

## Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов

© О.А. ШАВЛОВСКАЯ<sup>1</sup>, О.А. ГРОМОВА<sup>2</sup>, И.Ю. ТОРШИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

### Резюме

Коллаген II типа является доминирующим в хрящевом матриксе у взрослых. Содержание коллагена II типа в межклеточном матриксе хряща существенно уменьшается при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ОДА). Основой суставного хряща является гиалиновая ткань, состоящая из хондроцитов, имеющих тканеспецифические антигены, которые индуцируют выработку антител у пациентов с остеоартритом (ОА). Рассматриваются новые подходы к терапии ОА с применением неденатурированного коллагена II типа (НК-II). Обсуждаются такие молекулярные механизмы действия НК-II, как формирование системного ответа посредством оральной толерантности, поскольку индукция толерантности является иммунным механизмом, реализующимся в кишечнике. В ряде экспериментальных, доклинических и клинических исследований показаны эффективность и безопасность применения НК-II при ОА. Стандартизированные экстракты НК-II оказывают противовоспалительный, иммунорегуляторный, хондропротективный эффекты, способствующие снижению болевых проявлений ОА. При индуцированном ОА на фоне приема НК-II наблюдается статистически значимое снижение уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1 $\beta$ , -6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), С-реактивного белка в сыворотке крови и матриксных протеиназ и ядерного фактора NF- $\kappa$ B в синовиальной жидкости коленного сустава. НК-II статистически значимо ингибирует продукцию простагландина E2 (на 20%) и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки. На экспериментальных моделях и у пациентов с ОА отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, повышение выносливости, подвижности и улучшение функционального состояния суставов. Не выявлено изменений структуры мышечного волокна, возникающих при повышенных физических нагрузках. При ОА на фоне НК-II (10–40 мг/сут) отмечено статистически значимое снижение боли в суставах по опроснику WOMAC. Перспективным направлением терапии ОА являются комбинации НК-II с хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом.

**Ключевые слова:** остеоартрит, болевой синдром, дорсалгия, боль в нижней части спины, неденатурированный коллаген II типа, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат.

### Информация об авторах:

Шавловская О.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

**Автор, ответственный за переписку:** Шавловская О.А. — e-mail: [shavlovskaya@1msmu.ru](mailto:shavlovskaya@1msmu.ru)

### Как цитировать:

Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):40–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211140>

## Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment

© О.А. SHAVLOVSKAYA<sup>1</sup>, О.А. GROMOVA<sup>2</sup>, I.YU. TORSHIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International University of Restorative Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research Center «Informatics and Management», Moscow, Russia

### Abstract

The dominant collagen of the cartilaginous matrix in adults is type II collagen. The amount of type II collagen in the intercellular matrix of cartilage is significantly reduced against the background of musculoskeletal system diseases. The basis of articular cartilage is hyaline cartilage tissue consisting of chondrocytes with tissue-specific antigens that induce the production of antibodies in patients with osteoarthritis (OA). Today, new approaches are being considered in the treatment of OA with the use of undenatured type II collagen (UC-II). Such molecular mechanisms of action of UC-II as the formation of a systemic response through oral tolerance are discussed, since the induction of tolerance is the immune pathway, by default, in the intestine. A number of experimental, preclinical (on volunteers) and clinical studies have shown the effectiveness and safety of the use of UC-II in OA. Standardized extracts of UC-II exhibit anti-inflammatory, immunoregulatory, chondroprotective effects, contributing to the reduction

of pain symptoms of OA. Against the background of taking UC-II with induced OA, there is a statistically significant decrease in the level of proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF), C-reactive protein (CRP) in serum and the level of matrix metalloproteinases (MMP-3), nucleated factor «kappa-B» (NF- $\kappa$ B) in the knee joint. UC-II significantly inhibits the production of prostaglandin E2 (by 20%) and the expression of genes encoding proinflammatory proteins. In experimental models and in OA patients, a decrease in the severity of pain syndrome, an increase in endurance, mobility and an improvement in the functional state of the joints were noted. Clinically, no changes in the structure of the muscle fiber were detected with increased physical exertion. With OA on the background of UC-II (10–40 mg/s), there was a statistically significant decrease in joint pain according to WOMAC. A promising direction of OA therapy is the combination of UC-II with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate.

**Keywords:** osteoarthritis, pain syndrome, dorsalgia, low back pain, undenatured type II collagen, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate.

#### Information about the authors:

Shavlovskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Torshin I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

**Corresponding author:** Shavlovskaya O.A. — e-mail: shavlovskaya@lmsmu.ru

#### To cite this article:

Shavlovskaya OA, Gromova OA, Torshin IYu. Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):40–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211140>

Основной суставного хряща является гиалиновая ткань, состоящая из хондроцитов, которые расположены в лакунах и внеклеточном матриксе. Хондральный матрикс содержит воду, коллаген, протеогликаны, белки неколлагенового матрикса и липиды. В зависимости от морфологии, ориентации коллагеновых волокон и содержания протеогликанов суставной хрящ делится на поверхностную, промежуточную, глубокую и кальцифицированную зоны. Доминирующим в этой ткани является коллаген II типа, в меньшем количестве присутствуют коллагены других типов (IX, XII). Хондроциты в свою очередь имеют тканеспецифические антигены, образование антител к которым связано с развитием остеоартрита (ОА) [1].

Одной из наиболее распространенных жалоб на приеме у невролога является боль в спине. Дугоотростчатые (фасеточные) суставы позвоночника являются типичными синовиальными суставами. ОА этих суставов клинически проявляется фасеточным синдромом, представляющим одну из причин дорсалгии [2]. Дополнительным подтверждением, что повреждение суставов может быть связано с аутоиммунным компонентом, является формирование иммунных реакций на фрагменты распадающегося денатурированного коллагена II типа (НК-II), которые развиваются на поверхности суставного хряща при ОА. В ответ на фрагменты коллагена активируется система воспалительных Т-лимфоцитов, направленная на их инактивацию. На поверхности хряща развивается воспалительная реакция с участием провоспалительных антител к НК-II.

#### Механизмы индуцированной толерантности

На сегодняшний день имеются данные, что экзогенный коллаген может участвовать в модуляции гуморального и клеточного типов иммунного ответа за счет активации иммунных клеток в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, способствуя формированию оральной толерантности [3]. Под оральной толерантностью понимают антигенспецифическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем.

Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань представляет крупнейший иммунный орган и является основным путем, по которому организм подвергается воздействию антигенов. Индукция толерантности осуществляется иммунным путем в кишечнике, тип индуцированной толерантности зависит от дозы вводимого антигена: анергия/делегация (высокая доза) или индукция регуляторных Т-клеток (regulatory T-cell, Treg) (низкая доза) [4]. Кондиционирование дендритных клеток кишечника эпителиальными клетками кишечника и кишечной флорой, которая сама по себе оказывает большое влияние на иммунитет кишечника, индуцирует CD103+ зависимые от ретиноевой кислоты дендритные клетки, которые в свою очередь индуцируют Treg. Treg типа Th3 являются зависимыми от трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и экспрессируют на своей поверхности латентно-ассоциированный пептид, который обнаружен при оральной толерантности. При этом происходит трансформация наивных Т-клеток в Treg, которые усиливают секрецию противовоспалительных медиаторов, включая TGF- $\beta$ , интерлейкины (ИЛ)-4 и -10, которые участвуют в подавлении воспаления и замедлении дегенерации хрящевой ткани [5].

Слизистая оболочка полости рта является местом интенсивной иммунной активности, в ней присутствуют разнообразные иммунные клетки, обеспечивающие первую линию защиты от патогенных микроорганизмов. Механизмы, обеспечивающие такую толерантность, еще не полностью изучены. Изучаются активные иммунные механизмы, включающие дендритные и регуляторные Т-клетки, однако эпителиальные клетки также вносят важный вклад в толерантность, влияя как на врожденный, так и на адаптивный типы иммунитета [6]. Существует несколько отличительных особенностей иммунной системы кишечника, связанных с формированием толерогенной среды. Индуктивные участки иммунных реакций в кишечнике — пейеровы бляшки, которые представляют собой лимфоидные скопления в подслизистой оболочке по всей длине тонкой кишки и брыжеечных лимфатических узлов и являются самыми крупными лимфатическими узлами в организме. Брыжеечные лимфатические узлы раз-

виваются отдельно от пейеровых бляшек и периферических лимфоидных узлов и являются своеобразным перекрестком между периферическим и слизистым путями рециркуляции. Кроме того, лимфоциты рассеяны по всему эпителию и собственной пластинке слизистой оболочки. Один слой эпителиальных клеток отделяет микрофлору кишечника от основных элементов иммунной системы кишечника. Чтобы вызвать иммунный ответ слизистой оболочки, антиген должен получить доступ к антигенпредставляющим клеткам, преодолеть слой слизи, а затем — барьер кишечных эпителиальных клеток [6]. НК-II может участвовать в образовании более 20 белок-белковых комплексов в протеоме человека (комплексы с белком Sparg, адгезином, факторами коагуляции крови, интегринами и др.) [7].

### Молекулярный механизм действия НК-II

Предполагаются три механизма действия НК-II [7]. Во-первых, при поступлении *per os* трехмерные эпитопы полипептидов НК-II воздействуют на Т- и В-лимфоциты, интенсивно рециркулирующие в пейеровых бляшках тонкого кишечника. Сенсибилизированные эпитопами НК-II лимфоциты пейеровых бляшек по лимфатическим сосудам мигрируют в систему кровообращения, распространяясь по всему организму и достигая пораженного ОА сустава. Деструкция поверхности хряща при ОА характеризуется присутствием избыточного количества волокон коллагена II типа, который вследствие разрушения гелеобразной среды соединительной ткани хряща выходит на поверхность. Т- и В-лимфоциты, сенсибилизированные к НК-II в пейеровых бляшках, начинают вырабатывать антитела, которые будут образовывать защитный слой вокруг волокон коллагена разрушающегося хряща. Этот защитный слой препятствует избыточной выработке провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, не сенсибилизированными к НК-II. Во-вторых, НК-II частично гидролизуются под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Далее полипептидные фрагменты диффундируют в кровь, достигая в конечном итоге суставного хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами на поверхности хондроцитов, эти пептидные фрагменты НК-II способствуют ускоренной регенерации хрящевой ткани. В-третьих, полипептидные фрагменты НК-II могут блокировать «артритогенные» аутоантитела, которые ускоряют гибель хондроцитов и дегградацию хрящевой ткани. Например, аутоантитела типа M2139 распознают один из основных эпитопов НК-II и соответственно могут быть блокированы при взаимодействии с этим эпитопом, тем самым тормозя дегградацию ткани хряща [7]. Изучается влияние НК-II не только на болевую симптоматику, но и на воспалительный отек, аллодинию, нарушения липидного обмена, а также молекулярные механизмы действия НК-II на функцию дискоидиновых рецепторов, циклооксигеназу 2-го типа, провоспалительные ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, белки внутриклеточной передачи сигналов (МАРК-p38, NF- $\kappa$ B и др.), матриксные металлопротеиназы (ММП-1, -3, -13, -14 и др.) [7].

### Доклинические исследования эффективности и безопасности НК-II

ОА нередко поражает собак и лошадей, вызывая отек суставов, покраснение, боль и потерю подвижности. Доклинические исследования подтверждают безопасность и эффективность НК-II в модуляции дискомфорта в суставах на экспериментальных моделях ОА (мышь, крысы). На экспериментальных моделях убедительно показана перспек-

тивность использования экстрактов НК-II в лечении ОА. Стандартизированные экстракты НК-II характеризуются противовоспалительными, иммунорегуляторными и хондропротективными эффектами, способствующими снижению болевой симптоматики ОА.

Так, на одной из экспериментальных моделей (мышь) ОА с коллаген-индуцированным артритом, НК-II увеличивал долю регуляторных Т-клеток типа CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> и экспрессию генов маркеров регуляторных Т-клеток (белков FBP3, TGF-1, CD25) [8]. В другой модели ( $n=49$ ; крысы Вистар) ОА, вызванного моноиодоацетатом (МИА), животным назначали НК-II (4 мг/кг). Авторами установлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , -6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и уровня ММП-3, NF- $\kappa$ B в синовиальной жидкости коленного сустава [9]. Прием НК-II (4 мг/кг) не только оказывал противовоспалительное действие (снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  на 8%, ИЛ-6 на 18%, ФНО- $\alpha$  на 26%, СРБ на 32%), но и на 53% уменьшал степень повреждения хрящевой ткани сустава по шкале Келлгрэн—Лоуренс ( $p<0,05$ ) [10]. Кроме того, НК-II статистически значимо ( $p<0,001$ ) ингибирует продукцию простагландина E2 (на 20%) и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки (ИЛ-1 $\beta$ , -6, ФНО- $\alpha$ , COX2, MCP1, NF- $\kappa$ B, RANKL) [11]. Схожие результаты были получены и в другом исследовании [12] — пероральное введение НК-II уменьшало морфологические изменения хряща при ОА, снижало уровни ММП-13, -9, катепсина К, а также их мРНК в суставном хряще у крыс с ОА.

На экспериментальных моделях (крысы Спраг-Дулли) с индуцированным МИА ОА оценивался уровень болевого порога на фоне низких доз перорального НК-II (1, 3 и 10 мг/кг, 14 сут) [13]. Оценка болевого порога в суставе проводилась путем давления на лапу с поврежденным суставом или при помощи электронного VonFrey-теста. На 14-й день у животных, получавших НК-II, наблюдалось значительное уменьшение болевого синдрома. Установлена корреляционная связь между повышением концентрации НК-II и снижением интенсивности боли. Наблюдалось уменьшение постурального дисбаланса и общее улучшение двигательной активности. Авторами высказано предположение о том, что снижение уровня в плазме и моче СТХ-II (С-телопептида коллагена II типа), биомаркера дегградации хряща, свидетельствует о коллагензависимом уменьшении структурного повреждения сустава [13].

На модели ОА у лошадей оценена терапевтическая эффективность НК-II (80, 120 и 160 мг/сут, применявшегося на протяжении 150 сут). Выявлено уменьшение интенсивности боли при сгибании ног в скакательных суставах на фоне приема НК-II на 78% (с  $2,35\pm 0,37$  до  $0,52\pm 0,18$  балла). У животных, получавших НК-II, отмечено статистически значимое уменьшение боли на 88% (с  $5,7\pm 0,42$  до  $0,7\pm 0,42$  балла,  $p<0,05$ ). Терапевтические эффекты приема НК-II в дозах 120 и 160 мг/сут оказались сопоставимы, тогда как у животных, получавших плацебо, положительной динамики не наблюдалось [14]. Проведена оценка влияния 30-дневного курса применения НК-II (40 мг/сут) и робенакоксиба (1 мг/кг/сут) на подвижность суставов у собак, страдающих ОА ( $n=60$ ). На 30-й день в обеих группах животных установлено сопоставимое уменьшение выраженности боли и повышение мобильности суставов (33 и 32% соответственно), что указывает на сопоставимую эффективность НК-II и робенакоксиба при лечении собак с ОА [15].

Стандартизированный экстракт НК-II снижал воспаление и дегенерацию хрящевой ткани у здоровых собак ( $n=40$ ) в период интенсивных тренировок [16]. После 2-недельного приема НК-II (40 мг/сут) или плацебо все собаки начали 11-недельный режим тренировок на выносливость, состоящий из двух еженедельных пробежек, начиная с 5 км с постепенным увеличением до 8 км, финальный забег — 16 км. Траектории перемещения собак отслеживали посредством специального ошейника с акселерометром и приемником GPS. Двигательная активность и средняя скорость движения были выше у животных, получавших НК-II, по сравнению с плацебо ( $p<0,004$ ). У собак, получавших НК-II, отмечены более низкие показатели содержания в крови нейтрофилов ( $p=0,042$ ), соотношения нейтрофилов к лимфоцитам ( $p=0,001$ ), уровня ИЛ-6 ( $p=0,037$ ). После бега на дистанцию 16 км уровень белка олигомерного матрикса хряща (cartilage oligomeric matrix protein; COMP), отражающий степень деградации хрящевой ткани, был меньше у животных, получавших НК-II ( $p=0,023$ ). В то же время у животных, получавших плацебо, наблюдалось значительное повышение уровня белка COMP ( $p=0,021$ ). Авторами сделан вывод, что у животных, получавших НК-II в условиях интенсивной физической нагрузки, наблюдается уменьшение выраженности воспаления и степени дегенерации хряща [16].

#### Результаты исследований эффективности и безопасности НК-II на добровольцах

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности НК-II (40 мг/сут, 120 сут) в группе из 55 здоровых испытуемых, без установленного диагноза ОА, но отмечавших в анамнезе дискомфорт в коленных суставах после интенсивных физических нагрузок [17]. У всех участников в анамнезе не было ОА или хронических суставных болей. Эффективность терапии оценивали по объему движений в коленных суставах, времени возникновения в них дискомфорта при нагрузке. В группе добровольцев, принимавших НК-II ( $n=27$ ; возраст  $46,1\pm 1,5$  года), отмечено статистически значимое увеличение угла разгибания в коленных суставах на фоне нагрузки по сравнению с группой плацебо ( $n=28$ ; возраст  $46,6\pm 1,8$  года) —  $81\pm 1,3^\circ$  и  $74\pm 2,2^\circ$  соответственно ( $p=0,011$ ), статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с исходными показателями ( $p=0,002$ ) и увеличение времени от начала тренировок до появления ощущения дискомфорта в коленных суставах ( $2,8\pm 0,5$  и  $1,4\pm 0,2$  мин соответственно;  $p=0,019$ ). За время приема НК-II нежелательных явлений (НЯ) не зарегистрировано [17].

Длительный прием добавок с коллагеновыми пептидами изучен в группе мужчин, ведущих активный образ жизни ( $n=57$ ; возраст  $24\pm 3$  года; масса тела  $78,8\pm 7,4$  кг) и занимающихся силовыми тренировками (3 раза в неделю, 12 нед) [18]. Методом рандомизации испытуемых разделили на две группы, получавших НК-II (15 мг/сут;  $n=29$ ) или плацебо ( $n=28$ ). В обеих группах отмечено значительное увеличение показателей прочности во всех тестах, с тенденцией к более выраженному эффекту в группе НК-II. В биоптатах мышц не было обнаружено никаких изменений распределения типов волокон до и после окончания исследования между группами и внутри групп. Основным результатом исследования авторы считают значительное увеличение «обезжиренной массы», которое наблюдается на фоне приема НК-II по сравнению с плацебо, без различий выраженности гипертрофии (оце-

нивалась по площади поперечного сечения мышечных волокон) между группами [18]. На фоне приема НК-II не выявлено изменения массы тела.

#### Оценка эффективности и безопасности применения НК-II при ОА и поясничной боли

Более 90% коллагена хрящевого матрикса у взрослых представлено коллагеном II типа. Коллаген II типа — основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, количество которого существенно уменьшается на фоне заболеваний опорно-двигательного аппарата. Для профилактики и лечения ОА применяется как денатурированный (или гидролизированный) коллагеновый пептид II типа, расщепленный до полипептидов, так и НК-II. Именно деградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциированы с ОА. Молекулярная масса неденатурированного коллагена 300 кДа, гидролизата коллагена низкая (2—9 кДа) [19]. Его полипептиды легко всасываются, обладают анаболическим эффектом, ускоряют синтез коллагена и увеличивают синтез внеклеточного матрикса хондроцитами, улучшают минерализацию костей за счет дифференцировки и пролиферации остеобластов.

При симптоматическом лечении пациентов с ОА коленного сустава прием НК-II ( $n=20$ ; возраст  $57,6\pm 8,7$  года; 10 мг/сут, курс лечения 3 мес) в сочетании с ацетаминофеном (1500 мг/сут) был более эффективным при сопоставлении с группой сравнения ( $n=19$ ; возраст  $58,8\pm 6,5$  года) (получали только ацетаминофен). Прием НК-II был статистически значимо ассоциирован со значительным снижением боли в суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), дисфункции суставов по шкале WOMAC и повышением показателей качества жизни по шкале SF-36 по сравнению с контролем [20].

Проведено сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование с включением пациентов с ОА коленных суставов (крепитация, остеофиты на суставных поверхностях, припухлость суставов и др.;  $n=191$ ; возраст 40—75 лет) [21]. Все пациенты были рандомизированы в 3 группы в зависимости от получаемой терапии: НК-II (40 мг/сут), глюкозамина гидрохлорид (1500 мг) + хондроитина сульфат (1200 мг) (ГГ+ХС) и плацебо, курс терапии составлял 180 сут. В группе НК-II в сравнении с плацебо наблюдалось статистически значимое снижение суммарного показателя по шкале WOMAC ( $p=0,002$ ), в том числе значительное уменьшение баллов по подшкалам «боль» (против плацебо,  $p=0,0003$ ; против ГГ+ХС,  $p=0,016$ ), «скованность» (против плацебо,  $p=0,004$ ; против ГГ+ХС,  $p=0,044$ ) и «физическая функция» (против плацебо,  $p=0,007$ ). Показатели безопасности между группами не различались [21].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА. Отмечено статистически значимое снижение суммарного показателя по шкале WOMAC ( $p=0,002$ ), в том числе по подшкале «скованность суставов» ( $p=0,01$ ), уменьшение выраженности боли по ВАШ ( $p<0,001$ ). Результаты метаанализа показали, что коллаген эффективен в отношении уменьшения симптомов ОА за счет снижения как общего индекса WOMAC, так и показателя ВАШ [22].

В рандомизированном контролируемом исследовании была проведена оценка клинической эффективности НК-II у пациентов с ОА II—III ст. по Келлгрэн—Лоуренс [23] ( $n=60$ ; возраст 40—75 лет). Пациенты были разделены на две группы: 1-я ( $n=30$ ) получала ацетаминофен (1500 мг/сут), 2-я ( $n=30$ ) — НК-II (10 мг/сут) в течение 3 мес. По шкале

WOMAC статистически значимое снижение показателей «ночная боль» ( $p=0,040$ ) и «боль в покое» ( $p=0,025$ ) установлено во 2-й группе. Улучшение в обеих группах отмечено по показателям «подъем по лестнице», «трудности при ходьбе по ровной поверхности» через 60 и 180 сут. Авторами сделан вывод о сопоставимой эффективности препаратов — в ходе терапии показатели ВАШ и WOMAC снижались примерно на 30%.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании в параллельных группах (Япония) проведена оценка эффективности и безопасности 12-недельного курса приема НК-II у пациентов без ОА, но имевшим болевой синдром (ВАШ  $\leq 50$  мм) или дискомфорт в коленных суставах или нижней части спины (БНЧС) [24]. Обследуемые были рандомизированы в две группы: 1-я ( $n=30$ ;  $62,31 \pm 1,70$  года; 9 мужчин) принимала НК-II (3,2 мг/сут), 2-я ( $n=28$ ;  $61,68 \pm 0,45$  года; 7 мужчин) — плацебо. Для оценки эффективности терапии использованы Японская шкала ОА коленного сустава (Japan Knee Osteoarthritis Measure, JKOM), Японский опросник БНЧС (Japan Low Back Pain Evaluation Questionnaire, JLEQ), ВАШ-дискомфорт в коленном суставе и нижней части спины (тесты: «ходьба на 10 м», «подъем по лестнице»). Шкала JKOM включает 25 вопросов, дает оценку по 5 критериям: выраженность боли в коленном суставе по ВАШ; боль и скованность в коленном суставе; боли в суставе, вызванные повседневной деятельностью; общая активность; здоровье и психологическое состояние. Шкала JLEQ включает суммарную оценку по 4 критериям: выраженность БНЧС по ВАШ; БНЧС, вызванные повседневной деятельностью; проблемы вследствие БНЧС; здоровье и психологическое состояние. Также на фоне терапии оценивали динамику биохимических показателей крови. В 1-й группе НК-II наблюдалось статистически значимое улучшение через 4, 8 и 12 нед лечения по шкалам JKOM и JLEQ, ВАШ — «дискомфорт» и «боль», показателям «пассивное сгибание коленного сустава», «скорость ходьбы», «подъем по лестнице» ( $p < 0,001$ ). По шкале JLEQ выраженность БНЧС уменьшилась с 0-го дня к 12 нед —  $38,7 \pm 2,8$  и  $28,1 \pm 4,0$  соответственно; общий суммарный балл JLEQ —  $29,0 \pm 3,1$  и  $18,1 \pm 2,5$  соответственно. В ходе 12-недельного исследования не выявлено изменений биохимических показателей крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, показатели свертываемости крови, рН, глюкоза, билирубин, аспаратат- и аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназа, холестерин, СРБ и др.) и мочи (рН, глюкоза, уробилиноген, кетоновые тела и др.), различий между двумя группами не выявлено. НЯ не отмечено. Авторы заключили, что НК-II безопасен и эффективен при БНЧС и боли в коленных суставах, его применение способствует увеличению подвижности суставов [24].

#### **Перспективные комбинации НК-II с другими хондропротективными препаратами**

В эксперименте у собак с ОА оценены эффективность и безопасность монотерапии НК-II (10 мг/сут, 120 дней) и комбинации НК-II с ГГ+ХС (2000 и 1600 мг/сут). Через 60 дней терапии у животных, получавших только НК-II, наблюдалось значительное уменьшение суммарного показателя боли (на 33%), боли при манипуляции ветеринаром конечностями (на 66%) и хромоты, связанной с физической нагрузкой (на 44%). В группе животных, получавших НК-II совместно с ГГ+ХС, отмечено существенно большее снижение общей боли (на 57%) и хромоты, свя-

занной с физической нагрузкой (на 53%). Ни в одном случае не было отмечено НЯ, изменений маркеров функции печени, или почек, или массы тела при приеме указанных хондропротекторов [25].

Препараты НК-II усиливают действие хондропротекторов на основе ХС и глюкозамина сульфата (ГС). Пациенты с ОА кисти, коленного или тазобедренного сустава ( $n=104$ , возраст  $61,4 \pm 7,2$  года) получали ГС+ХС и НК-II в течение 1,5 года. По сравнению с применением только ГС+ХС в группе пациентов, получавших ГС+ХС и НК-II, установлено достоверно более выраженное снижение балла по ВАШ, уровней телопептидов коллагена uCTX-I и uCTX-II в моче и улучшение рентгенологической оценки ОА (по Келлгрэну—Лоуренсу) [1].

С учетом передовых научных технологий и накопленного медицинского опыта на российском рынке разработана новая биологически активная добавка (БАД) к пище для защиты суставного хряща от разрушения в ситуациях, сопровождающихся болью в суставах и позвоночнике, при нарушении функции и ухудшении подвижности в суставах. Новая БАД к пище ТРИО товарного знака «Хондрогард» представляет комбинацию важнейших компонентов хрящевой ткани — ХС (1200 мг), ГС (1500 мг), НК-II T2NDC. Схема применения: 1 пакет-саше (6 г) размешать в 100–150 мл теплой воды, рекомендуется взрослым 1 раз в сутки во время приема пищи, продолжительность приема не менее 2 мес.

## **Заключение**

Стандартизированные экстракты НК-II представляют новую альтернативу в лечении болевой симптоматики при ОА и других патологий опорно-двигательного аппарата, ассоциированных с воспалительной патофизиологией. Действие экстрактов НК-II связано с модуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. Полипептидные эпитопы нативного коллагена в структуре НК-II способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, провоцируемых в ответ на выход на поверхность хряща денатурированных обломков коллагена, стимулирующих деградацию хряща и развитие боли. При активации дискоидиновых рецепторов НК-II усиливает реконструкцию хряща и сдерживает воспалительный ответ на денатурированные эндогенные коллагены в очаге поражения хрящевой ткани. Фундаментальные и клинические исследования подтверждают эффективность использования стандартизированных субстанций НК-II для ускорения регенерации хряща и уменьшения боли при ОА и субклинической дисфункции суставов. Поэтому прием НК-II *per os* при лечении ОА создает (при участии механизмов приобретенного иммунитета) системную толерантность к пептидам коллагена II типа, что способствует подавлению аутоиммунного воспаления на поверхности суставов, уменьшая выраженность болевого синдрома.

*Исследование выполнено по гранту Российского научного фонда (проект №20-12-00175), ИГХТУ  
The research was performed under the grant of the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175).*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

- Scarpellini M, Lurati A, Vignati G, et al. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the «Magenta osteoarthritis study». *J Orthopaed Traumatol*. 2008;9:81-87. <https://doi.org/10.1007/s10195-008-0007-5>
- Давыдов О.С. Остеоартрит фасеточных суставов как одна из составляющих неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):76-82.  
Davydov OS. Facet joint osteoarthritis as a component of non-specific low back pain. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(suppl 2):76-82. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2S-76-82>
- Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-110.
- Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2005;206:232-259. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x>
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные. *Современная ревматология*. 2022;16(5):108-113.  
Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):108-113. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-5-108-113>
- Pelaez-Prestel HF, Sanchez-Trincado JL, Lafuente EM, Reche PA. Immune tolerance in the oral mucosa. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12149. <https://doi.org/10.3390/ijms222212149>
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Шавловская О.А. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(4):111-116.  
Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):111-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-111-116>  
<https://doi.org/10.1080/07315724.2014.919541>
- Sahin K, Kucuk O, Orhan C, et al. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):14724. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94142-3>
- Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(2):2080-2090. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.013>
- Orhan C, Juturu V, Sahin E, et al. Undenatured type II collagen ameliorates inflammatory responses and articular cartilage damage in the rat model of osteoarthritis. *Front Vet Sci*. 2021;8:617789. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.617789>
- Xu D, Shen W. Chicken collagen type II reduces articular cartilage destruction in a model of osteoarthritis in rats. *West Indian Medical Journal*. 2007;56(3):34-39.
- Mannelli LDC, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14:228-231. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-228>
- Gupta RC, Canerdy TD, Skaggs P, et al. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009;32(6):577-584. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x>
- Stabile M, Samarelli R, Trerotoli P, et al. Evaluation of the effects of undenatured type II collagen (UC-II) as compared to robenacoxib on the mobility impairment induced by osteoarthritis in dogs. *Vet Sci*. 2019;6(3):72-77. <https://doi.org/10.3390/vetsci6030072>
- Varney JL, Fowler JW, Coon CN. Undenatured type II collagen mitigates inflammation and cartilage degeneration in healthy Labrador Retrievers during an exercise regimen. *Transl Anim Sci*. 2021;5(2):txab084. <https://doi.org/10.1093/tas/txab084>
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10(1):48. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-48>
- Kirmse M, Oertzen-Hagemann V, de Marées M, et al. Prolonged collagen peptide supplementation and resistance exercise training affects body composition in recreationally active men. *Nutrients*. 2019;11(5):1154. <https://doi.org/10.3390/nu11051154>
- Harris R, Fonseca F, Sharp FC, et al. Functional characterization of undenatured type II collagen supplements: Are they interchangeable? *J Diet Suppl*. 2021;8(6):1-16. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1931621>
- Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):95-101. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.15030>
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0130-8>
- García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531-538. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5>
- Yatish R, Naveenkumar L, Bilagi A, Joshi D. Evaluation of clinical efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of knee. A randomized controlled study. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2020;6(2):497-500. <https://doi.org/10.22271/ortho.2020.v6.i2h.2089>
- Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, et al. Efficacy and safety of dietary undenatured type II collagen on joint and motor function in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Am Nutr Assoc*. 2022;12(7):1-18. <https://doi.org/10.1080/07315724.2021.2024466>
- D'Altilio M, Peal A, Alvey M, et al. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type ii collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Toxicol Mech Methods*. 2007;17(4):189-196. <https://doi.org/10.1080/15376510600910469>

Поступила 11.10.2022

Received 11.10.2022

Принята к печати 28.10.2022

Accepted 28.10.2022