

УДК 616.72-002-07-085+615.252.349.7
<https://doi.org/10.56871/MTP.2026.18.17.008>

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

Анна Сергеевна Мерлушкина¹, Ангелина Ивановна Жигулина¹,
Виктор Николаевич Федорец², Владимир Станиславович Василенко²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Мерлушкина А.С., Жигулина А.И., Федорец В.Н., Василенко В.С. Новые возможности использования гипогликемических препаратов в лечении остеоартрита. *Медицина: теория и практика*. 2026;11(1):94–103.
<https://doi.org/10.56871/MTP.2026.18.17.008>.

Поступила: 08.11.2025

Одобрена: 14.01.2026

Принята к печати: 11.05.2026

РЕЗЮМЕ. Остеоартрит — самое частое и изнурительное заболевание суставов с ограничением физической активности и снижением качества жизни у взрослых. Данное заболевание социально значимое, так как приводит к утрате трудоспособности и даже к инвалидности. За последние 10 лет заболеваемость возросла в 2 раза и продолжает неуклонно расти. Пациенты с остеоартритом имеют высокую коморбидность и отличаются низкой физической активностью. Основу лечения остеоартрита составляют физические упражнения, снижение массы тела в сочетании с базисной терапией остеоартрита, выбор которой зависит от фенотипа заболевания и коморбидных состояний. При этом точный механизм возникновения остеоартрита неизвестен, а значит, не существует патогенетического лечения. Исследования последних лет выявили общность развития метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет, и нарушений метаболизма в тканях сустава. Это позволяет рассмотреть гипогликемическую терапию как возможное лечение остеоартрита. Препараты группы глюкагоноподобного пептида-1 зарекомендовали себя как эффективные средства, направленные на снижение веса, что является значимым фактором возникновения суставных повреждений. Кроме того, обнаружено плеiotропное противовоспалительное действие данных препаратов. Агонисты глюкагоноподобного пептида — самый изучаемый класс гипогликемических средств. Аналогичное действие наблюдалось у ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Более того, на животных моделях рассмотрена возможность использования рецепторов данного фермента как внеклеточного маркера старения клеток. Самым молодым и перспективным классом гипогликемических препаратов являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Изучают их способность подавлять воспаление в клетках и тканях суставов. Противовоспалительный эффект был достигнут вследствие нарушения механизма сборки и активации инфламасом — белковых комплексов, запускающих выработку медиаторов воспаления в клетках. Однако данные свойства требуют дальнейшего изучения. Настоящий обзор показывает перспективы применения разных классов гипогликемических средств в лечении остеоартрита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, лираглутид, эмпаглифлозин

✉ Ангелина Ивановна Жигулина. E-mail: anzhigulina1968@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2026

UDC 616.72-002-07-085+615.252.349.7
<https://doi.org/10.56871/MTP.2026.18.17.008>

NEW POSSIBILITIES OF USING HYPOGLYCEMIC DRUGS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

AnnaS. Merlushkina¹, Angelina I. Zhigulina¹, Viktor N. Fedorets², Vladimir S. Vasilenko²

¹ Kirov Military Medical Academy, 6Zh Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Merlushkina A.S., Zhigulina A.I., Fedorets V.N., Vasilenko V.S. New possibilities of using hypoglycemic drugs in the treatment of osteoarthritis. *Medicine: Theory and Practice*. 2026;11(1):94–103. (In Russ.).
<https://doi.org/10.56871/MTP.2026.18.17.008>.

Received: 08.11.2025

Revised: 14.01.2026

Accepted: 11.05.2026

ABSTRACT. Osteoarthritis is the most common and debilitating joint disease with limited physical activity and reduced quality of life in adults. This disease is socially significant, as it leads to disability of the population, and even to disability. Over the past 10 years, the incidence has increased by 2 times and continues to grow steadily. Patients with OA have high comorbidity and low physical activity. The basis of osteoarthritis treatment includes physical exercise, weight loss in combination with the use of basic osteoarthritis therapy, the choice of which is based on the phenotype of the disease and comorbid conditions. But at the same time, the exact mechanism of osteoarthritis is not known, which means that there is no pathogenetic treatment. Recent studies have revealed a common occurrence of metabolic diseases, such as diabetes mellitus, and metabolic disorders in the tissues of the joint. This allows us to consider sugar-lowering therapy as a possible treatment for osteoarthritis. Preparations of the glucagon-like peptide-1 group have proven themselves to be effective in weight loss, which is a significant factor in the occurrence of joint damage. In addition, the pleiotropic anti-inflammatory effect of these drugs was found. Glucagon-like peptide agonists are the most studied class of hypoglycemic agents. A similar effect was observed in dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Moreover, the possibility of using the receptors of this enzyme as an extracellular marker of cell aging has been considered in animal models. The youngest and most promising class of hypoglycemic drugs are sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors. Their possibilities of suppressing various mechanisms of suppressing inflammation in the cells and tissues of joints are considered. The anti-inflammatory effect was achieved due to a violation of the mechanism of assembly and activation of inflammasomes, protein complexes that trigger the production of inflammatory mediators in cells. However, these properties require further study. This review shows the prospects of using different classes of hypoglycemic drugs in the treatment of osteoarthritis.

KEYWORDS: osteoarthritis, glucagon-like peptide 1, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, Liraglutide, Empagliflozin

✉ Angelina I. Zhigulina. E-mail: anzhigulina1968@yandex.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, остеоартрит (ОА) является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов. В этой связи Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) в 2015 г. предложило новое определение ОА: заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, развивающимися при макро- и микроповреждении, которые активируют аномальный адаптивный восстановительный ответ, включая провоспалительные иммунные механизмы. Изменения, которые изначально возникают на молекулярном уровне (аномальный метаболизм в тканях сустава), в последующем приводят к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, индукция субклинического воспаления и утрата нормальной функции сустава) и формированию клинических симптомов заболевания [1–3]. ОА является самым частым и изнурительным заболеванием суставов с неблагоприятным прогнозом в отношении качества жизни и функционального статуса больных. Клинически проявляется болью в суставах, как правило, усиливающейся при ходьбе и нагрузке, функциональными нарушениями и ограничением движений. Несомненно, данное заболевание становится частой причиной потери трудоспособности и обычно приводит к инвалидности [4]. В Российской Федерации распространенность ОА составляет 11–13% [5], и число больных ОА ежегодно увеличивается во всех возрастных группах [6, 7]. За последние 30 лет заболеваемость ОА увеличилась ровно в 2 раза [8]. Согласно статистическим данным, в 2021 г. данный показатель составил 3287,4 на 100 тыс. населения и продолжает расти [9].

На сегодняшний день не существует точно-го и единственного верного объяснения патогенетических механизмов ОА. Зарубежные и отечественные исследователи предпринимали попытки найти единую причину суставных изменений. Среди многообразия теорий воспаления, наблюдаемого при ОА, есть гипотеза о том, что низкоинтенсивное системное воспаление, отмечаемое при метаболических заболеваниях, может быть одним из факторов, инициирующих и усугубляющих ОА [10]. Физическая нетрудоспособность пациентов с ОА ассоциирована с коморбидностью — наличием двух забо-

леваний или более у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Существует ряд работ, посвященных изучению сочетания ОА и различных патологий, таких как метаболический синдром [11], сахарный диабет 2-го типа (СД2) [12–14]. Сочетание ОА и эндокринологической патологии, такой как ожирение, метаболический синдром и СД2, на сегодняшний день представляет наибольший интерес для исследователей. Доказано, что избыточная масса тела и ожирение являются дополнительными факторами риска развития ОА, в первую очередь для опорных (коленных и тазобедренных) суставов. В основе высокой коморбидности метаболического синдрома/СД и ОА лежит общность механизмов возникновения и их взаимосвязь. Хроническая гипергликемия приводит к накоплению конечных продуктов гликирования, которых у пациентов с СД больше, чем у здоровых людей. Конечные продукты гликирования активируют воспалительные и окислительные пути в тканях суставов [15]. Кроме того, гипергликемия оказывает синергетическое действие с интерлейкином-1 β (IL-1 β) и может напрямую увеличивать окислительный стресс и воспаление. Таким образом, гипергликемия может повысить реакцию на местное воспаление низкой степени [16, 17]. Описываемый механизм не единственный среди многообразия взаимосвязей СД и ОА. Это наводит на мысль о поиске общих терапевтических стратегий лечения данных заболеваний. Несмотря на то что существуют различные методы лечения ОА — хирургические, медикаментозная и адъювантная терапия, полностью остановить развитие ОА сложно. Зарубежные и отечественные исследователи говорят о плеiotропном действии гипогликемических средств. Использование гипогликемических препаратов в лечении ОА является перспективным направлением исследований.

Лечение пациентов с СД2 имеет следующие цели: снижение риска развития осложнений, улучшение качества жизни. Для этого зачастую необходимо снижение избыточной массы тела, предотвращение заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, уровня гликемии. За последние 10 лет значительно увеличилось количество классов гипогликемических препаратов, успешно применяемых в клинической практике. Более того, в исследованиях, посвященных изучению гипогликемических препаратов, описано их эффективное использование в терапии остеоартрита. В данных

работах представлены реальные клинические результаты, которые могут быть интересны врачам-терапевтам и ревматологам в качестве перспективных методов лечения.

АГОНИСТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) является одним из двух основных инкретинов, вырабатываемых в кишечнике в ответ на поступление глюкозы, и стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Такая стимуляция глюкозозависима, то есть прекращается после снижения уровня гликемии до физиологического постпрандиального значения. Именно поэтому преимущество данного класса гипогликемических препаратов заключается в невозможности развития гипогликемии. Эндогенный ГПП-1 подавляет продукцию глюкагона, стимулирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и ингибирует их апоптоз, замедляет опорожнение желудка и снижает аппетит. Агонисты ГПП-1 и их синтетические аналоги отличаются более длительным действием по сравнению с эндогенным инкретином. Данные препараты широко используют благодаря выраженному массоснижающему эффекту. Воздействуя на центры насыщения в гипоталамусе, агонисты ГПП-1 снижают аппетит и способствуют потере массы, что уменьшает скорость прогрессирования ОА, а также ослабляют выраженность болевого синдрома. В дополнение к этому в последнее время внимание привлекла способность агонистов ГПП-1 участвовать в подавлении воспаления.

ГПП-1 — это гораздо больше, чем секреция инсулина и контроль метаболических процессов в организме, это мощный регулятор иммунных клеток и путей запуска воспалительных реакций. Например, передача сигналов к рецепторам ГПП-1 активирует пути, участвующие в росте и дифференцировке В-лимфоцитов [18]. Исследования по использованию данного класса препаратов в лечении ОА привели не только к значительной потере массы тела, но и к уменьшению воспаления, связанного с ожирением. Например, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием людей с ожирением, выполняющих физические упражнения и ежедневно принимающих препараты ГПП-1, выявлено снижение содержания жира в брюшной полости на 6,1% и уменьшение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка на 43%. Это связано с тем, что активация рецептора ГПП-1 вызывает ослабление апоптоза хондроцитов [19]. Аналогичным

образом, в хондроцитах, которые были обработаны триглицеридами для индуцирования воспаления, ГПП-1 ослабляет путь NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — ядерный фактор «каппа-би», универсальный фактор транскрипции), снижает экспрессию провоспалительных цитокинов и уменьшает катаболизм внеклеточного матрикса, целостность которого имеет решающее значение для предотвращения апоптоза [20].

Другое исследование, проведенное на мышиной модели индуцированного ОА, показало, что лираглутид вызывает дозозависимое снижение медиаторов воспаления — IL-6, PGE₂ (prostaglandin E₂ — простагландин E₂) и оксида азота. Кроме того, наблюдались соответствующие изменения в регуляции воспалительных генов хондроцитов и внутрисуставных макрофагов. Лираглутид также продемонстрировал дополнительные антикатаболические эффекты за счет уменьшения активности матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — MMP). В совокупности эти результаты указывают на то, что внутрисуставные инъекции лираглутида оказывают быстрый обезболивающий эффект по сравнению со стандартным лечением, а местное введение лираглутида хорошо переносится. Примечательно, что эффективность лираглутида была выше, чем у дексаметазона [21]. Сходные результаты получены при изучении эффективности дулаглутида при ОА у пожилых пациентов с СД2. Результатом явилось улучшение гликемического индекса, уменьшение боли и употребления нестероидных противовоспалительных препаратов при ОА коленного сустава и снижение массы тела. В течение 6 месяцев уровень HbA1c (glycated hemoglobin — гликированный гемоглобин) снизился с 8,7 до 6,5%. Выявлена прямая зависимость между гликемическим контролем и снижением боли [22].

Однако данные результаты нельзя считать однозначными. Об этом говорит первое исследование, специально разработанное с целью изучения эффективности лираглутида для дальнейшего снижения или поддержания потери массы тела и симптомов боли в колене у пациентов с коленным ОА и избыточным весом/ожирением. Целью являлось проследить снижение веса и оценить боль. Лираглутид в сочетании с диетой с пониженной калорийностью и после диетического вмешательства показал лучший результат по сравнению с контрольной группой. Тем не менее в исследовании не обнаружено, что лечение лираглутидом, добавленное после диетического вмешательства, могло бы

дополнительно снизить боль. Следовательно, это исследование достигло только одной из двух предполагаемых целей [23].

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) — фермент, разрушающий инкретины ГПП-1 и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид через несколько минут (период полужизни ГПП-1 — 1–2 минуты) после их выброса в кровь. Инактивирует до 80% пула синтезируемых в кишечнике ферментов, участвующих в углеводном обмене. Ингибиторы ДПП-4 — еще один класс гипогликемических препаратов, предотвращающих распад ГПП-1 до гистидина, аланина и аминотерминального кольца. В результате этого эндогенный ГПП-1 медленнее разрушается и остается активен до 24 ч [24]. Ингибирование активности ДПП-4 приводит к следующим эффектам: глюкозозависимому повышению секреции инсулина, увеличению биосинтеза инсулина, чувствительности β -клеток к глюкозе, глюкозозависимому снижению секреции глюкагона, замедлению опорожнения желудка, увеличению массы β -клеток (животные модели), снижению уровня HbA1c на 0,5–1%.

Фермент ДПП-4 экспрессируется на поверхности многих эндотелиальных и эпителиальных тканей, включая почки, печень, легкие, кишечник и иммунные клетки [25]. К таким клеткам относятся и клетки сустава. По данным ряда исследований, экспрессия ДПП-4 увеличивается и в стареющих хондроцитах, предшествуя их запрограммированной гибели. Из этого следует, что усиленный синтез данного фермента на их поверхности может служить маркером клеточного старения хондроцитов. Поскольку механизмом прогрессирования ОА является именно клеточное старение, нельзя исключать возможность ранней диагностики данного заболевания по повышенной экспрессии ДПП-4 в клетках сустава. Наличие ДПП-4 на поверхности хондроцита часто сочетается с другими маркерами старения, такими как повышенная экспрессия β -галактозидазы (SA- β -gal), белков p16, p21, также участвующих в развитии ОА. Однако маркера, находящегося на поверхности клетки, еще не существует. В другом исследовании изучали суставные хрящи 35 пациентов, перенесших эндопротезирование коленного сустава. Цель заключалась в установлении связи между тяжестью ОА и уже известными маркерами старения клетки, а также связи старения клетки и экспрессии ДПП-4 на ее поверхности. В результате установлено, что тяжесть ОА по-

ложительно коррелирует с активностью SA- β -gal и p16 в хондроцитах. Это же можно сказать и об экспрессии ДПП-4. Наблюдается положительная корреляция между экспрессией хондроцитами традиционных маркеров старения, SA- β -gal и p16, с новым предполагаемым поверхностным маркером старения ДПП-4 [26].

Также нельзя исключать возможную эффективность ингибиторов ДПП-4 в лечении ОА. Для изучения ингибирования ДПП-4 в стареющих хондроцитах использовали ситаглиптин, высокоселективный ингибитор ДПП-4. Препарат показал свое преимущество перед другими сенолитиками (ABT263, 17DMAG и метформин), которое выражалось в увеличении синтеза коллагена 2-го типа и протеогликанов, уменьшении количества катаболического фермента MMP-13 (секретируется фибробластоподобными синовиоцитами), гипертрофических маркеров (RUNX2 и COL10A1). Высокая селективность препарата выражалась в действии только на клетки, экспрессирующие ДПП-4, и не выявлено влияние на клетки, не экспрессирующие ДПП-4, без признаков старения. Эти результаты указывают на то, что нацеливание на ДПП-4 положительные хондроциты путем ингибирования ДПП-4 предотвращает деградацию хряща за счет снижения катаболических факторов матрикса, повышения уровня гиалиновых компонентов клеточной мембраны и восстановления физических способностей. В целом данное исследование показало возможность использовать ингибиторы ДПП-4 в перспективной стратегии предотвращения прогрессирования ОА [27].

В другом рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована способность ингибиторов ДПП-4 уменьшать деградацию и старение хряща, вызванных воспалением. Так, гемиглиптин защищал стимулированные IL-1 β хондроциты от деградации коллагена 2-го типа в результате снижения активности MMP-1, MMP-3 и MMP-13 посредством ингибирования пути NF- κ B [28], вилдаглиптин защищал хондроциты от старения, вызванного TNF- α (tumor necrosis factor alpha — фактор некроза опухоли альфа), путем снижения активности p21, p53 и SA- β gal [29].

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-го ТИПА (SGLT2)

Еще один класс гипогликемических препаратов, активно применяемый с 2013 г., — флозины, или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose

cotransporter type 2 — SGLT2). Это антидиабетическое средство последнего поколения, подавляющее до 90% реабсорбции глюкозы почками. Первый препарат из класса флозинов — флоризин, был выделен французскими химиками в 1835 г., но не получил широкого распространения из-за неселективного ингибирования белков SGLT. Лишь в 80-е годы XX в., благодаря успешным попыткам преобразовать химическую структуру, удалось повысить их селективность. Блокируя SGLT2, данный препарат уменьшает реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных канальцах, усиливает экскрецию глюкозы с мочой и приводит к осмотическому диурезу за счет повышения молярности натрия в моче. Глюкозурия создает отрицательный баланс калорий, снижает содержание HbA1c в крови, увеличивается урикозурия. Натрийурия положительно влияет на уменьшение объема плазмы крови, снижение артериального давления и повышение обратной канальцево-клубочковой связи. Данные эффекты представляют возможные механизмы защиты сердечно-сосудистой системы и почек и расширяют перспективы применения данного класса препаратов в лечении не только СД2 [30].

Флозины обладают рядом положительных эффектов, которые могут быть полезны при лечении ОА. Были проведены исследования, доказывающие противовоспалительный потенциал ингибиторов SGLT2 (эмпаглифлозин). На животных моделях продемонстрировано уменьшение клубочкового и тубулоинтерстициального воспаления при применении эмпаглифлозина после индуцированного липополисахаридами острого повреждения почек. Противовоспалительное действие было достигнуто вследствие нарушения механизма сборки и активации инфламмасом — белковых комплексов, запускающих выработку медиаторов воспаления в клетках, таких как IL-1 β , TNF- α . Участие данного механизма воспаления в развитии и прогрессировании ОА делает возможным включение ингибиторов SGLT2 в терапию ОА. При увеличении дозы препарата выработка IL-1 β снижалась как в почках, так и в печени. Это позволило предположить, что благоприятное воздействие препарата не ограничивается его целевым органом, а в зависимости от дозы может подавлять воспаление в других органах и тканях [31]. В исследовании, посвященном изучению совместного эффекта ингибиторов SGLT2 и ингибиторов ДПП-4 (эмпаглифлозин и гемиглиптин) наблюдали одновременное снижение высвобождения противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также экспрессию

генов через пути IKK/NF- κ B (IKK — I κ B-киназа), JAK2/STAT1/3 (JAK — janus kinase, янус-киназа; STAT — signal transducer and activator of transcription, преобразователь сигнала и активатор транскрипции) и MKK4/7-JNK (MKK — MAP kinase kinases, MAP-киназы; JNK — Jun N terminal kinase, JNK-киназа) в стимулированных липополисахаридами макрофагах мышей [32]. Эмпаглифлозин, ингибитор SGLT2, оказывает противовоспалительное действие, снижая экспрессию катаболических ферментов (MMP-9 и MMP-13). Помимо этого, значительно уменьшается синтез медиаторов воспаления, таких как NO, PGE $_2$, IL-6, COX2 (cyclooxygenase-2 — циклооксигеназа-2) и INOS (inducible NO synthase — индуцибельная NO-синтаза), играющих роль в прогрессировании ОА. Эмпаглифлозин может ингибировать IL-1 β -индуцированную активацию NF- κ B в хондроцитах мышей [33]. Стоит отметить, что путь NF- κ B посредством стимулирования данной сигнальной молекулы активирует гены *p52*, *p50* в ядре, а это, в свою очередь, запускает запрограммированную гибель клетки. Данные механизмы — ключевые при развитии воспаления в хондроцитах при ОА. Это позволяет предположить эффективность терапии ингибиторами SGLT2. Возможность влиять на активацию инфламмасы NLRP-3 не до конца изучена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре показано, что патогенез ОА до конца не ясен. Не существует единственно верного механизма возникновения воспаления в пораженном суставе. В связи с этим не разработано терапевтической стратегии, способной остановить поражение ткани. Однако многочисленные российские и зарубежные исследования указывают на взаимосвязь низкоинтенсивного воспаления при ОА и метаболических патологиях, таких как СД. Это делает возможным применение гипогликемических препаратов в терапии ОА. Многочисленные исследования на животных моделях доказывают плейотропное действие таких групп препаратов, как агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, и последней, самой молодой и многообещающей группы — ингибиторов SGLT2. Данные лекарственные средства способствуют умеренному и умеренно-высокому снижению массы тела, а также влияют на многочисленные внутриклеточные пути воспаления и гибели клетки. Однако их применение в терапии ОА не является рутинным, а многие механизмы требуют дальнейшего изучения. Несмотря на это, использование

гипогликемических препаратов представляет перспективное направление и, возможно, поможет внести ясность в патогенез возникновения и развития самого частого заболевания суставов — остеоартрита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;(2):9–21. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000194>.
- Алексеева Л.И., Телышев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. *Современная ревматология*. 2020;14(3):140–145. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-140-145>.
- Журавлева Л.В., Олейник М.А. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2015;207(10):26–34.
- Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
- Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):70–81.
- Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В., Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита коленного сустава в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105–111.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):157–163.
- Weng Q., Chen Q., Jiang T., Zhang Y., Zhang W., Doherty M. et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(7):915–925. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225324>.
- Чилилов А.М., Оськов Ю.И., Зеленова О.В., Абрамов С.И. Анализ эпидемиологических показателей остеоартрозов по данным форм государственного статистического наблюдения за период 2017–2021 годы в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;(2):124–139.
- Oren T.W., Botolin S., Williams A., Bucknell A., King K.B. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(10):1195–210. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2010.09.0186>.
- Zhuo Q.I., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729–737. <https://doi.org/10.1038/nr-rheum.2012.135>.
- Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Носкова А.С., Лаврухина А.А., Заводчиков А.А. Влияние сахарного диабета 2 типа на проявления гонартроза. *Сахарный диабет*. 2007;10(3):24–26. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5993>.
- Лаврухина А.А. Особенности поражения суставов при сахарном диабете: дис. ... канд. мед. наук. Ярославль; 2004.
- Leaverton P.E., Perego J., Fahlman L., Sangeorzan E., Barrett J.P. Jr. Does diabetes hide osteoarthritis pain? *Med Hypotheses*. 2012;78(4):471–474. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.01.008>.
- Nah S.S., Choi I.Y., Lee C.K., Oh J.S., Kim Y.G. et al. Effects of advanced glycation end products on the expression of COX-2, PGE2 and NO in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):425–431. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem376>.
- Laiguillon M.C., Courties A., Houard X., Auclair M., Sautet A. et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: Toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteo-*

- arthritis *Cartilage*. 2015;23(9):1513–1522. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>.
17. Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: A look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):725–730. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.12.005>.
 18. Cornu M., Modi H., Kawamori D., Kulkarni R.N., Jofraud M., Thorens B. Glucagon-like peptide-1 increases beta-cell glucose competence and proliferation by translational induction of insulin-like growth factor-1 receptor expression. *J Biol Chem*. 2010;285(14):10538–10545. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.091116>.
 19. Chen J., Xie J.J., Shi K.S. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):212. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0217-y>.
 20. Jamal N., Hollabaugh W., Scott L., Takkouche S. Unravelling the ties that bind: The intersection of obesity, osteoarthritis, and inflammatory pathways with emphasis on glucagon-like peptide-1 agonists. *Clin Obes*. 2025;15(1):e12700. <https://doi.org/10.1111/cob.12700>.
 21. Meurot C., Martin C., Sudre L. et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep*. 2022;12(1):1567. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05323-7>.
 22. Samajdar S.S., Bhaduri G., Ghoshal P.K., Mukherjee S., Pal J. et al. Dual effects of dulaglutide on glycemic control and knee osteoarthritis pain in elderly patients with type 2 diabetes. *Pain Manag*. 2024;14(7):365–373. <https://doi.org/10.1080/17581869.2024.2402214>.
 23. Gudbergesen H., Overgaard A., Henriksen M., Wæhrens E.E., Bliddal H. et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):314–323. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.07.013>.
 24. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(1):7–18. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01306>.
 25. Kim K.M., Noh J.H., Bodogai M., Martindale J.L., Yang X., Indig F.E. et al. Identification of senescent cell surface targetable protein DPP4. *Genes Dev*. 2017;31(15):1529–1534. <https://doi.org/10.1101/gad.302570.117>.
 26. Chen Y.H., Byers Kraus V., Chang Y.S. et al. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors reduce the incidence of total hip replacement and total knee replacement in type 2 diabetes mellitus patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32:S182.
 27. Ro D.H., Cho G.H., Kim J.Y., Min S.K., Yang H.R. et al. Selective targeting of dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) positive senescent chondrocyte ameliorates osteoarthritis progression. *Aging Cell*. 2024;23(7):e14161. <https://doi.org/10.1111/acel.14161>.
 28. Mohetaer M., Li G., Wang Y., Cao L. Protective effects of gemigliptin against type II collagen degradation in human chondrocytes. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:590–594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.018>.
 29. Wang T., Yang L., Liang Z., Wang L., Su F., Wang X. et al. Targeting cellular senescence prevents glucocorticoid-induced bone loss through modulation of the DPP4-GLP-1 axis. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):143. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00528-0>.
 30. Rajasekaran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int*. 2016;89(3):524–526. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.038>.
 31. Benetti E., Mastrocola R., Vitarelli G. et al. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(1):45–53. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.235069>.
 32. Lee N., Heo Y.J., Choi S.E., Jeon J.Y., Han S.J., Kim D.J. et al. Anti-inflammatory effects of empagliflozin and gemigliptin on LPS-stimulated macrophage via the IKK/NF- κ B, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 signalling pathways. *J Immunol Res*. 2021;2021(1):9944880. <https://doi.org/10.1155/2021/9944880>.
 33. Ru B., Chen Zh., Xu L., Li Sh., Cai W. Empagliflozin ameliorated chondrocytes inflammation, catabolism and senescence and osteoarthritis via suppressing the nuclear factor kappa-B signal pathway. *Authorea*. 2024. <https://doi.org/10.22541/au.170663701.19667866/v1>.

REFERENCES

1. Alekseeva L.I. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk and progression factors, clinical presentation, diagnostics, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;(2):9–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000194>.
2. Alekseeva L.I. Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):140–145. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-140-145>.
3. Zhuravleva L.V., Oleynik M.A. The influence of type 2 diabetes mellitus and obesity on clinical manifestations of osteoarthritis and their relationship with cytokines. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;207(10):26–34. (In Russ.).
4. Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
5. Karateev A.E., Lila A.M. Osteoarthritis: a modern clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70–81. (In Russ.).
6. Portyannikova O.O., Tsvinger S.M., Govorin A.V., Romanova E.N. Analysis of prevalence and risk factors for

- the development of knee osteoarthritis in the population. *Sovpennaya Revmatologiya*. 2019;13(2):105–111. (In Russ.).
7. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Osteoarthritis of the knee joints and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):157–163. (In Russ.).
 8. Weng Q., Chen Q., Jiang T., Zhang Y., Zhang W., Doherty M. et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(7):915–925. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-225324>.
 9. Chililov A.M., Os'kov Yu.I., Zelenova O.V., Abramov S.I. Analysis of epidemiological indicators of osteoarthritis according to state statistical observation forms for the period 2017–2021 in the Russian Federation. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i medicinskoj statistiki*. 2023;(2):124–139. (In Russ.).
 10. Oren T.W., Botolin S., Williams A., Bucknell A., King K.B. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(10):1195–210. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2010.09.0186>.
 11. Zhuo Q.I., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729–737. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.135>.
 12. Krasivina I.G., Dolgova L.N., Noskova A.S., Lavrukina A.A., Zavodchikov A.A. The influence of type 2 diabetes mellitus on the manifestations of gonarthrosis. *Diabetes Mellitus*. 2007;10(3):24–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5993>.
 13. Lavrukina A.A. Features of joint damage in diabetes mellitus [dissertation]. Yaroslavl; 2004. (In Russ.).
 14. Leaverton P.E., Peregoy J., Fahlman L., Sangeorzan E., Barrett J.P. Jr. Does diabetes hide osteoarthritis pain? *Med Hypotheses*. 2012;78(4):471–474. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.01.008>.
 15. Nah S.S., Choi I.Y., Lee C.K., Oh J.S., Kim Y.G. et al. Effects of advanced glycation end products on the expression of COX-2, PGE2 and NO in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):425–431. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem376>.
 16. Laiguillon M.C., Courties A., Houard X., Auclair M., Sautet A. et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: Toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(9):1513–1522. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>.
 17. Courties A., Berenbaum F., Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: A look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(6):725–730. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.12.005>.
 18. Cornu M., Modi H., Kawamori D., Kulkarni R.N., Jofraud M., Thorens B. Glucagon-like peptide-1 increases beta-cell glucose competence and proliferation by translational induction of insulin-like growth factor-1 receptor expression. *J Biol Chem*. 2010;285(14):10538–10545. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.091116>.
 19. Chen J., Xie J.J., Shi K.S. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):212. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0217-y>.
 20. Jamal N., Hollabaugh W., Scott L., Takkouche S. Unravelling the ties that bind: The intersection of obesity, osteoarthritis, and inflammatory pathways with emphasis on glucagon-like peptide-1 agonists. *Clin Obes*. 2025;15(1):e12700. <https://doi.org/10.1111/cob.12700>.
 21. Meurot C., Martin C., Sudre L. et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep*. 2022;12(1):1567. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05323-7>.
 22. Samajdar S.S., Bhaduri G., Ghoshal P.K., Mukherjee S., Pal J. et al. Dual effects of dulaglutide on glycemic control and knee osteoarthritis pain in elderly patients with type 2 diabetes. *Pain Manag*. 2024;14(7):365–373. <https://doi.org/10.1080/17581869.2024.2402214>.
 23. Gudbergson H., Overgaard A., Henriksen M., Wæhrens E.E., Bliddal H. et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):314–323. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.07.013>.
 24. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(1):7–18. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01306>.
 25. Kim K.M., Noh J.H., Bodogai M., Martindale J.L., Yang X., Indig F.E. et al. Identification of senescent cell surface targetable protein DPP4. *Genes Dev*. 2017;31(15):1529–1534. <https://doi.org/10.1101/gad.302570.117>.
 26. Chen Y.H., Byers Kraus V., Chang Y.S. et al. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors reduce the incidence of total hip replacement and total knee replacement in type 2 diabetes mellitus patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32:S182.
 27. Ro D.H., Cho G.H., Kim J.Y., Min S.K., Yang H.R. et al. Selective targeting of dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) positive senescent chondrocyte ameliorates osteoarthritis progression. *Aging Cell*. 2024;23(7):e14161. <https://doi.org/10.1111/accel.14161>.
 28. Mohetaer M., Li G., Wang Y., Cao L. Protective effects of gemigliptin against type II collagen degradation in human chondrocytes. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:590–594. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.018>.
 29. Wang T., Yang L., Liang Z., Wang L., Su F., Wang X. et al. Targeting cellular senescence prevents glucocorticoid-induced bone loss through modulation of the DPP4-

- GLP-1 axis. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):143. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00528-0>.
30. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int.* 2016;89(3):524–526. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.038>.
31. Benetti E., Mastrocola R., Vitarelli G. et al. Empagliflozin protects against diet-induced NLRP-3 inflammasome activation and lipid accumulation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;359(1):45–53. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.235069>.
32. Lee N., Heo Y.J., Choi S.E., Jeon J.Y., Han S.J., Kim D.J. et al. Anti-inflammatory effects of empagliflozin and gemigliptin on LPS-stimulated macrophage via the IKK/NF- κ B, MKK7/JNK, and JAK2/STAT1 signalling pathways. *J Immunol Res.* 2021;2021(1):9944880. <https://doi.org/10.1155/2021/9944880>.
33. Ru B., Chen Zh., Xu L., Li Sh., Cai W. Empagliflozin ameliorated chondrocytes inflammation, catabolism and senescence and osteoarthritis via suppressing the nuclear factor kappa-B signal pathway. *Authorea.* 2024. <https://doi.org/10.22541/au.170663701.19667866/v1>.

Об авторах

✉ **Анна Сергеевна Мерлушкина** — курсант 6-го курса факультета подготовки врачей для Военно-морского флота. E-mail: anyamerlush.03@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3893-7383>; SPIN: 4148-9650

Ангелина Ивановна Жигулина — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии.

E-mail: anzhigulina1968@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7850-1783>; SPIN: 2957-5969

Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6035-3185>; SPIN: 9426-6977

Владимир Станиславович Василенко — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии.

E-mail: vasillenkovladi@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8833-304x>; SPIN: 1355-1790

Authors' info

✉ **Anna S. Merlushkina** — 6th-year cadet of the Faculty of Training Doctors for the Navy.

E-mail: anyamerlush.03@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0007-3893-7383>; SPIN: 4148-9650

Angelina I. Zhigulina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy.

E-mail: anzhigulina1968@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7850-1783>; SPIN: 2957-5969

Viktor N. Fedorets — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-6035-3185>; SPIN: 9426-6977

Vladimir S. Vasilenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course in Endocrinology.

E-mail: vasillenkovladi@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8833-304x>; SPIN: 1355-1790