (9,00-12,00) баллов, что соответствовало тяжелому течению заболевания, через 6 месяцев - 7,00 (6,00-8,00) баллов ( $p < 0,0001$ ), то есть умеренная степень тяжести остеоартроза. Динамика показателей ВАШ и индекса Лекена у пациентов с остеоартрозом с гиперурикемией на фоне приема хондроитин сульфата - 4,6 представлена в таблице 1.

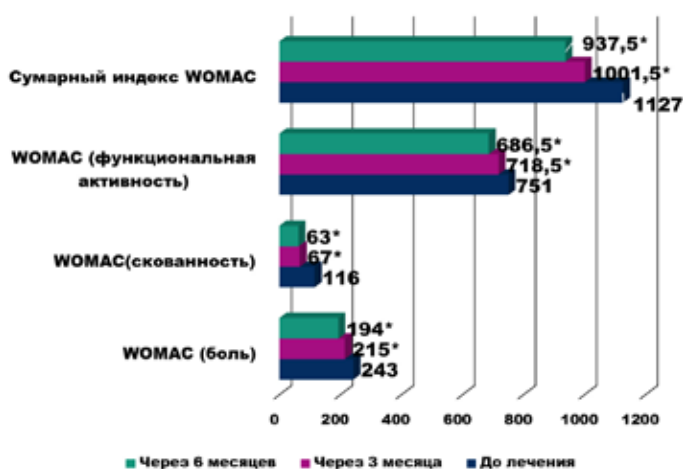
**Таблица 1**

Динамика показателей ВАШ и индекса Лекена у пациентов на фоне приема хондроитин сульфата - 4,6

| Показатель                 | До лечения |             | Через 3 месяца |             | Через 6 месяцев |             |
|----------------------------|------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|
|                            | Me         | IQR         | Me             | IQR         | Me              | IQR         |
| ВАШ в покое, мм (0-100)    | 42,00      | 40,00-49,50 | 25,50*         | 21,00-34,75 | 19,00*          | 16,50-26,00 |
| ВАШ при ходьбе, мм (0-100) | 58,00      | 54,25-62,75 | 44,50*         | 42,00-55,50 | 36,00*          | 34,00-42,00 |
| Индекс Лекена, балы (0-25) | 10,00      | 9,00-12,00  | 7,00*          | 6,00-8,00   | 7,00*           | 6,00-8,00   |

Примечания: \* -  $p < 0,0001$ . Для оценки данных использовали критерий Вилкоксона, разница считается достоверной при  $p < 0,05$

Рассчитали индекс WOMAC, который также достоверно уменьшался (рис.1).



**Рисунок 1** - Динамика показателей индекса WOMAC у пациентов на фоне приема хондроитин сульфата - 4,6

Примечания: \* - Для оценки данных использовали критерий Вилкоксона, разница считается достоверной при  $p < 0,05$  в сравнении с исходными показателями

В конце исследования, через 6 месяцев лечения, мы получили статистически достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение уровня IL-1 с 20,00 (IQR 11,50-26,52) пг/мл до 16,70 (IQR 9,80 -18,62) пг/мл. Также наблюдалось статистически достоверное ( $p < 0,002$ ) снижение NO с 3,00 (IQR 2,05-4,00) до 2,00 (IQR 2,00-3,00). А уровень IGF-1 статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) повысился с 33,93 (IQR 13,50-69,55) пг / мл до 101,80 (IQR 69,10-103,16) пг / мл.

При исследовании других показателей воспаления было обнаружено, что уровень СОЭ статистически достоверно не изменялся в течении исследования, а уровень СРБ статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) снизился с 6,0 (IQR 3,25-9,00) мг/л до 3,10 (IQR 1,81-6,00) мг/л после приема хондроитин сульфата 4,6 в течение 6 месяцев.

Не было отмечено динамики лабораторных показателей глюкозы крови, липидного обмена, билирубина, печеночных маркеров, которые у большинства больных до включения в исследование были в пределах нормальных значений.

При оценке показателей пуринового обмена, а именно креатинина и его клиренса, динамики не наблюдалось. Однако было обнаружено статистически достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение уровня мочевой кислоты, которая до лечения была 404,00 (IQR 292,25-533,00) мкмоль/л, после лечения хондроитин сульфатом-4,6 - 437,00 (IQR 365,75-547,5) мкмоль / л.



## Обсуждение

На сегодняшний день проведено много клинических исследований по изучению симптом-модифицирующего действия хондроитин сульфата-4,6, среди которых последний мета-анализ в конце 2012 [11], однако у пациентов без сопутствующей гиперурикемии. В нашем исследовании была еще раз подтверждена его клиническая эффективность по ВАШ (боль в покое и при движении), индексу WOMAC, индексу Лекена. Как в нашем исследовании, так и в мета-анализе использовался хондроитин сульфат птичьего происхождения. В исследовании N. Volpi 2009 года [12] было показано, что хондроитин сульфат птичьего происхождения имеет высокое соотношение хондроитин сульфат- 4/ хондроитин сульфат -6 - 3-4, в отличие от бычьего и акульего (1,5-2 и <0,7 соответственно), благодаря чему имеет лучшую переносимость и терапевтическую активность. Кроме того, в восстановлении хряща важную роль играет именно ХС-4, а его потеря имеет значение при развитии ОА. Поэтому соотношение хондроитин сульфат- 4/ хондроитин сульфат -6 в исследуемом препарате является важным при лечении ОА.

IL-1 - цитокин, который непосредственно приводит к деградации матрикса хряща, может вызвать каскад катаболических событий, включая регулирование выделения других провоспалительных цитокинов (например, фактор некроза опухолей, IL-6, металопротеаз, индуцибельной NO синтазы, циклооксигеназы-2 и микросомальной синтазы простагландина E-1 [13]. В исследованиях было показано, что лечение хондроитин сульфатом может эффективно подавлять IL-1 [14,15]. Снижение уровня IL-1 было получено и в нашем исследовании при лечении остеоартроза с сопутствующей гиперурикемией хондроитин сульфатом-4,6 птичьего происхождения.

Окислительный стресс является основной причиной клеточного и тканевого повреждения, а высвобождение свободных радикалов приводит к деструкции хряща [3]. Было установлено, что хондроитин сульфат -4 лучший антиоксидант, чем хондроитин сульфат -6 [16]. Исследования in vitro and in vivo показали, что хондроитин сульфат -4 снижает перекисное окисление липидов, уменьшает фрагментацию ДНК, окисление белков, снижает формирование гидроксильных радикалов кислорода и защищает от образования пероксида водорода и супероксидных анионов [17,18]. Мы также получили подобные данные - снижение NO при лечении остеоартроза с гиперурикемией хондроитин сульфатом-4,6 птичьего происхождения, в котором содержание хондроитин сульфата -4 составляло 72%.

Одним из механизмов действия хондроитин сульфата является повышение синтеза протеогликанов и, таким

образом показано его анаболическое действие [3]. В нашем исследовании и при наличии сопутствующей гиперурикемии, мы получили статистически достоверное повышение IGF-1, который способствует пролиферации и дифференцировке хондроцитов в поврежденном матриксе и тормозит апоптоз [19].

Исследовалось влияние хондроитин сульфата и на уровень мочевой кислоты. Burt и Dutt [20] показали, что хондроитин сульфат и фосфатидилхолин способствовали кристаллизации солей моноурата натрия in vitro, что приводило к депонированию солей моноурата натрия в тканях. В этом исследовании была использована смесь из двух изомеров хондроитин сульфата, хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат в неизвестных пропорциях, и не исключено, что эти два изомера могут иметь совершенно различное влияние на депонирование моноурата натрия. В нашем исследовании было использовано применение хондроитин сульфата -4,6 птичьего происхождения (хондроитин-4-сульфат 72%) и было выявлено статистически достоверное повышение уровня мочевой кислоты, что не было получено в других исследованиях. Таким образом, полученные данные говорят о связи между применением хондроитин сульфата и повышением уровня мочевой кислоты, однако пациенты в нашем исследовании исходно имели гиперурикемию, поэтому сложность вопроса требует его дальнейшего изучения. А при терапии пациентов с остеоартрозом при наличии сопутствующей гиперурикемии следует планировать дифференцированный подход к их лечению.

## Выводы

В результате проведенного исследования выявлено положительное влияние хондроитин сульфат-4,6 птичьего происхождения на динамику показателей суставного синдрома, а именно статистически достоверное снижение выраженности боли по ВАШ, альгофункциональных индексов WOMAC и Лекена. При применении препарата (содержание, хондроитин-4-сульфат 72%) получено статистически достоверное снижение провоспалительных цитокинов (IL-1), NO, а также статистически достоверное повышение анаболических цитокинов (IGF-1). Не было отмечено динамики лабораторных показателей глюкозы крови, липидного обмена, билирубина, печеночных маркеров, креатинина и мочевины, что свидетельствует о возможности безопасного применения препарата у пациентов с сопутствующей патологией. При применении хондроитин сульфат-4,6 птичьего происхождения отмечалось повышение уровня мочевой кислоты, что важно учитывать при лечении больных с гиперурикемией.

## References

1. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice, *Lancet*, 2011, Vol.377, pp. 2115–2126.
2. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014, Vol. 44 (3), pp. 253–263.
3. Yves Henrotin. Review: Advances in the treatment of osteoarthritis and the role of chondroitin sulphate, *European Musculoskeletal Review*, 2010, Vol.5(2), pp.11-17.
4. van Dijk G.M., Veenhof C, Schellevis F. et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee, *BMC Musculoskeletal Disord*, 2008, No. 26 (9), p.95.
5. Egea J., Garsia A.G., Verges J., et al. Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans, *Osteoarthritis and Cartilage*, 2010, Vol. 18(1), pp. 24-27.

- 
6. Herrero-Beaumont G., Marcus M.E., Sanchez-Pernaute O., et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis, *British Journal of Pharmacology*, 2008, Vol. 154, pp.843-851.
  7. Altman R., Asch E., Bloch D., et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee, *Arthritis Rheum*, 1986, Vol. 29 (8), pp.1039–1049.
  8. Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C., et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia, *Phys. Sportsmed*, 2011, No.39(4), pp.98–123.
  9. Kellgren J.H., Lawrence J.S Radiological assessment of osteoarthrosis, *Annals of The Rheumatic Diseases*, 1957, Vol. 16, pp. 494-50.
  10. Mediko-biologicheskaja statistika, *Glanc. S. Per. s angl, M.: Praktika*, 1998, 459 p.
  11. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum /Heinz Schneider, Emmanuel Maheu, Michel Cucherat, *Open Rheumatol J.*, 2012, No.6, pp.183–189.
  12. Volpi N. Curr J.Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis, *Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents*, 2005, Vol.4, pp. 221-234.
  13. J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse, J.P. Pelletier. Etiopathogenesis of osteoarthritis, *A textbook of Rheumatology*, 2005, pp. 2199–2226.
  14. Bassleer C.T., Combal JP, Bougaret S. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters, *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, Vol.6, pp.196–204.
  15. Chan P.S. Caron J.P., Orth M.W. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants, *Am J VetRes*, 2005, Vol.66, pp.1870–1876.
  16. Volpi N. Influence of chondroitin sulfate charge density, sulfate group position, and molecular mass on Cu<sup>2+</sup>-mediated oxidation of human low-density lipoproteins: effect of normal human plasma-derived chondroitin sulfate. *J. Biochem*, 1999, Vol.125, pp.297–304.
  17. Campo G.M., Avenoso A., Campo S. Reduction of DNA fragmentation and hydroxyl radical production by hyaluronic acid and chondroitin-4-sulphate in iron plus ascorbate-induced oxidative stress in fibroblast cultures. *Free Radic. Res*, 2004, Vol.38, pp. 601–611.
  18. Campo G.M. Efficacy of treatment with glycosaminoglycans on experimental collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res. Ther*, 2003, Vol.5, pp.122–131.
  19. Hutchison M.R., Bassett M.H., White P.C. Insulin like growth factor I and fibroblast growth factor, but not growth hormone, affect growth plate chondrocyte proliferation, *Endocrinology*, 2007, Vol. 148(7), pp.3122-3130.
  20. Burt H.M., Dutt Y.C. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates, *Ann Rheum Dis*, 1986, Vol. 45, pp. 858–864.