

## КОГНИТИВНО-ЦИТОКИНОВЫЙ ЭФФЕКТ ЭТОРИКОКСИБА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ (ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕКТОР)

**И. Золотовская**, кандидат медицинских наук,  
**И. Давыдкин**, доктор медицинских наук, профессор  
Самарский государственный медицинский университет  
**E-mail:** zolotovskay@list.ru

*Оценивается влияние терапии эторикоксибом на динамику когнитивного дефицита и изменение уровня цитокинов у пациентов с остеоартрозом.*

**Ключевые слова:** ревматология, остеоартроз, эторикоксиб, нестероидные противовоспалительные препараты, цитокины, когнитивные функции

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – лекарственные средства, наиболее часто назначаемые пациентам с болевыми синдромами. Тем не менее продолжают исследования, в которых изучаются новые показания для применения НПВП. Особый интерес представляют механизмы возможного влияния НПВП на процессы нейровоспаления как компонента нейродегенеративных изменений, лежащих в основе когнитивного дефицита, в том числе при болезни Альцгеймера (БА) [1].

Постарение населения – серьезный вызов экономическому и социально-демографическому развитию многих стран. Высокая сопряженность заболеваний с возрастом требует все больших затрат системы здравоохранения и перераспределения ресурсов с акцентом на адекватное оказание гериатрической помощи.

Значимую медико-социальную проблему представляет собой увеличение распространенности деменции и БА как наиболее частой ее причины [2]. Более того, вследствие влияния различных неблагоприятных экологических и генетических факторов с накоплением негативных мутаций отмечается тенденция к более раннему развитию дементных расстройств [3]. Особое внимание уделяется исследованиям, в которых изучается возможность влияния НПВП на предупреждение развития БА [4]. Социально-экономическое бремя потерь от БА обусловлено прогрессированием когнитивного дефицита и деменции [5]. Сегодня основной причиной развития БА считают отложение амилоида- $\beta$  (A $\beta$ ) в нейронах и паренхиме головного мозга с их структурными повреждениями и гибелью нейронов [6, 7]. Высокая степень ассоциации БА с такими заболеваниями, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз, гиперхолестеринемия, ожирение, обусловила мнение, что указанные заболевания могут спровоцировать БА и (или) быть ассоциированы с экспрессией схожих генов [8]. Так, гиперхолестеринемия играет важную роль в развитии БА [9]. Показано, что экспрессия аполипопротеина Е (АpoЕ) связана с прогрессированием гиперхолестеринемии [10]. Тесная взаимосвязь экспрессии A $\beta$  и его участие в прогрессировании сосудистых заболеваний доказаны в ряде исследований [11]. В условиях коморбидной

патологии у пациентов старших возрастных групп особый интерес представляет изучение НПВП и их воздействия на нейрональную циклооксигеназу-2 (ЦОГ2). Возможный клинический эффект НПВП в отношении изменения когнитивного статуса больных — это расширение схем терапии с целью ранней профилактики деменции.

Нашей целью была оценка когнитивного цитокинового эффекта терапии эторикокибром по поводу остеоартроза (акроним ВЕКТОР).

Проспективное наблюдательное исследование, длившееся 544,0±4,5 дня, включало 2 этапа:

- I — период терапии эторикокибром в дозе 60 мг/сут;
- II — период наблюдения.

На I этапе методом последовательного включения была сформирована основная (I-я) группа — 57 больных остеоартрозом (ОА) (средний возраст — 70,45±5,7 года), в том числе 6 (10,7%) мужчин и 51 (89,3%) женщина. Этот этап длился 179,5±6,5 дня и охватил первые 3 основных визита (В): В<sub>1</sub> — период включения в исследование, В<sub>2</sub> — через 90,5±4,5 дня после включения, В<sub>3</sub> — через 182,5±4,0 дня. Далее (после завершения лечения эторикокибром) следовал II этап наблюдения, включавший 2 визита: В<sub>4</sub> — через 362,0±5,5 дня и В<sub>5</sub> — через 544,0±4,5 дня от начала исследования. Группу сравнения (2-я, контрольная группа) составили 55 больных ОА, не принимавших НПВП в предыдущие 6 мес, а также на протяжении всего наблюдения.

В соответствии с дизайном исследования критериям включения соответствовали:

- амбулаторные пациенты с верифицированным диагнозом ОА коленных суставов в соответствии с опубликованными критериями [12] и объективной информацией, подтвержденной данными автоматизированной информационной системы «Поликлиника», которым была показана терапия НПВП;
- больные, в анамнезе которых обращение в данном календарном году по поводу болевого синдрома было первым и которые ранее, в предыдущие 6 мес, не принимали НПВП по какому-либо поводу;
- мужчины и женщины старше 65 лет;
- больные с когнитивным статусом ≥24 балла по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA);
- пациенты, которые подписали добровольное информированное согласие на использование и обработку персональных данных.

Критериями исключения были:

- перенесенные ранее инсульт и (или) транзиторная ишемическая атака;
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
- выраженная сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA, классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов);
- выраженная печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайльд–Пью) или активное заболевание печени;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- период после аортокоронарного шунтирования;

- клинически выраженная ИБС;
- стойко сохраняющееся АД >140/90 мм рт. ст.;
- прием в режиме постоянной терапии лекарственных средств, относящихся к классу антиоксидантов, ноотропов и нейропротекторов.

Во время визита В<sub>1</sub> пациентов знакомили с дизайном исследования и информировали о возможных побочных эффектах терапии НПВП; они подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, использование и обработку персональных данных. Также все пациенты были извещены о том, что в любой момент они могут выйти из исследования по любой причине. Для пациентов 2-й группы (сравнения) дополнительным условием выхода из исследования являлась возникшая по любому поводу необходимость приема НПВП (за исключением ацетилсалициловой кислоты) длительностью >14 дней.

Во время В<sub>1</sub> определяли значения индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) — высокоинформативного показателя, который можно использовать для оценки эффективности медикаментозного лечения больных ОА [13]. Тест WOMAC представляет собой опросник для самостоятельного заполнения больными (в течение 5–7 мин), включающий 24 вопроса, характеризующих выраженность боли (5 вопросов), скованность (2 вопроса) и функциональную способность пациента (17 вопросов).

При всех визитах оценивали когнитивный статус шкале MoCA (оценка зрительно-пространственного восприятия, называния предметов, внимания, речи, абстрагирования, ориентации и отсроченного воспроизведения символов). Максимальная оценка — 30 баллов, рекомендованное нормальное значение — ≥26 баллов [14]. Лабораторные исследования проводили с целью оценки противовоспалительной активности: определение содержания в сыворотке крови трансформирующего фактора роста-1 (TGF-β1), интерлейкинов (ИЛ) 1β и 6, применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов на фотометре для микропланшет модели 680 (Bio-Rad Laboratories, США) и программного обеспечения Microplate Manager (Япония). Концентрацию TGF-β1 определяли методом ИФА в строгом соответствии с инструкцией производителя. Для количественного подсчета TGF-β1 в сыворотке крови использовали тест-системы (DRG Instruments GmbH, Германия) с порогом чувствительности 1,9 пг/мл.

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows, v. 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с определением среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерий Стьюдента). Сравнение групп проводили методом непараметрической статистики: ранговому тесту Манна–Уитни (для связанных групп) и критерию Уилкоксона (для несвязанных групп). Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

Согласно протоколу исследования, в случае возникновения у пациента нежелательных побочных явлений и (или) реакций при приеме эторикоксиба надлежало известить Фармаконадзор. Исследователи не изменяли схем сопутствующей медикаментозной терапии, которую пациенты получали амбулаторно и которая была назначена на этапе первичной медико-санитарной помощи лечащим врачом (участковым терапевтом, кардиологом, неврологом и др.).

В основной группе исследование завершили 48 (84,2%) больных, в группе сравнения – 50 (90,9%). Из-за отказа дальнейшего приема НПВП и (или) несоблюдения условий протокола выбыли соответственно 9 (15,8%) и 5 (9,1%) пациентов.

Сформированные в рамках протокола исследования группы были сопоставимы по основным демографическим характеристикам, а также показателю индекса массы тела (ИМТ) и клиническим параметрам, характеризующим сопутствующую патологию (табл. 1). У пациентов с ОА старшего возраста была выявлена различная коморбидная патология (АГ, СД, ИБС).

Параметры когнитивного статуса у обследованных представлены в табл. 2. Средний балл по шкале MoCA у пациентов 2 групп и на момент включения в исследование не различался и соответствовал легким когнитивным нарушениям. Анализ данных опросника MoCA показал, что у пациентов 1-й и 2-й групп отмечались преимущественно нейродинамические мнестические расстройства в виде снижения параметров, отражающих в первую очередь оперативную память и внимание на фоне относительно сохранных модальностей, характеризующих зрительно-пространственные функции, называние, ориентацию, речь, абстракцию (это – ожидаемые с учетом фактора возраста данные).

Полученные при приеме эторикоксиба в динамике результаты ( $V_1$ – $V_2$ ) продемонстрировали незначительную тенденцию к улучшению когнитивных функций (различия через 3 мес наблюдения статистически недостоверны). Через 6 мес и в дальнейшем во время следующих визитов у больных 1-й группы отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций при  $V_3$  ( $p=0,031$ ),  $V_4$  ( $p=0,026$ ) и  $V_5$  ( $p=0,042$ ). В то же время в группе сравнения данный показатель был без существенной динамики во время  $V_1$ – $V_2$  и ухудшался во время  $V_4$  и  $V_5$ , т.е. отмечалось статистически значимое снижение показателя по шкале MoCA у пациентов с ОА, не принимавших НПВП к концу наблюдения.

Параметры цитокинового статуса у пациентов 2 групп представлены в табл. 3. В начале исследования у пациентов основной группы статистически значимо наблюдалась более высокая концентрация цитокинов, чем в группе сравнения. Затем у больных 1-й группы отмечено статистически значимое снижение показателя TGF- $\beta 1$  в период лекарственной терапии – при  $V_2$  ( $p=0,015$ ) и  $V_3$  ( $p=0,027$ ), а также  $V_4$  ( $p=0,039$ ), показатель ИЛ1 $\beta$  на протяжении года от начала исследования: при  $V_2$  ( $p=0,013$ ),  $V_3$  ( $p=0,020$ ) и  $V_4$  ( $p=0,038$ ), а также ИЛ6:  $V_2$  ( $p=0,011$ ),  $V_3$  ( $p=0,022$ ) и при  $V_4$  ( $p=0,041$ ). При дальнейшем наблюдении в ходе  $V_4$  и  $V_5$  выявлена тенденция к снижению уровня исследуемых цитокинов без достоверной статистической значимости. В контрольной группе статистически значимых изменений показателей цитокинового статуса не отмечено.

Для уточнения характера влияния изменений уровня цитокинов на когнитивные функции нами проведен корреляционный анализ. Он позволил установить, что во время  $V_3$  и  $V_5$  показатель шкалы MoCA у пациентов, при-

нимавших эторикоксиб, коррелировал с уровнем TGF- $\beta 1$  – при  $V_3$  ( $r=-0,53$ ;  $p=0,0056$ );  $V_5$  ( $r=-0,61$ ;  $p=0,0024$ ), а также ИЛ1 $\beta$  – соответственно  $r=-0,74$ ;  $p=0,0032$  и  $r=-0,59$ ;  $p=0,0017$  и ИЛ6 – соответственно  $r=-0,61$ ;  $p=0,0044$  и  $r=-0,63$ ;  $p=0,0045$ . В рамках этих визитов отмечено, что уменьшение содержания исследуемых цитокинов имело статистически достоверную сильную корреляционную связь с повышением балла по шкале MoCA, т.е. через 6 и 18 мес наблюдения отмечалось улучшение когнитивных функций. При  $V_3$  была выявлена статистически высокозначимая корреляционная связь с ИЛ1 $\beta$  ( $r=-0,74$ ;  $p=0,0032$ ), ИЛ6 ( $r=-0,61$ ;  $p=0,0044$ ) и TGF- $\beta 1$  ( $r=-0,53$ ;  $p=0,0038$ ).

В проведенном нами исследовании изучена эффективность эторикоксиба у больных ОА (в частности, возможность уменьшения когнитивного дефицита в ответ на снижение выраженности воспалительного процесса). У пациентов основной группы в начале исследования выявлены высокие показатели ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, TGF- $\beta 1$  по сравнению с таковыми в группе

Таблица 1  
Основные клиничко-демографические показатели больных ОА при включении в исследование (M $\pm$ SD)

Характеристика больных	1-я группа (n=57)	2-я группа (n=55)	p
Возраст, годы	70,45 $\pm$ 5,70	71,12 $\pm$ 5,90	0,341
Женщины, n (%)	51 (89,3)	50 (90,9)	0,282
Мужчины, n (%)	6 (10,7)	5 (9,1)	0,488
Средняя длительность ОА, годы	9,10 $\pm$ 4,32	9,50 $\pm$ 4,89	0,375
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,35 $\pm$ 2,47	31,56 $\pm$ 2,91	0,401
Боль по WOMAC, мм	294,16 $\pm$ 29,75	39,99 $\pm$ 5,70	0,805
Индекс по WOMAC, мм	1088,21 $\pm$ 45,71	170,11 $\pm$ 34,12	<0,05
Опросник MoCA, баллы	24,1 $\pm$ 0,1	24,9 $\pm$ 0,2	0,218
АГ, n (%)	57 (100)	55 (100)	$\geq 0,001$
СД, n (%)	19 (33,3)	17 (31,0)	0,475
ФК стенокардии напряжения, n (%):			
I	36 (63,2)	35 (63,6)	0,211
II	21 (36,8)	20 (36,4)	0,207

Таблица 2  
Динамика когнитивного статуса по опроснику MoCA (баллы) у больных ОА (M $\pm$ SD)

Визит	1-я группа	2-я группа
$V_1$	24,3 $\pm$ 0,2	25,1 $\pm$ 0,8
$V_2$	24,8 $\pm$ 0,5	25,2 $\pm$ 0,6
$V_3$	25,6 $\pm$ 0,7*	24,5 $\pm$ 0,5
$V_4$	26,2 $\pm$ 0,8*	23,1 $\pm$ 0,8*
$V_5$	26,9 $\pm$ 0,7*	22,1 $\pm$ 0,7*

**Примечание.** Число обследованных при  $V_1$  – в 1-й группе – 57, во 2-й – 55 больных, при  $V_2$  – соответственно 54 и 53; при  $V_3$  – 53 и 53; при  $V_4$  – 50 и 50; при  $V_5$  – 48 и 50 больных; \* – статистически достоверные различия при  $p<0,05$ , данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M $\pm$ SD.

Таблица 3

## Данные лабораторных исследований в группах больных ОА при 1–5-м визитах

Показатель, пг/мл	1-я группа					2-я группа				
	В <sub>1</sub>	В <sub>2</sub>	В <sub>3</sub>	В <sub>4</sub>	В <sub>5</sub>	В <sub>1</sub>	В <sub>2</sub>	В <sub>3</sub>	В <sub>4</sub>	В <sub>5</sub>
TGF-β1	33,80±9,15	25,15±7,81*	23,11±6,99*	18,63±4,59*	18,03±5,32	12,87±7,61	13,01±6,99	12,56±7,26	11,94±7,65	12,62±6,43
ИЛ1β	17,34±4,56	14,80±4,31*	10,18±3,44*	8,95±3,07*	8,24±3,54	6,94±1,85	7,25±2,63	6,79±2,81	7,38±2,59	7,06±2,85
ИЛ6	20,82±3,07	16,25±4,13*	13,21±3,02*	12,98±4,59	12,36±3,88	7,31±1,74	7,62±1,18	7,43±1,56	7,72±2,13	7,31±2,19

**Примечание.** Число обследованных в 1-й и 2 группах – соответственно при В<sub>1</sub> – 57 и 55 больных, В<sub>2</sub> – 54 и 53 больных, В<sub>3</sub> – 53 и 53 больных, В<sub>4</sub> – 50 и 50 больных и В<sub>5</sub> – 48 и 50 больных; \* – p<0,05.

сравнения. Эти результаты были ожидаемыми, так как у всех пациентов в момент включения в исследование имелись клинические проявления заболевания, что подтверждалось индексом WOMAC.

Участие иммунной системы в развитии и прогрессировании ОА сегодня признано одним из ключевых элементов в патогенезе этого заболевания [15–20]. Возрастающее число публикаций свидетельствует о внимании, которое направлено на изучение особой роли цитокиновой сети в патогенезе ОА с обсуждением широкого спектра возможных вариаций основных воспалительных и провоспалительных цитокинов в зависимости от длительности, тяжести заболевания, а также выраженности клинических проявлений.

В нашем наблюдении участвовали пациенты старшей возрастной группы с коморбидной патологией, отражающей в целом неблагоприятный у них соматический статус. Наличие множества заболеваний у больных ОА показано в ряде исследований [21–24]. Эти данные дают возможность обсуждать повышение уровня цитокинов не только как отражение степени активности ОА, но и патологии, в целом характеризующей тяжесть состояния больных.

В нашем исследовании пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимыми по индексу коморбидности, при этом на момент включения в работу исследуемые цитокины не превышали у них референсные значения. Тем не менее следует отметить, что изменение уровня цитокинов является фундаментальным аспектом, отражающим ответ иммунной системы у пациентов с соматической патологией [25]. Данное обстоятельство необходимо учитывать при обсуждении результатов исследований по изучению эффективности того или иного лекарственного средства в отношении изменения уровня цитокинов.

Сегодня в экспериментальных работах активно обсуждаются новые свойства НПВП, в том числе антиоксидантные, реализующиеся через снижение уровня перекисного окисления липидов, восстановление эндогенных антиоксидантов (глутатиона и супероксиддисмутазы) с одновременным снижением фактора некроза опухоли-α (ФНОα), фактора транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-B) и уровня ИЛ1β [26]. В ряде работ показаны изменения когнитивного статуса и поведенческих реакций, коррелирующие со степенью снижения содержания цитокинов при ОА [27]. Для нас наибольший интерес представляло изучение возможностей влияния эторикоксиба у пожилых пациентов на когнитивный статус.

Проведенное исследование продемонстрировало улучшение на фоне терапии эторикоксибом когнитивного статуса у больных ОА. Обоснованием полученных нами клинических результатов могут быть данные о наличии при деменции

альцгеймеровского типа нейровоспалительного процесса в структурах гиппокампа, опосредованно индуцированного нейрональной ЦОГ2 [28]. Более того, этот процесс активно связан с генерацией и активизацией цитокиновой сети. Применение высокоселективных НПВП, в частности эторикоксиба, с ингибированием нейрональной ЦОГ2 за счет проникновения через гематоэнцефалический барьер способствует улучшению когнитивных функций у больных ОА. Безусловно, требуются экспериментальные подтверждения этого эффекта эторикоксиба.

Таким образом, результаты исследования ВЕКТОР позволяют говорить о профилактическом эффекте терапии эторикоксибом, назначенным по поводу ОА у пациентов старшего возраста, заключающемся в улучшении содержания когнитивного статуса за счет уменьшения цитокинов – как отражение регресса воспалительного процесса основного заболевания. Полученные данные будут полезны в дальнейшем изучении когнитивно-цитокиновых эффектов НПВП, направленных на предупреждение развития деменции и БА.

## Литература

1. Azizi G., Navabi S., Al-Shukaili A. et al. The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease // Sultan Qaboos. Univ. Med. J. – 2015; 15: 305–16.
2. Mattila J., Soinen H., Koikkalainen J. et al. Optimizing the diagnosis of early Alzheimer's disease in mild cognitive impairment subjects // J. Alzheimers Dis. – 2012; 32: 969–79.
3. Chin-Chan M., Navarro-Yepes J., Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases // Front Cell Neurosci. – 2015; 9: 124.
4. Breitner J., Baker L., Montine T. et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial // Alzheimers Dement. – 2011; 7: 402–11.
5. Corsi M., Di Raimo T., Di Lorenzo C. et al. Cognitive disability in Alzheimer's disease and its management // Clin. Ter. – 2016; 67: 123–6.
6. Gross A., Mungas D., Leoutsakos J. et al. Alzheimer's disease severity, objectively determined and measured // Alzheimers Dement (Amst). – 2016; 14 (4): 159–68.
7. Calkins M., Reddy P. Amyloid beta impairs mitochondrial anterograde transport and degenerates synapses in Alzheimer's disease neurons // Biochem. Biophys. Acta. – 2011; 1812: 507–13.
8. Orsucci D., Mancuso M., Ienco E. et al. Vascular factors and mitochondrial dysfunction: a central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease // Curr. Neurovasc. Res. – 2013; 10: 76–80.
9. Daneschvar H., Aronson M., Smetana G. Do statins prevent Alzheimer's disease? A narrative review // Eur. J. Intern. Med. – 2015; 26: 666–9.
10. Huang Y. Apolipoprotein E and Alzheimer disease // Neurology. – 2006; 66: 79–85.
11. Erickson M., Banks W. Blood-brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2013; 33: 1500–13.

12. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // *Arthritis. Rheum.* – 1986; 29 (8): 1039–49.

13. Bellamy N., Buchanan W., Goldsmith C. et al. 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; 15 (12): 1833–40.

14. Nasreddine Z., Phillips N., Bedirian V. et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005; 53: 695–9.

15. Goldring M., Otero M. Inflammation in osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011; 23 (5): 471–8.

16. Akagi R., Akatsu Y., Fisch K. et al. Dysregulated circadian rhythm pathway in human osteoarthritis: NR1D1 and BMAL1 suppression alters TGF- $\beta$  signaling in chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2016; 21: doi: 10.1016/j.joca.2016.11.007. [Epub ahead of print].

17. Wang X., Hunter D., Xu J. et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2015; 23: 22–30.

18. Liu-Bryan R. Synovium and the innate inflammatory network in osteoarthritis progression // *Curr. Rheumatol. Reports.* – 2013; 15: 1–7.

19. Daheshia M., Yao J. The interleukin 1 $\beta$  pathway in the pathogenesis of osteoarthritis // *J. Rheumatol.* – 2008; 35: 2306–12.

20. Shakibaei M., Csaki C., Nebrich S. et al. Resveratrol suppresses interleukin-1 $\beta$ -induced inflammatory signaling and apoptosis in human articular chondrocytes: potential for use as a novel nutraceutical for the treatment of osteoarthritis // *Biochem. Pharmacol.* – 2008; 76: 1426–39.

21. Holla J., van der Leeden M., Knol D. et al. The association of body-mass index and depressed mood with knee pain and activity limitations in knee osteoarthritis: results from the Amsterdam osteoarthritis cohort // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013; 14 (1): 296.

22. Singh J., Lewallen D. Time trends in the characteristics of patients undergoing primary total knee arthroplasty // *Arthritis Care Res.* – 2013; 66 (6): 897–906.

23. Martin K., Kuh D., Harris T. et al. Body mass index, occupational activity, and leisure-time physical activity: an exploration of risk factors and modifiers for knee osteoarthritis in the 1946 British birth cohort // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013; 14: 219.

24. Murphy S., Lyden A., Phillips K. et al. Subgroups of older adults with osteoarthritis based upon differing comorbid symptom presentations and potential underlying pain mechanisms // *Arthritis Res. Ther.* – 2011; 13 (4): R135.

25. Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В. и др. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 2) // *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* – 2015; 1: 14–7.

26. Singh D., Chopra K. Flavocoxid, dual inhibitor of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase, exhibits neuroprotection in rat model of ischaemic stroke // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2014; 120: 33–42.

27. Huebner J., Landerman L., Somers T. et al. Exploratory secondary analyses of a cognitive-behavioral intervention for knee osteoarthritis demonstrate reduction in biomarkers of adipocyte inflammation // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2016; 24 (9): 1528–34.

28. Sil S., Ghosh T. Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer's Disease // *J. Neuroimmunol.* – 2016; 291: 115–24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.003

## **COGNITIVE CYTOKINE EFFECT OF ETORICOXIB IN OSTEOARTHRITIS: THE VECTOR STUDY**

*I. Zolotovskaya, Candidate of Medical Sciences; Professor I. Davydkin, MD Samara State Medical University*

*The authors evaluate the impact of etoricoxib therapy on the time of course of changes in cognitive deficit, as well as the altered level of cytokines in patients with osteoarthritis.*

**Key words:** rheumatology, osteoarthritis, etoricoxib, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cytokines, cognitive functions.