

# Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний

И.В. Сарвилина<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>2,3</sup>, О.А. Громова<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ФИЦ ИУ РАН, Москва

<sup>5</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются современные возможности применения новой фармаконутрицевтической композиции, включающей хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и неденатурированный коллаген II типа с учетом новых молекулярных данных о патогенезе заболевания, а также данных о механизме действия, особенностях фармакокинетики, эффективности и безопасности каждого из компонентов фармаконутрицевтика. Особое внимание уделено механизмам индукции оральной толерантности, лежащим в основе разработки целевой антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии остеоартрита (ОА), взаимодействию компонентов нового фармаконутрицевтика с иммунной системой при ОА. Показана перспективность разработки и внедрения новых фармаконутрицевтиков вследствие широкого распространения заболеваний, связанных с дегенерацией хрящевой ткани и нарушением функционального состояния опорно-двигательного аппарата, с одной стороны, и недостаточной эффективностью известных симптоматических лекарственных средств замедленного действия — с другой. Обсуждаются возможности ведения пациентов с ОА на основе данных клинических исследований и с учетом современных возможностей персонализированной фармаконутрицевтической поддержки.

**Ключевые слова:** остеоартрит, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа, фармаконутрицевтики, оральная толерантность.

**Для цитирования:** Сарвилина И.В., Лиля А.М., Громова О.А. Новая фармаконутрицевтическая композиция для антиген-специфической профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний. РМЖ. 2023;2:44–50.

## ABSTRACT

New composition of pharmaceutical nutraceutical for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases

I.V. Sarvilina<sup>1</sup>, A.M. Lila<sup>2,3</sup>, O.A. Gromova<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Medical Center «Novomedicina» LLC, Rostov-on-Don

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>4</sup>Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Science, Moscow

<sup>5</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow

The article discusses the current possibilities of using a new composition of pharmaceutical nutraceutical agent, including chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen, given the new molecular data on the disease pathogenesis, as well as data on the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy and safety of each of the pharmaceutical nutraceutical components. Special attention is paid to the mechanisms for induction of oral tolerance underlying the development of targeted antigen-specific prevention and adjunctive therapy of osteoarthritis (OA), as well as the interaction of the pharmaceutical nutraceutical components with the immune system in OA. The article shows prospects for the development and administration of new pharmaceutical nutraceuticals due to the widespread prevalence of diseases associated with cartilage degeneration and musculoskeletal system disorder, on the one hand, and the insufficient efficacy of known symptomatic drugs of sustained release, on the other hand. The article also discusses the modern possibilities of patient management with OA based on clinical research data and individual pharmaceutical nutraceutical support.

**Keywords:** osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen, pharmaceutical nutraceuticals, oral tolerance.

**For citation:** Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A. New composition of pharmaceutical nutraceutical for antigen-specific prevention and adjunctive therapy of musculoskeletal diseases. RMJ. 2023;2:44–50.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост распространенности остеоартрита (ОА), которым, по разным оценкам, страдает примерно 7% людей в мире [1]. ОА коленного

и тазобедренного суставов находятся на 11-м месте в мире по количеству людей с инвалидностью и на 38-м месте по показателю «число лет жизни с поправкой на инвалидность» [2, 3]. В общей структуре ревматологических забо-

леваний в РФ доля ОА составляет 45–49% [4]. В США экономические затраты на ведение пациентов с ОА превышают 65 млрд долларов [5].

Как показывают результаты различных популяционных исследований, факторами риска развития ОА являются пожилой возраст, возраст старше 45 лет у женщин, травмы суставов в анамнезе, избыточная масса тела и ожирение, биомеханические изменения в суставе, предрасположенность на генетическом уровне [6, 7]. В ходе ряда исследований было доказано, что боль и скованность в суставе после выполнения интенсивных физических упражнений являются следствием начинающегося воспаления в суставных тканях [8–10]. Показано, что цитокины, участвующие в реализации звеньев патогенеза ОА, также способствуют ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) суставов здоровых лиц после интенсивной физической нагрузки [11].

Боль различной интенсивности (от легкой до выраженной) и скованность при движении негативно влияют на качество жизни пациентов с ОА [12, 13]. Основными причинами развития клинических симптомов при первичном ОА считаются микротравмы, предшествовавшие манифестации заболевания [14].

Остеoarthritis — дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, в основе которого лежит воспаление в тканях суставов коленей, стоп, бедер, позвоночника с вовлечением субхондральной кости, синовиальных оболочек и околосуставных тканей [15]. Дегенеративно-дистрофические процессы в суставном хряще связаны с изменением метаболизма хондроцитов и синовиоцитов, нарушением восстановления хрящевого матрикса [16–18].

Современное лечение ОА предполагает применение безрецептурных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), внутрисуставное введение кортикостероидов или гиалуроновой кислоты, прием трамадола, опиоидных анальгетиков для облегчения боли. Вышеперечисленные способы лечения обеспечивают кратковременное облегчение симптомов ОА с небольшой длительностью их действия на патогенез ОА при регистрируемых нежелательных явлениях (НЯ) [19–22]. В связи с этим в настоящее время большой интерес вызывают альтернативные методы лечения ОА, в том числе с использованием биологически активных добавок (нутрицевтики) [23, 24].

Одними из наиболее часто применяемых при ОА нутрицевтиков для уменьшения выраженности боли являются глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) [25–27]. Эффективность высокоочищенного ХС подтверждена максимальным уровнем убедительности рекомендаций А и достоверности доказательств 1 [28], в том числе при парентеральном введении (Хондрогард®) [29]. Механизм действия ХС и ГС связан с улучшением метаболизма протеогликанов и соотношения анаболических и катаболических процессов в ЭЦМ, снижением интенсивности резорбтивных процессов в субхондральной кости [30–33]. Имеющиеся на сегодняшний день данные о применении пероральных форм ГС и ХС позволяют отнести их к группе фармаконутрицевтиков, применяющихся для профилактики, вспомогательной терапии и поддержки функциональной активности костно-мышечной системы человека.

Коллаген — самый распространенный компонент суставного хряща — и его производные отнесены к группе со-

единений с болезньюмодифицирующим эффектом при ОА (disease-modifying osteoarthritis drug, DMOAD) [34, 35]. В клинических исследованиях показаны эффективность и безопасность неденатурированного коллагена II типа (НК-II) при ОА коленного сустава (КС) боли в нижней части спины [36–38]. Вызывая иммунную толерантность и оказывая симптоматическое и структурное влияние на суставной хрящ, НК-II представляется новой альтернативой для профилактики и вспомогательного лечения ОА.

Целью настоящего обзора является анализ и обсуждение возможностей применения новой фармаконутрицевтической композиции ХондрогардТРИО<sup>1</sup>, включающей ХС (1200 мг), ГС (150 мг) и НК-II (40 мг), для профилактики и вспомогательной терапии ОА на основе новых данных о патогенезе заболевания, механизме действия, особенностях фармакокинетики, эффективности и безопасности каждого из компонентов фармаконутрицевтика.

## СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ОА

Наши знания о механизме развития ОА пополнились новыми данными о структуре и функции суставного хряща, представленного в организме человека в трех формах: волокнистый, эластический и гиалиновый хрящ [39]. Как известно, суставной хрящ состоит из воды и ЭЦМ, в составе которого присутствует коллаген в объеме 75% сухой массы и протеогликаны в объеме 20–30% сухой массы. У здорового человека больше всего коллагена содержится в поверхностной зоне хряща, в средней и глубокой зонах хряща его доля ниже на 20%. В свою очередь, протеогликаны характеризуются низким содержанием в поверхностной зоне и увеличением содержания в 2 раза в средней и глубокой зонах хряща. Обнаружены разные фенотипы хондроцитов в поверхностной, средней, глубокой и кальцифицированной зонах [39, 40]. Следует помнить, что структурное разрушение и нарушение функции суставного хряща после травмы или при ОА практически не сопровождается последующей его регенерацией вследствие низкой пролиферативной активности хондроцитов и отсутствия кровоснабжения [41–44].

Считается, что гиалиновый хрящ более чем на 90% состоит из коллагена II типа, гораздо меньше в нем содержится коллагена типов III (около 10%), IX (1%), XI (3%) и VI (<1%) [45]. Структурно в разных типах коллагена различают неспиральные терминальные домены и центральное ядро, включающее повторяющиеся аминокислотные последовательности с глицином, пролином и гидроксипролином [46, 47].

Неколлагеновые элементы основного вещества ЭЦМ включают гликозаминогликаны (ГАГ), протеогликаны и гликопротеины. ГАГ основного вещества ЭЦМ образуют 6 субъединиц в суставном хряще: ХС 4 и 6, кератан-сульфат, дерматан-сульфат, гепаран-сульфат и гиалуроновая кислота. ГАГ поддерживают механические свойства и гидратацию ЭЦМ [48]. Самый большой мультимолекулярный комплекс с гиалуроновой кислотой формирует агрекан, в котором кератан-сульфат и ХС стабилизируются связующими белками [49, 50]. В ЭЦМ также представлены версикан, бигликан, декорин, фибромодулин, люмикан [51],

<sup>1</sup> «ТРИО товарного знака (г.з.) Хондрогард® Food supplement TRIO of trademark Chondroguard®», далее по тексту ХондрогардТРИО. БАД. Не является лекарством. Владелец товарного знака «ХондрогардТРИО» ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Свидетельство №811357 от 20.02.2021.

перлекан [52], лубрицин [53]. Большое количество других неколлагеновых белков ЭЦМ сустава условно формируют две группы в зависимости от функции: структурные (олигомерный белок хряща, тромбоспондины 1 и 3, матрилины 1 и 3, фибронектин, тенасцин С и белок промежуточного слоя хряща) и регуляторные белки клеточного метаболизма (гликопротеин хряща 39, остеокальцин, хондромодулин I и II, ретиновая кислота, кислоточувствительный белок, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) и костные морфогенетические белки) [49]. Авторы исследований *in vitro* и *in vivo* показали роль хондроцитов в регуляции продукции ЭЦМ и гомеостаза хряща, а также подтвердили тот факт, что травма или дегенеративно-дистрофический процесс в хряще приводят к гипертрофии хондроцитов с нарушенной экспрессией провоспалительных и катаболических генов [54–56]. В экспериментальных работах показано, что хондроциты синтезируют протеиназы, которые разрушают компоненты ЭЦМ (матриксные металлопротеиназы (ММП), расщепляющие коллаген и протеогликаны, дезинтегрин-металлопротеиназы с мотивом тромбоспондина (ADAMTS), эластазы, катепсины).

Механизм развития ОА связан с активацией во всех суставных тканях провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) с высвобождением простагландинов, оксида азота, циклооксигеназы и ММП-27, других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, 8, 17, 18) [57–60]. ТФР- $\beta$  регулирует трансформацию мезенхимальных клеток в клетки хондрогенного ряда, гомеостаз в субхондральной кости, при этом его высокий уровень усиливает дегенеративно-дистрофические процессы в суставном хряще при ОА [61]. При ОА регистрируют очень высокие уровни ММП-13, ответственной за разрушение коллагена II типа и агрекана. В числе других ММП, участвующих в деградации коллагена, — ММП-2, 3, 9 [62].

Доказано, что фенотип хондроцитов определяется прежде всего характером окружающей среды [63, 64], при этом гипертрофированные хондроциты, являющиеся конечной стадией дифференцировки, выступают важным патогенетическим фактором развития ОА. Установлено, что снижение синтеза коллагена II типа приводит к повышению активности в системе «костный морфогенетический белок (BMP) — сигнальный путь SMAD1», следствием чего является ускорение гипертрофии хондроцитов. Таким образом, снижение содержания коллагена II типа может способствовать развитию дегенеративных изменений в суставном хряще, характерных для ОА, из-за нарушения процесса ингибирования гипертрофии хондроцитов [65].

## МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ КАК ОСНОВЫ ЦЕЛЕВОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОА

В основе развития оральной толерантности как физиологической реакции подавления активности иммунной системы пероральными антигенами лежат местные и системные эффекты с участием индуцированных регуляторных Т-клеток (iTregs) слизистой оболочки [66]. Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что пероральное введение специфических антигенов можно использовать для профилактики и контроля хронических воспалительных заболеваний. В частности, в эксперименте показано, что коллаген, выступая в роли аутоантигена,

предотвращает развитие артрита [67]. В настоящее время оральную толерантность рассматривают в контексте антиген-специфической пероральной иммунотерапии [68].

Рассмотрим ключевые звенья механизма индукции оральной толерантности.

Пероральное введение аутоантигена предполагает большую по площади контактную поверхность со слизистой оболочкой кишечника и иммунорегуляторными клетками [69, 70]. Лимфоидная ткань, связанная с кишечником (gut-associated lymphoid tissues, GALT), содержит около  $10^{12}$  иммунных клеток, которые контактируют со множеством антигенов в условиях сопутствующей активности комменсалов толстой кишки [71, 72]. Клетки иммунной системы слизистой оболочки кишечника функционируют в адаптивном режиме, который предполагает выполнение постоянной дифференциации между естественной стимуляцией антигенами и удалением патогенов аутохтонной микробиотой. Относительно большие скопления GALT формируют пейеровы бляшки [73], а «куполообразный» эпителий, располагающийся над ними, содержит интраэпителиальные лимфоциты и эпителиальные клетки, часть из которых имеет микроскладки (М-клетки). М-клетки транспортируют антиген из просвета кишечника в пейеровы бляшки, где формируется иммунный ответ в слизистой оболочке через активацию предшественников В-лимфоцитов и клеток памяти. Активированные лимфоциты попадают в кровоток через грудной лимфатический проток, в результате чего регистрируется не только локальный, но и системный эффект оральной толерантности [74].

Согласно [75] для лимфатических узлов (ЛУ) тонкой кишки характерна высокая экспрессия Foxp3<sup>+</sup>Tregs, имеющих происхождение из тимуса, и толерогенных дендритных клеток (ДК) в собственной пластинке и проксимальных ЛУ, синтезирующих большие количества ретиновой кислоты, TGF- $\beta$  и характеризующихся высокой экспрессией гена — члена A2 семейства 1 альдегид-дегидрогеназ (Aldh1A2). Синтез ретиновой кислоты ДК при участии Т-клеток в присутствии TGF- $\beta$  индуцирует экспрессию CCR9 и  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, способствует трансформации наивных Т-клеток в Foxp3<sup>+</sup>iTregs (белок Forkhead box p3-индуцированные регуляторные Т-клетки), которые, в свою очередь, останавливают дифференцировку TGF- $\beta$ -зависимых клеток Th17. Поглощение антигена происходит посредством транспорта через М-клетки в пейеровых бляшках с помощью ДК, которые захватывают антиген, связанный с бокаловидными клетками, через эпителиальные ворсинки клеток или после переноса антигена из макрофагов CX3CR1. Клетки CCR7<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>DC более эффективны в индукции iTregs и толерантности при миграции к ЛУ, несущим антигены. Присутствие TGF- $\beta$  индуцирует латентно-ассоциированный пептид LAP<sup>+</sup>Treg под действием интегрин  $\alpha$ v $\beta$ 8. Антигены комменсальной микробиоты транспортируются ДК в ЛУ для активации iTregs. Секреторный иммуноглобулин А (SIgA), секретируемый плазмочитами и присутствующий в слизи, блокирует адгезию бактерий-комменсалов и патогенов на кишечный эпителий и нейтрализует токсины и бактериальные липополисахариды. Считают, что механизм запуска системных реакций со стороны iTregs в ЛУ связан с тем, что клетки экспрессируют рецепторы самонаведения ( $\alpha$ 4 $\beta$ 7 и хемокиновые рецепторы), которые стимулируют направленное движение иммунных клеток в пределах слизистой кишечника и к тканям с очагами воспаления в организме человека [75].

Клинические исследования доказали наличие кишечно-синовиальной оси при аутоиммунном воспалении в суставах [76]. С помощью иммуногистохимического анализа выявлена экспрессия интегрина типа  $\alpha E\beta 7$  в слизистой кишечника больных ревматоидным артритом (РА) с одновременной экспрессией Е-кадгерина синовиоцитами [77]. Клетки Th1, Th2, Th17 находятся в очагах воспаления, выполняя функцию клеток-супрессоров. Клетки iTreg тонкой кишки могут достигать тканей с хроническим воспалением [78]. При наличии генетического дефекта образования естественных Tregs в тимусе возможна активация периферического аналога Tregs в слизистой кишечника при пероральном введении антигена [79].

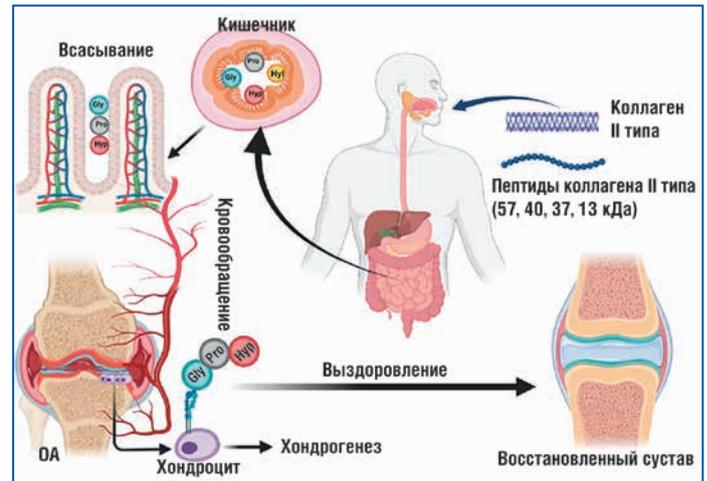
Регуляторные Т-клетки ( $CD4^+LAP^+Treg$ ) в слизистой кишечника синтезируют пептид, связанный с ТФР- $\beta$ , снижающий активность иммунного воспаления при ОА [80–82]. Регуляторные клетки 1-го типа активируются ИЛ-27 и ТФР- $\beta$ , секретируемые ДК, и опосредуют подавляющую аутоиммунитет функцию секрецией ИЛ-10, хотя они также продуцируют TGF- $\beta$  [83, 84]. ДК и макрофаги вызывают дифференцировку iTregs [85]. Т-клетки естественные киллеры также рассматриваются как элементы оральной толерантности, так как они экспрессируют лиганд Fas, синтезируют высокие уровни ИЛ-4, участвуют в апоптозе Т-клеток и способствуют переходу клеток Th1 в Th2 [86].

Показано, что пероральное введение антигена крайне эффективно до появления аутоиммунного заболевания [84]. Этот факт можно объяснить ранней активацией антиген-специфических Т-клеток в ответ на антигены пищи до появления эффекторных Т-клеток [87, 88]. Усилить эффекты пероральной толерантности к антигенам можно противовоспалительными цитокинами [89] и моноклональными антителами к CD3 [90].

Многие исследователи считают, что коллаген и его производные могут эффективно применяться при артрите [91]. При этом следует помнить, что оральная толерантность возникает только при идентификации в качестве непатогенной правильной трехмерной конформации антигена НК-II [73]. Данный факт может служить основанием для профилактического назначения НК-II. Эндогенные вещества в условиях дегенерации суставного хряща являются антигенным стимулом в процессе прогрессирования ОА [92]. Сегодня выясняется роль антител к коллагену II типа в суставном хряще при ОА и эффективность НК-II при артрите [93–95]. К. Katsumata et al. [96] показали, что коллаген связывается с антителом к ФНО- $\alpha$  пептидами декорина, что блокирует развитие воспаления при артрите. Эпитопы спиральной структуры коллагена — аминокислотные остатки (глицин, пролин, гидроксипролин и гидроксизин) взаимодействуют с клетками иммунной системы и продуктами их активности и участвуют в формировании оральной толерантности. Ключевое значение имеет характер гликозилирования коллагена II типа [94, 97, 98] (см. рисунок).

По данным С. Paul et al. [99], прием нутрицевтиков с коллагеном предотвращает деструкцию суставного хряща, в том числе посредством защиты его от свободнорадикального окисления и воспаления.

Авторы различных исследований показали, что при РА обнаруживаются дефекты гликозилирования/галактозилирования, которые являются причиной ответа в виде гипер-аутореактивного иммунного саморазрушения коллагена суставов [100]. Пероральный прием малых доз НК-II при РА предотвращал атаки Т-лимфоцитов на коллаген II типа



**Рисунок.** Механизм действия коллагена и его пептидов при ОА (адаптировано из [91]).

*Gly* — глицин, *Pro* — пролин, *Hup* — гидроксипролин, *Hul* — гидроксизин

в суставах, индуцировал иммунологическую гипореактивность, способствовал уменьшению боли и воспаления в суставах [101]. Денатурированный коллаген может быть источником субстрата для синтеза суставного хряща, но он не вызывает иммунологической гипореактивности и не влияет на уменьшение боли и воспаления в связи с тем, что третичные и четвертичные структуры в денатурированной форме разрушены вместе с остатком галактозы и пейерова бляшка не распознает эпитоп [67, 73].

Таким образом, молекулярный механизм действия НК-II, реализующийся на уровне ключевых межклеточных и сигнальных взаимодействий в локальной иммунной системе тонкой кишки и регулирующий активность иммунной системы в рамках кишечно-синовиальной оси, лежит в основе предотвращения атаки Т-лимфоцитов на коллаген II типа и его разрушения в суставах при ОА.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ НОВОЙ ФАРМАКОНУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОА

Рассмотрим механизм действия основных компонентов нового фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО — ХС, ГС и НК-II при ОА. Существенным преимуществом является сбалансированный состав фармаконутрицевтика, который предусматривает оптимальное соотношение всех компонентов, что позволяет получить потенцирование их положительных фармакологических эффектов.

Композиция включает активные соединения, которые при растворении в воде образуют молекулярные кластеры. При пероральном приеме раствора комбинированного фармаконутрицевтика происходит абсорбция активных структур при запуске механизма оральной толерантности НК-II.

Основными фармакологическими эффектами ГС являются активация синтеза протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и 40 регуляторных белков — строительного материала для синовиальной ткани сустава, внутрисуставной жидкости и хрящевой ткани [102, 103]. ГС оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования транслокации внутрь клеточного ядра транскрипционного ядерного фактора  $\kappa B$  посредством связывания с рецептором CD44 со снижением активности провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ ,

ИЛ-1 $\beta$ ), а также за счет блокады активности гена циклооксигеназы 2. ГС увеличивает синтез IgA в кишечнике, а также регулирует миграцию лейкоцитов, связывание рецепторов гематопозитина/интерферонов. ГС повышает секрецию компонентов ЭЦМ соединительной ткани (коллагена, аннексина, тенасцина, агреккана), факторов роста соединительной ткани, снижает содержание протеаз, разрушающих соединительную ткань [104]. ГС оказывает быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект, замедляет прогрессирование дегенеративных процессов в суставах, позвоночнике и околопозвоночных мягких тканях, ограничивает активность нейродегенеративных процессов.

В состав фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО входит ХС — высокомолекулярный мукополисахарид, который нормализует обмен веществ в хрящевой ткани, стимулирует синтез протеогликанов, гиалуроновой кислоты, коллагена II типа, ускоряет регенерацию в суставном хряще, синовиальной оболочке, поддерживает вязкость синовиальной жидкости. Фармакологические эффекты появляются вследствие связывания ХС с пятью мембранными рецепторами (TLR4, CD44, CD97, ICAM1, интегрины), что приводит к существенному снижению ядерной транслокации транскрипционного ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ , уменьшению активности свободнорадикального окисления и активности провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), увеличению синтеза коллагена. ХС характеризуется умеренным и пролонгированным противовоспалительным и болеутоляющим действием. При длительном применении замедляет прогрессирование ОА, уменьшает потребность в применении НПВП [30–33].

Компонент фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО — гликозилированный НК-II, небольшие дозы которого влияют на здоровье суставов при ОА [34, 37]. T. Tong et al. [105] на модели коллаген-индуцированного артрита *in vivo* продемонстрировали, что прием микрограммов НК-II статистически значимо снижает уровни провоспалительных цитокинов в крови, способствует снижению частоты и тяжести ОА. После перорального введения активные эпитопы НК-II взаимодействуют с пейеровыми бляшками GALT в двенадцатиперстной кишке и снижают системную атаку Т-лимфоцитов на хрящ, формируя иммунную толерантность при ОА [34]; подавляют экспрессию цитокина семейства ФНО RANKL CD4<sup>+</sup>Т-клеток, регулирующую ИЛ-17 [106, 107].

После перорального приема НК-II подвергается воздействию соляной кислоты и пепсина. Мономеры в форме тройной спирали перемещаются к пейеровым бляшкам и связываются с ними. Пепсин не разрушает тройную спиральную конфигурацию мономеров из-за биохимических ограничений, поэтому активные центры всегда остаются нетронутыми. Пепсин не расщепляет связи, содержащие аминокислоты валин, аланин или глицин [108, 109]. В процессе пищеварения неповрежденные фибриллы коллагена (комбинация мономеров коллагена, сахаров и телопротеинов) распадаются на мономерные пептиды коллагена (более мелкие гликопептидные единицы), обладающая дополнительные эпитопы [110]. В то же время телопептиды чувствительны к пепсину и расщепляются в кишечнике [111], что ослабляет тройную спираль коллагена и представляет дополнительные активные эпитопы гликопротеина коллагена. В результате активные эпитопы НК-II в еще большей степени связываются и распознаются пей-

еровыми бляшками, взаимодействуют с ними, снижая иммунную атаку организма на собственный коллаген II типа в суставе [112].

У здоровых людей после интенсивных физических нагрузок прием НК-II улучшает функцию суставов вследствие активации Tregs в месте перенапряжения КС и высвобождения противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ТФР- $\beta$ , таким образом снижая интенсивность катаболических изменений при физической нагрузке [113, 114]. ИЛ-10 и ТФР- $\beta$  сдвигают баланс Т-лимфоцитов в КС в сторону клеток Th2 [115] с секрецией ИЛ-4, что обуславливает увеличение синтеза компонентов ЭЦМ хондроцитами. Также в эксперименте выявлено ограничение роста остеоцитов после приема НК-II [116].

Таким образом, новый фармаконутрицевтик ХондрогардТРИО может применяться для замедления дегенеративно-дистрофических процессов в хрящевой ткани, стимуляции образования новых коллагеновых волокон и коррекции локального иммунного статуса в суставах и позвоночнике у пациентов с ОА и у здоровых лиц после травм и физических нагрузок.

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОА: ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОНУТРИЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Современный научно обоснованный подход к лечению ОА базируется на применении немедикаментозных и фармакологических методов, различных методов хирургического вмешательства. Рабочая группа ESCO рекомендует применение ХС на первом этапе как средство длительной базисной терапии ОА КС с оценкой по системе градации качества, разработки и оценки рекомендаций 81% [117].

При применении ХС 4 и 6 показана переменная эффективность в отношении боли при ОА [21, 118]. Метаанализ данных эффективности ХС продемонстрировал умеренное влияние ХС на боль и более выраженное — на функциональную активность при ОА КС [119]. ХС фармацевтической категории не отличается от цеλεкоксиба по эффективности влияния на боль и функцию сустава при терапии симптоматического ОА КС [120]. ХС, назначаемый пациентам с ОА, характеризуется благоприятным структурно-модифицирующим действием на структуру сустава, подтвержденным результатами магнитно-резонансной томографии [121]; морфологическими эффектами на уровне суставного хряща [122, 123]. В сетевом метаанализе долгосрочных (12 мес. и более) клинических исследований эффективности разных режимов терапии ОА ХС продемонстрировал положительное влияние на структурные изменения КС [124]. При этом ХС характеризуется хорошими показателями безопасности при приеме в дозах до 1200 мг/сут [118, 125, 126].

В ходе метаанализа восьми клинических исследований в России ( $n=771$ , возраст  $53,6\pm 6,2$  года) применения препарата Хондрогард® (100 мг в/м первые 3 инъекции, с 4-й инъекции — по 200 мг в/м через день, курс 20–30 инъекций) в комплексной терапии ОА показано, что препарат высокоочищенного ХС является эффективным средством лечения ОА по параметрам снижения боли по ВАШ, индекса Лекена и индекса WOMAC, имеет высокий уровень безопасности [29].

Совет экспертов мультидисциплинарного консенсуса

в 2021 г. констатировал, что рутинная клиническая практика в большинстве случаев ограничивается выбором НПВП и пероральных форм симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД) [27]. Защита суставного хряща осуществляется посредством применения СЛСЗД и ДМОАДs, среди которых наибольшей доказательной базой эффективности обладают ХС и ГС, включенные в состав нового фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО. Симптоматический эффект от применения указанных препаратов развивается через 8–12 нед. после начала приема, структурно-модифицирующий эффект — при продолжительности лечения не менее 2 лет. Для ХС и ГС характерен эффект последствия, продолжающийся в течение 2–4 мес. после прекращения лечения. Преимуществом ХС является возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне его приема, что значительно снижает частоту НЯ НПВП [118, 119, 127]. На старте терапии для обеспечения высокой биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта препараты на основе ХС целесообразно назначать парентерально, в виде внутримышечных инъекций, с последующей поддержкой достигнутого эффекта с помощью фармаконутрицевтика ХондрогардТРИО.

Действие ГС изучалось в клинических исследованиях, которые показали наличие у него симптом- и структурно-модифицирующего действия с оценкой по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): степень рекомендаций сильная, качество доказательств умеренное [128].

Метаанализ [129] шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследований выявил эффективность ГС со стандартизированным средним различием 0,44 (95% ДИ 0,24–0,64).

Авторы систематического обзора 16 сравнительных рандомизированных контролируемых исследований ГС и плацебо (13 исследований), ГС и НПВП (3 исследования) выявили, что лечение ГС (15 исследований) сопровождается уменьшением боли и улучшением функции суставов в такой же степени, как и при использовании анальгетиков и НПВП, при высоком уровне безопасности [130]. Среди ответивших на 6-месячную терапию пациентов с ОА КС II–III рентгенологической стадии ( $n=318$ ) по критерию OMERACT-OARSI доля принимавших ГС оказалась выше, чем среди получавших ацетаминофен ( $p=0,004$  и  $p=0,047$  по сравнению с плацебо) [131].

В двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых 3-летних исследованиях с участием 212 и 202 больных с ОА КС доказано наличие структурно-модифицирующего действия ГС в суточной дозе 1500 мг [132]. Также в долгосрочных исследованиях установлено, что относительный риск эндопротезирования оказался существенно ниже у пациентов, принимавших ГС, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, при отсутствии серьезных НЯ [133].

Влияние НК-II в дозе 40 мг оценивалось у здоровых добровольцев с болью в КС после физической активности по окончании 3-месячного курса терапии: выявлено статистически значимое изменение среднего показателя разгибания колена у здоровых добровольцев, принимавших НК-II ( $p=0,045$ ), по сравнению с исходным уровнем; при этом время до появления начального дискомфорта в суставах значительно увеличилось ( $p=0,019$ ) по сравнению с исходным значением [36].

D. Crowley et al. [37] сравнили эффективность и безопасность НК-II ( $n=26$ ) с комбинацией глюкозамина и хондроитина ( $n=26$ ) при лечении ОА КС. Прием НК-II обеспечил нарастающее статистически значимое ( $p<0,005$ ) снижение индекса WOMAC по сравнению с исходным значением в каждой контрольной точке (1, 2 и 3 мес.), тогда как комбинация глюкозамина и хондроитина, снизив индекс WOMAC в первые 2 мес. ( $p<0,005$  и  $p<0,05$ ), в дальнейшем не обеспечила сохранение достигнутого эффекта. В целом оценка по ВАШ снизилась на 40% в группе НК-II по сравнению с 15,4% в группе сравнения, функциональный индекс — на 20,1 и 5,9% соответственно. Группы не различались по частоте зарегистрированных НЯ [37].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование [134] было посвящено сравнению эффективности и переносимости НК-II (40 мг в день) с плацебо и глюкозамина гидрохлоридом (1500 мг) в сочетании с ХС (1200 мг) в течение 6 мес. у пациентов с ОА КС ( $n=191$ ). Изменение общего балла WOMAC оказалось статистически значимым для НК-II по сравнению с обеими группами сравнения. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение по всем трем (боль, скованность и физическая функция) подшкалам WOMAC при приеме НК-II по сравнению с плацебо и по подшкалам боли и скованности WOMAC по сравнению с комбинацией глюкозамина с ХС. Прием НК-II обусловил статистически значимое снижение среднего балла по ВАШ по сравнению с обеими группами ( $p=0,002$  и  $p=0,025$  для группы плацебо и глюкозамина с ХС соответственно) при высоком уровне безопасности. Установлено, что при уровне белка олигомерного матрикса хряща (COMP), превышающем 285 нг/мл, более выраженное снижение общего балла WOMAC при сравнении трех групп исследования имело место среди пациентов, получавших НК-II.

Безопасность и эффективность применения НК-II при ОА КС оценивали в интервенционном исследовании в реальной клинической практике в Индии (53,3% женщин, средний возраст  $56,2\pm 8,7$  года). В анализе безопасности ( $n=291$ ) хотя бы одно НЯ, не расцененное как серьезное, отметили 4,47% пациентов. Среди частых НЯ были тошнота (1,37%) и головная боль (1,03%). В целом результатом лечения НК-II в течение 3 мес. стало статистически значимое снижение баллов по шкале WOMAC ( $p<0,0001$ ) и по ВАШ ( $p<0,0001$ ) по сравнению с исходным уровнем [135].

Оценка эффективности перорального применения НК-II в дозе 10 мг/сут в отношении симптомов и биологических маркеров деградации хряща при одновременном применении с ацетаминофеном у пациентов с ОА КС ( $n=39$ ) была проведена в 3-месячном рандомизированном контролируемом исследовании. К окончанию срока наблюдения отмечено значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем по показателям боли в суставах (ходьба по ВАШ), функции (WOMAC) и качества жизни (SF-36) в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ацетаминофеном и НК-II. Авторы предположили, что лечение НК-II в сочетании с ацетаминофеном превосходит ацетаминофен в монорежиме для симптоматического лечения пациентов с ОА КС [136].

Систематический обзор эффективности и безопасности биологически активных добавок, используемых при ОА суставов кисти, бедренного или коленного суставов, вклю-

чавший 69 рандомизированных клинических исследований (11 586 участников) и 20 дополнительных исследований, показал, что НК-II значительно снижает боль в суставе в среднесрочной перспективе. Установлено, что терапия ХС приводит к небольшим, но статистически значимым долгосрочным эффектам в отношении структурных изменений в суставе при сравнении с плацебо (размер эффекта (SMD) -0,30, 95% ДИ от -0,42 до -0,17,  $I^2=5$ ). Во всех проанализированных исследованиях НК-II, ХС и ГС показали свою безопасность [137].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка новых фармаконутрицевтиков для профилактики и вспомогательной терапии костно-мышечных заболеваний является актуальной задачей современной медицины в силу большой распространенности дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата и недостаточной эффективности известных хондропротекторов. Заболевания костно-мышечной системы выявляются на уровне ошибок на этапах биоидентификации, распознавания и передачи ответных сигналов в организме пациента. Поэтому быстро развивающаяся фармаконутрициология открывает новые перспективы в профилактике и вспомогательной терапии с помощью новых фармаконутрицевтиков. ▲

## Литература

- Leifer V., Katz J., Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:10–16. DOI: 10.1016/j.joca.2021.05.007.
- Murray C., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)61689-4.
- Cross M., Smith E., Hoy D. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1323–1330. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
- Trentham D.E., Halpner A.E., Trentham R.A. et al. Use of undenatured type II collagen in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Prac Alter Med*. 2001;2:254–259.
- Felson D., Lawrence R., Dieppe P., Hirsch R. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–646. DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016.
- Pal C., Singh P., Chaturvedi S. et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in India and related factors. *Indian J Orthop*. 2016;50:518–522. DOI: 10.4103/0019-5413.189608.
- Shek P., Shephard R. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol*. 1998;76:589–597. DOI: 10.1139/cjpp-76-5-589.
- Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:815–823. DOI: 10.1016/j.berh.2011.11.013.
- Kawamura S., Lotito K., Rodeo S. Biomechanics and healing response of the meniscus. *Oper Tech Sports Med*. 2003;11:68–76. DOI: 10.3390/cells9010092.
- Ramage L., Nuki G., Salter D. Signalling cascades in mechanotransduction: cell-matrix interactions and mechanical loading. *Scand J Med Sci Sports*. 2009;19:457–469. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.00912.x.
- Kawano M., Araujo L., Castro M., Matos M. Assessment of quality of life in patients with knee osteoarthritis. *Acta Ortop Bras*. 2015;23:307–310. DOI: 10.1590/1413-785220152306150596.
- Van Vlijen J., Luijsterburg P., Verhagen A. et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:809–821. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.008.
- Buckwalter J. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;402:21–37. DOI: 10.1097/00003086-200209000-00004.
- Iagnocco A. Osteoarthritis. In: *Essential Applications of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology*. Wakefield R.J., D'Agostino M.A., eds. W.B. Saunders: Philadelphia, USA; 2010:165–180.
- Bagi C., Berryman E., Teo S., Lane N. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:2080–2090. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.013.
- Loeser R., Goldring S., Scanzello C., Goldring M. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697–1707. DOI: 10.1002/art.34453.

- Camarero-Espinosa S., Rothen-Rutishauser B., Johan Fostera E., Weder Ch. Articular cartilage: from formation to tissue engineering. *Biomater Sci*. 2016;4(5):734–767. DOI: 10.1039/c6bm00068a.
- Hochberg M., Altman R., April K. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–674. DOI: 10.1002/acr.21596.
- Hunter D. Pharmacologic therapy for osteoarthritis — the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):13–22. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.178.
- McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Da Costa B., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093–2105. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
- Basedow M., Runciman W., March L. Australians with osteoarthritis: the use of and beliefs about complementary and alternative medicines. *Complement Ther Clin Pract*. 2014;20:237–242. DOI: 10.1016/j.ctcp.2014.08.002.
- Van Sasse J., van Romunde L., Cats A., Vanderbroucke J. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(4):271–280. DOI: 10.1136/ard.48.4.271.
- Brown L. *Pet Nutraceuticals; Inter-Cal Nutraceuticals*. US: Arthritis Foundation; 2005.
- Rovati L., Girolami F., Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012;4(3):167–180. DOI: 10.1177/1759720X12437753.
- Лила А.М., Ткачева О.Н., Наумов А.В. и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. *PMJ*. 2021;6:68–74. [Lila A.M., Tkacheva O.N., Naumov A.V. et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: multidisciplinary consensus. *RMJ*. 2021;6:68–74 (in Russ.)].
- Reginster J.-Y., Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. DOI: 10.1007/s40520-020-01643-8.
- Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрокард. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388–399. [Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V. et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388–399 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.30.
- Chan P., Caron J., Orth M. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*. 2005; 66(11):1870–1876. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1870.
- Tat S., Pelletier J., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R117. DOI: 10.2460/ajvr.2005.66.1870.
- Monfort J., Pelletier J.-P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:735–740. DOI: 10.1136/ard.2006.068882.
- Martel-Pelletier J., Kwan Tat S., Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S7–11. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.015.
- 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. PMID: 12837047.
- Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int J Res Orthop*. 2018;4:684–649. DOI: 10.18203/issn.2455-4510.
- Lugo J., Saiyed Z., Lau F. 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;10:48. DOI: 10.1186/1550-2783-10-48.
- Crowley D., Lau F., Sharma P. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: A clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009;6:312–321. DOI: 10.7150/ijms.6.312.
- 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. DOI: 10.1080/07315724.2021.2024466.
- Firestein G., Kelley W. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Saunders Elsevier; 2009.
- Athanasiou K., Darling E., DuRaine G. et al. *Articular cartilage*. CRC Press; 2013.
- Eyre D. The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(3 Suppl 2):2–11. DOI: 10.1016/0049-0172(91)90035-x.
- Whitesides T. *Orthopaedic Basic Science. Biology and Biomechanics of the Musculoskeletal System*. 2nd ed. 2001.
- Johnstone B., Alini M., Cucchiarianni M. et al. Tissue engineering for articular cartilage repair — the state of the art. *Eur Cell Mater*. 2013;25:248–267. DOI: 10.22203/ecm.v025a18.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>