

ПЕРСПЕКТИВЫ ХОНДРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА (ОА)

Л.И. Алексеева
 ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Остеоартроз (ОА) - широко распространенное заболевание, встречающееся примерно у 10% населения земного шара. Среди лиц 50 лет и старше почти половина имеет признаки ОА [27]. Благодаря быстрому постарению популяций ОА в настоящее время становится одной из основных проблем здравоохранения в развитых странах.

В течение последних десятилетий традиционное фармакологическое лечение ОА было, главным образом, симптоматическим, то есть воздействующим на болевой синдром, без достоверного влияния препарата на течение болезни и ее прогрессирование. Однако в последние годы изменились требования к лекарствам, применяемым для лечения ОА. При этом идеальная оценка эффективности препарата, предлагаемого в качестве структурно-модифицирующего средства, должна включать не только измерение боли и функциональной способности суставов, но и динамического изменения ширины суставной щели при рентгенологическом исследовании, что требует, безусловно, наблюдения в течение нескольких лет, поскольку ОА обычно прогрессирует медленно. Принимая во внимание эти рекомендации для оценки хондропротективных препаратов, в последние годы были исследованы несколько лекарственных средств для лечения ОА.

Хондроитин сульфат (ХС)

ХС - это главный компонент экстрацеллюлярного матрикса многих тканей, включая хрящ, кость, кожу, связки и сухожилия. ХС представляет собой большую молекулу с молекулярной массой 14000 дальтон и является сульфатированным глюкозаминогликаном, состоящим из длинных полисахаридных цепей с повторяющимися дисахаридными структурами N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4- или 6 положениях, что делает ХС сильным полианионом, способным удерживать воду. В суставном хряще высокое содержание ХС в агрекане играет главную роль в создании осмотического давления, которое держит матрикс и коллагеновую сеть под напряжением [8].

Фармакокинетические исследования показали, что после перорального приема около 12% меченного радиоактивным изотопом ХС адсорбируется в желудочно-кишечном тракте и накапливается в синовиальной жидкости [7,8].

В ранних исследованиях было отмечено, что ХС вызывал увеличение содержания РНК в хондроцитах, коррелирующее с повышением синтеза протеогликанов и коллагена, и ингибировал активность лейкоцитарной эластазы [3]. Позднее было установлено, что ХС подавляет ИЛ-1 стимулированный синтез простагландинов синовиальными фибробластами, отменяет ИЛ-1 зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, ингибирует ИЛ-1 зависимый синтез коллагеназы и активность агреканазы [17,42], что свидетельствует о способности ХС уменьшать коллагенолитическую активность и увеличивать продукцию компонентов матрикса [5]. После экспозиции с оксидом азота доноров в хондроцитах хряща кролика ХС уменьшал апоптоз клеток, в среднем на 28% [39].

Было показано, что ХС подавляет развитие коллагенового артрита у мышей, причем низкие дозы ХС уменьшают суставной индекс и подавляют синтез антител к коллагену II типа, а высокие - способны подавлять отек сустава и деструкцию хряща [23].

У кроликов пероральный прием ХС (в меньшей степени внутримышечное введение ХС) в течение 84 дней после введения химопапаина предупреждал снижение содержания протеогликанов в хряще, свидетельствуя о том, что ХС может оказывать защитное действие на поврежденный хрящ, в котором продолжается синтез протеогликанов [39].

Эффективность ХС изучали в нескольких клинических исследованиях, в которых была продемонстрирована способность ХС снижать болевой синдром и улучшать функциональное состояние суставов. Многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое изучение ХС в течение 6 мес у 154 больных с гонартрозом показало, что эффективность 1000 мг препарата была выше плацебо по действию на боль и по возможности снижения дозы НПВП [38]. В сходной популяции больных гонартрозом (146 человек) ХС в такой же дозе сравнивали со 150 мг диклофенака. Индекс Лекена и боль при ходьбе быстро уменьшались на терапии НПВП через 30 дней от начала лечения, и к 90 дню лечения снижение этих показателей достигло 40-50%, однако все симптомы усилились в конце 3-х мес лечения. На ХС терапевтический ответ появлялся позже - к 60 дню, но был значительно выше к концу 3 мес лечения (80-85%) и продолжался до 3-х мес после окончания лечения (50-80%) к 180 дню наблюдения [21]. Открытое рандомизированное контролируемое изучение 100 больных гонартрозом, проведенное в Институте ревматологии РАМН [2], также подтвердило эффективность и хорошую переносимость хондроитин сульфата (Структума), причем терапевтический эффект препарата сохранялся в течение трех мес после его отмены. В другом исследовании сравнили разные дозы ХС (200, 800 и 1200 мг) с плацебо у 140 больных гонартрозом в течение 3-х мес лечения. Самая низкая доза препарата по эффективности не отличалась от плацебо, 2 высокие дозы показали большую эффективность по сравнению с 200 мг ХС и плацебо по влиянию на боль и индекс Лекена [25]. Доза 800 мг ХС тестировалась в двух других слепых плацебо контролируемых исследованиях, включающих 85 и 140 больных с ОА коленных суставов [6,18]. Результаты были одинаковыми. Интересно, что в первом исследовании показано значимое увеличение скорости ходьбы на 20 м в группе, получавшей ХС по сравнению с плацебо (10% против 0% изменений). Во втором исследовании [18] количественный анализ изменения ширины суставной щели через 12 мес лечения с использованием автоматического анализатора показал уменьшение минимального и среднего размера щели в медиальном отделе тибео-фemorального сустава у больных, получавших плацебо, тогда как у леченных ХС изменений этих размеров не было. Длительное (12 мес.) двойное слепое плацебо контролируемое исследование влияния ХС на прогрессирование ОА коленных суставов [40] показало, что этот медленно действующий, модифицирующий симптомы болезни препарат так же, как и в предыдущем исследовании, оказывал стабилизирующее влияние на ширину суставной щели и метаболические процессы в субхондральной кости и хряще, подтверждая тем самым, свои структурно-модифицирующие свойства.

Результаты двух мета-анализов, объединивших двойные слепые плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности и переносимости ХС у 372 и 404 больных ОА (с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов) свидетельствуют об эффективности препарата по сравнению с плацебо по влиянию на болевой синдром, функциональный индекс Лекена, уменьшению дозы принимаемых НПВП и анальгетиков; кроме того, была отмечена хорошая переносимость ХС [14,10].

Доказательства структурно-модифицирующего действия препарата получены при длительном 2-х годичном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ХС (800 мг/сут) у 300 больных с гонартрозом, показавшие, что на фоне лечения ХС размеры суставной щели (средние и минимальные) не изменились, а в группе больных, получавших плацебо, наблюдалось достоверное уменьшение ее ширины ($p=0,04$ и $p=0,02$ соответственно). Авторы заключили, что ХС может рассматриваться в качестве структурно-модифицирующего препарата, замедляющего прогрессирование ОА [20]. На основании 2-х двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований 165 больных с ОА суставов кистей, из которых 46 получали хондроитин полисульфат, 34 - ХС, а 85 - плацебо в течение 3 лет, было показано отсутствие прогрессирования у больных, леченных препаратами хондроитина, по сравнению с группой больных, получавших плацебо, у которых имелось достоверное прогрессирование дегенеративного поражения межфаланговых суставов, особенно по количеству образования "новых" эрозий (8,8% и 29,4% соответственно) [41].

Глюкозамин

Глюкозамин представляет собой аминмоносахарид, присутствующий в некоторых тканях, включая хрящ. В суставе он входит в структуру молекул глюкозамингликанов, гепаран сульфата, кератан сульфата и гиалурона. В большинстве клинических испытаний используют сульфатированный глюкозамин, поскольку он хорошо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, но есть данные и по применению глюкозамин гидрохлорида.

После перорального приема 90% глюкозамина адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, биодоступность препарата составляет 26%.

На экспериментальных моделях была показана способность глюкозамина стимулировать продукцию гликозаминогликанов и протеогликанов [4]. Сообщалось также, что глюкозамин вызывал 2-кратное увеличение уровней мРНК агрекана и пергликана [13] и ИЛ-1 индуцированную активность агреканазы в хондроцитах [33]. Глюкозамин ингибировал в линейных клетках хондросаркомы крыс и хряща быка деградацию агрекана, которая вызывалась агреканазой, индуцируемой ИЛ-1 или ретиноидной кислотой [34]. Сообщали, что ингибция агреканазы развивалась как следствие метаболических изменений, последовавших за значительным увеличением внутриклеточной концентрации глюкозамина, хотя точный механизм этого явления не ясен. Совсем недавно было показано, что N-ацетил глюкозамин подавляет ИЛ-1 β и ФНО- α , индуцированные продукцией NO в хондроцитах хряща человека вместе с ингибцией мРНК индуцибельной формы синтазы NO и экспрессии протеина. В похожем эксперименте N-ацетил глюкозамин подавлял продукцию ИЛ-1 β , индуцированной ЦОГ-2 и ИЛ-6, не влияя на ЦОГ-1 [36]. Эти результаты описывают новые механизмы противовоспалительного действия глюкозамина, подтверждая предыдущие данные, полученные на классических моделях.

Фибрилляция хряща при ОА ассоциируется со значительным уменьшением адгезии хондроцитов к протеинам

матрикса хряща, а именно к фибронектину [1]. В хондроцитах, изолированных из фибриллярных участков хряща из головки бедренной кости при ОА, глюкозамин восстанавливал адгезию к фибронектину [26]. Авторы предположили, что активация киназы C, которая, как считают, вовлекается в физиологическую фосфорилизацию субединицы α -6 А интегрин, может быть одним из возможных механизмов, посредством которого глюкозамин восстанавливает адгезию хондроцитов фибриллярного хряща, тем самым улучшая восстановительные процессы в хряще при ОА [26]. Структурно-модифицирующее действие препарата (уменьшение повреждения хряща) было продемонстрировано на животных моделях [19].

Глюкозамин сульфат (ГС) используется в качестве перорального и внутримышечного средства для лечения ОА у человека. При гонартрозе ГС, вводимый внутримышечно по 400 мг 2 раза в нед в течение 6 нед, сравнивали с плацебо у 155 больных. Значимое различие по уменьшению индекса Лекена было получено между группами в конце ле-

Таблица 1

Взаимодополняющие эффекты хондроитин сульфата и глюкозамина (клинико-фармакологическое действие)

	Хондроитин сульфат	Глюкозамин
Костная ткань	Нормализует костный обмен	Недостаточно информации
Хрящ:		
Анаболические эффекты	Усиливает	Усиливает
Катаболические эффекты	Уменьшает	Уменьшает
Противовоспалительное действие	+	+
Обезболивающие действие	+	+

чения и через 2 нед после его окончания. Уровень ответа (уменьшение 3-х пунктов индекса Лекена) в лечебной группе по сравнению с контрольной был выше по мнению больных (55% и 33% соответственно) и при врачебном анализе результатов (51% и 30%) [29]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивались ГС, принимаемого перорально по 1500мг в день, и 1200 мг ибупрофена при ОА коленных суставов в течение 4 нед. Болевой синдром быстрее уменьшался у больных, получавших ибупрофен. Однако в конце исследования пропорция больных, у которых снизился индекс Лекена, оказалась одинаковой в обеих группах [22]. Данные двойного слепого исследования 178 больных с гонартрозом свидетельствовали лишь о небольшом преимуществе ГС по сравнению с ибупрофеном, но побочных реакции наблюдались только у 6% больных, получавших ГС, и у 16% - ибупрофен [24]. В 3-х годичном исследовании 319 больных, рандомизированных по ГС (1500 мг) и плацебо, ГС значимо уменьшал индекс Лекена [32].

Таблица 2

Взаимодополняющие эффекты хондроитин сульфата и глюкозамина (влияние на метаболизм)

Обмен хряща	Хондроитин сульфат	Глюкозамин
Анаболические эффекты	Включается в биосинтез глюкозаминогликанов и протеогликанов хондроцитами Увеличивает синтез протеогликанов и коллагена Отменяет ИЛ-1 зависимую ингибицию синтеза гиалуронана	Включается в биосинтез глюкозаминогликанов и протеогликанов хондроцитами Увеличивает синтез протеогликанов
Катаболические эффекты	Ингибирует гиалуронадазу Ингибирует ИЛ-1 зависимый синтез коллагеназы и активность агреканазы	Ингибирует коллагеназу, фосфолипазу А2, стромелизин и агреканазу

В 8-нед. двойном слепом плацебо контролируемом исследовании и при последующем 8 нед. наблюдении после лечения глюкозамин гидрохлорид оказал эффект, который оценивался на основании ежедневного дневника опросника по боли, хотя не было отмечено эффекта по первичной конечной точке исследования - индексу WOMAC [12]. ГС в суточной дозе 1500 мг сравнивали также с плацебо у 160 больных с ОА позвоночника, из которых у 68 наблюдалось поражение шейного отдела, у 57 - поясничного и у 37 - сочетанное поражение двух отделов позвоночника. Отмечено значимое улучшение по снижению болевого синдрома и функциональной недостаточности, измеренных по ВАШ, в обоих отделах позвоночника, которое продолжалось еще 4 нед. после отмены препарата [31].

На основании экспериментальных и некоторых клинических данных были высказаны предположения о структурно-модифицирующем действии препарата у человека. Для подтверждения этих данных проведено 2 двойных слепых рандомизированных 3-годичных исследования ГС в суточной дозе 1500 мг по сравнению с плацебо у 212 и 202 больных гонартрозом [28]. Анализ результатов показал, что через 3 года у 157 больных, получавших плацебо, наблюдалось сужение суставной щели (-0,31 мм), а у 154 больных, леченных ГС, статистически значимого сужения щели не было (-0,002 мм) ($p < 0,001$). Было отмечено также клиническое улучшение симптомов в основной группе по сравнению с небольшим ухудшением в контрольной.

Безопасность ГС по 12 рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям была хорошей, только 7 больных из 1486 выбыли из исследований, а нежелательные явления имели 48 пациентов [37].

Все вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что ХС и глюкозамин оказывают разнообразное фармакологическое воздействие на метаболизм хряща. Лечение этими препаратами вызывает не только улучшение симптомов болезни, сходное с другими "симптоматическими" препаратами, такими как НПВП, но и предотвращает прогрессирование ОА, а безопасность их такая же, как у плацебо. Вместе с тем имеются предпосылки для совместного примене-

ния ХС и глюкозамина, поскольку их механизмы действия не совсем идентичны (табл.1,2) и предполагают аддитивное действие этих препаратов. На экспериментальных моделях показано, что совместное применение ХС и глюкозамин гидрохлорида увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии [16]. При комбинированной терапии поражение хряща на модели ОА у кроликов было менее тяжелым по сравнению с монотерапией [16].

Относительно недавно стали появляться работы по сочетанному применению этих препаратов. Так, двойное слепое плацебо-контролируемое изучение в течение 16 нед комбинации глюкозамин гидрохлорида (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) у 34 мужчин с гонартрозом и болями в нижнем отделе спины показало значительное уменьшение болей в суставах, но не в спине [15]. В другом исследовании сообщалось о сочетанной терапии ОА височно-челюстных суставов [35]. Слепое плацебо контролируемое исследование комбинированной терапии у 93 больных с ОА коленных суставов показало значимое уменьшение симптомов по сравнению с контрольной группой через 4-6 мес от начала лечения [9]. Вместе с тем многообещающие данные по структурно-модифицирующему действию ХС и ГС требуют дальнейшего подтверждения в длительных контролируемых исследованиях.

В ГУ Институте ревматологии РАМН в настоящее время проводится открытое контролируемое рандомизированное исследование препарата Артра, в котором действующие вещества присутствуют в оптимальных дозах: 500 мг хондроитинсульфата и 500 мг глюкозамингидрохлорида.

Сочетанное использование этих препаратов, возможно, будет оказывать более быстрый и выраженный лечебный эффект.

Таким образом, исследования последних лет доказывают, что многие средства с хорошо изученным воздействием на симптомы болезни обладают структурно-модифицирующими свойствами, что позволяет надеяться на изменение с их помощью естественного течения ОА и улучшение качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Abelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J.*, 1990, 4, 2868-2880.
- Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. с соавт. Структурм (хондроитин сульфат) - новое средство для лечения остеоартроза (ОА). *Тер. архив*, 1999, 5, 51-53.
- Baici A., Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem. Biol. Interaction*, 1984, 51,1-11.
- Bassleer C., Reginster J.-Y., Franchimont P. Effect of glucosamine on differentiated human chondrocytes cultivated in clusters. *Rev. Esp. Reumatol.* 1993, 20 (suppl),96.
- Bassleer C.T., Comban J.P.A., Bougaret S. et al. Effect of chondroitin sulfate and IL-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthr. Cartilage*, 1998, 6,196-204.
- Bucsi L., Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthr. & Cartilage*, 1998, 6,31-36.
- Conte A., De Bernardi M., Palmieri L. et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim/Drug Res.*, 1991, 41,768-772.
- Conte A., Volpi N., Palmieri L. et al. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneim/Drug Res.*, 1995, 45,918-925.
- Das A.K., Hammad T., Eitel J. Efficacy of a combination of glucose hydrochloride, sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. 66th Ann Meeting of AAOS, 1999, 180
- Eugenio-Sarmiento R.M., Manapat B.H.D., Salido E.O. The efficacy of chondroitin-sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Osteoarthr. Cartilage*, 1999,7, suppl A, abstr. 139.
- Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthr. Cartilage*, 1998, 6,3-5.
- Houpt J.B., McMillan R., Wein C. et al. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J.Rheumatol.*, 1999,26,2423-2430.
- Jimenez S.A., Dodge G.R. The effect of glucosamine sulfate on human chondrocytes gene expression. *International League Against Rheumatism Meeting; Singapore; June 1997, abstract.*
- Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartilage*, 1999,7, suppl A, abstr. 130.
- Leffler C.N., Phillipi A.F., Leffler S.G. et al. Glucosamine, chondroitin and magnaese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil.Med.*, 1999, 164,85-91.
- Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model of osteoarthrosis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42 (suppl), 256.
- Lippiello L., Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (suppl 1),266.
- Malaise M., Marcolongo R., Uebelhart D., et al. Efficacy

- and tolerability of 800 mg oral chondroitin 4,6-sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind multicentre study versus placebo. In: Mautone G., Tajana E., Rovati S., Vacher D., editors. New approaches in OA. Zurich: *Litera Rheumatologica* 24, EULAR, 1999, 15-20.
19. Mathieu M., Piperno S., Anfeld M., Vignon R.E. Glucosamine sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41 (suppl), 147.
 20. Michel B.A., Bruhlmann P., Stucki G., Uebelhart D. Chondroprotection through Chondrosulf: the Zurich study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61 (suppl 1), 116.
 21. Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin-sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 1385-1391.
 22. Muller-Fabender H., Bach G.L., Haase W. et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr. Cartilage*, 1994, 2, 61-69.
 23. Omata T., Itokazu Y., Inoue N., Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50, 148-153.
 24. Qiu G.X., Gao S.N., Giacovelli G., Rovati L. Efficacy and safety glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*, 1998, 48, 469-474.
 25. Pavelka K., Manopulo R., Busci L. Double-blind, dose effect study of oral chondroitin 4&6 sulfate 1200mg, 800 mg, 200 mg and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. In: Mautone G., Tajana E., Rovati S., Vacher D., editors. New approaches in OA. Zurich: *Litera Rheumatologica* 24, EULAR, 1999, 15-20.
 26. Piperno M., Reboul P., Hellio Le Graverand M.P. et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritis chondrocytes in vitro. *Osteoarthr. & Cartilage*, 2000, 8, 2007-2012.
 27. Reginster J.Y. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatol.*, 2002, 41, 3-6.
 28. Register J.-Y., Rovati L., Deroisy R. et al. Glucosamine sulfate slows-down osteoarthritis progression in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent, randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective 3-year trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61 (suppl 1), THU0196.
 29. Reichelt A., Forster K.K., Fischer M. et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittel-forschung*, 1994, 44, 75-80.
 30. Reveliere D., Mentz F., Merie-Beral H. et al. Protective effect of chondroitin 4,6-sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes preliminary results. In: Mautone G., Tajana E., Rovati S., Vacher D., editors. New approaches in OA. Zurich: *Litera Rheumatologica* 24, EULAR, 1999, 15-20.
 31. Rovati L.C. Clinical efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine. *Rev. Esp. Reumatol.*, 1993, 20, 325.
 32. Rovati L.C. Clinical development of glucosamine sulfate as selective drug in osteoarthritis. *Rheumatol. Europe*, 1997, 26, 70.
 33. Sandy J.D., Boyer H., Hymer S.S. et al. Control of chondrocyte aggrecanase by glutamine supply. Transaction of the 44th Annual Meeting of the Orthopedic Research Society, New Orleans, LA, March 1998, abstract.
 34. Sandy J.D., Gamett D., Thompson V. et al. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by IL-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem. J.*, 1998, 355, 59-66.
 35. Shanklad WE. The effects of glucosamine and chondroitin sulfate on osteoarthritis of the TMJ: a preliminary report of 50 patients. *Cranio*, 1998, 16, 230-235.
 36. Shikhman A., Alaaeddine N., Lotz La Jolla M.K. N-acetylglucosamine prevents IL-1 mediated activation of chondrocytes. *Arthr. Rheum.*, 1991, 42, suppl, 381.
 37. Towheed T.E., Anastassiades T.P. Glucosamine therapy for osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2294-2297.
 38. Uebelhart D., Knussel O., Theiler R. Efficacy and tolerability of oral chondroitin-sulfate in painful knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled, multicentre 6-month trial. *Osteoarthr. Cartilage*, 1999, 7, suppl A, abstr 144.
 39. Uebelhart D., Eugene J.M., Thonar E., et al. Prospective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthr. & Cartilage*, 1998, 6, 6-13.
 40. Uebelhart T., Thonar E., Delmas P. et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthr. Cartilage*, 1998, 6 (suppl A), 39-46.
 41. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin. Rheumatol.*, 2002, 21, 231-243.
 42. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (suppl 1), 265.