

# Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine)

А.П. Переверзев<sup>1</sup>, О.Н. Ткачева<sup>1</sup>, Д.В. Ермакова<sup>2</sup>, Ю.В. Котовская<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия



## Аннотация

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека и сопровождаются формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности. Наиболее состоятельной в настоящий момент принята теория так называемого инфламэйджинга (inflammaging от англ. inflammation – воспаление и aging – старение), согласно которой во время старения развивается хроническое стерильное слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возрастассоциированных синдромов и заболеваний, в том числе остеоартрита – одного из наиболее распространенных и актуальных заболеваний среди пожилых пациентов. Лекарственные препараты, которые способствуют замедлению прогрессирования инфламэйджинга и применяются в дополнение к нефармакологическим методам профилактики данного состояния, относятся к группе так называемых антивозрастных, или anti-age-препаратов (anti-age medicine), так как способствуют уменьшению выраженности возрастассоциированных проблем и синдромов, а также поддержанию/улучшению функционального статуса пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Одним из таких лекарственных препаратов является Алфлутоп, содержащий комбинацию компонентов, оказывающих противовоспалительное действие как на патологические процессы инфламэйджинга, так и остеоартрита. В данной статье представлены обзор патогенетических механизмов, характерных для воспалительной реакции при старении и остеоартрите, а также точки приложения фармакологического действия компонентов препарата Алфлутоп.

**Ключевые слова:** остеоартрит, пожилые пациенты, антивозрастные препараты.

**Для цитирования:** Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В. и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): . DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190621



Anton P. Pereverzev<sup>1</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>1</sup>, Darya V. Ermakova<sup>2</sup>, Yulia V. Kotovskaya<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia



## Abstract

Aging is a process of changing living systems in time, causing disturbances in their structure and functions, which lead to decrease in the reserve capacity of most systems of the human body and is accompanied by related comorbidities, as well as an increase in mortality. The modern theory of pathogenesis of aging is called inflammaging from the English inflammation – inflammation and aging – chronic, sterile, mild inflammation that is responsible for processes of aging and age-related comorbidities including osteoarthritis, one of the most common diseases among elderly patients. Drugs, which help to slow down the progression of inflammation and used in combination with non-pharmacological methods of prevention of this condition belong to the group of so-called anti-age medicine, as they reduce the severity of age-related problems and syndromes, as well as contribute to the maintenance/improvement of the functional status of the patient. One of these drugs is Alflutop, which contains a combination of components that have an anti-inflammatory effect on inflammaging and osteoarthritis. This article highlights pathogenetic mechanisms of inflammation caused by aging and osteoarthritis, as well as the points of application of the pharmacological action of the components of the drug Alflutop.

**Key words:** osteoarthritis, elderly patients, anti-age medicine.

**For citation:** Pereverzev A.P., Tkacheva O.N., Ermakova D.V. et al. ??? Consilium Medicum. 2019; 21 (12): . DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190621

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека и сопровождаются формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности [1].

В настоящий момент существует несколько теорий старения:

- генно-регуляторная – предположение о связи процесса старения с отдельными участками ДНК, сокращающимися при старении;
- нейроэндокринная – гипотеза о том, что процесс возрастных изменений происходит из-за трансформации нервной и эндокринной функций и изменений в гомеостазе. В соответствии с данной теорией возрастные изменения, влияющие на нейроны и гормоны, отвечают за регулировку таких эволюционно значимых функций, как размножение, рост и развитие, но также способны оказывать влияние на уровень адаптации к стрессу. Важным компонентом этой теории является гипотеза о гипоталамо-ги-

пофизарно-надпочечниковой системе как основном регуляторе внутреннего гомеостаза. В пожилом возрасте резко увеличивается секреция гипоталамических гормонов (либеринов) и ряда гормонов гипофиза (гонадотропинов, соматотропина). Однако наряду со стимуляцией одних структур другие при старении снижают свою активность (сокращение количества катехоламиновых рецепторов в периферических тканях, снижение белков теплового шока, количества гормонов роста, тестостерона, эстрогенов и др.), что в итоге приводит к нарушению регуляции функции органов и систем, а также обмена веществ;

- иммунная теория старения – предположение о том, что старение косвенно контролируется сетью клеточных и молекулярных иммунных механизмов;
- теломерная – старение организма как следствие укорочения теломер хромосом и др. [2].

Наиболее состоятельной в настоящий момент принята теория так называемого инфламэйджинга (inflammaging от англ. inflammation – воспаление и aging – старение), согласно которой во время старения развивается хрониче-

**Таблица 1. Факторы, вовлеченные в процесс инфламэйджинга, и их сигнальные пути [3–9]**  
**Table 1. Factors involved in the process of inflamaging, and their signaling pathways [3–9]**

Фактор	Эффект	Сигнальные пути
Стресс	Апоптоз, пролиферация клеток, атерогенез, воспаление, усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, старение	RAS
Свободные радикалы	Воспаление, старение, апоптоз, секреция ФНО и провоспалительных цитокинов, повреждение ДНК, активация перекисного окисления липидов	NF-κB, Notch, TGF-β, sirtuin
Микробиота	Секреция ФНО и провоспалительных цитокинов	TLR, NLR, cGAS, AHR
Питание	выделение провоспалительных жирных кислот, прикрепление липопротеинов очень низкой плотности к эндотелиальным клеткам и лейкоцитам, увеличение цитокинов и оксидативного стресса, стимуляция экспрессии VCAM1	TLR, NLR, cGAS, AHR
Накопление балластных молекул	Отложение в клетках, которые не могут пролиферировать (например, нейронах) продуктов метаболизма (β-амилоид, липофусцин, комплексы тау-протеина и др.), что приводит к гибели клетки, активация процессов воспаления	TLR, NLR, RAGE

Примечание. RAS – семейство белков, экспрессируемых во всех клеточных линиях животных, которые контролируют активность внутриклеточных сигнальных путей (например, PI3K/AKT/mTOR, MAP-киназы и др.); Notch – сигнальная система, участвующая в процессах экспрессии генов; NF-κB – ядерный фактор κB – протеиновый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК, синтез цитокинов и выживаемость клеток; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β – белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку; sirtuin – регулятор молчащей информации – класс белков, влияющих на процессы транскрипции генов, устойчивости организма к стрессу, регуляции циркадных ритмов, митохондриального биогенеза, репарации ДНК; AHR – рецептор ароматических углеводородов – белок – транскрипционный фактор, осуществляющий регуляцию биологических реакций плоских ароматических систем (ароматических углеводов), например регуляцию активности ферментов цитохрома P450; cGAS – циклическая ГМФ-АМФ-синтаза – цитозольный ДНК-сенсор, активирующий ответ интерферона 1-го типа, является частью cGAS-STING ДНК-чувствительного пути (часть врожденной иммунной системы обнаружения цитозольной ДНК); NLR – Nod-подобный рецептор – класс цитоплазматических клеточных рецепторов, относящихся к так называемым паттернраспознающим рецепторам, или PRR (англ. pattern-recognition receptors). Nod-подобные рецепторы вместе с Toll-подобными рецепторами играют важную роль во врожденном иммунитете, регуляции апоптоза и воспалительной реакции; TLR – Toll-подобный рецептор – класс клеточных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, вместе с Nod-подобными рецепторами играют важную роль во врожденном иммунитете, регуляции апоптоза и воспалительной реакции; ФНО-α – фактор некроза опухоли α – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ, активирует лейкоциты, ядерный транскрипционный фактор NF-κB; VCAM1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1 – белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, участвует в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток, передаче сигналов; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования белков, опосредует многие физиологические функции, такие как рост нейронов, выживание и регенерация, играет важную роль в воспалительных реакциях, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствует элиминации апоптотических клеток, является главным медиатором врожденного иммунного ответа.

ское асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возрастассоциированных синдромов (например, синдрома старческой астении) и заболеваний (остеоартрита – ОА, падений, остеопороза, расстройств равновесия, артериальной гипертензии, нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, Паркинсона, нарушений функции органов малого таза, сенсорных дефицитов и пр.) [3]. Причиной возникновения воспаления являются экзогенные и эндогенные факторы, такие как хронический стресс, повреждение клеточных структур и молекул (в том числе ДНК) свободными радикалами, деятельность патогенных микроорганизмов, накопление клетками в процессе жизнедеятельности дегрида и балластных молекул, а также характер питания и активность микробиоты кишечника [3, 4].

Данные факторы реализуют свои негативные эффекты за счет активации ряда сигнальных путей (см. таблицу).

Активация сигнальных путей приводит к повышению в крови провоспалительных цитокинов, например интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, ФНО-α и других, которые рассматриваются рядом авторов как потенциальные маркеры выраженности процесса инфламэйджинга [4].

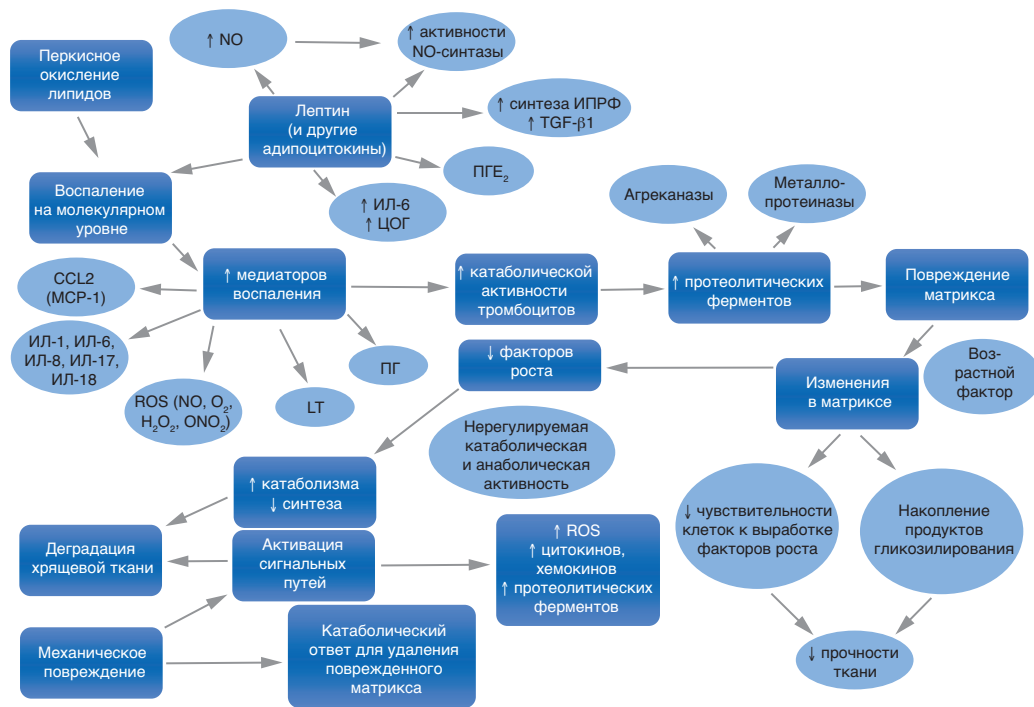
Показано, что физическая активность, когнитивный тренинг, правильное и разнообразное питание замедляют инфламэйджинг и могут способствовать профилактике или улучшить состояние пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении и другими гериатрическими проблемами, ассоциированными с данным процессом [10, 11]. Однако в ряде случаев нефармакологических медицинских вмешательств недостаточно, и не-

обходимо дополнительное назначение лекарственных препаратов (ЛП) – так называемых антивозрастных, или anti-age-препаратов (anti-age medicine), которые способствуют поддержанию/улучшению функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц.

Одним из таких ЛП является инъекционный хондропротектор Алфлутоп – биоактивный концентрат из 4 видов мелкой морской рыбы с комплексным составом: гликозаминогликаны (мукополисахариды) – глюкоуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты, дерматансульфат, 14 аминокислот (аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, серин, треонин, аспарагиновая кислота, метионин, гидроксипролин, глутаминовая кислота, фенилаланин, лизин, тирозин), пептиды, микроэлементы: Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; глицерофосфолипидные соединения (миоинозитолфосфаты) [12].

Данный препарат показан для применения у пациентов с первичным и вторичным ОА различной локализации, а также остеохондрозом и спондилезом. Эти заболевания являются одними из наиболее часто наблюдаемых в пожилом и старческом возрасте. Так, около 10% мужчин и 18% женщин в популяции лиц старше 60 лет страдают ОА [13–15]. Важно, что данное заболевание способно не только значительно снизить качество жизни, но также повлечь за собой прогрессирование синдрома старческой астении и других гериатрических проблем, так как суставная боль приводит к снижению двигательной активности пожилого человека, что, в свою очередь, может провоцировать или

**Рис. 1. Схематичное изображение патогенеза воспалительной реакции в хряще при остеоартрозе [16].**  
**Fig. 1. Schematic representation of the pathogenesis of the inflammatory reaction in the cartilage in osteoarthritis [16].**



Примечание. ИПРФ – инсулиноподобный фактор роста, LT – лейкотриены, ЦОГ – циклооксигеназа, ПГЕ<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>, CCL2 (MCP-1) – monocyte chemoattractant protein 1/цитокин группы CC-хемокинов, ROS – reactive oxygen species/активные формы кислорода.  
 Comment. IGF – insulin-like growth factor, LT – leukotrienes, COX – cyclooxygenase, PGE<sub>2</sub> – prostaglandin E<sub>2</sub>, CCL2 (MCP-1) – monocyte chemoattractant protein 1/cytokine of CC-chemokine group, ROS – reactive oxygen species.

усугублять течение запоров, приводить к социальной изоляции, депрессии, мальнутриции и зависимости пожилого человека от посторонней помощи. Таким образом, наличие у пациента выраженного процесса инфламэйджинга может повышать риски развития других патологий вследствие общих патогенетических и биохимических механизмов.

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава (рис. 1), вызванное, как правило, чрезмерными механическими нагрузками. Это приводит к повреждению хряща и прямо или опосредованно (через сигналы от поврежденного межклеточного матрикса хряща) активирует сигнальные пути (TLR, NLRP, RAGE), приводящие к увеличению продукции цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ЦОГ-2), хемокинов (Growth-related oncogene a, связанный с ростом онкоген a, chemokine ligand 2 – CCL2), образованию активных форм кислорода, дегполимеризации гиалуроновой кислоты и запуску перекисного окисления липидов [17–20].

В норме запуск каскада катаболических реакций направлен на разрушение поврежденных тканей с последующим высвобождением факторов роста, которые активируют процессы репарации. Однако хондроциты пожилого человека имеют недостаточную реакцию на стимуляцию факторами роста, и это приводит к продолжающемуся разрушению матрикса хряща из-за несбалансированной катаболической и анаболической активности [16].

Очевидно, что воспаление в хрящевой ткани, наблюдаемое при ОА, имеет много общего с воспалением, лежащим в основе инфламэйджинга, что, по всей видимости, является одной из причин, по которым данная патология столь часто наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста. Более того, хроническое слабое воспаление сустава является предшественником структурной дегградации [20], что также очень напоминает развитие и постепенное прогрессирование старости и синдрома старческой астении.

**Рис. 2. Эффекты компонентов препарата Алфлутоп при воспалении [21, 23].**  
**Fig. 2. The effects of the Alflutop components on inflammation [21, 23].**



Примечание. TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; LIF – leukemia inhibitory factor/дифференцировки; NF-κB – транскрипционный фактор/контроль генов иммунного ответа, апоптоза; MMP – матриксные металлопротеиназы – семейство внеклеточных цинкзависимых эндонептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов.

Хондроитина сульфат, а также дерматансульфат и кератансульфат, входящие в состав Алфлутопа, относятся к группе соединений так называемых сульфатированных глюкозаминогликанов (ГАГ). В матриксе хряща они соединены с белком и входят в состав протеогликанов. Суммарное количество ГАГ с возрастом снижается. Увеличение количества хондроитина сульфата в области сустава



способствует повышению синтеза протеогликанов и коллагена, снижает повреждающее действие NO и ROS [21] (рис. 2). Хондроитина сульфат обладает также противовоспалительным действием за счет ингибирования активности факторов транскрипции NF-κB и снижения синтеза цитокинов [22].

Следует подчеркнуть, что положительные эффекты Алфлутопа при воспалении и инфламэйджинге обусловлены не только наличием в составе ГАГ, но и совокупностью эффектов других компонентов. Так, например, цинк участвует в регуляции экспрессии металлопротеиназ и способен взаимодействовать с ИЛ-6 (белок острой фазы воспаления, высвобождается при ОА, который генерирует сигнальный каскад и в конечном итоге приводит к разрушению ткани сустава) и ФНО-α (активатор NF-κB и индуктор апоптоза), что оказывает положительное влияние в регулировании иммунновоспалительной реакции [16, 24].

Миоинозитолфосфаты также могут оказывать противовоспалительное действие при заболеваниях суставов. Так, в экспериментах на животных моделях показано, что D-мио-инозитол-1,2,6-трифосфат обладает противовоспалительным действием как при остром, так и хроническом артрите [25, 26]. Предположительно, противовоспалительное действие миоинозитола обусловлено снижением концентрации ИЛ-6 [27].

Аминокислоты, входящие в состав Алфлутопа, участвуют в синтезе белков и играют роль в восстановлении поврежденной хрящевой ткани, а также помогают бороться с воспалением за счет содержания изолейцина, лейцина [28].

Совокупность эффектов компонентов Алфлутопа продемонстрирована в ряде исследований *in-vitro*. Так, в исследовании (Л. Олариу и соавт.) *in vitro* эффектов препарата Алфлутоп на некоторые внеклеточные сигнальные факторы, которые участвуют в воспалении при ОА, показано, что препарат Алфлутоп ингибирует внеклеточное высвобождение ИЛ-6, особенно при стимуляции клеток форболмиристацетатом и ФНО-α, а также ИЛ-8 и уровень внеклеточного VEGF, которые предотвращают или замедляют прогрессирование воспалительного каскада [29]. В другой работе по изучению *in vitro* хондростановительной способности препарата Алфлутоп (Л. Олариу и соавт., 2016) показано, что данный препарат стимулирует пролиферацию клеток и образование внеклеточного матрикса, модулируя внеклеточное высвобождение TGF-β, который через SMAD-

зависимый путь индуцирует экспрессию агреккана в линиях хондрогенных клеток [30].

Таким образом, Алфлутоп не только обладает противовоспалительной активностью и предотвращает деградацию хряща, но также способствует его восстановлению, что наиболее актуально и эффективно на ранних стадиях ОА.

Другими преимуществами данного препарата являются возможность его парентерального (внутримышечного или внутрисуставного) введения, небольшая по сравнению с энтеральным применением хондроитина сульфата длительность курса терапии и безопасность.

Так, энтеральный прием хондроитина сульфата характеризуется низкой биодоступностью (около 13%). Отчасти это может быть объяснено

утилизацией хондроитина сульфата под действием микробиоты. Например, в исследовании D. Ndeh и соавт. продемонстрировано, что бактерия *Bacteroides thetaiotaomicron* – представитель человеческой микробиоты – может активно метаболизировать ГАГ, хондроитина сульфат, дерматан-сульфат и гиалуроновую кислоту под действием фермента BtCDH, относящегося к семейству полисахаридных лиаз PL29 [31]. Алфлутоп при его внутрисуставном введении в полном объеме оказывается в месте, где наиболее необходим, оказывает свой терапевтический эффект и не подвергается метаболизму со стороны микробиоты [12].

Длительность курса лечения Алфлутопом составляет 20 дней (по 1 инъекции в день в течение 20 дней с возможностью повторе-



# АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща\*



BIOTENOS  
115432, Москва,  
пр-т Андропова,  
д. 18, корп. 6  
8-800-333-24-71  
www.alflutop.ru

\* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарпаева, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова,  
Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдож, Л.Н. Денисов.  
Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое  
исследование симтом- и структурно-модифицирующего действия  
препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов.  
Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177.  
DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



RU190022001

На правах рекламы

ния курса через 6 мес).

Для Алфлутопа, согласно инструкции по медицинскому применению, не выявлено межлекарственных взаимодействий, а значит, риск развития нежелательных реакций на фоне данного препарата невысок [12].

Все сказанное особенно актуально для пациентов пожилого возраста, у которых помимо ОА есть синдром мальабсорбции или несколько сопутствующих заболеваний, требующих одновременного приема нескольких ЛП.

Конечно, парентеральное введение ЛП может иметь ряд особенностей, например специально оборудованное помещение и квалифицированный медицинский персонал, обученный выполнять внутрисуставные инъекции с обязательным соблюдением правил асептики и антисептики для предотвращения инфекционных осложнений. Вместе с тем внутримышечное применение препарата Алфлутоп используется в рутинной амбулаторной и стационарной практике, по 1 мл ежедневно, на курс 20 инъекций. Возможно сочетание внутримышечного и внутрисуставного введений препарата.

Таким образом, применение комплексного препарата Алфлутоп способствует не только облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща, при болях в суставах и спине на начальных и ранних стадиях ОА, но также оказывает положительное действие на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем (запоры, социальная изоляция, депрессия и др.), а потому является ярким представителем антивозрастных препаратов (anti-age medicine).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

#### Литература/References

1. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Kishkun A.A. Biological age and aging: the possibilities of determining and ways of correction. *Rukovodstvo dlia vrachei*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
2. Гериатрия. Национальное руководство. Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. Сер.: Национальные руководства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Geriatrics. National leadership. Pod red. O.N.Tkachevoi, E.V.Frolovoi, N.N.Iakhno. Ser.: Natsional'nye rukovodstva. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (10): 576–90.
4. Shijin Xia, Xinyan Zhang, Songbai Zheng et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res* 2016; 2016: 8426874.
5. Minamino T, Yoshida T, Tatenoeal K. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in human atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108 (18): 2264–9.
6. Quillard T, Charreau B. Impact of Notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (4): 6863–88.
7. Ebersole JL et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2016; 72: 54–75.
8. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G et al. Inflammaging and "garb-aging". *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28: 199–212.
9. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2014; 69: S4–S9.
10. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policie. *Age Ageing* 2017; 46: 383–92.

11. Rydwick E, Frändin K, Akner G. Effects of a physical training and nutritional intervention program in frail elderly people regarding habitual physical activity level and activities of daily living. A randomized controlled pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 283–9.
12. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: grls.rosminzdrav.ru [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: grls.rosminzdrav.ru (in Russian).]
13. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386 (9991): 376–87.
14. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388 (10053): 1545–602.1
15. March L, Smith EU, Hoy DG et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28 (3): 353–66.
16. Jerosch J. E Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int J Rheumatol* 2011; 2011: 969012.
17. Yamazaki K, Fukuda K, Matsukawa M et al. Cyclic tensile stretch loaded on bovine chondrocytes causes depolymerization of hyaluronan: involvement of reactive oxygen species. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3151–8.
18. Kurz B, Lemke A, Kehn M et al. Influence of tissue maturation and antioxidants on the apoptotic response of articular cartilage after injurious compression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 123–30.
19. Bar-Or D, Rael LT, Thomas GW, Brody EN. Inflammatory Pathways in Knee Osteoarthritis: Potential Targets for Treatment. *Curr Rheumatol Rev* 2015; 11 (1): 50–8.
20. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5 (2): 77–94.
21. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2000; 2: 46–55. [Panasiuk A.F., Lariонов E.V. Khondroitinsulfaty i ikh rol' v obmene khondrotsitov i mezhkletochno-go matriksa khriashchevoi tkani. *Nauchno-prakticheskaia revmatologia*. 2000; 2: 46–55 (in Russian).]
22. Stabler TV, Huang Z, Montell E et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25: 166–74.
23. Бадокин В.В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат. *Лечащий врач*. 2012; 10: 92. [Badokin V.V. Klinicheskaja otsenka farmakologicheskoi aktivnosti preparata khondroitina sulfat. *Lechashchii vrach*. 2012; 10: 92 (in Russian).]
24. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R et al. Nutrient-gene interaction in ageing and successful ageing. A single nutrient (zinc) and some target genes related to inflammatory/immune response. *Mechanisms Ageing Development* 2006; 127 (6): 517–25.
25. Claxon A, Morris C, Blake D et al. The anti-inflammatory effect of D-myo-inositol-1.2.6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation. *Agents Actions* 1990; 29: 68–70.
26. Kidd BL, Cruwys S, Mapp PI, Blake DR. Role of the sympathetic nervous system in chronic joint pain and inflammation. *Ann Rheumatic Dis* 1992; 51: 1188–91.
27. Ostrin EJ et al. Myo-Inositol Reduces Pro-Tumoral IL6 Inflammation in a Mouse Model of Lung Cancer Chemoprevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: A4955.
28. Saxena RN, Pendse VK, Khanna NK. Anti-inflammatory and analgesic properties of four amino-acids. *Ind J Physiol Pharmacol* 1984; 28 (4): 299–305.
29. Оларю Л., Димитриу Б., Бусэ Э., Росою Н. In vitro эффект препарата алфлутоп на некоторые внеклеточные сигнальные факторы, участвующие в воспалении при остеоартрите. *Вестн. Академии румынских ученых. Статьи по биологическим наукам*. 2015; 4 (2). [Olariu L., Dimitriu B., Buse E., Rosoiu N. In vitro efekt preparata alflutop na nekotorye vnekletochnye signal'nye faktory, uchastvuushchie v vospalenii pri osteoartrite. *Vestn. Akademii rumynskikh uchennykh. Stat'i po biologicheskim naukam*. 2015; 4 (2) (in Russian).]
30. Оларю Л., Пятигорская Н., Димитриу Б. и др. In vitro хондровосстановительная способность препарата алфлутоп, доказанная на культурах хондроцитов. *Roman Biotech Letters* 2016; 22 (6).
31. Ndeh D, Munoz Munoz J, Cartmell A et al. The human gut microbe *Bacteroides thetaiotaomicron* encodes the founding member of a novel glycosaminoglycan-degrading polysaccharide lyase family PL29. *JBC* 2018; 293 (46): 17906–16. [Olariu L., Piatigorskaia N., Dimitriu B. et al. In vitro khondrovosstanovitel'naia sposobnost' preparata alflutop, dokazannaia na kul'turakh khondrotsitov. *Roman Biotech Letters* 2016; 22 (6) (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

**Ткачева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештат. специалист-гериатр Минздрава России, президент РАГГ.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Ермакова Дарья Владимировна** – студентка ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9821-3319>

**Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ, член расширенного правления Европейского общества гериатрической медицины. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

**Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

**Olga N. Tkacheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

**Darya V. Ermakova** – Student, People's Friendship University of Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9821-3319>

**Yulia V. Kotovskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: