ОБЗОРЫ / REVIEWS

О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов

Громова О.А.[1], Торшин И.Ю.[1], Лила А.М.[2,3], Шавловская О.А.[4]

[1] Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва

[1]Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Россия, 105062, Москва, Фурманный переулок, 8, корп. 2

Стандартизированные экстракты неденатурированного коллагена II типа (НК-II) используются в качестве альтернативных подходов к лечению остеоартрита (ОА). Действие экстрактов НК-II связано с модуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НК-II способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами, НК-II ускоряет реконструкцию соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность использования стандартизированных субстанций НК-II для ускорения регенерации хряща и уменьшения боли при ОА и субклинической дисфункции суставов.

Ключевые слова: *хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; терапия остеоартрита; гипералгезия; цитокины; структура коллагена.*

Контакты: *Ольга Алексеевна Громова;* ***unesco.gromova@gmail.com***

Для ссылки: *Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. Современная ревматология. 2022;16(4):111–116.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-4-111-116*

On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases

Gromova O.A.[1], Torshin I.Yu.[1], Lila A.M.[2,3], Shavlovskaya O.A.[4]

[1]Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences, Moscow; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow; [4]International University of Restorative Medicine, Moscow

[1]44, Vavilov street, building 2, Moscow 119333, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya street, building 1, Moscow 125993, Russia; [4]8, Furmanny lane, building 2, Moscow 105062, Russia

Standardized extracts of undenatured type II collagen (UC-II) are used as alternative approaches to the treatment of osteoarthritis (OA). The effect of UC-II extracts is associated with the modulation of the mechanisms of innate and acquired immunity, a decrease in the activity of pro-inflammatory cytokines and prostaglandins. Epitopes of native collagen in the structure of UC-II contribute to a decrease in the activity of autoimmune reactions that stimulate cartilage degradation. Interacting with discoidin receptors, UC-II accelerates the reconstruction of cartilage connective tissue and inhibits the pro-inflammatory effects of endogenous collagens. Experimental and clinical studies confirm the effectiveness of the use of standardized substances UC-II for acceleration of cartilage regeneration and reduce pain in OA and subclinical joint dysfunction.

Keywords: *chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; osteoarthritis therapy; hyperalgesia; cytokines; collagen structure.*

Contact: *Olga Alekseevna Gromova;* ***unesco.gromova@gmail.com***

For reference: *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. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):111–116.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2022-4-111-116*

Остеоартрит (ОА) – заболевание, связанное с поражением суставного хряща, костей и околосуставных мягких тканей. ОА ассоциирован со значительной болью, формированием структурных изменений сустава, нарушением его функции и ухудшением качества жизни. Фрагменты коллагена, образующиеся при разрушении суставной ткани у больных ОА, попадают в кровоток и вызывают активацию клеточных систем врожденного и приобретенного иммунитета, тем самым усиливая уже имеющееся хроническое воспаление. Таким образом, аутоиммунное воспаление играет существенную роль в патофизиологии ОА.

В терапии ОА широко используются хондропротекторы: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), препараты денатурированного (гидролизированного) коллагена (ГлК) и др. Систематический анализ хондропротекторов, проведенный на основании 69 клинических исследований, показал, что коллаген (наряду с экстрактами куркумы, босвеллии, кожуры маракуйи, куркумином, пикногенолом, L-карнитином, метилсульфонилметаном, ХС и ГС) способствует значимому уменьшению боли в суставах при проведении коротких (недели) и средних (месяцы) курсов лечения [1].

В клинических исследованиях получены положительные результаты при лечении ГлК дефектов костной ткани [2], саркопении, гастроэзофагеального рефлюкса, ОА, ревматоидного артрита (РА) и заболеваний зубов. Топическое применение порошков коллагена помогает регенерации кожи и заживлению ран [3]: ускоряется переход от экссудативной фазы воспаления к пролиферативной, быстрее происходит эпителизация [4]. Использование препаратов коллагена, стимулирующих рост фибробластов и кератиноцитов, особенно перспективно для более быстрого заживления медленно заживающих ран при отсутствии эффекта от традиционного лечения [5]. Показана эффективность топического применения порошков коллагена для лечения язв при синдроме диабетической стопы [6]. Коллаген (0,3–1% в составе ферментированных напитков на основе молочной сыворотки) обладал антиоксидантной активностью и предотвращал рост сальмонелл, кишечной палочки, плесени, грибов и анаэробных мезофилов, т. е. проявлял антибактериальное действие [7].

Коллаген II типа – основной структурный белок хрящевой ткани. Развитие некоторых заболеваний суставов, сопровождающихся воспалением и эрозивными изменениями суставного хряща, связано с иммунным ответом на эндогенный коллаген II типа. Для лечения ОА в последние годы применяется неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II) и ГлК, расщепленный на низкомолекулярные пептидные фрагменты [8]. Неденатурированный коллаген характеризуется высокой (300 кДа), а ГлК – низкой (от 2 до 9 кДа) молекулярной массой [9]. НК-II является основной частью коллагеновых фибрилл гиалинового хряща суставов, он также присутствует в пульпозном ядре межпозвоночного диска. НК-II, полученный из хряща куриной грудины, назначается при ОА коленного сустава [10, 11].

Несмотря на существенный объем публикаций, посвященных коллагенам II типа (более 4000), исследование ключевых звеньев механизма их фармакологического действия продолжается. Хотя коллаген является структурной основой хряща, экзогенные препараты НК-II не могут рассматриваться как источник биологического коллагена, поскольку они поступают в организм в крайне низких дозах (40–100 мг/сут), заведомо недостаточных для использования в качестве «строительного материала» хряща. В то же время в экспериментальных и клинических исследованиях неоднократно воспроизведена эффективность таких низких доз НК-II, что позволяет говорить о существовании специфических таргетных белков и особых молекулярно-физиологических механизмов, опосредующих противоревматическое действие НК-II.

Компьютеризированный систематический анализ данных литературы

Мы провели систематический компьютеризованный анализ имеющихся в литературе доказательных данных о молекулярных механизмах действия коллагенов II-го типа, в том числе НК-II, посредством современных методов анализа больших объемов данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [12–14]. По запросу «"Collagen Type II" or "type II collagen" or "undenaturated type II collagen" UC-II AND pharmacology» в базе данных PubMed было найдено 4445 ссылок.

В ходе анализа был выделен 51 информативный биомедицинский термин, отличающий публикации, посвященные фармакологии коллагена, от публикаций в контрольной выборке (4450 статей, случайно выбранных из 7803 текстов, найденных по запросу «"Collagen Type II" or "type II collagen" NOT pharmacology». Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP [11] позволила рубрицировать тексты исследований по молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO) [15]. С помощью экспертного анализа полученного списка рубрик GO создана «терминологическая карта», описывающая молекулярную фармакологию коллагена II-го типа (рис. 1).

Анализ метрической карты на рис. 1 показывает наличие двух выраженных терминологических кластеров («Провоспалительные цитокины» и «Провоспалительные простагландины») и множество внекластерных терминов, описывающих особенности молекулярной фармакологии коллагенов II-го типа. Выявленные кластеры терминов указывают на то, что одним из основных молекулярно-физиологических механизмов действия НК-II является *модуляция процессов воспаления*. Так, НК-II участвует в регуляции активности провоспалительных цитокинов (кластер 1), в том числе связывания хемокинов CCL2 (GO:0035715) и CCL7 (GO:0035717), взаимодействия с *хемокиновым рецептором* CCR (GO:0048020). Под влиянием НК-II также снижается выработка провоспалительных *цитокинов*, *например фактора некроза опухоли α – ФНОα* (GO:1903556). Кроме того, НК-II оказывает влияние на клеточные механизмы иммунитета, регулируя дифференцировку *CD8+ Т-клеток* (GO:0002305), активность *тучных клеток* (GO:0002448), *дегрануляцию эозинофилов* (GO:0043310) и *адгезию лейкоцитов* (GO:0050902).

НК-II также способствует уменьшению содержания провоспалительных простагландинов (кластер 2), снижая активность арахидонат-КоА-лигазы (GO:0047676), *секрецию простагландинов* (GO:0032307), *биосинтез липоксина В4* (GO:2001306), взаимодействие с лейкотриеновыми рецепторами (GO:0031774, GO:0001631) и с рецептором интерлейкина (ИЛ) 1 (GO:0004908). Как известно, сенсибилизация ноцицепторов провоспалительными цитокинами и производными арахидоновой кислоты (*простагландины, лейкотриены*) лежит в основе патофизиологии *гипералгезии*. Влияние НК-II на простагландины опосредовано *ионами магния*

Рис. 1. *Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной фармакологии коллагена II-го типа. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов)*

Fig. 1. *Metric diagram reflecting the "map" of the molecular pharmacology of type II collagen. The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often the joint use of the two corresponding terms occurs)*

(GO:0010350. Клеточный ответ на дефицит магния), *фолатами* (GO:0046499. Метаболизм S-аденозилметионинамина) и, очевидно, может ослабляться при дефиците этих микронутриентов.

«Внекластерные» термины, описывающие фармакологические эффекты НК-II, соотносятся с *регуляцией воспаления и боли* (тучные клетки, аллодиния, отек, GO:0035771 сигнальный путь ИЛ4; GO:0043120 связывание ФНОα), *нарушениями обмена липидов* (дислипидемии, GO:0009081 метаболизм аминокислот с разветвленной цепью, дислипидемии, увеличение массы тела), гиперактивностью *надпочечников* (кора надпочечников, GO:0086023 аденилатциклазный сигнал адренорецепторов миокарда, кардиомегалия). Внекластерные термины указывают на дополнительные *микронутриенты*, сниженная обеспеченность которыми может потенциально влиять на эффективность НК-II (GO:0010189 биосинтез витамина Е; GO:0015889 транспорт кобаламина; GO:0034224 клеточный ответ на дефицит цинка; GO:0071299 клеточный ответ на витамин А). Более детальное рассмотрение публикаций, соответствующих этим терминам, позволит подробно описать возможные механизмы взаимосвязи НК-II с отеком, аллодинией, нарушениями липидного обмена и др.

Далее последовательно предоставлены молекулярные механизмы действия экстрактов НК-II, вопросы терапевтического применения препаратов на основе неденатурированного коллагена в терапии ОА.

Молекулярные механизмы действия экстрактов неденатурированного коллагена: иммуногенные свойства

Коллаген – фибриллярный белок, необходимый для формирования коллагеновых волокон соединительной ткани. Молекула коллагена представляет собой левозакрученную спираль из трех полипептидных цепей (тропоколлаген), в которой каждый виток содержит три аминокислотных остатка. Молекулы тропоколлагена, спонтанно взаимодействуя друг с другом, ассоциируются и образуют волокна коллагена.

В норме эндогенный фибриллярный коллаген II-го типа является структурным компонентом хряща. В организме человека выделяют *три основных типа хрящевой ткани*: гиалиновый (прозрачный, состоит из тонких коллагеновых волокон, формирует суставные поверхности длинных костей, содержится в носовой перегородке, трахее и бронхах); эластический (менее прозрачный, желтоватый, содержит коллагеновые и эластические волокна, его обнаруживают в ушной раковине, гортани) и волокнистый (состоит из множества толстых коллагеновых волокон, формирует межпозвоночные диски и сухожилия).

При нарушении целостности хрящевой ткани хондроциты могут быть подвержены действию избыточных количеств эндогенного коллагена II-го типа, который входит в состав суставного хряща. Так, избыточное воздействие эндогенного коллагена II-го типа на хондроциты и другие типы клеток индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), ускоряя деградацию хрящевого матрикса [16]. Инкубация культуры хондроцитов с коллагеном II-го типа вызывает дозозависимую индукцию ММП1, ММП3, ММП13, ММП14, цитокинов ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8 и белков внутриклеточной передачи сигналов (MAPK-p38, NF-κβ) [17].

НК-II представляет собой биологически активную форму коллагена (описанная выше тройная спиральная структура, состоящая из длинных полипептидных цепей). ГлК – это цепи коллагена, расщепленные на более короткие пептиды. НК-II отличается от ГлК по ряду показателей. Так, НК-II

получают в результате щадящей обработки природного сырья, без значительного нагрева и добавления протеолитических ферментов. Напротив, приготовление ГлК подразумевает частичный гидролиз белковых цепей, осуществляемый при нагреве и добавлении ферментов. В НК-II сохраняется структура тропоколлагеновых спиралей и соответствующих пространственных эпитопов белка (что важно для взаимодействия с иммунными клетками), в то время как в ГлК эта структура нарушена. В отличие от ГлК, НК-II не всасывается в кишечнике и «работает» через иммуноопосредованный механизм, который заключается в снижении иммунного ответа на эпитопы коллагена. Напомним, что «эпитопом» называется часть макромолекулы того или иного антигена (например, коллагена II-го типа), которая распознается иммунной системой с участием антител, Т- и В-лимфоцитов.

Порошки субстанций НК-II были исследованы на предмет цвета, размера частиц, профилей качества, профилей жирных кислот, а также с помощью электронной микроскопии. Кроме того, они были проанализированы на содержание аминокислот и на антигенный потенциал с использованием теста ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Поскольку между продуктами были обнаружены существенные различия по указанным показателям, это позволяет утверждать, что далеко не все субстанции, обозначаемые как «НК-II», являются взаимозаменяемыми [9]. Именно поэтому следует использовать экстракты НК-II с максимальным качеством фармацевтической стандартизации по действующему веществу и по наличию примесей (минимальное содержание белковых, жировых, микроэлементных примесей).

В целом в НК-II сохраняется структура трехмерных эпитопов нативного коллагена. Исходя из общеизвестных основ иммунологии, прием экзогенных НК-II *per os* при лечении ОА должен формировать (посредством механизмов приобретенного иммунитета при участии В- и Т-лимфоцитов) системную толерантность к пептидам коллагена II-го типа, что способствует подавлению аутоиммунного воспаления.

В клинических исследованиях НК-II наблюдались значительное уменьшение боли и улучшение функции опорно-двигательного аппарата. Лечение также может обеспечить защиту здорового сустава от повреждения, вызванного механической нагрузкой [18]. Формирование толерантности к коллагену при использовании НК-II может быть обусловлено взаимодействием эпитопов НК-II с лимфоидной тканью кишечника. Это взаимодействие способствует формированию толерантности Т-клеток к коллагену и препятствует атаке Т-клеток на суставной хрящ. Исследования показали, что небольшие дозы НК-II *per os* эффективно нейтрализуют атаки Т-киллеров посредством воздействия трехмерных эпитопов коллагена на пейеровы бляшки в дистальном отделе тонкого кишечника и в проксимальном отделе толстой кишки [19].

Косвенным подтверждением иммунного механизма действия препаратов НК-II является наличие связей между генотипами одного из основных генов системы клеточного иммунитета – гена гистосовместимости HLA-DRB1 – и эффективностью перорального приема препарата НК-II при ревматоидном артрите (РА). НК-II способствовал значительному увеличению титров IgA-антител к коллагену II типа в сыворотке крови (p=0,003) и снижению титров IgG-антител (p<0,0001). Различия в числе болезненных и припухших суставов были статистически значимыми между

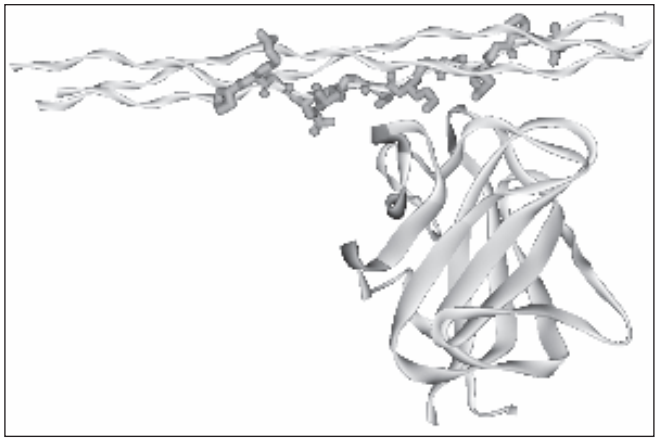

Рис. 2. *Фрагмент коллагена (показан решетчатой моделью) в комплексе с DDR (pdb-файл 2WUH:B)*
Fig. 2. *A fragment of collagen (represented by a lattice model) in combination with DDR -receptors containing discoidin domains (pdb file 2WUH:B)*

группами DRB1*0405 + НК-II и DRB1*0405 + плацебо, а также между группами DRB1*0405 + НК-II (p=0,006) и не-DRB1*0405 + НК-II (p=0,01). Таким образом, при генотипе DRB1*0405 отмечается терапевтическая эффективность НК-II при РА [20]. Можно предположить, что применение НК-II может быть перспективным у пациентов с вторичным ОА на фоне РА.

Молекулярные механизмы действия экстрактов неденатурированного коллагена: взаимодействие с белками протеома

На основе информации о *белок-белковых взаимодействиях*, представленной в базе данных пространственных структур белков (Protein Data Bank, PDB), можно сделать вывод, что НК-II может участвовать в образовании более 20 белок-белковых комплексов в протеоме человека (например, комплексы с белком Sparc, адгезином, факторами коагуляции крови, интегринами и др.). Систематическое рассмотрение всех этих взаимодействий пептидных фрагментов коллагена находится вне рамок настоящей статьи. Здесь важно отметить, что НК-II может связываться с *рецепторами, содержащими дискоидиновые домены* (DDR1 и DDR2) – повсеместно распространенными тирозинкиназными рецепторами. Они активируются за счет связывания с молекулами коллагена (рис. 2) и участвуют в регуляции адгезии, роста, миграции и деления клеток, а также реконструкции внеклеточного матрикса соединительной ткани [21, 22].

Делеции генов *DDR* в эксперименте приводят к аномалиям развития и функции почек [23], нарушениям заживления ран [24], снижению интенсивности роста хондроцитов [25]. Сходный фенотип наблюдается у пациентов с врожденными генетическими дефектами гена *DDR2* [26]. Нарушения функции DDR в организме человека ассоциированы с ОА, фиброзом и сниженным противоопухолевым иммунитетом [22].

DDR1 опосредует индуцированную эндогенным коллагеном воспалительную активацию микроглии в культуре, увеличивая экспрессию циклооксигеназы 2, ММП9 и рецептора CD40/TNFRSF5 (разновидность рецептора ФНОα). Это обеспечивает участие сигнальных белков p38-MAPK и NF-κβ в активации клеток микроглии, обработанных кол-

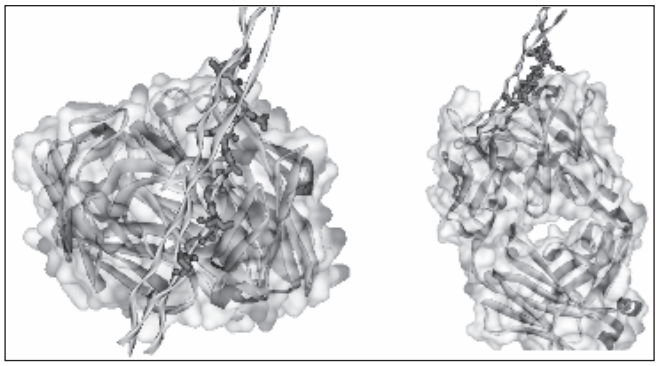

Рис. 3. *Структура комплекса неденатурированного коллагена с аутоантителами, образующимися при РА (модель на основе PDB файла 4BKL)*
Fig. 3. *Structure of the complex of undenatured collagen with autoantibodies formed in RA (model based on the PDB file 4BKL)*

лагеном [27]. НК-II, связываясь с DDR1 и DDR2, может таким образом ингибировать провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов.

С НК-II взаимодействуют *«артритогенные» аутоантитела типа M2139*. Образование этих антител связано с патофизиологией РА. Аутоантитела М2139 взаимодействуют с хрящом и стимулируют ускоренную деградацию хрящевой ткани. Кристаллическая структура комплекса М2139 + НК-II позволила определить структурные элементы, контролирующие распознавание антителами одного из основных эпитопов НК-II, и уточнить роль генетических полиморфизмов в формировании аутоиммунных реакций, участвующих в деградации хряща [28]. Полученные результаты позволяют предположить, что экзогенно поступающий НК-II может блокировать взаимодействие этих аутоантител с эндогенным коллагеном, тем самым тормозя деградацию хряща (рис. 3).

Экспериментальные и клинические исследования экстрактов НК-II

Результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно показывают перспективность использования экстрактов НК-II для терапии ОА [11, 29, 30]. Например, у крыс с монойодацетатной моделью ОА НК-II модулировал воспалительную реакцию: снижал *концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ6 и ФНОα* в сыворотке крови, а также уровень MMP3 и NF-κβ в коленном суставе ($p<0,05$) [11], улучшая также показатели по шкале Манкини и классификации Келлгрена–Лоуренса ($p<0,05$). Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность применения НК-II при ОА: наблюдалось статистически значимое снижение суммарного показателя WOMAC (-8; 95% доверительный интервал, ДИ от -13 до -3; p=0,002), в том числе по подшкале «Скованность» (-0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,08; p=0,01). Отмечалось снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (-16,6 мм; 95% ДИ от -26,2 до -6,9 мм; $p<0,001$) [30].

Заключение

Молекулярная фармакология предполагает три механизма действия НК-II. Во-первых, при поступлениии *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 больных ОА, распространяясь по всему организму, достигая пораженного сустава. Деструкция поверхности хряща при ОА характеризуется присутствием избыточного количества волокон коллагена II-го типа, который вследствие разрушения гелеобразной среды соединительной ткани хряща выходит на поверхность. В пейеровых бляшках Т- и В-лимфоциты, сенсибилизированные к НК-II, начинают вырабатывать антитела, которые образуют защитный слой вокруг волокон коллагена разрушающегося хряща. Этот защитный слой будет препятствовать избыточной продукции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, не сенсибилизированными к НК-II.

Во-вторых, НК-II частично гидролизуется под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. Образующиеся при этом полипептидные фрагменты могут поступать в кровь и достигать суставов. Взаимодействуя с DDR на поверхности хондроцитов, эти пептидные фрагменты НК-II могут способствовать ускорению регенерации хрящевой ткани.

В-третьих, полипептидные фрагменты НК-II могут блокировать аутоантитела, которые ускоряют гибель хондроцитов и деградацию хрящевой ткани. Например, аутоантитела типа М2139 распознают один из основных эпитопов НК-II и, соответственно, могут быть блокированы при взаимодействии с этим эпитопом, что способствует торможению деградации ткани хряща.

Таким образом, экстракты НК-II влияют на аутоиммунный компонент заболеваний хряща и DDR коллагена, а также способствуют снижению уровня провоспалительных цитокинов и простагландинов. Кроме того, НК-II тормозит старение костной ткани за счет уменьшения активности воспаления и окислительного стресса. Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018 Feb;52(3):167-75. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333. Epub 2017 Oct 10.
2. Elango J, Sanchez C, de Val JEMS, et al. Cross-talk between primary osteocytes and bone marrow macrophages for osteoclastogenesis upon collagen treatment. *Sci Rep.* 2018 Mar 28;8(1):5318. doi: 10.1038/s41598-018-23532-x.
3. Wang H. A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies. *Polymers (Basel).* 2021 Nov 9;13(22):3868. doi: 10.3390/polym13223868.
4. Stupin V, Manturova N, Silina E, et al. The Effect of Inflammation on the Healing Process of Acute Skin Wounds Under the Treatment of Wounds with Injections in Rats. *J Exp Pharmacol.* 2020 Oct 30;12:409-22. doi: 10.2147/JEP.S275791. eCollection 2020.
5. King S. Catrix: an easy-to-use collagen treatment for wound healing. *Br J Community Nurs.* 2005 Sep;10(9):S31-4. doi: 10.12968/bjcn.2005.10.Sup3.19697.
6. Colak B, Yormaz S, Ece I, et al. Comparison of Collagen Granule Dressing Versus Conventional Dressing in Patients With Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020 Jul 31:1534734620938988. doi: 10.1177/1534734620938988.
7. Leyn-Lopez A, Perez-Marroquin XA, Campos-Lozada G, et al. Characterization of

Whey-Based Fermented Beverages Supplemented with Hydrolyzed Collagen: Antioxidant Activity and Bioavailability. *Foods*. 2020 Aug 12;9(8):1106. doi: 10.3390/foods9081106.
8. 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 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
9. Harris RB, Fonseca FLA, Sharp MH, Ottinger CR. Functional characterization of undenatured type II collagen supplements: Are they interchangeable? *J Diet Suppl*. 2021 Jun 1;1-16. doi: 10.1080/19390211.2021.1931621. Online ahead of print.
10. Selistre LFA, Goncalves GH, Vasilceac FA. The relationship between urinary C-Telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*. Jan-Feb 2021;25(1):62-9. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.02.002. Epub 2020 Feb 26.
11. Sahin K, Kucuk O, Orhan C. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3.
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019;29(4):654-67.
13. Torshin IYu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2013;23:319-27.
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25:577-87.
15. Zitnik M, Sosi R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets (2018): Stanford Biomedical Network Dataset Collection. http://snap.stanford.edu/biodata
16. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. *Nucleic Acids Res*. 2021 Jan 8;49(D1):D325-D334. doi: 10.1093/nar/gkaa1113.
17. Klatt AR, Paul-Klausch B, Klinger G, et al. A critical role for collagen II in cartilage matrix degradation: collagen II induces pro-inflammatory cytokines and MMPs in primary human chondrocytes. *J Orthop Res*. 2009 Jan;27(1):65-70. doi: 10.1002/jor.20716.
18. Sütö G. Undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis.*Orv Hetil*. 2021 Sep 12;162(37):1481-4. doi: 10.1556/650.2021.32337.
19. 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):101-10.
20. Toda Y, Takemura S, Morimoto T, Ogawa R. Relationship between HLA-DRB1 genotypes and efficacy of oral type II collagen treatment using chicken cartilage soup in rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1997 Feb;20(1):44-51. doi: 10.2177/jsci.20.44.
21. Carafoli F, Bihan D, Stathopoulos S, et al. Crystallographic insight into collagen recognition by discoidin domain receptor 2. *Structure*. 2009 Dec 9;17(12):1573-81. doi: 10.1016/j.str.2009.10.012.
22. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal*. 2006 Aug;18(8):1108-16. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.012. Epub 2006 Feb 28.
23. Gross O, Beirowski B, Harvey SJ, et al. DDR1-deficient mice show localized subepithelial GBM thickening with focal loss of slit diaphragms and proteinuria. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):102-11. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00712.x.
24. Hou G, Vogel W, Bendeck MP. The discoidin domain receptor tyrosine kinase DDR1 in arterial wound repair. *J Clin Invest*. 2001 Mar;107(6):727-35. doi: 10.1172/JCI10720.
25. Kano K, Marin de Evsikova C, Young J, et al. A novel dwarfism with gonadal dysfunction due to loss-of-function allele of the collagen receptor gene, Ddr2, in the mouse. *Mol Endocrinol*. 2008 Aug;22(8):1866-80. doi: 10.1210/me.2007-0310. Epub 2008 May 15.
26. Bargal R, Cormier-Daire V, Ben-Neriah Z, et al. Mutations in DDR2 gene cause SMED with short limbs and abnormal calcifications. *Am J Hum Genet*. 2009 Jan;84(1):80-4. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.004. Epub 2008 Dec 24.
27. Seo MC, Kim S, Kim SH, Zheng LT, Park EK, Lee WH, Suk K. Discoidin domain receptor 1 mediates collagen-induced inflammatory activation of microglia in culture. *J Neurosci Res*. 2008 Apr;86(5):1087-95. doi: 10.1002/jnr.21552. PMID: 17969104
28. Raposo B, Dobritzsch D, Ge C, et al. Epitope-specific antibody response is controlled by immunoglobulin V(H) polymorphisms. *J Exp Med*. 2014 Mar 10;211(3):405-11. doi: 10.1084/jem.20130968.
29. Yoshinari O, Moriyama H, Shiojima Y. An overview of a novel, water-soluble undenatured type II collagen (NEXT-II). *J Am Coll Nutr*. 2015;34(3):255-62. doi: 10.1080/07315724.2014.919541. Epub 2015 Mar 9.
30. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omaca RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019 Mar;43(3):531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Epub 2018 Oct 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
8.06.2022/23.07.2022/27.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Громова О.А. https://orcid.org/0000-0002-7663-710X
Торшин И.Ю. https://orcid.org/0000-0002-2659-7998
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Шавловская О.А. https://orcid.org/0000-0003-3726-0730

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

ПОДУМАТЬ ИСПОЛЬЗОВАТЬ

СПОСОБСТВУЕТ:

- УМЕНЬШЕНИЮ БОЛИ[1]
- СОХРАНЕНИЮ ХРЯЩА[1]
- УЛУЧШЕНИЮ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ[1]

БРЕНД № 1
среди инъекционных препаратов Хондроитина сульфата[2]

ХС* включен в клинические рекомендации МЗ РФ 2020[4,5], 2021[6,7]

ЛП-N (000042)-(РГ-RU)

*ХС-хондроитина сульфат

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА[3,4,5]
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®. РУ ЛП-N (000042)-(РГ-RU) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы M01AX25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
4. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1). Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». – 2020. – 122 с. URL: r.rosminzdrav.ru/#!/recomend/616.
5. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1). Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста». – 2020. – 80 с. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/600.
6. Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2), Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1), Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

СОТЕКС