

Рекалов Д.Г.¹ , Данюк І.О.² , Кулинич Р.Л.², Тарасенко Т.М.³ ,
Самофал Е.Ю.³, Костенко В.О.⁴ 

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ, Україна

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

³Клініка ревматології професора Рекалова, м. Дніпро, Україна

⁴Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Ефективність поєднаного застосування пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* із біоактивним концентратом морської риби в лікуванні остеоартриту колінних суглобів

For citation: Pain, joints, spine. 2024;14(1):29-35. doi: 10.22141/pjs.14.1.2024.410

Резюме. Актуальність. Актуальним залишається вивчення впливу мікробіоти кишечника на патогенетичні ланки розвитку остеоартриту (ОА), а також дослідження ефективності застосування пробіотиків у лікуванні даного захворювання. **Мета:** дослідити ефективність пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* у лікуванні ОА біоактивним концентратом морської риби. **Матеріали та методи.** У роботі взяли участь 38 осіб, хворих на ОА II стадії. Як структурно-модифікуючий препарат усім хворим призначали препарат біоактивного концентрату дрібної морської риби (протягом 21 доби, через добу по 2,0 мл внутрішньом'язово, усього 10 ін'єкцій). Двадцять хворих (основна група) додатково протягом 21 доби отримували пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*) у вигляді пероральної суспензії щодня протягом усього періоду лікування. Клінічну ефективність оцінювали згідно з опитувальником Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), який хворі заповнювали до початку дослідження і через 3, 7, 14 і 21 добу лікування. **Результати.** У хворих, які отримували біоактивний концентрат морської риби в поєднанні з пробіотиком, на 7-му добу лікування спостерігали зменшення болю на 40,6 % ($p < 0,001$), скутості — на 36,8 % ($p < 0,001$) і поліпшення функції суглоба — на 26,6 % ($p < 0,05$). У групі порівняння, яка не отримувала пробіотик, показник болю зменшився на 27,4 % ($p < 0,05$), скутості — на 25,0 % ($p < 0,05$), а функція суглоба поліпшилася на 28,9 % ($p < 0,05$) лише на 14-ту добу терапії. **Висновки.** Уперше показано, що призначення пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* підвищує ефективність біоактивного концентрату морської риби при лікуванні ОА. Зменшення больового синдрому, скутості й поліпшення функціонального стану суглобів отримано вже на 7-му добу від початку комбінованого застосування, тоді як при монотерапії біоактивним концентратом морської риби клінічний ефект спостерігається на 14-ту добу лікування.

Ключові слова: остеоартрит; біоактивний концентрат морської риби; бактерії роду *Bacillus*; пробіотик

Вступ

Аналіз даних Глобального тягаря хвороб (Global Burden of Diseases), що надає повну картину смертності й інвалідності в понад 160 країнах світу для більше ніж 350 захворювань, демонструє, що між 1990 і 2017 роками захворюваність на остеоартрит (ОА) зросла на 8,2 % при річній нормі 0,32 %, досягаючи 181,2 на 100 000 жителів [1]. Глобальна поширеність ОА у 2017 році становила близько 300 мільйонів, швидко зросла до 530

мільйонів у 2019 році й була значно вищою серед жінок (317,44 млн), ніж серед чоловіків (210,37 млн) [2].

За останні 5 років ми стали свідками значного прогресу в галузі вивчення ОА з точки зору епідеміології, прогностичних маркерів і терапевтичних можливостей. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) визнає, що ОА може бути серйозним захворюванням з незадоволеною медичною потребою в лікуванні, яке потенційно змінює йо-

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Рекалов Дмитро Геннадійович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник Національного наукового центру «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 421 6492

For correspondence: Dmytro Rekalov, MD, professor, leading researcher of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 5, Sviatoslava Khorobroho st., Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: dmitryrekalov@gmail.com; phone +38 (050) 421 6492

Full list of authors information is available at the end of the article.

го природний перебіг, щоб запобігти тривалій інвалідності [3].

Пошук нових молекул, здатних полегшити симптоми або навіть затримати прогресування ОА, залишається пошуком Святого Грааля. Саме можливість обмежити суглобову деструкцію може значно полегшити перебіг ОА. Певні надії пов'язані з повільно діючими препаратами проти ОА (SYSADOA). Дослідження ефективності й безпечності біоактивного концентрату морської риби в лікуванні захворювань опорно-рухового апарату проводяться з 1995 року. Десятки років спостережень дозволили отримати доволі оптимістичні показники, ілюструючи гальмування втрати хрящової тканини й позитивний прогноз щодо збереження суглобової функції. Не можна не відзначити також аналіз різних способів і схем курсового лікування: внутрішньом'язово (щодня і через добу), внутрішньосуглобово і паравертебрально [4–8]. Ретельне вивчення отриманих даних продемонструвало, що ефективність біоактивного концентрату морської риби забезпечується низкою клінічних ефектів, серед яких головними є знеболювальна, протизапальна, антиоксидантна, регенераторна і хондропротективна дія, вторинний міорелаксуючий і структурно-модифікуючий ефекти, які підтверджено інструментальними методами дослідження. Отже, ефективність застосування біоактивного концентрату морської риби в лікуванні дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату клінічно доведена, і він може використовуватися як структурно-модифікуючий препарат при лікуванні ОА.

На сьогодні очищений біологічно активний екстракт дрібної морської риби виявився ефективним у комплексній фармакотерапії больового синдрому. Його здатність послаблювати аферентну ноцицептивну активність досягається за рахунок зменшення запалення у структурах хребта і зниження центральної сенситизації. Важливою перевагою препарату є тривалий анагетичний ефект, який спостерігається протягом місяця після закінчення курсу лікування [9]. Проведене раніше багатоцентрове проспективне рандомізоване дослідження підтвердило високу ефективність препарату як у стандартному, так і в альтернативному режимі терапії. Під час лікування спостерігали значне зменшення вираженості болю, поліпшення функції колінних суглобів і якості життя [10].

Останніми роками все більше зростає увага до взаємозв'язку між дисбіозом товстої кишки і розвитком патології опорно-рухового апарату. Одержано докази щодо впливу дисбіозу кишечника на баланс про- і протизапальної відповіді [11] та механізми деструкції хряща [12]. Існуючі роботи продемонстрували участь порушень мікробіоти кишечника в патогенетичних ланках розвитку ревматоїдного артриту [13, 14], анкілозуючого спондилоартриту [15, 16], системного червоного вовчка [17, 18] та ОА [19, 20]. Оскільки дисбіоз кишкової мікробіоти потенційно може бути усунутий, його вважають перспективною мішенню для дії профілактичних або терапевтичних засобів, що можуть бути включені в комплексну терапію ревматичних захворювань.

Сучасні дослідження підтверджують доцільність використання пробіотиків у ревматологічній практиці. Вони можуть полегшувати біль і запалення, поліпшувати метаболізм у хрящовій і кістковій тканинах, а також зменшувати прояви диспептичного синдрому при застосуванні антибіотиків [21]. Одним з найбільш перспективних шляхів оптимізації стану кишкової мікрофлори є створення і використання багатокомпонентних пробіотиків на основі бактерій роду *Bacillus*. Останніми роками було підтверджено їхню здатність відновлювати порушений унаслідок дисбіозу кишкового бар'єр, забезпечувати протизапальну й антиоксидантну дію за рахунок активації провідних елементів внутрішньоклітинної сигналізації, таких як транскрипційні фактори NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і STAT (англ. signal transducer and activator of transcription), янус-кінази, а також обмежувати деградацію сполучної тканини позаклітинного матриксу [22, 23]. Тому актуальним є дослідження впливу пробіотичних штамів роду *Bacillus* на патогенетичні ланки ОА та клінічної ефективності їх застосування в терапії даного захворювання.

Meta: дослідити ефективність застосування пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus* у лікуванні ОА колінних суглобів біоактивним концентратом морської риби.

Матеріали та методи

Дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації, воно було схвалене Комісією з питань етики при ТОВ «Сучасна клініка», м. Дніпро. Усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідженні взяли участь 38 осіб віком від 53 до 62 років з діагнозом ОА колінного суглоба II рентгенологічної стадії (за Kellgren-Lawrence). Як структурно-модифікуючий препарат протягом 21 доби призначали Алфлутоп, що містить 0,2 мл біоактивного концентрату дрібної морської риби (суха речовина: хондроїтин сульфат, амінокислоти, цукри, міоїнозитол, солі Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn; сполуки групи гліцерофосфоліпідів, до складу яких, окрім азоту або сірки, входять гліцерин, фосфор, а також допоміжні речовини: фенол, вода для ін'єкцій) через добу по 2,0 мл розчину у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій (усього 10 ін'єкцій).

Основна група хворих (n = 20) додатково протягом 21 доби отримувала пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*) у вигляді пероральної суспензії щодня протягом усього періоду лікування. Пацієнтам, які належали до групи порівняння (n = 18), призначили монотерапію біоактивним концентратом дрібної морської риби. У табл. 1 подана клініко-демографічна характеристика досліджуваних груп, статистично вірогідних відмінностей між вибірками не виявлено.

Критеріями включення в дослідження було підписання добровільної згоди на участь у ньому, верифікований діагноз ОА колінного суглоба II рентгенологічної стадії, інтенсивність больового синдрому за

Таблиця 1. Клініко-демографічна характеристика обстежених

Показник	Основна група	Група порівняння
Вік, роки	57,55 ± 2,90	56,78 ± 2,12
Стать, n (%): — жінки — чоловіки	14 (70) 6 (30)	12 (67) 6 (33)
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,85 ± 2,53	28,83 ± 2,70
Початковий рівень болю за WOMAC, мм	27,60 ± 2,87	24,80 ± 2,15
Початковий показник скутості за WOMAC, мм	12,0 ± 3,5	11,70 ± 2,59
Початковий показник порушення функції суглоба за WOMAC, мм	60,50 ± 6,38	58,80 ± 4,95

Примітка: результати подані у вигляді середнього показника ± стандартного відхилення чи абсолютного й відсоткового значення показника.

візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) менше за 7 балів, відсутність потреби в щоденному прийомі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Критеріями виключення були наявність клінічно значущої супутньої патології, ОА іншої локалізації (вище за II рентгенологічну стадію за Kellgren-Lawrence), прийом будь-яких лікарських препаратів або біологіч-

но активних добавок, виражений больовий синдром, посттравматичний ОА.

Клінічну ефективність оцінювали згідно з опитувальником Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), який усі хворі заповнювали до початку дослідження і через 3, 7, 14 і 21 добу лікування. Оцінку вираженості симптомів проводили з викорис-

танням модифікованої ВАШ до опитувальника WOMAC, згідно з якою 0 балів означали відсутність симптомів, 1–24 — незначні симптоми, 25–49 — помірні, 50–74 — виражені симптоми і 75–100 — дуже виражені симптоми. Оцінку шкали WOMAC проводили після сумачії результатів відповідей на питання в кожній частині опитувальника (біль, скутість, функціональна частина) з виведенням середнього показника для наочного подання результатів.

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Оцінку порівняння середніх величин проводили з використанням U-критерію Манна — Вітні. Для порівняння результатів після лікування застосовували T-критерій Вілкоксона. Під час статистичного аналізу розраховували ймовірність похибки (p). Для визначення значущості відмінностей між середніми арифметичними значеннями використовували $p < 0,05$.

Результати

Отримані дані наведені на рис. 1–3. Встановлено, що у хворих основної групи настання клінічного поліпшення відбувалося раніше, ніж у хворих із групи порівняння.

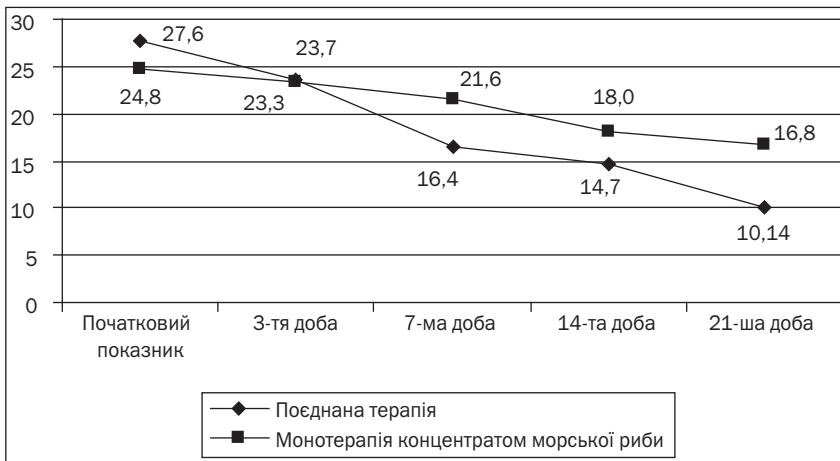


Рисунок 1. Показники болю за шкалою WOMAC у хворих на ОА під впливом лікування, балами

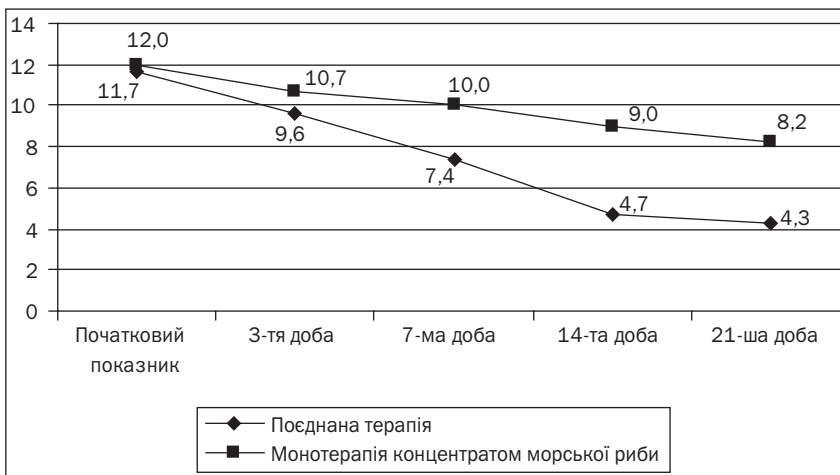


Рисунок 2. Показники скутості за шкалою WOMAC у хворих на ОА під впливом лікування, балами

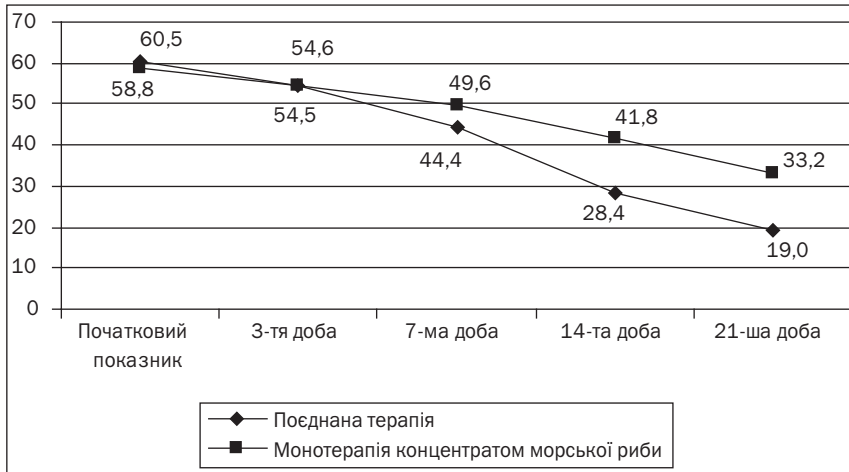


Рисунок 3. Показники порушення функціональної здатності колінного суглоба за шкалою WOMAC під впливом лікування, бали

Зменшення середнього показника болю на 40,6 % ($p < 0,001$), скутості — на 36,8 % ($p < 0,001$) і поліпшення функціональної здатності колінного суглоба на 26,6 % ($p < 0,05$) було встановлено вже на 7-му добу лікування.

У групі порівняння вірогідне поліпшення стану хворих спостерігалось тільки на 14-ту добу від початку терапії. Так, у цей період показник болю зменшився на 27,4 % ($p < 0,05$), скутості — на 25,0 % ($p < 0,05$), а функція суглоба поліпшилася на 28,9 % ($p < 0,05$) порівняно з початковими даними.

Після проведення курсу лікування біоактивним концентратом морської риби в поєднанні з пробіотиком на основі бактерій роду *Bacillus* в основній групі дослідження було встановлено вірогідне зменшення середнього показника болю за шкалою WOMAC на 62,3 % ($p < 0,001$), скутості — на 63,6 % ($p < 0,001$) і поліпшення функціональної здатності колінного суглоба на 68,5 % ($p < 0,001$). У групі дослідження біоактивного концентрату морської риби без пробіотика середній показник болю за шкалою WOMAC зменшився на 32,3 % ($p < 0,05$), скутості — на 31,7 % ($p < 0,05$), а функціональна здатність суглоба поліпшилася на 43,5 % ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними.

Обговорення

Дослідження останніх років демонструють, що порушення мікробіому кишечника спостерігається при багатьох захворюваннях організму, зокрема при патології опорно-рухового апарату. Одержано докази щодо впливу дисбіозу кишечника на баланс між про- і проти-запальними реакціями [14] та механізми деструкції хряща [15]. Усе це сприяє виникненню або прогресуванню захворювань опорно-рухового апарату [21, 22].

Розвиток дисбіозу порушує бар'єрні властивості кишечника та сприяє надходженню в кровотік патоген-асоційованих молекулярних фрагментів молекул (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), таких як пептидоглікан, флагелін, ліпополісахариди, бактеріальна ДНК. Результатом потраплення бактері-

альних PAMPs у кров є зв'язування з моноцитами/макрофагами хрящових структур суглобів і активація прозапальних сигнальних шляхів, пов'язаних з транскрипційними факторами NF- κ B і STAT3, а також мітоген-активованими протеїн-кіназами (англ. Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPKs), і шляху Wnt/ β -катенін [24, 25]. Наслідком цього є розвиток системної запальної відповіді, низькоступеневого хронічного запалення і пошкодження суглобів [26]. Між умістом бактеріальних полісахаридів, кількістю активованих макрофагів і тяжкістю ОА навіть встановлено позитивний кореляційний зв'язок [27, 28].

Вивчення патогенетичних ланок осі «кишечник — суглоби» дозволило провести низку експериментальних досліджень, які продемонстрували ефективність застосування пробіотиків у лікуванні ОА. У роботі О.Г. Короткого та співавт., яка була присвячена біохімічним механізмам ремоделювання хрящової тканини при експериментальному ОА на мишачих моделях, встановлено, що застосування пробіотичної композиції позитивно впливало на вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (IL), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерферону гамма (IFN- γ)) і матриксних металопротеїназ у сироватці крові [29]. Зменшення продукції прозапальних медіаторів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ , TNF- α , циклооксигенази-2) і збільшення синтезу протизапальних цитокінів (IL-10 і IL-4) на фоні застосування пробіотиків на основі *L.casei* та *L.acidophilus* продемонстровано також у роботі S. Amdekar і співавт. [30].

Комбіноване застосування пробіотиків сумісно з препаратами групи SYSADOA продемонструвало більш високу клінічну ефективність при лікуванні ОА в умовах експерименту на мишачих моделях. Так, пероральне застосування пробіотика на основі *L.casei* сумісно з неденатурованим колагеном II типу і глюкозаміном сприяло більш швидкому знеболюванню, зменшенню хрящової деструкції та лімфоцитарної інфільтрації суглобових тканин порівняно з моделями, у яких не застосовувалися пробіотики [31].

Результати рандомізованого дослідження за участі 537 хворих на ОА (з них 217 — основна група і 320 — плацебо) продемонстрували, що в основній групі, яка отримувала пробіотик на основі *Lactobacillus casei* Shirota, протягом 6 місяців спостерігалось вірогідне поліпшення показників ВАШ і WOMAC, а також зменшення концентрації С-реактивного білка в сироватці крові, що корелювало з показниками опитувальників [32]. І. Таїє та співавт. подали клінічний випадок лікування 67-річної пацієнтки з ОА пробіотичною композицією на основі *L.rhamnosus*, *Saccharomyces cerevisiae* і *Bifidobacterium animalis* ssp. протягом 10 тижнів. Авторами встановлено, що в період прийому пробіотика в

пацієнтки спостерігалось вірогідне зменшення болю за ВАШ порівняно з періодом, у який хвора приймала плацебо [33].

Згідно з результатами нашої роботи, поєднання пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* і біоактивного концентрату морської риби супроводжувалося швидким клінічним ефектом щодо знеболювання, зменшення скутості й поліпшення функції суглобів. Вірогідне поліпшення стану спостерігалось вже на 7-му добу лікування, у той час як у хворих, які отримували тільки біоактивний концентрат морської риби, вірогідне поліпшення відзначено тільки на 14-ту добу лікування. Отримані результати демонструють, що застосування пробіотика потенціє ефект хондропротекторного засобу за рахунок механізмів впливу на кишкову мікрофлору, роль якої в патогенезі ОА є доведеною. Проте раніше клінічні дослідження ефективності застосування пробіотичних штамів роду *Bacillus* не проводилися. В експерименті на щурах, яким відтворювалася модель ОА (пошкодження менісків/зв'язок), нещодавно було показано, що *B.subtilis* разом з *Enterococcus faecium* здатні зміцнювати кишковий бар'єр, зменшуючи оксидативний стрес і запалення товстої кишки [34].

Значну протизапальну, антиоксидантну й антипухлинну активність мають екзополісахариди бацил, що регулюють вироблення прозапальних цитокинів, змінюють фенотип макрофагів у бік формування M2, знижують експресію янус-кінази-1, транскрипційних факторів STAT6 і NF-κB [35–37].

Результати нашої роботи узгоджуються з даними наведених вище робіт, у яких поєднання пробіотиків на основі роду *Bacillus* з представниками групи SYSADOA збільшувало ефективність останніх.

Незважаючи на результати, які демонструють позитивний вплив пробіотиків при лікуванні ОА, більшість досліджень з даної проблеми присвячено експериментальним методам і вивченню патогенетичних ланок, результати яких не можна повноцінно перенести на людські моделі. Тому дуже актуальним є подальше дослідження впливу пробіотиків на клінічний стан пацієнтів з ОА, у тому числі при комбінованому застосуванні з хондропротекторними препаратами, які продовжують залишатися основою лікування дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату.

Обмеженням цього дослідження є коротка тривалість (21 доба) застосування препарату групи SYSADOA. Цього строку вистачає, щоб виявити прискорення знеболюючого і функціонального ефектів при його поєднанні з пробіотичною композицією на основі бактерій роду *Bacillus*, але недостатньо для повноцінного лікування ОА.

Висновки

Уперше продемонстровано, що призначення пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* підвищує ефективність біоактивного концентрату морської риби в лікуванні ОА. Зменшення больового синдрому, скутості й поліпшення функціонального стану

суглобів можна отримати вже на 7-му добу від початку їх комбінованого застосування. При монотерапії біоактивним концентратом морської риби клінічний ефект спостерігається на 14-ту добу лікування. Необхідні подальші дослідження *in vivo* з більшою кількістю учасників для оцінки тривалого хондропротективного ефекту комбінованої пробіотичної композиції на основі бактерій роду *Bacillus* і біоактивного концентрату морської риби.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової зацікавленості в дослідженні.

Внесок авторів. Рекалов Д.Г. — концепція та дизайн дослідження; Тарасенко Т.М., Самофал Е.Ю. — збирання матеріалів; Кулинич Р.Л. — обробка даних; Дянюк І.О. — аналіз даних і написання статті, Костенко В.О. — редагування тексту.

References

- Jin Z, Zhao J, Sun L. Response to: 'Correspondence on 'Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the Global Burden of Disease study 2017' by Chiang et al. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):e47. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219536.
- Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al.; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- US Food and Drug Administration (FDA). Osteoarthritis: structural endpoints for the development of drugs, devices, and biological products for treatment guidance for industry. Silver Spring (MD): CDER; 2018. 3 p.
- Olariu L, Dumitriu B, Buse E, Rosoiu N. Effect Of Alflutop Product On Some Extracellular Signaling Factors Involved In The Osteoarthicular Pathology Inflammation. *Annals Series on Biological Sciences.* 2015;4(2):7–17.
- Olariu L, Pyatigorskaya N, Dumitriu B, Pavlov A, Vacaru AM, Vacaru A. In vitro chondro-restitutive capacity of Alflutop proved on chondrocytes cultures. *Romanian Biotechnological Letters.* 2016;21(6):12047–12053.
- Olariu L, Dumitriu B, Ene D, Pavlov A, Pyatigorskaya N, Rosoiu N. Alflutop modulates in vitro relevant mechanisms of osteoarthritic pathology. *Annals Series on Biological Sciences.* 2017;6(1):82–99.
- Olariu L, Dumitriu B, Craciun L, et al. The In Vitro Influence of AF Pharmaceutically Active Small Sea Fish Extract on Apoptosis and Proliferation Mechanisms Amplified by Inflammatory Conditions. *Farmacia.* 2017;66(3):524–529. doi: 10.31925/farmacia.2018.3.19.
- Buse E, Dumitriu B, Olariu L, Ene D, Bojinca M, Papacoea T. Cellular and molecular activity of a standardized small sea fish extract in an experimental model of primary human cartilage. *Ro J Rheumatol.* 2018;27(1):23–31. doi: 10.37897/RJR.2018.1.4.

9. Golovach I, Rekalov D, Akimov OY, et al. Molecular mechanisms and potential applications of chondroitin sulphate in managing post-traumatic osteoarthritis. *Reumatologia*. 2023;61(5):395-407. doi: 10.5114/reum/172211.
10. Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, Drennan MB, Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):398-411. doi: 10.1038/nrrheum.2016.85.
11. Hernandez CJ. The Microbiome and Bone and Joint Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Nov 4;19(12):77. doi: 10.1007/s11926-017-0705-1.
12. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):590-593. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.
13. Kishikawa T, Maeda Y, Nii T, et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):103-111. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215743.
14. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1614-1622. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.
15. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):132-140. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215763.
16. Tomofuji Y, Maeda Y, Oguro-Igashira E, et al. Metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1575-1583. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220687.
17. Chen BD, Jia XM, Xu JY, et al. An Autoimmunogenic and Proinflammatory Profile Defined by the Gut Microbiota of Patients With Untreated Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb;73(2):232-243. doi: 10.1002/art.41511.
18. Huang Z, Chen J, Li B, et al. Faecal microbiota transplantation from metabolically compromised human donors accelerates osteoarthritis in mice. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):646-656. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216471.
19. Wei J, Zhang C, Zhang Y, et al. Association Between Gut Microbiota and Symptomatic Hand Osteoarthritis: Data From the Xiangya Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Sep;73(9):1656-1662. doi: 10.1002/art.41729.
20. Golovach IYu, Rekalov DG. Osteoarthritis and intestinal microbiota: pathogenetic significance of the joint-gut-microbiome axis. *Bol', sustavy, pozvonočnik*. 2022;12(2):72-80. Ukrainian. doi: 10.22141/pjs.12.2.2022.332.
21. Golovach IYu, Rekalov DG, Kostenko VO. Prospects for applying probiotics based on spores of *Bacillus* species in the integral therapy for diseases of the musculoskeletal system. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2022;(3-4):17-25. Ukrainian. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17262.
22. Kuryata O, Akimov O, Denisenko S, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis management among diabetic patients: molecular mechanisms and clinical potential. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(4):481-93. doi: 10.46389/rjd-2023-1425.
23. Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: Evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(3):51-59. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-51-59.
24. Sengprasert P, Kamenkit O, Tanavalee A, Reantraagoon R. The Immunological Facets Of Chondrocytes In Osteoarthritis: A Narrative Review. *J Rheumatol*. 2023 Nov 1;jrheum.2023-0816. doi: 10.3899/jrheum.2023-0816.
25. Li X, Han Y, Li G, Zhang Y, Wang J, Feng C. Role of Wnt signaling pathway in joint development and cartilage degeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Jun 8;11:1181619. doi: 10.3389/fcell.2023.1181619.
26. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.
27. Huang Z, Kraus VB. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Feb;12(2):123-129. doi: 10.1038/nrrheum.2015.158.
28. Huang ZY, Stabler T, Pei FX, Kraus VB. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Oct;24(10):1769-1775. doi: 10.1016/j.joca.2016.05.008.
29. Korotkyi OH, Vovk AA, Galenova TI, et al. Cytokine profile in knee cartilage of rats during monoiodoacetate-induced osteoarthritis and administration of probiotic. *Biopolym Cell*. 2020;36(1):23-35. doi: 10.7124/bc.000A1E.
30. Amdekar S, Singh V, Kumar A, Sharma P, Singh R. *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* regulate inflammatory pathway and improve antioxidant status in collagen-induced arthritic rats. *J Interferon Cytokine Res*. 2013 Jan;33(1):1-8. doi: 10.1089/jir.2012.0034.
31. So JS, Song MK, Kwon HK, et al. *Lactobacillus casei* enhances type II collagen/glucosamine-mediated suppression of inflammatory responses in experimental osteoarthritis. *Life Sci*. 2011 Feb 14;88(7-8):358-366. doi: 10.1016/j.lfs.2010.12.013.
32. Lei M, Guo C, Wang D, Zhang C, Hua L. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Benef Microbes*. 2017 Oct 13;8(5):697-703. doi: 10.3920/BM2016.0207.
33. Taye I, Bradbury J, Grace S, Avila C. Probiotics for pain of osteoarthritis; An N-of-1 trial of individual effects. *Complement Ther Med*. 2020 Nov;54:102548. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102548.

34. Tang J, Song X, Zhao M, et al. Oral administration of live combined *Bacillus subtilis* and *Enterococcus faecium* alleviates colonic oxidative stress and inflammation in osteoarthritic rats by improving fecal microbiome metabolism and enhancing the colonic barrier. *Front Microbiol.* 2022 Nov 10;13:1005842. doi: 10.3389/fmicb.2022.1005842.

35. Rhayat L, Maresca M, Nicoletti C, et al. Effect of *Bacillus subtilis* Strains on Intestinal Barrier Function and Inflammatory Response. *Front Immunol.* 2019 Mar 29;10:564. doi: 10.3389/fimmu.2019.00564.

36. Sojan JM, Raman R, Muller M, Carnevali O, Renn J. Probiotics Enhance Bone Growth and Rescue BMP In-

hibition: New Transgenic Zebrafish Lines to Study Bone Health. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 26;23(9):4748. doi: 10.3390/ijms23094748.

37. Zhang L, Yi H. An exopolysaccharide from *Bacillus subtilis* alleviates airway inflammatory responses via the NF- κ B and STAT6 pathways in asthmatic mice. *Biosci Rep.* 2022 Jan 28;42(1):BSR20212461. doi: 10.1042/BSR20212461.

Отримано/Received 29.02.2024

Рецензовано/Revised 21.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2024 ■

Information about authors

D.G. Rekalov, MD, PhD in Medicine, Professor, Leading Researcher of State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5793-2322>

I.O. Daniuk, PhD in Medicine, Assistant of Department of Internal disease 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4596-5709>

R.L. Kulynich, PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Internal disease 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

T.M. Tarasenko, PhD in Medicine, Assistant Professor of Department of Medicine, Kherson State University, Kherson, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9142-3492>

E.Yu. Samofal, rheumatologist, Clinic of Rheumatology of Professor Rekalov, Dnipro, Ukraine

V.O. Kostenko, MD, PhD in Medicine, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3965-1826>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The authors declare no financial interest in the research.

Authors' contribution. Rekalov D.G. — research concept and design; Daniuk I.O. — data analysis and article writing; Kulynich R.L. — data processing; Tarasenko T.M., Samofal E.Yu. — collection of materials; Kostenko V.O. — text editing.

D.G. Rekalov¹, I.O. Daniuk², R.L. Kulynich², T.M. Tarasenko³, E.Yu. Samofal³, V.O. Kostenko⁴

¹State Institution "National scientific center "Institute of Cardiology named after academician M.D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

³Clinic of Rheumatology of Professor Rekalov, Dnipro, Ukraine

⁴Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Effectiveness of *Bacillus* genus application in the treatment of osteoarthritis by bioactive fish concentrate

Abstract. Background. Understanding the impact of gut microbiota on the development of osteoarthritis (OA) and investigating the potential of probiotics as a treatment remain crucial areas of research. The study aimed to evaluate the efficacy of a *Bacillus*-based probiotic in combination with a bioactive marine fish concentrate for the OA treatment. **Materials and methods.** This study included 38 patients diagnosed with grade II knee OA. A structural-modifying drug containing 0.2 ml of bioactive concentrate derived from small marine fish, was administered every other day in a dose of 2.0 ml (10 intramuscular injections in total) for 21 days. Twenty patients (main group) additionally received a probiotic containing bacteria of the genus *Bacillus* (*B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*) in the dosage form of oral suspension daily for the entire treatment period of 21 days. Clinical efficacy was assessed by the Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), the questionnaire was completed by all patients before the study and after 3, 7, 14 and 21 days

of the therapy. **Results.** The findings showed a significant reduction in pain by 40.6 % ($p < 0.001$), stiffness by 36.8 % ($p < 0.001$), and improvement in knee function by 26.6 % ($p < 0.05$) in the main group (undergoing combined therapy with bioactive fish concentrate and the probiotic) on the 7th day of treatment. In the comparison group, a decrease in pain by 27.4 % ($p < 0.05$), stiffness by 25.0 % ($p < 0.05$), and improvement in joint function by 28.9 % ($p < 0.05$) were observed only on the 14th day of therapy. **Conclusions.** It was demonstrated that administering a probiotic composition containing bacteria from the genus *Bacillus* enhances the efficacy of bioactive sea fish concentrate in treating OA. Reduction in pain, stiffness, and improvement in joint function can be observed as early as the 7th day after initiating their combined use. In contrast, when using the bioactive concentrate of marine fish alone, the clinical effect is typically observed by the 14th day of treatment. **Keywords:** osteoarthritis; bioactive fish concentrate; *Bacillus* genus; probiotic