

Клиническая эффективность биологически активной добавки Картилокс при остеоартрите

И.С. Дыдыкина¹, П.С. Коваленко¹, Л.В. Меньшикова²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 664049, Российская Федерация, Иркутск, Юбилейный, 100

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education 664049, Russian Federation, Irkutsk, Yubileyniy, 100

Контакты: Дыдыкина Ирина Степановна, dydykina_is@mail.ru

Contacts: Irina Dydykina, dydykina_is@mail.ru

Поступила 10.06.2021
Принята 15.08.2021

В работе обсуждаются результаты и обосновывается эффективность фармакотерапии остеоартрита коленных суставов с помощью биологически активной добавки Картилокс, включающей пять активных веществ (коллагеновый пептид II типа, экстракт Босвеллии пильчатой, куркуминоиды, пиперин и гиалуроновую кислоту).

Ключевые слова: остеоартрит, биологически активные добавки, картилокс, куркумин, пиперин, босвеллия
Для цитирования: Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Меньшикова ЛВ. Клиническая эффективность биологически активной добавки Картилокс при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):450–454.

CLINICAL EFFICACY OF DIETARY SUPPLEMENT CARTILOX IN OSTEOARTHRITIS

Irina S. Dydykina¹, Polina S. Kovalenko¹, Larisa V. Menshikova²

The paper discusses the results and substantiates the effectiveness of pharmacotherapy for osteoarthritis of the knee joints using a dietary supplement Cartilox, which includes five active substances (type II collagen peptide, *Boswellia serrata* extract, curcuminoids, piperine and hyaluronic acid).

Key words: osteoarthritis, dietary supplements, kartylox, curcumin, piperine, Boswellia

For citation: Dydykina IS, Kovalenko PS, Menshikova LV. Clinical efficacy of dietary supplement Cartilox in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):450–454 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-450-454

Одним из заболеваний старения с растущей распространенностью является остеоартрит (ОА), однако прогнозируется увеличение заболеваемости ОА среди лиц более молодого возраста. Болезнь начинается как нарушение метаболизма тканей сустава с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами. ОА характеризуется воспалением, синовитом, деградацией хряща, нарушением ремоделирования кости, формированием остеофитов и снижением функции пораженного сустава [1]. Основными клиническими проявлениями ОА являются боль, непродолжительная скованность, снижение функции пораженного сустава с ограничением самообслуживания пациента. Лечение ОА – преимущественно симптоматическое и направлено на уменьшение интенсивности боли. Для этого применяются простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В случае высокого риска тромбоземболических осложнений, при хронической болезни почек, при язве желудка или желудочно-кишечных кровотечениях в анамнезе применение НПВП ограничено или противопоказано. Безопасной альтернативой или дополнением к НПВП служат рецептурные препараты или пищевые добавки хондроитина и глюкозамина сульфата или гидрохлорида, которые включены в европейские и российские клинические рекомендации по лечению ОА как симптоматические лекарственные средства замедленного действия (SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) [2, 3].

Биологически активные добавки (БАД) представляют собой «композиции

натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими или биологическими активными веществами и их комплексами» [4]. Особенности состава и физиологического действия БАД, способов получения и формы производства лежат в основе различных классификаций БАД. БАД занимают промежуточное место между лекарственными средствами (фармакологией) и продуктами питания (диетологией), служат дополнительным источником пищевых и биологически активных веществ для оптимизации обмена, профилактики и снижения риска заболеваний, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, микрофлоры желудочно-кишечного тракта и др. Эффективное лечение ОА предполагает изменение образа жизни, характера питания, снижение индекса массы тела. БАД широко используются в качестве SYSADOA при лечении ОА [5].

Перспективным направлением терапии ОА являются БАД, в состав которых включен коллаген II типа, основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, количество которого уменьшается на фоне болезни [6]. Напомним, что хрящ является специализированной аваскулярной и неиннервируемой тканью, состоящей из хондроцитов (клеток мезенхимального происхождения) и синтезируемых ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса

(коллагены, протеогликаны, неколлагеновые белки). Хондроциты обеспечивают синтез и регенерацию поврежденного хряща. Форма, количество и синтетическая активность хондроцитов варьируют в зависимости от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- β -катенина (wingless type β -катенина), трансформирующего ростового фактора β (TGF- β), фактора роста фибробластов (FGF), костного морфогенетического протеина (BMP) и др. [7]. Коллагеновые волокна представлены преимущественно II, IX и XI типами коллагена, которые формируют в матриксе полимерные сети за счет образования прочных ковалентных межмолекулярных связей. Коллагеновые волокна обеспечивают прочность и способность хряща к растяжению. Синтез коллагена осуществляется фибробластами, включает несколько стадий реакций, среди которых гидроксирование играет основную роль в созревании коллагена, и катализируются специфическими ферментами. Так, образование 4-гидроксипролина (входит в состав коллагена) катализируется пролингидроксилазой, в активный центр которой входит железо. Фермент активен в том случае, если железо находится в двухвалентной форме, что обеспечивается аскорбиновой кислотой (витамином С). Дефицит аскорбиновой кислоты нарушает процесс гидроксирования, что влияет на дальнейшие стадии синтеза коллагена. В результате синтезируется аномальный (более «рыхлый») коллаген. Более 90% коллагена хрящевого матрикса у взрослых людей представлено коллагеном II типа, который синтезируется как спиралевидная белковая молекула, состоящая из трех идентичных альфа-цепей. Альфа-цепи кодируются геном *COL2A1*, при альтернативном сплайсинге образуются различные изоформы коллагена II типа. Установлено, что в здоровой хрящевой ткани синтез коллагена II типа отсутствует, в то время как у пациентов с ОА может обнаруживаться экспрессия проколлагена IIА, наиболее выраженная в средней и глубокой зонах хряща. Мутации гена *COL2A1* ассоциируются с ранними формами ОА [8]. Сложная структура коллагена устойчива к действию протеолитических ферментов, за исключением специфичных матриксных металлопротеиназ [9]. Важную роль в развитии ОА отводят коллагеназам — ферментам, которые синтезируются хондроцитами и разрезают волокна коллагена II типа на фрагменты по 3/4 и 1/4 от общей длины. Именно деградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциируются с ОА. Продукт деградации коллагена II типа, такой как С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II), является одним из важнейших маркеров деструкции хряща. Коллаген II типа является внеклеточной сигнальной молекулой, которая регулирует пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов.

Для профилактики и лечения ОА применяется как денатурированный (или гидролизированный) коллагеновый пептид II типа, расщепленный до полипептидов, так и неденатурированный (нативный) коллаген (фибрилярный белок). Неденатурированный коллаген характеризуется высокой молекулярной массой (300 кДа), в то время как молекулярная масса гидролизата коллагена низкая и составляет от 2 до 9 кДа. Его полипептиды легко всасываются, обладают анаболическим эффектом, ускоряют биосинтез коллагена и увеличивают синтез внеклеточного матрикса хондроцитами [10, 11], улучшают минерализацию костей за счет дифференциации и пролиферации остеобластов. По данным экспериментальных исследований, пептиды коллагена накапливаются в хряще

после перорального введения, усиливают синтез коллагена и протеогликанов в хондроцитах, секрецию гиалуроновой кислоты в синовиальных фибробластах и, таким образом, могут активно влиять на смещение баланса в сторону обновления хряща при ОА. Применение неденатурированного коллагена после воздействия повреждающего фактора приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышает способность выдерживать весовую нагрузку у крыс и уменьшает формирование остеофитов, разрушение хряща [12]. Назначение неденатурированного коллагена II типа крысам статистически значительно снизило показатель хрящевой деструкции СТХ-II в плазме и моче, способствовало повышению порога болевой чувствительности [13].

Данные систематического обзора литературы указывают на то, что производные коллагена хорошо переносятся, и их применение не связано с возникновением существенных проблем, связанных с безопасностью [14]. В открытом исследовании было показано, что при ОА коленного сустава пептид коллагена II типа более эффективен, чем глюкозамина сульфат, в отношении снижения боли по визуальной-аналоговой шкале и индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index), обладает лучшим профилем безопасности [15]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали эффективность неденатурированного коллагена II типа в дозе 40 мг, плацебо и комбинацию глюкозамина хлорида (1500 мг/сут.) и хондроитина сульфата (1200 мг/сут.). У больных, получавших неденатурированный коллаген II типа, наблюдалось статистически значимое снижение значений индекса WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0,002$) и комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина ($p=0,04$). Прием неденатурированного коллагена II типа сопровождался статистически значимым уменьшением боли ($p=0,0003$ по сравнению с плацебо; $p=0,016$ по сравнению с комбинацией хондроитина и глюкозамина) и скованности ($p=0,004$ по сравнению с плацебо; $p=0,044$ по сравнению с комбинацией хондроитина и глюкозамина), улучшением двигательной функции ($p=0,007$ по сравнению с плацебо). Безопасность терапии в группах была сопоставима [16]. По результатам проведенных исследований FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) зарегистрировало коллаген II типа как пищевую добавку для применения с целью профилактики и лечения ОА коленных суставов.

В Российской Федерации зарегистрирован БАД, содержащий неденатурированный коллаген II типа (Сустафлекс), и препарат Картилокс (БАД), содержащий уникальную комбинацию из пептидов коллагена II типа, куркумина, экстракта Босвеллии пальчатой (*Boswellia serrata*; ацетил-11-кето- β -босвеллиевая кислота (30% АКБА)), гиалуроната натрия, сукралозы, экстракта черного перца. Включение в состав Картилокса нескольких ингредиентов неслучайно: каждый из них обеспечивает синергичное действие и дополняет друг друга. Так, 30% АКБА является основным компонентом экстракта босвеллии пальчатой (*Boswellia serrata*), произрастающей в Индии (индийское ладанное дерево) и в других странах, и содержит терпеновые б-босвеллиевые кислоты, обладающие низкой токсичностью и выраженной противовоспалительной активностью. Противовоспалительный эффект смолы босвеллии пальчатой обусловлен

ингибированием синтеза лейкотриенов и 5-липоксигеназы, а также эластазы лейкоцитов человека, которая принимает участие в гидролизировании коллагена IV типа и эластина внеклеточного матрикса. Босвеллия используется в традиционной индийской медицине в качестве противовоспалительного средства как альтернатива НПВП при лечении воспалительных заболеваний мышц и суставов, в том числе при ОА [17]. Препарат босвеллии (содержит 30% АКВА) предотвращает разрушение хрящевого матрикса и гибель хондроцитов, ингибирует активацию NF- κ B в хондроцитах при ОА, повышает выработку гликозаминогликанов, подавляет активность ферментов синтеза оксида азота, матриксной металлопротеиназы (ММП), ММП-13 и продукцию оксида азота (NO) в стимулированных ИЛ-1 β хондроцитах. Коллагеновый пептид II типа ускоряет биосинтез коллагена, тогда как 30% АКВА предотвращает разрушение хрящевого матрикса.

Роль гиалуроната натрия (натриевая соль гиалуроновой кислоты) в тканях организма (синовиальная или внутрисуставная жидкость, внутриглазные жидкости, жидкость межклеточных пространств) хорошо известна. Гиалуронат натрия образует вязкоупругий эластичный водный раствор, упругость которого помогает поглощать механические нагрузки (смазка и амортизация ударной нагрузки на суставы и органы), обеспечивает защитный буфер для тканей и местный транспорт биологически активных веществ и пептидов к очагам воспаления, подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов [18], с успехом применяется для лечения ОА [19].

В последние годы большое внимание при лечении ОА уделяется куркуме. Куркума (известная как куркумин или турмерик) является активным компонентом, который получают из корневища растения турмерик (*Curcuma longa* или *Curcuma domestica*) рода многолетних травянистых растений из семейства имбирных [20]. В медицине куркуму используют при различных заболеваниях суставов, желудочно-кишечных и респираторных заболеваниях, при инфекции и даже при онкологических заболеваниях [21–25]. Имеются данные, указывающие на то, что куркума обладает противовоспалительной активностью, блокирует активность коллагеназы, эластазы, гиалуронидазы, разрушающих ткани суставов, и обладает антитромботическим, антиоксидантным, гипогликемическим, нейтропротективным и антимикробным действиями [26–30]. Предполагается, что противовоспалительное действие куркумина является следствием ингибирования провоспалительных сигнальных путей простагландинов, лейкотриенов

и циклооксигеназы-2 [27]. Одним из основных ограничений, связанных с применением куркумина, является его очень низкая биодоступность [31]. Было разработано несколько вариантов состава препаратов с использованием различных способов увеличения биодоступности куркумина при приеме внутрь, таких как инкапсуляция с использованием наноэмульсий, инкапсуляция с использованием полилакто-ко-гликолевой кислоты, инкапсуляция с использованием липосом, инкапсуляция с использованием циклодекстрина и применение куркумина в форме наночастиц в сочетании с пиперином (*Piper nigrum*, или черный перец). Есть данные о том, что пиперин повышает биодоступность куркуминоидов (95%) в 2000 раз, улучшает всасывание других биологически активных веществ в кишечнике [32]. Биологическое влияние пиперина осуществляется благодаря летучим соединениям олеорезинов и алкалоидов, таких как пиперин и капсаицин, обладающих антиоксидативной и противовоспалительной активностью. Имеются многочисленные данные о высокой эффективности куркумина при ОА коленного сустава [33–42]. При сравнении с активным контролем препараты, содержащие куркуму, были сходны с НПВП и с глюкозаминном в отношении уменьшения боли и нормализации функции суставов [43]. Основными ограничениями исследований были малый размер выборки [42–45], поэтому требуется проведение дополнительных хорошо организованных исследований для получения объективной оценки эффективности терапии [46].

Картилокс — уникальный препарат, включающий пять биологически активных веществ: коллагеновый пептид II типа, 30% АКВА, куркуминоиды 95%, пиперин и гиалуроновую кислоту, — обладает противовоспалительным, антикатаболическим и антипролиферативным действиями и может рассматриваться как дополнение к НПВП, хондроитина сульфату, глюкозамину (сульфат или гидрохлорид) и их комбинации при ОА.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- МУК 2.3.2.721-98.2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище: методические указания. 1998. [MUK 2.3.2.721-98.2.3.2. Food products and food additives. Determination of the safety and effectiveness of biologically active food additives: Guidelines. 1998 (In Russ.)].
- Позняковский ВМ, Суханов БП. Биологически активные добавки в современной нутрициологии. *Техника и технология пищевых производств*. 2009;(2):44–49. [Poznyakovskiy VM, Sukhanov BP. Dietary supplements in modern nutritional science. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2009;(2):44–49 (In Russ.)].
- Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res*. 2002;4(1):30–35. doi: 10.1186/ar380

7. Xia B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: A review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):495-505. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9
8. Kuivaniemi H, Tromp G, Prockop DJ. Mutations in collagen genes: causes of rare and some common diseases in humans. *FASEB J*. 1991;5(7):2052-2060. doi: 10.1096/fasebj.5.7.2010058
9. Mehana EE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life Sci*. 2019;234:116786. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116786
10. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-538. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5
11. Aghamohammadi D, Dolatkhan N, Bakhtiari F, Eslamian F, Hashemian M. Nutraceutical supplements in management of pain and disability in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):20892. doi: 10.1038/s41598-020-78075-x
12. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(12):2080-2090. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.013
13. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228
14. Van Vlijen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: A systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):809-821. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.008
15. Trě T, Bohmová J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop*. 2011;35(3):341-348. doi: 10.1007/s00264-010-1010-z
16. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8
17. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. doi: 10.1186/ar2461
18. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci*. 2019;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192
19. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Sci World J*. 2012;2012:167928. doi: 10.1100/2012/167928
20. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620-1637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975
21. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889-2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195
22. Rahmani AH, Alsahli MA, Aly SM, Khan MA, Aldebasi YH. Role of curcumin in disease prevention and treatment. *Adv Biomed Res*. 2018;7:38. doi: 10.4103/abr.abr_147_16
23. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. *Nutrients*. 2019;11(10):2376. doi: 10.3390/nu1102376
24. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*. 2019;24(16):2930. doi: 10.3390/molecules24162930
25. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: Multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1325-1348. doi: 10.1111/bph.13621
26. Pagano E, Romano B, Izzo AA, Borrelli F. The clinical efficacy of curcumin-containing nutraceuticals: An overview of systematic reviews. *Pharmacol Res*. 2018;134:79-91. doi: 10.1016/j.phrs.2018.06.007
27. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: How are they linked? *Molecules*. 2015;20(5):9183-9213. doi: 10.3390/molecules20059183
28. Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3029-3042. doi: 10.2147/DDDT.S117432
29. Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Ciolko A, Bojko A, Mosieniak G, Bijoch Ł, et al. The role of curcumin in the modulation of ageing. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1239. doi: 10.3390/ijms20051239
30. Xu XY, Meng X, Li S, Gan RY, Li Y, Li HB. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: Current progress, challenges, and perspectives. *Nutrients*. 2018;10(10):1553. doi: 10.3390/nu10101553
31. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D, et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(9):705-733. doi: 10.1080/17425255.2019.1650914
32. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64(4):353-356. doi: 10.1055/s-2006-957450
33. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: A randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2013;21(2):129-136. doi: 10.1007/s10787-012-0163-3
34. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2014;28(11):1625-1631. doi: 10.1002/ptr.5174
35. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci*. 2014;19(6):933-939. doi: 10.1007/s00776-014-0633-0
36. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):7. doi: 10.1186/s12906-017-2062-z
37. Kimmattkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee – A randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*. 2003;10(1):3-7. doi: 10.1078/094471103321648593
38. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. doi: 10.1186/ar2461
39. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA, Mishra A, Trimurtulu G, Sarma KV, et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-loxin and aflapin against osteoarthritis of the knee: A double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci*. 2010;7(6):366-377. doi: 10.7150/ijms.7.366
40. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):615-622. doi: 10.7150/ijms.8.615

41. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 2009;15(8):891-897. doi: 10.1089/acm.2008.0186
42. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: A multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:451-458. doi: 10.2147/CIA.S58535
43. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and *Boswellia* for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):416-429. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.001
44. Perkins K, Sahy W, Beckett RD. Efficacy of curcuma for treatment of osteoarthritis. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(1):156-165. doi: 10.1177/2156587216636747
45. Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3029-3042. doi: 10.2147/DDDT.S117432
46. Shep D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized open-label parallel-arm study. *Trials*. 2019;20(1):214. doi: 10.1186/s13063-019-3327-2

Дыдыкина А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Коваленко П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Меньшикова Л.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>