

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ: ПЕРЕКРЕСТНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ширинский И.В.¹, Сазонова О.В.^{2,3}, Калиновская Н.Ю.¹,
Ширинский В.С.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск, Россия

³ Городской диабетологический центр, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным ревматическим заболеванием, в настоящее время эффективная терапия ОА не разработана. Предполагается, что неудачи в лечении остеоартрита (ОА) обусловлены гетерогенностью заболевания, проявляющейся в формировании различных субтипов (фенотипов) ОА. Одним из предложенных фенотипов ОА является диабет-ассоциированный ОА. Ключевым механизмом, лежащим в основе воспалительных и дегенеративных изменений при ОА, является уменьшение метилирования ДНК в ряде клеток, которое также было продемонстрировано и при сахарном диабете 2 типа. Таким образом, фармакологическое повышение метилирования ДНК может быть эффективной стратегией лечения, оказывающего плеiotропные эффекты при диабет-ассоциированном ОА. В рандомизированном перекрестном исследовании оценивалась эффективность и безопасность применения донора метильной группы адеметионина в сравнении с хондроитина сульфатом у больных с ОА, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа. Пациенты случайно распределялись к последовательному приему хондроитина сульфата/адеметионан или адеметионина/хондроитина сульфата в течение 1 месяца, период отмывки составил 2 недели. Первичной конечной точкой был уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Боль, функция и симптомы со стороны коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей также оценивались по шкалам KOOS, WOMAC, FHOA. Показатели общего состояния здоровья оценивались по шкале SF-36. Для оценки системного воспаления определяли содержание IL-6, IL-18 и СРБ в сыворотке ПК, с ИФА. Содержание биомаркеров деструкции хряща (агрекана и антител к коллагену II типа) в сыворотке ПК оценивали методом ИФА. Уровень липидов в сыворотке ПК определяли стандартным методом, содержание гликированного гемоглобина – с использованием жидкостной хроматографии. В исследование было включено 10 пациентов (женщины 61,7-74,2 лет,

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел./факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone/fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Образец цитирования:

И.В. Ширинский, О.В. Сазонова, Н.Ю. Калиновская,
В.С. Ширинский, «Клиническая эффективность
и безопасность применения адеметионина у больных
диабет-ассоциированным остеоартритом: перекрестное
пилотное исследование» // Медицинская иммунология,
2015. Т. 17, № 6. С. 553-560.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-553-560

For citation:

I.V. Shirinsky, O.V. Sazonova, N.Yu. Kalinovskaya, V.S. Shirinsky,
“Clinical efficacy and safety of ademetionine in patients with
diabetes-associated osteoarthritis: a cross-over pilot study”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17,
no. 6, pp. 553-560. doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-553-560

ИМТ – 1,1–38,4 кг/м²). Установлено, что прием адеметионина оказывает статистически значимый анальгетический эффект (снижение уровня боли по ВАШ), улучшает функцию коленных суставов и уменьшает выраженность симптомов в коленных (по субшкалам KOOS), не влияет на биомаркеры системного воспаления, деструкции хрящевой ткани. Не изменилось также содержание липидов и гликированного гемоглобина. Адеметионин хорошо переносился, серьезных нежелательных явлений за время терапии не зарегистрировано. Заключается, что адеметионин не обладает плеiotропным фармакологическим действием при диабет-ассоциированном ОА и возможность его использования при коморбидной патологии требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: остеоартрит, сахарный диабет, метилирование ДНК, иммунная система, адеметионин

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF ADEMETIONINE IN PATIENTS WITH DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS: A CROSS-OVER PILOT STUDY

Shirinsky I.V.^a, Sazonova O.V.^{b, c}, Kalinovskaya N.Yu.^a, Shirinsky V.S.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

^c Novosibirsk City Diabetic Center, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Osteoarthritis (OA) is one of most common rheumatic diseases, and currently there is no effective pharmacological treatment of OA. It has been suggested that lack of effective treatment is, in part, due to the disease heterogeneity which may lead to development of several OA subtypes (phenotypes). Diabetes-associated OA is among the proposed OA phenotypes. The key mechanism involved into inflammatory and degenerative changes in OA is a decrease in DNA methylation suggested for several cell types, that was also demonstrated in type 2 diabetes mellitus. Therefore, pharmacological increase of DNA methylation may be an effective treatment strategy which may exert pleiotropic effects in diabetes-associated OA. In a randomized cross-over study, we have evaluated efficacy and safety of ademetionine, a methyl group donor, in comparison with chondroitine sulfate in patients with OA associated with type 2 diabetes mellitus. The patients were randomly assigned to sequential treatment of chondroitine sulfate/ademetionine or ademetionine/chondroitine sulfate during one month, with a washout period of 2 weeks. The primary endpoint was pain measured according to visual analogue scale (VAS). Painful symptoms, as well as function and disease signs in knee, hip and hand joints were also assessed with KOOS, WOMAC, and FHOA scales. General performance was assessed with SF-36 scale. To evaluate systemic inflammation, we measured serum IL-6, IL-18, adiponectin, and CRP using ELISA technique. Concentrations of serum cartilage destruction biomarkers (aggrecan and antibodies to collagen type II) were assessed by ELISA. Serum lipid levels were measured with standard method; glycated hemoglobin was assessed with liquid chromatography. Ten patients (all women, age 61.7–74.2 year with BMI of 1.1–38.4 kg/m²) were included in the study. It has been demonstrated that ademetionine showed a statistically significant analgetic effect (decrease in VAS pain), improved knee function and reduced symptoms in knee joints (as measured by KOOS subscales), and did not influence the levels of systemic inflammation or cartilage destruction biomarkers. There was also no change in lipid levels and glycated hemoglobin concentrations. Ademetionine was well tolerated, no serious adverse events occurred during the treatment. In conclusion, ademetionine does not have pleiotropic pharmacological effects in diabetes-associated OA. Its potential application in cases of different comorbidities requires further studies.

Keywords: osteoarthritis, diabetes mellitus, DNA methylation, immune system, ademetionine

Введение

Остеоартрит (ОА) является одной из актуальных проблем клинической медицины не только вследствие большой распространенности, но и повышенной частоты коморбидной патологии:

ожирение, сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия [2, 3, 5, 6]. Большое число сопутствующих заболеваний у больных ОА дает основание обсуждать наличие особых клинических вариантов болезни, в част-

ности ОА, ассоциированного с сахарным диабетом [4, 11, 31], патогенетической роли гипергликемии, конечных продуктов гликирования, инсулинорезистентности в инициации и прогрессии этого фенотипа ОА. Предполагается, что имеются единые патогенетические пути развития входящих в состав полипатии заболеваний («семейство болезней») [9], и это обуславливает поиск новых терапевтических мишеней, обладающих свойствами одновременной регуляции воспаления и нескольких путей метаболизма (углеводного, жирового обмена и др.) [9]. Фармакологическая коррекция активности этих мишеней может приводить к развитию плеiotропного (противовоспалительного, липидкорректирующего, иммуномодулирующего, гипогликемического и др.) действия, патогенетически обоснованного при полипатиях.

Одним из механизмов, лежащим в основе воспалительных и дегенеративных изменений при ОА, присоединения коморбидной патологии, является нарушение эпигенетической регуляции экспрессии генов, в частности изменение процессов метилирования ДНК в хондроцитах, адипоцитах, клетках – эффекторах воспаления [15, 16]. Так, показано, что хондроциты больных ОА характеризуются гипометилированием специфических CpG сайтов в промоторах генов ряда металлопротеиназ, супероксиддисмутазы [25, 26]. С другой стороны, метилирование ДНК не является ключевым компонентом в подавлении синтеза хондроцитами агреккана [22], а снижение экспрессии остеогенного протеина-1 в хондроцитах *in vitro* ассоции-

ровано с гиперметилированием промотора гена этого белка [13]. Показано, что при ожирении, СД – заболеваниях, часто сопутствующих ОА, уровень метилирования ДНК в В-лимфоцитах и НК-клетках значительно повышен [30].

В нескольких исследованиях было продемонстрировано анальгетическое, гипогликемическое, инсулин-сенситизирующее действие фармакологического донора метильной группы S-аденозил L-метионина (SAME) [17, 20, 21]. Эти данные и определили цель исследования: оценить эффективность, безопасность применения SAME (адеметионина) у больных с ОА, ассоциированным с СД (ОАСД), изучить его предполагаемое многоцелевое действие: противовоспалительное, иммуномодулирующее, липидкорректирующее, гипогликемическое.

Материалы и методы

В открытом, рандомизированном, сравнительном, перекрестном исследовании клинической эффективности и безопасности применения адеметионина (SAME) у больных с диабет-ассоциированным ОА, приняло участие 10 женщин, наблюдающихся в Диабетологическом центре города Новосибирска и у ревматолога. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИФКИ, все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия. Основные критерии включения:

- возраст 40-70 лет.
- ОА, удовлетворяющий критериям АСР, продолжительность болезни не имеет значения;

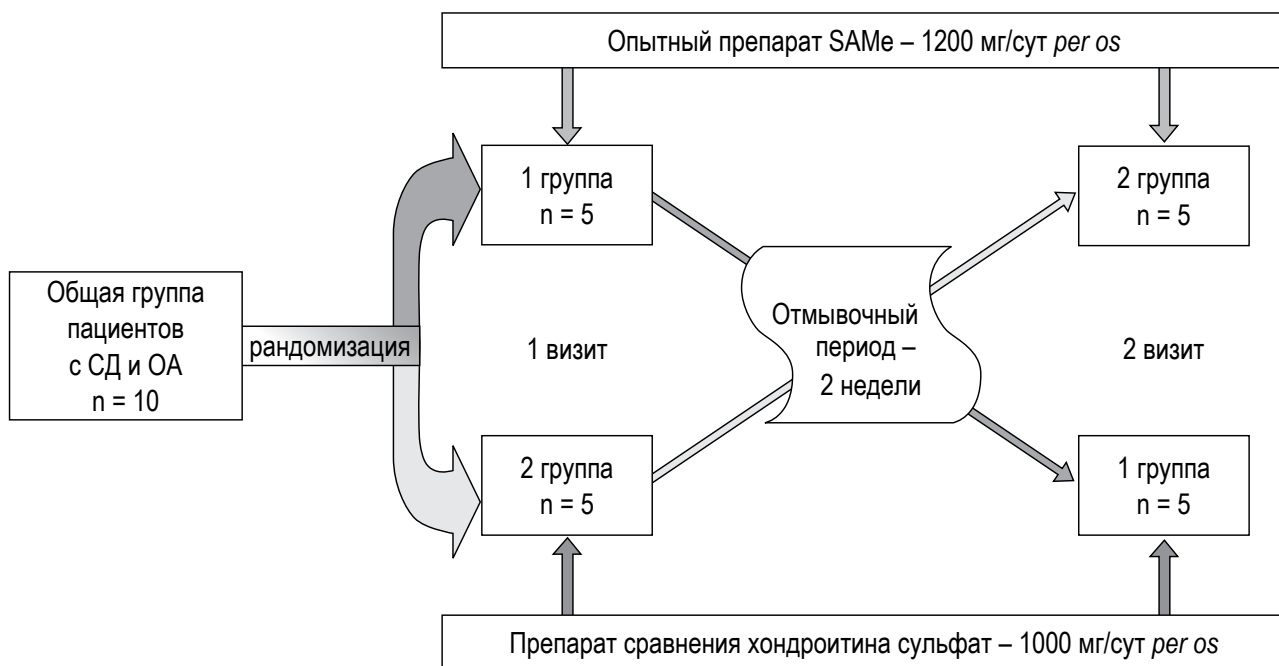


Рисунок 1. Схема исследования

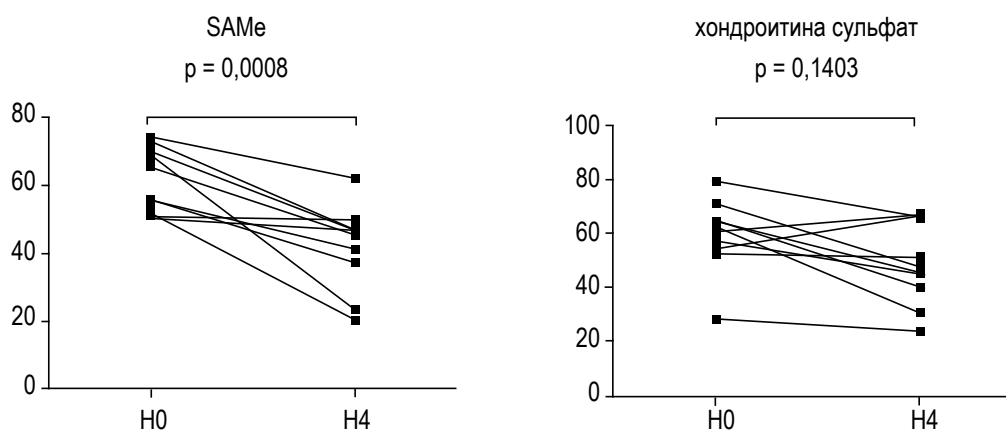


Рисунок 2. Показатели уровня боли у больных ОАСД, получавших адеметионин и хондроитина сульфат

— установленный диагноз СД 2 не менее чем за год до верифицированного диагноза ОА, контролируемый сахарный диабет.

Больные не должны получать нестероидные противовоспалительные и симптом-модифицирующие препараты, опиатные анальгетики в течение месяца до начала исследования. Допускался прием ацетаминофена в стандартных дозировках. В качестве антидиабетического средства больные длительно получали метформин в разных дозировках.

Все больные были пожилого возраста (межквартильные интервалы 61,7-74,2 лет), с избыточной массой тела (индекс массы тела 31,1-38,4 кг/м²). Продолжительность ОА составила 3-9,2 лет, СД — 7,2-20,5 года. Клинические и рентгенологические признаки гонартроза выявлены у 100%, что соответствовало критериям отбора в исследование, у всех больных зарегистрирована третья рентгенологическая стадия ОА (Kellgren–Lawrence).

На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

После рандомизации одна группа больных принимала адеметионин в дозе 1200 мг в сутки в течение 4 недель, другая группа препарат сравнения — хондроитина сульфат в дозе 1000 мг в сутки, так же в течение 4 недель. Затем, после двухнедельного периода «отмывки», первая группа больных начинала прием препарата сравнения, вторая адеметионин. Продолжительность лечения после смены препарата — 4 недели. Клиническое и лабораторное обследование проводилось на каждом из четырех визитов пациентов и включало:

— показатели уровня боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) — первичная конечная точка;

— оценку функционального статуса суставов по шкалам KOOS (Knee/Hip injury and Osteoarthritis Outcome Score) [27], WOMAC Knee, Hip (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) [10], FHOA (Functional Index of

Hand OA) [14], показатели общего состояния здоровья по шкале SF-36 [32], русскоязычная версия — вторичные конечные точки.

Для оценки системного воспаления определяли содержание IL-6, IL-18 (Вектор-Бест, Россия), адипонектина (Abcam, UK) и СРБ (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия) в сыворотке ПК, с помощью стандартных наборов для ИФА, согласно инструкции фирм-производителей. Содержание биомаркеров деструкции хряща (агреггана и антител к коллагену II типа) в сыворотке ПК оценивали методом ИФА, используя наборы BlueGeneBiotech, China. Уровень липидов в сыворотке ПК определяли стандартным методом, содержание гликированного гемоглобина — с использованием жидкостной хроматографии. Полученные данные представлены медианой и 25 и 75 межквартильными интервалами. Для выявления различий между сравниваемыми подгруппами использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

На рисунке 2 представлены данные о влиянии адеметионина и хондроитина сульфата на выраженность боли в суставах после четырех недель лечения. Видно, что статистически значимое уменьшение уровня боли выявлено у больных только после периода лечения адеметионином. Причем статистически значимых различий показателей боли после окончания применения адеметионина и хондроитина сульфата не зарегистрировано.

В таблице 1 представлены результаты оценки суставного синдрома до и после приема адеметионина.

Установлено статистически значимое снижение боли, уменьшение выраженности симптомов в коленных суставах и улучшение показателей

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНОМ

Показатели	До приема адеметионина (медиана и межквартильные интервалы)	После приема адеметионина (медиана и межквартильные интервалы)	P
Уровень боли	61,00/ 51,75-70,75	45,50/33,50-47,75	0,0008
КООС – симптомы	61,11/50-65,27	69,40/63,80-86,10	0,0059
КООС – субшкала боли	21,43/13,33-35,71	46,40/30,33-50,88	0,0488
КООС – субшкала повседневной активности	41,91/38,20-51,42	52,15/44,10-57,68	0,0452
Оценка активности ОА врачом (ВАШ)	57/49-62	42/38,75-46,75	0,0059

повседневной активности больного по субшкалам КООС. После приема адеметионина выявлено уменьшение активности болезни по мнению врача. Другие функциональные показатели, которые были использованы в работе, не претерпели изменений после окончания лечения. Адеметионин хорошо переносился, случаев серьезных и несерьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Таким образом, прием адеметионина – донора метильной группы – больными ДАОА в течение месяца уменьшал боль и улучшал функцию коленных суставов. Далее представлялось целесо-

образным оценить фармакодинамику препарата, в частности его влияние на показатели системного воспаления, деградации хряща, липидного профиля и уровня гликемии.

Как следует из таблицы 2, в конце лечения адеметионином не выявлено изменений содержания биомаркеров системного воспаления – С-реактивного белка, IL-6, IL-18, адипонектина, деструкции хрящевой ткани – агрекана и антител к коллагену II. Не изменилось также содержание липидов и гликированного гемоглобина. Лечение больных ОА пожилого возраста, которые имеют большое число сопутствующих заболева-

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ БИОМАРКЕРОВ В СЫВОРОТКЕ ПК БОЛЬНЫХ ДАОА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНОМ

Биомаркеры	До приема адеметионина (медиана и межквартильные интервалы)	После приема адеметионина (медиана и межквартильные интервалы)	P
IL-6 (пг/мл)	2,867/2,402-3,396	2,399/1,777-2,987	0,232
IL-18 (пг/мл)	107,8/61,40-164,5	97,43/67,87-205,6	0,695
Адипонектин (нг/мл)	2959/2150-4419	2988/2392-3640	0,769
СРБ (мг/л)	10,40/6,325-24,38	15,65/9,800-22,95	0,160
Агрекан (нг/мл)	0,5/0,2-2,2	0,3/0,1-0,4	0,193
Антитела к коллагену II (нг/мл)	5/4-6	4,5/4-5	0,625
Общий холестерин (мМоль/литр)	5,8/5,3-6,0	5,7/5,4-6,4	0,492
Холестерин липопротеидов высокой плотности (мМоль/литр)	1,15/0,9-1,5	1,2/1,0-1,3	0,769
Триглицериды (мМоль/ литр)	2,2/1,7-3,6	2,1/1,8-3,6	0,845
Индекс атерогенности	3,3/2,5-5,5	3,4/2,8-5,1	0,845
Гликированный гемоглобин, %	6,5/5-7,5	6,2/4,8-7,6	0,461

ний: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др., представляет собой нелегкую задачу. Неслучайно последние рекомендации OARSI [19] по ведению пациентов с ОА нацеливают лечащего врача на «учет коморбидной патологии» при назначении немедикаментозных и медикаментозных вмешательств. Эти рекомендации отвечают требованиям реальной клинической практики, однако раздел «учета коморбидной патологии» рекомендаций, на наш взгляд, требует конкретизации, основанной на более глубоком понимании патогенеза полипатий и результатах клинических испытаний новых или известных лекарственных средств, используемых в лечении коморбидных болезней. Эти средства должны обладать многоцелевым фармакологическим действием, способным уменьшать проявления не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Перспективные направления в терапии ОА связывают с применением ингибитора IL-1 диацереина [24], препаратов, способствующих ремоделированию субхондральной кости [1, 23], препаратов гиалуроновой кислоты и рекомбинантного остеогенного протеина-1 [1], агониста рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором α фенофибрата [29] и ряда других. Все они в разной степени оказывают анальгетическое и хондропротекторное действие, улучшают функцию суставов при ОА, однако не снижают риска возникновения и развития коморбидной патологии.

S-аденозил-L-метионин (SAMe, адеметионин) является производным L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты природного происхождения, которое синтезируется в печени [7, 8]. SAMe распространен во всех биологических системах организма и вовлечен в разнообразные метаболические процессы, наиболее важные из которых: трансметилирование, транссульфирование и аминопропилирование. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов, и это определяет многообразие биологических эффектов адеметионина.

Разностороннее действие адеметионина на метаболизм обосновали его использование при заболеваниях печени с целью профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза, защиты печени от гепатотоксических веществ. Адеметионин является главным источником метильных групп в клетках головного мозга, что послужило основанием для проведения нескольких рандомизированных клинических испытаний эффективности адеметионина у больных депрессиями разной степени тяжести [12]. Было показано достоверное (на 38-60%) превышение его антидепрессивной активности над активностью плацебо. Эффективность была равноценна действию

стандартных три- и гетероциклических антидепрессантов, а профиль безопасности значительно выше. Возможно, анальгетическое действие адеметионина у больных ДАОА, зарегистрированное в настоящем исследовании, обусловлено уменьшением депрессии, которая выявляется у больных ОА очень часто, и ее медикаментозное лечение приводит к снижению выраженности боли и улучшению суставной функции [18]. Обезболивающее действие и улучшение функции суставов при назначении адеметионина больным ОА, сопоставимое с приемом нестероидного противовоспалительного средства целекоксиба, было показано в работе Najm W.I. [20]. В 2009 году в Кокрановской библиотеке появился систематизированный обзор, посвященный анализу результатов оценки эффективности применения адеметионина у больных ОА [28]. Авторы включили в работу четыре плацебо-контролируемых исследования эффективности и безопасности приема адеметионина у 656 больных ОА тазобедренных и коленных суставов. По их мнению, в обобщенных работах имеется ряд методологических ошибок, что не позволяет рекомендовать использование адеметионина в лечении ОА и требует проведения более качественных рандомизированных клинических испытаний. Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что применение адеметионина больными сахарным диабетом 2 оказывает гипогликемическое действие. Показано, что содержание SAMe в эритроцитах больных СД 2 типа уменьшено по сравнению со здоровыми людьми. При этом выраженность снижения концентрации SAMe коррелирует с более быстрой прогрессией диабетической нефропатии [21]. В экспериментальной модели диабета у крыс применение SAMe повышает чувствительность к инсулину [17]. В настоящем исследовании не установлено гипогликемического, а также противовоспалительного действия адеметионина при назначении больным ДАОА, его влияния на процесс разрушения хряща, что свидетельствует об отсутствии у препарата плейотропного эффекта.

В заключение следует отметить, что результаты пилотных исследований эффективности и безопасности применения адеметионина у больных диабет-ассоциированным ОА выявили его умеренное позитивное влияние только на некоторые клинические и функциональные показатели выраженности суставного синдрома, что дает основания для проведения более крупных рандомизированных клинических испытаний препарата у больных ОА, сочетающимся с коморбидной патологией, возможно, в комбинации с другими препаратами с плейотропным действием.

Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология, 2014. Т. 52, № 3. С. 247-250. [Alexeeva L.I., Zaitseva E.M. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2014, Vol. 52, no. 3, pp. 247-250. (In Russ.)]
2. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии, 2013. № 5. С. 22-31. [Ankudinov A.S. Problems cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye problemy revmatologii = Modern Problems in Rheumatology*, 2013, no. 5, pp. 22-31. (In Russ.)]
3. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблемы коморбидности // Международный медицинский журнал, 2012. № 4. С. 78-81. [Bereznayakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, arterial hypertension, and obesity: comorbidity problem. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = The International Medical Journal*, 2012, no. 4, pp. 78-81. (In Russ.)]
4. Головкина Е. С. Течение гонартроза и коксартроза на фоне сахарного диабета // Боль. Суставы. Позвоночник, 2012. Т.4, № 8. С. 34-38. [Golovkina E.S. The course of gonarthrosis and coxarthrosis in patients with diabetes mellitus. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*, 2012, Vol. 4, no. 8, pp. 34-38. (In Russ.)]
5. Денисов Л. Н., Насонова В. А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология, 2010. № 3. С. 48-51. [Denisov L.N., Nasonova V.A. Ozhirenie i osteoartroz. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2011, no. 3, pp. 48-52. (In Russ.)]
6. Наумов А.В., Верткин А.Л., Алексеева Л. И., Шамуплова М.М., Мендель О.А., Лучихина А.В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина, 2010. № 3. С. 35-41. [Naumov A.V., Vertkin A.L., Alexeev L.I., Shamuplova M.M., Mendel O.A., Luchikhina A.V. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Therapy optimization. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*, 2010, no. 3, pp. 35-41. (In Russ.)].
7. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Русский медицинский журнал, 2010. Т. 18. С. 800-805. [Podymova S.D. Ademetionine: pharmacological effects and clinical use of the drug. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2010, Vol. 18, pp. 800-805. (In Russ.)]
8. Птицина С.Н. Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал // Фарматека, 2010. № 20. С. 26-34. [Ptitsina S.N. Unique Role Of Ademetionine In Cell Metabolism And Its Pharmacological Potential. *Farmateka = Pharmateca*, 2010, no. 20, pp. 26-34. (In Russ.)]
9. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29., № 1. С. 7-12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal*, 2014, Vol. 29, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.)]
10. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic Drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.*, 1988, no. 15, pp. 1833-1840.
11. Berenbaum F. Diabetes – induced osteoarthritis from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Diseases*, 2011, Vol. 70, no. 8, pp. 1354-1356.
12. Bressa G.M. S-adenosyl-L-methionine (SAM) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neuro Scand.*, 1994, no. 89, pp. 4-14.
13. Chubinskaya S., Otten L., Soeder S., Borgia J.A., Aigner T., Rueger D.C., Loeser R.F. Regulation of chondrocyte gene expression by osteogenic protein-1. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, Vol. 13, no. 2, pp. 2-14.
14. Dreiser R.L., Macheu E., Guillou G.B. Validation of an algofunctional index for the Hand. *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 1995, no. 6, pp. 435-535.
15. Goldring M.B., Kenneth B.M. Epigenomic and microRNA-mediated regulation in cartilage development, homeostasis and osteoarthritis. *Trends Mol. Med.*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp. 109-118.
16. Gonzales A. Osteoarthritis year 2013 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 10, pp. 1443-1451.
17. Jin C.J., Park H.K., Cho Y.M., Pak Y.K., Lee K.U., Kim M.S. S-adenosyl-L-methionine increases skeletal muscle mitochondrial DNA density and whole body insulin sensitivity in OLETF rats. *J. Nutr.*, 2007, Vol. 137, no. 2, pp. 339-344.
18. Lin E.H., Katon W., Von Korff M., Tang L., Williams J.W., Jr. Kroenke. Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, Vol. 290, no. 18, pp. 2428-2429.
19. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M., Hawker G.A., Henrotin Y., Hunter D.J., Kawaguchi H., Kwok K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M., Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, Vol. 22, no. 3, pp. 363-388.

20. Najm W.I., Reinsch S., Hoehler F., Tobis J.S., Harvey P.W. S-adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double-blind cross-over trial. *Musculoskelet Disord.*, 2004, Vol. 5, pp. 1471-2474.
21. Poirier L.A., Brown A.T., Fink L.M., Wise C.K., Randolph C.J., Delongchamp R.R. Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylenetetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Metabolism*, 2001, Vol. 50, no. 9, pp. 1014-1018.
22. Pöschl E., Fidler A., Schmidt B., Kallipolitou A., Schmid E., Aigner T. DNA methylation is not likely to be responsible for aggrecan down regulation in aged or osteoarthritic cartilage. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, Vol. 64, no. 3, pp. 477-480.
23. Reginster J.-Y., Badurski J., Bellamy N. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2013, Vol. 72, no. 2, pp. 179-186.
24. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch. Int. Med.*, 2006, no. 166, pp. 1899-1906.
25. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, no. 15, pp. 128-137.
26. Roach H.I., Yamada N., Cheung K.S., Tilley S., Clarke N.M., Oreffo R.O., Kokubun S., Bronner F.H., Yamada N., Cheung K.S., Tilley S., Clarke N.M., Oreffo R.O., Kokubun S., Bronner F. Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, no. 10, pp. 3110-3124.
27. Roos E.M., Roos H.P., Lohmander L.S., Ekdahl C., Beynon B.D. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)-development of a self-administered outcome measure. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 1998, no. 28, pp. 88-96.
28. Rutjes A.W., Nuesch E., Reichenbach S., Juni P. S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009, no. 4.
29. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. *Rheumatol. Int.*, 2014, Vol. 34, no. 5, pp. 613-616.
30. Simar D., Verstehe S., Donkin I., Liu J., Hesson L., Nylander V., Fossum A., Barrès R. 'DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2014, Vol. 63, no. 9, pp. 1188-1197.
31. Trifonova E.P., Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Shirinsky V.S. Clinical and laboratory correlates of diabetes – induced knee osteoarthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, Suppl. 3, p. 971.
32. Ware J.E. The MOS 36 – item Short – Form Health Survey. *Medical Care*, 1992, Vol. 30, no. 6, pp. 473-483.

Авторы:

Ширинский И.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Сазонова О.В. – к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая Городским диабетологическим центром, г. Новосибирск, Россия

Калиновская Н.Ю. – к.м.н., научный сотрудник, лаборатория клинической иммунофармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ширинский В.С. – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Shirinsky I.V., PhD, MD, (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Sazonova O.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; Head, Novosibirsk City Diabetic Center, Novosibirsk, Russian Federation

Kalinovskaya N.Yu., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shirinsky V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 27.04.2015
Принята к печати 24.09.2015

Received 27.04.2015
Accepted 24.09.2015