

# Артофоон – модификатор симптоматики, клинического течения и прогноза остеоартрита

В.В.Бадюкин✉

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье рассматривается значение воспаления в патогенезе остеоартроза, которое не только определяет многие его клинические проявления, но и имеет определяющее значение в прогрессировании его структурных изменений. В развитии остеоартроза принимают участие провоспалительные цитокины, среди которых заметное место занимают фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-1. Артрофоон регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли  $\alpha$ , и с этих позиций его следует рассматривать как антицитокиновый препарат или как иммуотропный модулятор биологического действия. В статье представлены данные по краткосрочной и длительной терапии Артрофооном остеоартроза, свидетельствующие о его достоверной анальгетической и противовоспалительной активности. Наиболее выраженный и стабильный эффект терапии наступает при непрерывном 3–6-месячном приеме препарата. Положительным свойством Артрофоона являются его хорошая переносимость и высокая безопасность, что позволяет безопасно использовать этот препарат для лечения и предупреждения обострений хронических заболеваний суставов и позвоночника.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли, остеоартроз, Артрофоон.

✉vbadokin@yandex.ru

**Для цитирования:** Бадюкин В.В. Артрофоон – модификатор симптоматики, клинического течения и прогноза остеоартрита. Consilium Medicum. 2015; 17 (9): 128–132.

## Treatment with artrofoon – modifying symptoms, clinical course and prognosis of osteoarthritis

V.V.Badokin✉

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The article discusses the importance of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis, which determines not only the lot of its clinical manifestations, but is crucial in the progress of its structural changes. In the development of osteoarthritis participate pro-inflammatory cytokines, including interleukin occupy a prominent place 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$ . Treatment with artrofoon regulates the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines, especially tumor necrosis factor- $\alpha$ , and from these positions should be considered as anti-cytokine immunotropic preparation or as a modulator of biological action. The article presents data on short-term and long-term treatment of osteoarthritis treatment with artrofoon showing its reliable analgesic and anti-inflammatory activity. The most pronounced and stable effect of therapy occurs in a continuous 3–6 months of taking the drug. A positive feature of treatment with Artrofoon is its good tolerability and high safety that allows you to safely use this medication for the treatment and prevention of exacerbations of chronic diseases of joints and spine.

**Key words:** tumor necrosis factor, osteoarthritis, treatment with artrofoon.

✉vbadokin@yandex.ru

**For citation:** Badokin V.V. Treatment with artrofoon – modifying symptoms, clinical course and prognosis of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2015; 17 (9):128–132.

Остеоартрит (ОА) представляет собой одну из основных нозологических форм заболеваний суставов. Он характеризуется хроническим прогрессирующим течением в результате реализации разных биохимических, биомеханических и генетических факторов. В основе этого мультифакториального заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, прежде всего в гиалиновом хряще. При ОА патологический процесс локализуется в тканях сустава и периартикулярных мягких тканях, включая гиалиновый хрящ, синовиальную оболочку, субхондральную кость, суставную капсулу, внутрисуставные связки и околосуставные мышцы. Все это приводит к развитию в той или иной степени рецидивирующего синовита, дегенерации хряща с уменьшением его объема, костному ремодулированию, склерозу суставной капсулы, дегенерации мениска, периартикулярной мышечной атрофии.

### Патогенез ОА

Истинную распространенность ОА трудно оценить, так как обычно при этом заболевании не наблюдается параллелизма между клиническими, морфологическими, рентгенологическими, сонографическими и артроскопическими данными. ОА лидирует по своей распространенности среди других ревматических болезней, причем с возрастом существенно возрастает. В возрасте 60 лет и старше клинические проявления ОА встречаются у 9,6% мужчин и 18% женщин [1]. Это заболевание непосредственно не влияет на жизненный прогноз, но является одной из основных причин временной и стойкой потери трудоспособности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца.

Как известно, ОА рассматривается в качестве основного дегенеративного заболевания суставов. Однако в настоящее время получены веские доказательства, позволяющие рассматривать ОА в качестве заболевания, в патогенезе которого важная, а возможно, и определяющая роль принадлежит рецидивирующему воспалению в тканях сустава с развитием рецидивирующего синовита, хондрита, остеоита и периартрита. Воспаление способствует прогрессированию структурных изменений гиалинового хряща с его дегенерацией и уменьшением объема [2].

Среди медиаторов, ответственных за клинические проявления и прогрессирование ОА, ключевое значение имеет фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и суперсемейство интерлейкинов (ИЛ). ИЛ-1 $\beta$  экспрессируется в пораженном ОА хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [3]. Известно, что в реализации прогрессирования патологических изменений при первичном ОА решающее значение имеет гиперпродукция хондроцитами и другими клетками металлопротеиназ, включая коллагеназу, агрекканазу, стромелизин-1 и желатиназу [4]. ИЛ-1 $\beta$  тормозит экспрессию ингибиторов металлопротеиназ, синтез коллагена и протеогликанов, способствует синтезу активатора плазминогена и в то же время стимулирует синтез и высвобождение некоторых эйкозаноидов, включая простагландины и лейкотриены. Он определяет уровень катаболического процесса при ОА и стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8).

В развитии ОА принимают участие и некоторые другие члены суперсемейства ИЛ, включая ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, онкостатин М, фактор ингибиции лейкемии и, конечно,

ФНО- $\alpha$ , оксид азота и др. [2, 3]. Содержание ФНО- $\alpha$  существенно ниже при ОА, чем при ревматоидном артрите (РА), но при тяжелом течении ОА его значения достоверно выше, чем у здоровых лиц. В эксперименте показано, что ФНО- $\alpha$  ингибирует высвобождение из ткани хряща протеогликанов и коллагена. Потенциальное участие ИЛ-18 находит свое выражение в обнаружении этого цитокина в биоптатах гиалинового хряща и синовиальной оболочки, полученных от больных ОА. Хрящ при ОА экспрессирует высокие значения оксида азота, которые выявляются в сыворотке крови и синовиальной жидкости. In vitro полученные веские доказательства, что этот медиатор и его окисленные метаболиты обладают катаболическим действием [5]. Оксид азота ингибирует синтез макромолекул матрикса хряща и снижает экспрессию антагониста рецептора ИЛ-1 хондроцитами, участвует в синтезе простагландина  $E_2$ , способствует апоптозу хондроцитов, снижает интенсивность анаболического процесса.

В прогрессировании ОА также принимают участие простагландины и лейкотриены, которые играют определенную роль в персистенции воспалительного процесса, причем независимо от простагландинов. Уровень лейкотриенов повышается в синовиальной оболочке у больных ОА. Лейкотриены, например  $B_4$  или  $C_4$ , потенцируют хемотаксис воспалительных факторов и стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [6].

Особое место в реализации структурных изменений при ОА занимает ФНО- $\alpha$ . Этот провоспалительный цитокин макрофагального происхождения в норме регулирует взаимодействие клеток иммунной системы и рассматривается как прототип семейства молекул, играющих важную роль в регуляции нормальной дифференцировки, роста и метаболизма различных клеток, а также выступает в роли медиатора иммуновоспалительных процессов при разных заболеваниях человека. Существует большое число экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о важной роли ФНО- $\alpha$  в патогенезе воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний, где он занимает центральное место в их патогенезе [7, 8]. Многофункциональность этого цитокина представлена в табл. 1.

### Принципы терапии

Одним из препаратов, специфически модифицирующих активность ФНО- $\alpha$ , является Артроfoon, который используется в лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов. Наличие воспалительного компонента в патогенезе ОА обуславливает применение Артрофоона, который рассматривается как препарат базисной терапии.

Артроfoon создан на основе релиз-активных антител к ФНО- $\alpha$ . Его действие основано на модифицирующем влиянии релиз-активных антител на эндогенные регуляторы. Артроfoon специфически воздействует на активность ФНО- $\alpha$ , снижает уровень антител к этому цитокину в биологических средах организма, оказывает селективное влияние на иммунопатогенез, регулируя продукцию эндогенного ФНО- $\alpha$  [9, 10]. Противовоспалительное действие аффинно очищенных антител к этому цитокину продемонстрировано на моделях иммунного воспаления, где они тормозят экспрессию ИЛ-1 и других провоспалительных цитокинов и увеличивают концентрацию противовоспалительных цитокинов [11, 12]. Представленные свойства Артрофоона были воспроизведены в экспериментальных исследованиях, проведенных в НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН и НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН [13, 14].

В отчете по экспериментальному углубленному изучению механизмов противовоспалительного действия Артрофоона, проведенному группой авторов под руковод-

Таблица 1. Многофункциональность ФНО- $\alpha$

- Генерирует клинические признаки воспаления (боль, лихорадку, потерю мышечной и костной массы)
- Вызывает миграцию лейкоцитов в полость сустава
- Стимулирует синтез провоспалительных медиаторов, таких как простагландины, фактор активации тромбоцитов, кислородных радикалов
- Стимулирует синтез матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, стромелизина), вызывающих повреждение кости и хряща
- Ингибирует синтез коллагена и протеогликанов
- Регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), молекул адгезии (ICAM), E-селектина, продукцию интерферонов
- Стимулирует неовасиогенез
- Способствует деструкции хряща
- Индуцирует апоптоз

### Механизм регуляторного влияния Артрофоона



ством Е.Ю.Шерстобоева (2012 г.), было показано, что релиз-активные антитела к ФНО- $\alpha$  оказывают противовоспалительное действие на организм лабораторных животных при коллагениндуцированном артрите, что определялось по снижению уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови – основного цитокина, участвующего в патологических реакциях при аутоиммунных ревматических заболеваниях, экспериментальной моделью которых является коллагениндуцированный артрит у мышей. Кроме этого, релиз-активные антитела к ФНО- $\alpha$  снижают индекс воспалительной реакции, лейкоцитоз в периферической крови и в то же время снижают продукцию провоспалительных цитокинов (например, ФНО- $\alpha$ ) и, наоборот, повышают продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (см. рисунок).

Артроfoon используется в терапии РА, спондилоартритов/спондилоартропатий (анкилозирующего спондилита, псориатического артрита), воспалительных заболеваний кишечника, ОА, межпозвоночного остеохондроза, импичмент-синдрома, большой группы заболеваний, сопровождающихся болями в нижней части спины.

Антивоспалительная активность Артрофоона продемонстрирована на примере основного воспалительного заболевания суставов – РА [15, 16]. В исследовании В.И.Мазурова и В.В.Рассохина показано, что введение в схему стандарт-

Таблица 2. Биологическая активность Артрофоона

- Селективно ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6
- Обладает выраженной противовоспалительной и противоболевой активностью
- Обладает уникальным уровнем безопасности: безопасен как при краткосрочном, так и при длительном курсовом применении
- При совместном применении со средствами симптоматической и базисной терапии значительно снижает потребность в симптоматических противовоспалительных средствах, включая внутрисуставные введения глюкокортикоидов
- Не вызывает синдрома отмены и не приводит к привыканию

ного лечения РА препарата Артрофоон оказывало позитивное влияние на основные клинико-лабораторные и иммунологические показатели [17]. В частности, наблюдалось достоверное снижение в сыворотке крови уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 к 3, 6 и 12 мес лечения; нарастание уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и содержания сосудистого эндотелиального фактора роста к 6 мес и снижение эпидермального фактора роста к 12 мес лечения по сравнению с контрольной группой (стандартное лечение РА). Данные изменения сопровождались снижением активности иммунновоспалительного процесса как лабораторных (СОЭ, С-реактивный белок), так и клинических показателей (уменьшение интенсивности боли, длительности утренней скованности, суставного счета, суставного индекса Ричи). Препарат Артрофоон обладает хорошей переносимостью при 12-месячном курсовом применении. Он назначается совместно с другими средствами лечения РА, в частности базисными противовоспалительными препаратами, а его использование позволяет сократить потребность в применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на 50% и более. При рефрактерном к НПВП и базисным противовоспалительным препаратам РА включение Артрофоона позволяло достичь более убедительного клинического эффекта.

При спондилоартритах Артрофоон активно воздействует на патологический процесс в периферических суставах и позвоночнике [18]. При лечении анкилозирующего спондилита отмечена достоверная динамика снижения интенсивности боли в позвоночнике при движении и в покое, утренней скованности и индекса BASDAI у больных, принимающих Артрофоон (1-я группа) и Артрофоон + НПВП (2-я группа), чего не наблюдалось у больных, которые лечились только НПВП (3-я группа). Заметное снижение СОЭ наблюдалось только во 2-й группе. 88,9% 1 и 2-й групп пациентов оценили результат лечения как улучшение, в то время как среди пациентов, принимающих только НПВП, такой результат зарегистрирован в 44,4%. Аналогичная эффективность терапии получена и по оценке врача. При псориатическом артрите 3-месячная терапия Артрофооном привела к достоверному снижению числа болезненных и воспаленных суставов (18,9 и 14,1, 12,25 и 8,75 соответственно), интенсивности боли в суставах (50,8 и 33,6 мм визуальной аналоговой шкалы), интенсивности и длительности утренней скованности (37,5 и 26,3 мм визуальной аналоговой шкалы, 48,8 и 23,8 мин соответственно). Значительному положи-

тельному сдвигу подверглась глобальная оценка заболевания по оценке пациента. При спондилоартритах Артрофоон должен рассматриваться как составная часть комплексной терапии наряду с НПВП и препаратами базисного действия.

Наиболее широко Артрофоон используется в терапии ОА. Препарат применяется сублингвально до полного рассасывания через равные промежутки времени вне приема пищи. Лечебная доза составляет 6–8 таблеток в сутки (по 1 таблетке сублингвально до полного рассасывания или по 2 таблетки 3–4 раза в сутки). При достижении стойкого эффекта доза препарата может быть снижена до поддерживающей, которая в среднем составляет 4 таблетки в сутки. При легком течении ОА Артрофоон может применяться в режиме монотерапии.

### Доказательная база

В открытом 24-недельном рандомизированном клиническом исследовании терапевтической эффективности и безопасности препарата Артрофоон применялся по 4 таблетки (1-я подгруппа) и 8 таблеток (2-я подгруппа) в сутки у 30 больных гонартрозом, осложненным реактивным синовитом [19]. В обеих подгруппах среднее суммарное значение болевого индекса WOMAC за 6 мес лечения достоверно уменьшилось независимо от режима приема препарата. Эффективность Артрофоона у больных ОА коленных суставов подтверждается и достоверным уменьшением средних показателей функциональной активности и скованности в целевых суставах по WOMAC. Однако наблюдался более стойкий положительный эффект второго режима приема Артрофоона. По данным магнитно-резонансной томографии отмечена выраженная положительная динамика в коленных суставах с уменьшением выпота у большинства больных к 24-й неделе лечения, что свидетельствует об обратном развитии вторичного синовита. Проведенная терапия, оцененная как врачом, так и пациентом, была эффективной более чем у 90% больных. Переносимость препарата, по мнению больных, в 70% была хорошая и очень хорошая. Этот же показатель, по мнению врачей, составил 75%. Нежелательные явления проявлялись в единичных случаях в виде преходящей изжоги и головной боли. У 2 больных развитие нежелательных явлений (кожный зуд и транзиторное повышение аланинаминотрансферазы и аспартатамино-трансферазы) явилось поводом к отмене Артрофоона.

В другом исследовании оценивали эффективность сочетанной терапии Артрофооном (8 таблеток в сутки) и

нимесулидом (200 мг/сут) у 15 больных [20]. Снижение интенсивности боли отмечено уже на 3–5-е сутки лечения. У 2 больных через 2 нед от начала терапии Артрофооном боли настолько уменьшились, что удалось отменить нимесулид, а через 3 мес у 30% уменьшилась потребность в применении нимесулида вплоть до полной отмены. 35,7% больных ОА оценили действие Артрофоона как «хорошее» и 28,6% – как «удовлетворительное».

Положительное действие Артрофоона при ОА зарегистрировано и во многих других клинических исследованиях [21–23]. Прием Артрофоона в течение года у пациентов с ОА позволил активно воздействовать на основные клинические проявления суставного синдрома, а также способствовал достоверным изменениям липидного спектра, что позволяет рекомендовать этот препарат для коррекции метаболического синдрома. Эти данные имеют большое значение для ОА, при котором разные проявления метаболического синдрома закономерно встречаются и являются основой его коморбидности. Интересно, что терапия Артрофооном уменьшает показатели перекисного окисления липидов.

В многоплановом исследовании И.В.Кострюковой [24] в крови больных ОА обнаружено повышение содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6, что еще раз подтверждает патогенетическую роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании суставного поражения при этом заболевании. Автор выявила прямую корреляционную зависимость между выраженностью клинических проявлений суставного синдрома при ОА и повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови. Наиболее тесная связь установлена между общей интенсивностью боли, индексом припухлости, индексом Лекена и ФНО- $\alpha$ , а также между длительностью утренней скованности, индексом припухлости и ИЛ-1. После 6 мес лечения Артрофооном наблюдалась более выраженная, чем в группе диклофенака, положительная динамика всех клинических признаков заболевания и функциональных индексов, сочетавшаяся со снижением уровня ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Комбинированная терапия Артрофооном и диклофенаком позволила добиться более быстрого и стойкого положительного эффекта, чем монотерапия каждым из этих препаратов. По мнению автора, положительный терапевтический эффект Артрофоона обусловлен воздействием препарата на клеточные медиаторы суставного воспаления и тканевой деструкции, что подтверждается сни-

жением уровня «ключевых» провоспалительных цитокинов крови – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1.

В открытом долгосрочном рандомизированном контролируемом исследовании препарата Артрофоон у 70 больных достоверным гонартрозом оценивали клиническую эффективность и переносимость разных доз Артрофоона при длительном (от 6 мес до 2 лет) применении [25]. У всех больных наблюдался синовит коленного сустава. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто наблюдались артериальная гипертония (40%), ишемическая болезнь сердца (11,4%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (22,9%), ожирение (37,1%), хронический холецистит (11%), хронический гастрит (22,9%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка (11,4%), что позволяло объективно оценить влияние Артрофоона на сопутствующую патологию. На 2–5-й день лечения Артрофооном у отдельных больных наблюдалось незначительное обострение суставного синдрома, чаще при его назначении по 8 таблеток в сутки, которое купировалось спустя 3–7 дней. У большинства больных к 3-му месяцу лечения прекращались боли в покое и существенно уменьшились боли при движении ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалось уменьшение окружности коленных суставов, что в сочетании с положительной динамикой данных ультразвукового исследования свидетельствовало о стихании синовита и подтверждало противовоспалительное действие препарата. В группе больных, получавших только НПВП, тенденция к клиническому улучшению намечалась раньше (начиная с 10–14-го дня от начала терапии), однако к концу 3-го месяца терапии показатели визуальной аналоговой шкалы были выше, чем у получавших Артрофоон в дозе 8 таблеток. Прием Артрофоона в течение 3 мес по 8 таблеток в сутки с дальнейшим снижением до 4 таблеток в сутки (4-я группа) позволял поддерживать полученный положительный результат лечения. Полная отмена Артрофоона после 3-месячного курса лечения приводила к обострению суставного процесса в сроки от 1 до 3 мес, но постоянный поддерживающий прием способствовал поддержанию достигнутого положительного результата терапии на протяжении 2-летнего наблюдения ( $p < 0,01$  по сравнению с показателями до начала лечения). В течение этого периода отсутствовали признаки обострения заболевания, что подтверждалось и отсутствием рецидивов выраженного синовита по данным ультразвукового исследования. Артрофоон при прие-

ме 8 таблеток в сутки оказывал выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, которое превышало эффективность НПВП. Побочные эффекты лечения включали главным образом лекарственные гастропатии, требовавшие временной или постоянной отмены препарата, и встречались, как правило, у больных, получавших одновременно Артрофоон и НПВП. За период наблюдения не было зарегистрировано обострения хронических коморбидных заболеваний даже при длительном использовании исследуемого препарата и не было выявлено каких-либо существенных отклонений со стороны лабораторных показателей, отражающих функцию печени и почек.

Таким образом, Артрофоон при ревматических заболеваниях, включая ОА, специфически воздействует на ФНО- $\alpha$  и снижает его уровень в

биологических средах организма. Он регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, и с этих позиций его следует рассматривать как антицитокиновый препарат или как иммуотропный модулятор биологического действия, который обладает достоверной анальгетической и противовоспалительной активностью. Лечебная доза при ОА составляет 6 таблеток в сутки, а при наличии синовита или периартрита оптимальным является прием 8 таблеток в сутки. Артрофоон следует назначать в составе комплексной терапии, где он позволяет снизить дозу НПВП вплоть до полной отмены.

Наиболее выраженный и стабильный эффект при лечении ОА наступает при длительном 3–6-месячном курсовом приеме Артрофоона. Длительное лечение этим препаратом может быть рекомендовано для

стабилизации патологического процесса и профилактики развития вторичного воспаления при ОА. При обратном развитии симптоматики заболевания возможно перейти на поддерживающий прием препарата, дозировка которого подбирается индивидуально в зависимости от активности процесса и в среднем составляет 4 таблетки в сутки (2 таблетки 2 раза в сутки сублингвально, вне приема пищи). Поддерживающий прием препарата позволяет избежать выраженных обострений ОА. На первых этапах терапии Артрофоон следует назначать в комплексе с НПВП, так как видимый клинический эффект развивается в течение 1 мес его приема. В составе комплексной терапии Артрофоон применяется с целью усиления противовоспалительной терапии и более быстрого достижения ремиссии. Его целесообразно назначать в случаях непереносимости или ограниченного применения НПВП, обусловленного сопутствующими заболеваниями. Препарат обладает хорошей переносимостью и уникальной безопасностью, что позволяет применять его у больных ОА независимо от возраста и сопутствующих заболеваний, тем более что он не приводит к их обострению.

#### Литература/References

1. Woolfe FD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Organ* 2003; 81: 646–56.
2. Van den Berg WB. Pathophysiology of osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 555–6.
3. Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press 2007; p. 3–13.
4. Henrotin Y, Reginster T. In vitro difference among nonsteroidal antiinflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 355–7.
5. Abramson SB. Osteoarthritis and nitric oxide. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16 (Suppl. 2): 15–20.
6. Buckwalter J, Lotz M, Stolz J-F. *Inflammation and Degradation: A Continuum*. IOS Press 2007.
7. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. М., 2005. / Nasonov E.L. *Primenenie infliksimaba pri revmaticheskikh zabolevaniakh*. М., 2005. [in Russian]
8. Loyau G, Pujol JP. The role of cytokines in the development of osteoarthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1990; 81: 8–12.
9. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы. История одного исследования. М.: Изд-во РАМН, 2008. / Epshtein O.I. *Sverkhmalnye dozy. Istoriia odnogo issledovaniia*. М.: Izd-vo RAMN, 2008. [in Russian]
10. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2012; 154 (7): 62–7. / Epshtein O.I. *Reliz-aktivnost' – ot fenomena do sozdaniia novykh lekarstvennykh sredstv*. *Biul. eksper. biol. i med.* 2012; 154 (7): 62–7. [in Russian]
11. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М., 2005. / Epshtein O.I., Shtark M.B., Dygai A.M. i dr. *Farmakologiya sverkhmalyx doz antitel k endogennym regulatoram funktsii*. М., 2005. [in Russian]
12. Кислицына О.С., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Экспериментально-клиническое исследование влияния препарата «Артрофоон» на продукцию провоспалительных цитокинов. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2008; 145 (1): 64–7. / Kislicyna O.S., Epshtein O.I., Sergeeva S.A. *Ekspierimental'no-klinicheskoe issledovanie vliianiia preparata «Arthrofoon» na produktiiu provospalitel'nykh tsitokinov*. *Biul. eksper. biol. i med.* 2008; 145 (1): 64–7. [in Russian]
13. Шерстобоев Е.Ю., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. и др. Механизмы противовоспалительных свойств препарата артрофоон. XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2004; с. 850–1. / Sherstoboev E.Iu., Dygai A.M., Gol'dberg E.D. i dr. *Mekhanizmy protivovospalitel'nykh svoystv preparata arthrofoon*. XI Rossiiskii natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo». 2004; s. 850–1. [in Russian]
14. Качанова М.В., Шерстобоев Е.Ю., Бабаева А.Р. и др. Экспериментально-клиническое исследование влияния препарата «Артрофоон» на продукцию провоспалительных цитокинов. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2008; 145 (1): 64–7. / Kachanova M.V., Sherstoboev E.Iu., Babaeva A.R. i dr. *Ekspierimental'no-klinicheskoe issledovanie vliianiia preparata «Arthrofoon» na produktiiu provospalitel'nykh tsitokinov*. *Biul. eksper. biol. i med.* 2008; 145 (1): 64–7. [in Russian]
15. Козловская Л.В., Мухин Н.А. и др. Потенцированные антитела к фактору некроза опухоли-α в лечении больных ревматоидным артритом. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2003; 1: 68–71. / Kozlovskaja L.V., Mukhin N.A. i dr. *Potentsirovannye antitela k faktoru nekroza opukholi-a v lechenii bol'nykh revmatoidnym artritom*. *Biul. eksper. biol. i med.* 2003; 1: 68–71. [in Russian]
16. Петров В.И., Бабаева А.Р. и др. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли-α (препарат «Артрофоон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом. *Бюл. exper. биол. и мед.* 2003; 1: 72–6. / Petrov V.I., Babaeva A.R. i dr. *Sverkhmalnye dozy antitel k faktoru nekroza opukholi-a (preparat «Arthrofoon»): effektivnost' pri lechenii bol'nykh revmatoidnym artritom*. *Biul. eksper. biol. i med.* 2003; 1: 72–6. [in Russian]
17. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Роль артрофоона в комплексном лечении ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2007; 5: 53–9. / Mazurov V.I., Rassokhin V.V. *Rol' arthrofoona v kompleksnom lechenii revmatoidnogo artrita*. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2007; 5: 53–9. [in Russian]
18. Бадокин В.В., Корсакова Ю.Л. Терапевтическая активность и безопасность артрофоона при псориазическом артрите. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (8): 26–30. / Badokin V.V., Korsakova Ju.L. *Terapevticheskaja aktivnost' i bezopasnost' arthrofoona pri psoriaticheskom artrite*. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (8): 26–30. [in Russian]
19. Шостак Н.А., Клименко А.А., Бабаева Н.М., Павленко А.Ю. Остеоартроз (остеоартрит) – новые технологии лечения. *Consilium Medicum* 2007; 9 (2): 24–7. / Shostak N.A., Klivenko A.A., Babadaeva N.M., Pavlenko A.Iu. *Osteoartroz (osteoartrit) – noveye tekhnologii lecheniia*. *Consilium Medicum* 2007; 9 (2): 24–7. [in Russian]
20. Мазуров В.И., Рассохин В.В. Применение артрофоона в лечении ревматоидного артрита и остеоартроза. *Методические рекомендации*. СПб., 2007. / Mazurov V.I., Rassokhin V.V. *Primenenie arthrofoona v lechenii revmatoidnogo artrita i osteoartroza*. *Metodicheskie rekomendatsii*. SPb., 2007. [in Russian]
21. Варнакова Г.М., Кулеш Л.Д., Виноградова Т.А. Новые возможности предупреждения гастродуоденопатий при лечении первичного остеоартрита. III Гродненские гастроэнтерологические чтения: материалы областной научно-практической конференции ГрГМУ, 2012. / Varnakova G.M., Kulesh L.D., Vinogradova T.A. *Novye vozmozhnosti preduprezhdeniia gastroduodenopatii pri lechenii pervichnogo osteoartrita*. III Grodnenskie gastroenterologicheskie chteniia: materialy oblastnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii GrGMU, 2012. [in Russian]
22. Васильева Л.В., Лакхин Д.И. Динамика показателей липидного спектра крови у пациентов с остеоартрозом с метаболическим синдромом под воздействием артрофоона. *Науч.-мед. вестн. Центрального Черноземья*. 2009; 38: 41–5. / Vasil'eva L.V., Lakhin D.I. *Dinamika pokazatelei lipidnogo spektra krovi u patientsov osteoartrozom s metabolicheskim sindromom pod vozdeistviem arthrofoona*. *Nauch.-med. vestn. Tsentral'nogo Chernozem'ia*. 2009; 38: 41–5. [in Russian]
23. Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Фисунова С.А. Клиническая картина и показатели перекисного окисления липидов у больных остеоартрозом, как критерии эффективности лечения малыми дозами антител к фактору некроза опухоли (Артрофоон) в комбинации с низкоинтенсивным лазерным излучением. *Вестн. новых мед. технологий*. 2011; XVIII (2): 250–1. / Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S., Fisunova S.A. *Klinicheskaja kartina i pokazateli perekisnogo okisleniia lipidov u bol'nykh osteoartrozom, kak kriterii effektivnosti lecheniia malymi dozami antitel k faktoru nekroza opukholi (Arthrofoon) v kombinatsii s nizkointensivnym lazernym izlucheniem*. *Vestn. novykh med. tekhnologii*. 2011; KhVIII (2): 250–1. [in Russian]
24. Кострюкова И.В. Клиническая и лабораторная оценка эффективности препарата «Артрофоон» в лечении больных остеоартрозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006. / Kostriukova I.V. *Klinicheskaja i laboratornaia otsenka effektivnosti preparata «Arthrofoon» v lechenii bol'nykh osteoartrozom*. *Avtooref. dis. ... kand. med. nauk*. Volgograd, 2006. [in Russian]
25. Алиханов Б.А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли-α при остеоартрозе: эффективность и переносимость. *Клиницист*. 2007; 4: 62–7. / Alikhanov B.A. *Opyt dlitel'nogo primeneniia sverkhmal'nykh doz antitel k faktoru nekroza opukholi-a pri osteoartroze: effektivnost' i pereunosimost'*. *Klinistsit*. 2007; 4: 62–7. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бадокин Владимир Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. ревматологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: vbadokin@yandex.ru