

О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.^{2,3}

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Боль в спине и конечностях зачастую может быть связана с деструкцией хрящевой и костной ткани сустава, что затрагивает нервные окончания и приводит к обострению болевой симптоматики (как это происходит, например, при остеоартрите). Вследствие этого без защиты и реконструкции хряща (хондропротекции) купирование болевого синдрома будет носить симптоматический характер. Хондропротекторные эффекты глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и неденатурированного коллагена II типа (НК-II) осуществляются по разным молекулярным механизмам. Поэтому при сочетанном применении ХС, ГС и НК-II *per os* разные механизмы действия отдельных компонентов будут дополнять друг друга, повышая эффективность фармакотерапии боли.

Ключевые слова: боль; остеоартрит; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; Хондрогард Трио.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лилля АМ. О применении хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа при боли в спине и конечностях и при остеоартрите. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):122–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130

On the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.²

¹Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹44, Vavilov Str., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Str., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Backpain and pain in the limbs are often associated with the destruction of the cartilage and bone tissue of the joint, which affects the nerve terminals and leads to an exacerbation of pain symptoms (as happens, for example, in osteoarthritis). As a result, pain relief without protection and reconstruction of cartilage (chondroprotection), will be symptomatic. The chondroprotective effects of glucosamine sulfate (GS), chondroitin sulfate (CS) and undenatured type II collagen (UC-II) have different molecular mechanisms. Therefore, with the combined use of CS, GS and UC-II *per os*, different mechanisms of action of individual components will complement each other, increasing the effectiveness of pain pharmacotherapy.

Keywords: pain; osteoarthritis; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; Chondrogard Trio.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. About the use of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and undenatured type II collagen for back and limb pain and osteoarthritis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):122–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130

Возникновение боли при остеоартрите (ОА) обусловлено воспалительными и дегенеративными изменениями сустава, приводящими к возбуждению болевых окончаний на поверхности хряща, в надкостнице и в связочном аппарате. Соответственно, в терапии ОА используются не только про-

тивовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП; глюкокортикоиды и др.), но и хондропротекторы: глюкозамина сульфат (ГС), стандартизированные экстракты хондроитина сульфата (ХС) и неденатурированного коллагена II типа (НК-II).

Интеллектуальный анализ данных 42 051 публикации о ХС/ГС показал, что нарушения метаболизма ХС и ГС характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств, сопровождающихся болью. ХС/ГС важен для поддержания структуры «четырёхкомпонентного синапса» — функциональной единицы центральной нервной системы, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов, но и так называемые перинеурональные сети, формируемые при участии клеток глии и волокон ХС. Результаты фундаментальных экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования ХС/ГС при терапии *ишемических и нейродегенеративных заболеваний* [1].

Анализ молекулярной патофизиологии *тендовагинита* позволил выделить механизмы, посредством которых ХС/ГС могут противодействовать развитию заболевания, такие как ингибирование эффектов провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), ИЛ8, γ -интерферона, фактора некроза опухоли α (ФНО α), моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP1), инфламасомы NLRP3, сигнальных путей NF- κ B/JAK/STAT и O-гликозаминирования белков протеома. В доклинических исследованиях ГС и ХС проявляли обезболивающие свойства, уменьшали хроническое воспаление, отек, улучшали вызревание коллагеновых пучков, механические свойства соединительной ткани сухожилий и связок при тендинопатиях [2].

ХС и ГС также перспективно использовать в терапии *боли*. В эксперименте на мышах было показано, что пероральный прием ХС в суточной дозе 300 мг/кг (курс 20 сут) приводил к преодолению тактильной аллодинии, вызванной частичной перевязкой седалищного нерва. ХС способствовал снижению фосфорилирования p38-MAPK и ингибированию киназы c-Fos в ипсилатеральных нейронах дорсального рога спинного мозга, на которые поступал сигнал от ноцицептивных нервов. В другом эксперименте ХС в суточной дозе 600 мг/кг (курс 10 сут) ослаблял постоянную тактильную аллодинию, индуцированную формалином, что также сопровождалось ингибированием MAPK-p38 и c-Fos. В клинической практике инъекции ХС (Хондрогард 2,0 мл, 200 мг) и ГС (Сустагард Артро 3,0 мл, 200 мг) приводят к обезболивающему эффекту, который сохранялся в течение 3 мес после отмены терапии [1].

ХС, ГС и НК-II характеризуются особыми молекулярными механизмами и определенными спектрами фармакологического действия. Экзогенные ХС, используемые как фармакологические средства (M01AX25 хондроитина сульфат), оказывают противовоспалительный, антиоксидантный, хондропротекторный эффекты, поддерживая регенерацию хряща. Результаты метаанализов рандомизированных клинических исследований указали на высокую эффективность ХС в лечении ОА [3, 4].

Основным механизмом антиартритического действия ХС и ГС является ингибирование эффектов провоспалительного белка NF- κ B посредством связывания с центральным таргетным белком — рецептором CD44. Взаимодействуя с белком CD44, ХС/ГС активируют внутриклеточные сигнальные процессы и влияют на синтез белков протеома, участвующих в регенерации хряща. Главное различие между

фармакологическими эффектами ГС и ХС заключается в том, что ХС осуществляет более «медленное», пролонгированное действие, а применение ГС позволяет достигать более «быстрого» эффекта (прежде всего, снятия воспаления и обезболивания).

В терапии ОА также перспективно использование стандартизированных экстрактов НК-II. С молекулярной точки зрения НК-II участвует в регулировке врожденного и приобретенного иммунитета (уменьшение аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща) и в снижении уровней провоспалительных цитокинов и простагландинов. Воздействие НК-II на дискоидиновые рецепторы хондроцитов может ускорять регенерацию соединительной ткани хряща [5]. В настоящей работе разобраны механизмы синергидного действия трех хондропротекторов — ХС, ГС и НК-II.

О фармакологических эффектах ХС

Системно-биологический анализ протеома человека позволил выделить 11 таргетных белков, посредством которых осуществляются фармакологические эффекты экзогенных ХС. К этим белкам относятся активируемые ХС ферменты *хондроитинсульфатного метаболизма* (хондроитиназа GALNS, карбогидрат сульфотрансфераза CHST11, гиалуронидазы HYAL1, HYAL2, ХС-гликозилтрансферазы), ингибируемые ХС *матриксные металлопротеиназы* (MMP1, MMP3, MMP16, MMP24, способствуют деградации коллагена соединительной ткани) и *специфические рецепторы ХС* (CD44, CD97) в хондроцитах (рис. 1). Кроме того, участие ХС в структуре протеогликана лубрицина также важно для поддержания состава синовиальной жидкости (СЖ) [6]. Активация рецептора CD44 молекулами ХС приводит к снижению избыточной активности металлопротеиназ, транскрипционного фактора NF- κ B и уровней биомаркеров воспаления — ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α и С-реактивного белка (СРБ) [7].

Экзогенные ХС, будучи молекулами с достаточно высокой молекулярной массой (как правило, более 10 кДа), не всегда могут проникать внутрь клеток. Поэтому осуществление хондропротекторных эффектов ХС начинается с взаимодействия с белками-рецепторами (CD44, TLR4, рецептором ФНО α , MyD88 и ICAM1) на поверхности хондроцитов, что приводит к расщеплению ХС на более мелкие фрагменты с последующей блокировкой провоспалительных сигнальных путей [6], в том числе синтеза простагландина Е (ПГЕ), MMP3, MMP13 и цитокина RANKL [8].

При связывании ХС рецептором CD44 повышается активность *гиалуронидаз* HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, что и обеспечивает переработку цепей ХС в более короткие олигосахариды, вплоть до отдельных молекул N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты, поступающих внутрь хондроцитов [9, 10].

Для гидролиза длинных цепей ХС гиалуронидазами очень важна специфика *сульфатирования ХС*: *гиалуронидазы гидролизуют преимущественно хондроитин-4-сульфат* [11], содержание которого в субстанции CS b-Bioactive® составляет 60%. Хондроитин-6-сульфат (30% состава CS b-Bioactive®) способствует диверсификации олигосахаридных цепей, образующихся при воздействии гиалуронидаз на ХС. Например, гиалуронидазы превра-

щают хондроитин-4-сульфат в смесь три- и пентасахаридов, а хондроитин-6-сульфат — в смесь пента- и гептасахаридов [12].

Фармакопротеомное исследование эффектов приема ХС в группе здоровых добровольцев показало изменения экспрессии 31-го белка, включая белки энергетического метаболизма (31%) и биосинтетических путей (13%) [13]. В другом фармакопротеомном исследовании здоровых добровольцев, принимавших ХС (1200 мг/сут) и ГС (1500 мг/сут), установлено *снижение активности цитокиновых сигнальных путей*. При этом прием ХС предотвращал деградацию субъединицы I κ -B, ингибирующей провоспалительный сигнальный белок NF- κ B. Взаимодействуя с регулятором I κ -B, NF- κ B не может перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции.

Помимо сигнального пути NF- κ B фармакопротеомное исследование ХС/ГС указало и на другие сигнальные пути, которые активируются под воздействием ХС и регулируют процессы воспаления: 1) JAK/STAT (эффекты цитокинов и факторов роста); 2) синтез IgA в кишечнике (первая линия обороны против микроорганизмов в слизистой оболочке кишечника); 3) регуляция трансэндотелиальной миграции лейкоцитов; 4) связывание рецепторов гематопоеза и интерферонов. Среди наиболее значимых таргетных белков, уровни которых существенно изменялись под воздействием ХС/ГС, были белки клеточной адгезии THBS4, ITGA и ITGB [14]. Фармакопротеомное исследование на хондроцитах, взятых от пациентов с ОА, подтвердило эффект ХС на уровни различных белков, секретируемых хондроцитами (коллагены, аннексин, тенасцин, агрекан, факторы роста соединительной ткани: PENK, CTGF, снижение уровней протеаз, способствующих деградации соединительной ткани: SERPINA3, SERPIN1) [15]. Таким образом, при воздействии на хондроциты пациентов с ОА ХС не просто является «строительным материалом» хряща, а *активизирует синтез ком-*

понентов соединительной ткани хряща, снижая интенсивность его деградации.

ХС может накапливаться не только в хряще и СЖ, но и в кишечнике, печени, почках и других тканях [16]. Поэтому можно ожидать, что применение ХС *per os* способствует лечению заболеваний не только суставов, но и других органов — кишечника, печени [17] и почек [18]. Длительное (не менее 12 мес) применение ХС и ГС снижало риск рака толстой кишки. В исследовании, включившем 2140 случаев рака и 3950 лиц контрольной группы, прием ХС/ГС был ассоциирован со сниженным в 2 раза риском заболевания [отношение шансов (ОШ) 0,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,79]. Мета-анализ трех исследований показал онкозащитный эффект ХС/ГС даже после поправок на использование НПВП (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,62–0,97) [19].

Поскольку препараты ХС производятся на основе натурального сырья, важным аспектом их производства и применения является степень *стандартизации состава*, так как прием недостаточно очищенного ХС может изменять уровни провоспалительных факторов [20], вызывать острое повреждение печени по механизму аутоиммунного гепатита [21] и т. д.

Данные фундаментальных и клинических исследований указывают на существенные различия в *эффективности и безопасности* различных препаратов ХС. В сравнительном исследовании более безопасными были субстанции из трахеи быка (степень очистки 96,2–99,9%), которые не стимулировали увеличение уровней провоспалительных белков, повышая количество структурных белков матрикса соединительной ткани и факторов роста [20]. Российское сравнительное исследование шести различных субстанций ХС для внутримышечного введения показало существенные отличия в содержании серы, токсичных и условно-токсичных микроэлементов, белка и количестве ХС. В некоторых образцах ХС был найден в следовых количествах, а содержание нежелательных

примесей (общий белок, токсичные микроэлементы) было повышено. Наилучшим качеством состава по всем исследованным параметрам отличался препарат на основе ХС из трахеи быка (Хондрогард) [22], для которого был проведен метаанализ восьми клинических исследований пациентов с ОА [3]. Похожие результаты были получены при изучении БАД, представленных в Европе [23]. Клинические результаты показывают эффективность лечения субстанцией CS b-Bioactive®, сравнимую с таковой НПВП целекоксиба [24–26], и указывают на необходимость более тщательного изучения фармакокинетики экзогенных ХС [16, 27–29], ведь состояние кишечника (включая микробиом) и характер питания пациентов

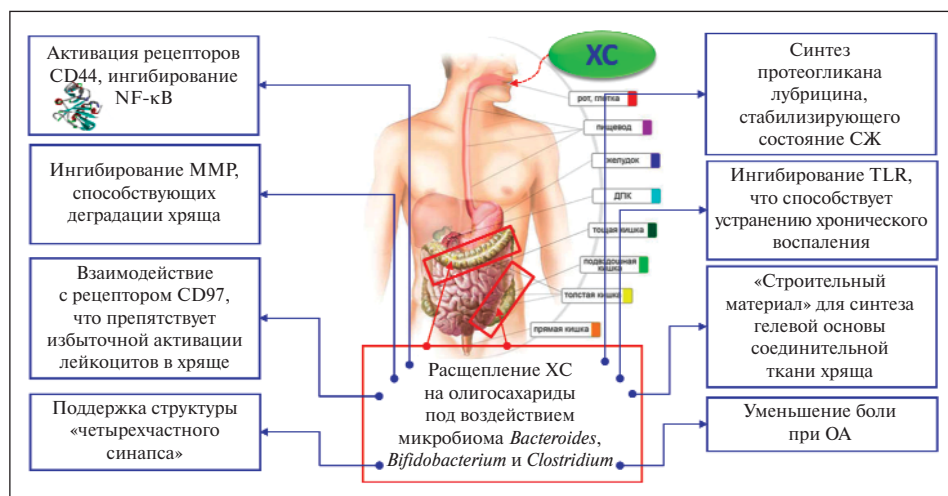


Рис. 1. Молекулярно-фармакологическая концепция действия ХС.

ДПК — двенадцатиперстная кишка¹

Fig. 1. Molecular pharmacological concept of chondroitin sulfate (CS) action

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nmp.ima-press.net

также значительно влияют на разброс значений фармакокинетических параметров ХС [27].

Таким образом, противовоспалительные и регенерирующие эффекты ХС, развивающиеся по нескольким молекулярным маршрутам, способствуют повышению сохранности сустава и снижению ноцицептивных сигналов. Имеющиеся данные позволяют сформулировать молекулярно-фармакологическую концепцию действия ХС (см. рис. 1). При приеме внутрь незначительная часть молекул ХС всасывается через слизистую оболочку тонкой кишки. В толстой кишке ХС ферментируется бактериями родов *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Clostridium* на более короткие цепи полисахаридов [30], которые поступают в кровь, достигая лейкоцитов и хондроцитов. Фрагменты ХС взаимодействуют с рецептором CD44 на поверхности лейкоцитов, что тормозит воспаление за счет инактивации провоспалительного фактора NF-κB. Взаимодействие ХС с рецептором CD44 на хондроцитах способствует повышению активности ферментов гиалуронидаз, которые расщепляют цепи ХС на еще более короткие олигосахаридные фрагменты.

Олигосахариды ХС: 1) используются как «строительный материал» для синтеза гелевой основы соединительной ткани хряща; 2) способствуют дальнейшей активации рецепторов CD44 и ингибированию NF-κB; 3) ингибируют MMP, способствующие деградации соединительной ткани хряща, нити коллагена, стимулирующие воспалительную гипералгезию; 4) взаимодействуют с рецептором CD97, что препятствует избыточной активации лейкоцитов в хряще, мышцах и СЖ; 5) участвуют в синтезе протеогликана лубрицина PRG4, который стабилизирует состояние СЖ, обеспечивающей «смазку» и «амортизацию» сустава; 6) ингибируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), что способствует устранению хронического воспаления [6, 31, 32] (см. рис. 1).

О фармакологических эффектах ГС

Эндогенные молекулы ГС образованы из дисахаридов, включающих глюкуроновую кислоту и глюкозамин. Недостаток эндогенного глюкозамина в организме ухудшает качество СЖ и может вызвать так называемый «хруст в суставах». Экзогенный ГС является корректором метаболизма костной и хрящевой ткани и относится к группе антиревматических препаратов (M01AX по анатомо-терапевтическо-химической классификации) [33].

Подобно ХС, ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокинный сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопэтина и интерферонов. Анализ 40 белков метаболизма ГС и 15 таргетных белков ГС, посредством которых осуществляются основные эффекты ГС, указывает на еще более широкий круг фармакологического действия ГС [34].

В отличие от ХС, ГС, вследствие малого размера молекулы, является «готовым» действующим веществом-аминосахаридом. Поэтому молекулы ГС начинают быстро всасываться в желудке и тонкой кишке, поступают в кровь и быстро достигают СЖ и соединительной ткани хряща. Быстрое всасывание ГС объясняет более быстрое действие суб-

станции ГС на воспаление и снятие боли. Основным механизмом хондропротекторного действия ГС является, по всей видимости, активация рецептора CD44, что способствует предотвращению деградации белка Iκ-Bα, ингибирующего провоспалительный белок NF-κB, и снижает экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции и деградации хряща [35–37].

Получены прямые экспериментальные подтверждения того, что ГС снижает: 1) уровни биомаркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6 и СРБ) [7]; 2) биосинтез ФНОα, ИЛ1β и ПГЕ2 в макрофагах [38]; 3) активность фактора NF-κB и транслокацию обоих типов субъединиц NF-κB (p50 и p65) внутрь клеточного ядра; 4) экспрессию генов, индуцированных ИЛ1β (в частности, за счет ингибирования NF-κB) [39]. Кроме того, ГС способствует дифференциации остеобластов и может увеличивать активность щелочной фосфатазы, синтез коллагена, секрецию остеокальцина и минерализацию, что снижает резорбцию кости [38].

Фармакокинетические исследования показали, что время достижения максимальной концентрации в крови (t_{max}) составляет 2–4 ч [40]. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцев получали ГС (однократно, в дозах 750; 1500 и 3000 мг). Время полувыведения глюкозамина составило в среднем 15 ч. Показано, что отклик концентраций ГС в крови при повышении дозы от 1500 до 3000 мг увеличивается всего в 1,4–1,6 раза, что делает дозу ГС 1500 мг/сут оптимальной для клинического применения [41].

Клинические исследования подтверждают, что пероральный прием ГС способствует снижению уровней провоспалительных маркеров в крови (прежде всего СРБ и показателей окислительного стресса) [14, 36, 42]. Мета-анализ шести рандомизированных исследований (n=1502) показал, что прием ГС (1500 мг/сут) оказывал защитный эффект на сужение суставной щели (0,43; 95% ДИ 0,23–0,62; p<0,001) [43]. Эффективность ГС для лечения ОА подтверждена в метаанализе 19 рандомизированных плацебоконтролируемых испытаний (n=3159), подтвердившем значимое снижение болевой симптоматики ОА на 36% (95% ДИ от -56 до -17) при продолжительности приема более 6 мес [44]. Сочетанное применение ГС и ХС характеризуется эффективностью в отношении снижения симптоматики ОА колена (боль, скованность, ограничение подвижности), сопоставимой с эффективностью НПВП [45–47].

Важно отметить, что прием ГС безопасен с точки зрения формирования инсулинорезистентности и нарушений липидного профиля и, более того, способствует торможению патофизиологии ожирения. Ингибируя O-гликозаминирование внутриядерных белков (например, p53), TLR и NF-κB, регулируя экспрессию фактора роста фибробластов 21, активируя протеинкиназу AMPK, способствуя улучшению состояния микробиоты кишечника (повышение содержания *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae* и других *Firmicutes*), ГС может ускорять липолиз висцерального жира [48]. Эти и другие терапевтические эффекты, естественно, относятся к высокоочищенным микрокристаллическим субстанциям ГС [49–51], позволяющим безопасно осуществлять долговременный прием препаратов ГС.

В целом, ГС снижает деградацию хрящевой и костной ткани, одновременно стимулируя обновление соединительной ткани хряща и препятствуя чрезмерной активации болевых окончаний. Эти эффекты ГС осуществляются посредством: 1) активации CD44, ингибирования NF-κB и TLR, что приводит к снижению уровней ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, СРБ, ПГЕ2; 2) снижения активности металлопротеиназ; 3) снижения резорбции кости; 4) ингибирования О-гликозаминирования внутриядерных белков; 5) улучшения состояния микробиоты кишечника; 6) липолиза висцерального жира. При этом ГС начинает действовать намного раньше, чем ХС, оказывая «быстрое» противовоспалительное и противоболевое действие: всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) начинается уже в желудке и тонкой кишке (рис. 2).

О фармакологических эффектах НК-II

Эндогенный коллаген — важный структурный компонент хряща и других разновидностей соединительной ткани. Суммарная масса коллагена в организме человека может достигать 5 кг, поэтому экзогенный НК-II, принимаемый в достаточно малых дозах (40–100 мг/сут), не может рассматриваться просто как «источник биологического коллагена». Экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность таких низких доз НК-II для лечения ОА, что позволяет говорить о существовании специфических таргетных белков и особых молекулярно-физиологических механизмов осуществления антиартритических эффектов НК-II.

Стандартизированные НК-II способствуют увеличению доли регуляторных Т-клеток типа CD4+, снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, СРБ), провоспалительных простагландинов в крови и уровней MMP3 и NF-κB в хряще. Кроме того, НК-II регулирует экспрессию белков метаболизма жиров и благотворно влияет на структуру костной ткани. *Применение НК-II при ОА* связано со значительным уменьшением боли и улучшением объема движений в суставах, улучшением функции суставов по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и качества жизни по шкале SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study). Воз-

можно и профилактическое применение неденатурированного коллагена как хондропротектора [5].

Фармацевтические субстанции экзогенного НК-II, получающиеся в результате щадящей обработки природного сырья (хрящи животных и птиц), представляют собой биологически активные формы коллагена. Соответственно, НК-II может использоваться как *источник эпитопов* (т. е. антигенных детерминант белков) для *выработки специфических антител*, которые будут способствовать снижению провоспалительного иммунного ответа на волокна коллагена, возникающие при деградации хряща [52].

Исходя из общеизвестных основ иммунологии, формирование системной толерантности к коллагену вследствие приема субстанции НК-II обусловлено взаимодействиями эпитопов НК-II с лимфоидной тканью ЖКТ. Эти взаимодействия способствуют формированию толерантности Т-клеток к коллагену и препятствуют атаке Т-клеток на деградирующий суставной хрящ. Небольшие дозы НК-II *per os* способствуют нейтрализации атак лимфоцитов типа «Т-киллер» против ткани хряща посредством воздействия трехмерных эпитопов коллагена на пейеровы бляшки в дистальном отделе тонкой кишки и в проксимальном отделе толстой кишки [53].

Кроме того, НК-II может связываться с рецепторами, содержащими дискоидиновые домены (DDR1 и DDR2), — повсеместно распространенными тирозинкиназными рецепторами, активируемыми именно за счет связывания с молекулами коллагена [54]. Связывание коллагена рецепторами DDR приводит к устойчивой активации этих рецепторов, которые регулируют адгезию, рост, миграцию и деление клеток, а также реконструкцию внеклеточного матрикса соединительной ткани [55]. НК-II, связываясь с рецепторами DDR1 и DDR2, может ингибировать провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов (увеличение экспрессии циклооксигеназы 2, MMP9, рецептора ФНОα, активация провоспалительных сигнальных белков p38-MAPK и NF-κB) [56].

В экспериментальных исследованиях показано, что НК-II увеличивал долю регуляторных Т-клеток типа CD4+/CD25+ [57], снижал уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, СРБ) в сыворотке крови и уровни MMP3, NF-κB в коленном суставе [58], ингибировал продукцию ПГЕ2 (на 20%) и экспрессию генов, кодирующих провоспалительные ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, COX2, MCP1, NF-κB, MMP3, RANKL [59].

В клинических исследованиях показана перспективность адъювантной терапии боли при ОА с использованием НК-II [60], подтверждены эффективность и безопасность НК-II при длительном приеме [61]. Метаанализ рандомизированных плацебоконтролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА: подтверждено статистически значимое снижение суммар-

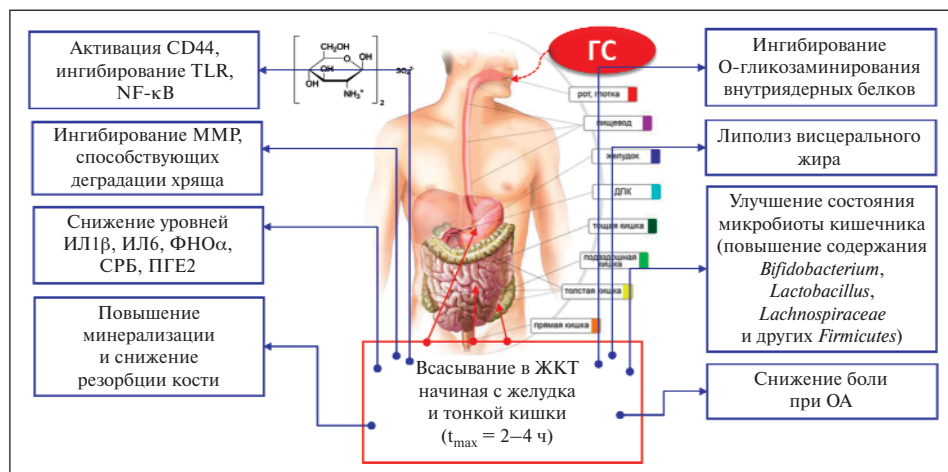


Рис. 2. Молекулярно-фармакологическая концепция действия ГС
Fig. 2. Molecular pharmacological concept of glucosamine sulfate (GS) action

ного балла по шкале WOMAC (-8; 95% ДИ от -13 до -3; $p=0,002$), в том числе по подшкале «скованность» (-0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,08; $p=0,01$). Установлено снижение боли по визуальной аналоговой шкале (-16,6; 95% ДИ от -26,2 до -6,9; $p<0,001$) [62]. Высокоочищенный НК-II нетоксичен ($LD_{50} > 5000$ мг/кг для НК-II из хряща цыпленка *per os* – V класс токсичности), что делает перспективным его применение с целью долговременной профилактики и терапии ОА [63, 64].

Таким образом, экстракты НК-II воздействуют на аутоиммунный компонент заболеваний хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствуют снижению активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. НК-II также тормозит старение костной ткани за счет уменьшения воспаления и окислительного стресса (рис. 3). Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне инсулинорезистентности.

Заключение

Терапия боли при ОА неразрывно связана с восстановлением структуры суставного хряща. Воздействие на разные молекулярно-физиологические механизмы хондропротекции может существенно повысить эффективность лечения. В частности, ХС действует через активацию рецептора CD44, что приводит к ингибированию NF- κ B. ГС действует по тому же механизму и, дополнительно, модулирует гликозаминирование белков протеома человека. Экстракты НК-II воздействуют на аутоиммунный компонент заболеваний хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствуют снижению активности провоспалительных цитокинов и простагландинов (рис. 4).

Примером такой комбинации может служить ХондрогардТРИО, который выпускается в форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь и в 1 саше-пакете содержит необходимое суточное количество ХС (1200 мг), ГС (1500 мг) и НК-II (40 мг) [65]. Благодаря синергии действия и оптимально, с позиций клинической фармакологии, подобранных доз трех действующих веществ данная комбинация

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):122–130

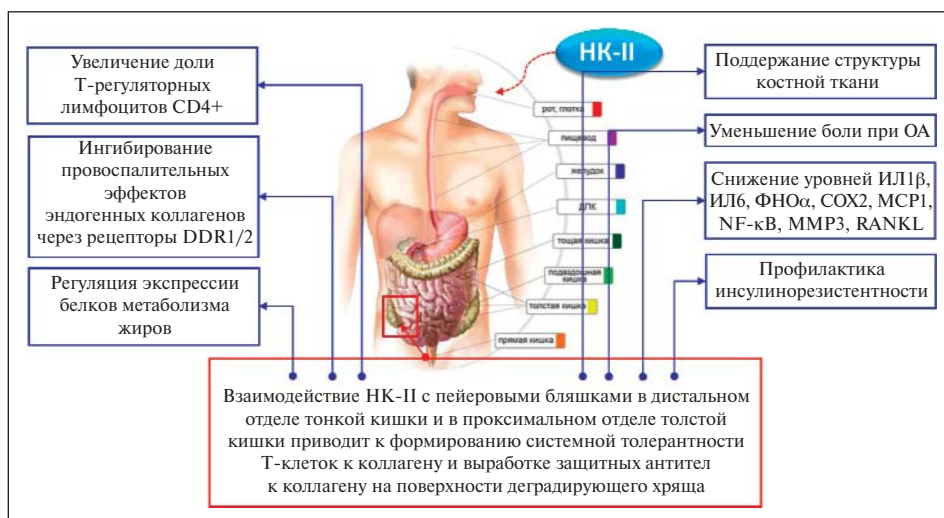


Рис. 3. Молекулярно-фармакологическая концепция действия НК-II.

Fig. 3. Molecular pharmacological concept of undenatured type II collagen (UC-II) action

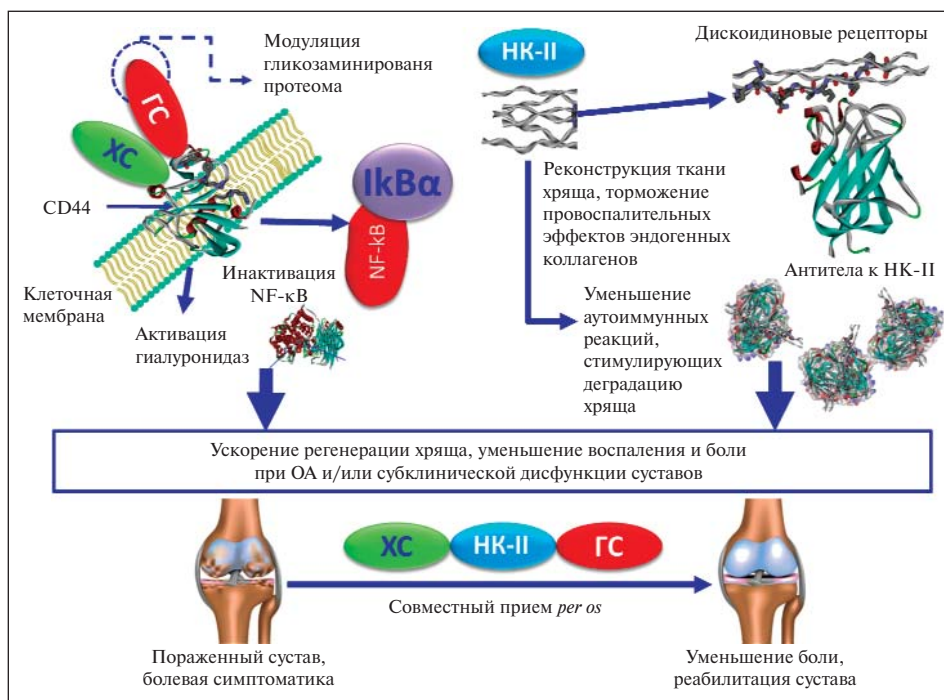


Рис. 4. Синергидные эффекты экзогенных ХС, ГС и НК-II в оздоровлении хрящевой ткани

Fig. 4. Synergistic effects of exogenous CS, GS and UC-II in the improvement of cartilage tissue

представляет собой «золотую» формулу хондропротекции и оказывает благоприятное влияние на восстановительные процессы в хрящевой ткани суставов и позвоночника.

Благодарность

Работа выполнялась по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ ИУ РАН (г. Москва).

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 (In Russ.)].
2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Limanova OA. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):64-71. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71 (In Russ.)].
3. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):18-29. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):18-29. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)].
4. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w
5. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология*. 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 [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. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):111-6. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116 (In Russ.)].
6. Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ. Молекулярные эффекты хондрогада при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-9 (In Russ.)].
7. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology* 2011;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.
8. Pecchi E, Priam S, Mladenovic Z, et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E₂ and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1 β -stimulated osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Feb;20(2):127-35. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.002
9. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem*. 2007 Feb 23;282(8):5597-607. doi: 10.1074/jbc.M608358200
10. Meyer K, Hoffman P, Linker A. Hyaluronidases. In: Boyer PD, Lardy H, Myrback K (eds). *The Enzymes*. 2nd ed. Vol. 4. New York: Academic Press; 1960.
11. Silva C, Novoa-Carballal R, Reis RL, Pashkuleva I. Following the enzymatic digestion of chondroitin sulfate by a simple GPC analysis. *Anal Chim Acta*. 2015 Jul 23;885:207-13. doi: 10.1016/j.aca.2015.05.034. Epub 2015 Jun 6.
12. Knudson W, Gundlach MW, Schmid TM, Conrad HE. Selective hydrolysis of chondroitin sulfates by hyaluronidase. *Biochemistry*. 1984 Jan 17;23(2):368-75. doi: 10.1021/bi00297a028
13. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077
14. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534
15. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, Blanco FJ. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10;4:5069. doi: 10.1038/srep05069
16. Conte A, Volpi N, Palmieri L, et al. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995 Aug;45(8):918-25.
17. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громова ОА. Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(4):515-25. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112 [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA. Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(4):515-25. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112 (In Russ.)].
18. Торшин ИЮ, Лиля АМ, Лиманова ОА, Громова ОА. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):23-34. doi: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34 [Torshin IYu, Lila AM, Limanova OA, Gromova OA. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate with osteoarthritis associated with pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):23-34. doi: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34 (In Russ.)].
19. Ibanez-Sanz G, Diez-Villanueva A, Vilorio-Marques L, Moreno V. Possible role of chondroitin sulphate and glucosamine for primary prevention of colorectal cancer. Results from the MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2018 Feb 1;8(1):2040. doi: 10.1038/s41598-018-20349-6
20. Von Felden J, Montani M, Kessebohm K, Stickel F. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013 Mar;51(3):219-23. doi: 10.5414/CP201835
21. Calamia V, Fernandez-Puente P, Mateos J, et al. Pharmacoproteomic study of three different chondroitin sulfate compounds on intracellular and extracellular human chondrocyte proteomes. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Jun;11(6):M111.013417. doi: 10.1074/mcp.M111.013417

22. Громова ОА, Торшин ИЮ, Зайчик БЦ и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1):40-52. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 [Gromova OA, Torshin IYu, Zaychik BTs, et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* = *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1):50-62. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083 (In Russ.)].
23. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct;61(10):1271-80. doi: 10.1211/jpp/61.10.0002
24. Pelletier JP, Raynaud JP, Beaulieu AD, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Nov 3;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0
25. Linares PM, Chaparro M, Algaba A, et al. Effect of Chondroitin Sulphate on Pro-Inflammatory Mediators and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2015;92(4):203-10. doi: 10.1159/000439522
26. Verges J, Montell E, Herrero M, et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: a serendipitous finding. *Dermatol Online J*. 2005 Mar 1;11(1):31.
27. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jun;11(6):433-41. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00051-7
28. Volpi N, Mantovani V, Galeotti F, et al. Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Nonanimal Chondroitin Sulfate and Its Constituents in Healthy Male Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019 Apr;8(3):336-45. doi: 10.1002/cpdd.587
29. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Oct;10(10):768-77. doi: 10.1053/joca.2002.0824
30. Wei CY, Liao NB, Zhang Y, et al. *In vitro* fermentation behaviors of fucosylated chondroitin sulfate from *Pearsonothuria graeffei* by human gut microflora. *Int J Biol Macromol*. 2017 Sep;102:1195-201. doi: 10.1016/j.ijbmac.2017.04.036
31. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):154-62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154-62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 (In Russ.)].
32. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 (In Russ.)].
33. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36(4):595-602. Epub 2018 Jan 31.
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 (In Russ.)].
35. Mammone T, Gan D, Fthenakis C, Marenus K. The effect of N-acetyl-glucosamine on stratum corneum desquamation and water content in human skin. *J Cosmet Sci*. 2009 Jul-Aug;60(4):423-8.
36. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):479-85. doi: 10.1089/acm.2013.0323. Epub 2014 Apr 16.
37. Yang L, Li FF, Han YC, et al. Cannabinoid receptor CB2 is involved in tetrahydrocannabinol-induced anti-inflammation against lipopolysaccharide in MG-63 cells. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:362126. doi: 10.1155/2015/362126
38. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Apr 1;17(7):1938-42. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.01.030
39. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290-8. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00028-1
40. Basak M, Joseph S, Joshi S, Sawant S. Comparative bioavailability of a novel timed release and powder-filled glucosamine sulfate formulation — a multi-dose, randomized, crossover study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Nov;42(11):597-601. doi: 10.5414/cpp42597
41. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.009
42. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
43. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5
44. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun;67(6):585-94. doi: 10.1111/ijcp.12115
45. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
46. Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva Slu. [Clinical use of chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in geriatric practice]. *Adv Gerontol*. 2014;27(2):366-375.
47. Borisenko OV, Belen'kii DA. [Impact of combined therapy using glucosamine sulfate and anti-inflammatory agent on pain severity in patients with osteoarthritis: prospective, non-controlled postmarketing study]. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(5):65-71 (In Russ.)
48. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ. О перспективах применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в терапии пациентов с остеоартритом на фоне ожирения (метаболического синдрома). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):390-401. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.145

[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in the treatment of patients with obesity-associated osteoarthritis (metabolic syndrome). *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022;15(3):390-401. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.145 (In Russ.)].

49. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May;13(5):387-94. doi: 10.1016/j.joca.2005.01.003

50. Bruyere O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011

51. Runhaar J, Deroisy R, van Middelkoop M, et al. The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the PREvention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S42-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.001

52. Klatt AR, Paul-Klaus 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

53. 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.

54. 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

55. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal*. 2006;18(8):1108-16. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.012. Epub 2006 Feb 28.

56. Seo MC, Kim S, Kim SH, et al. 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

57. 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

58. 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 Jul 19;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3

59. 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 Mar 4;8:617789. doi: 10.3389/fvets.2021.617789

60. 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 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasian-jmed.2015.15030

61. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8

62. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Simental-Mendia M. 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

63. Yoshinari O, Marone PA, Moriyama H, et al. Safety and toxicological evaluation of a novel, water-soluble undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods*. 2013 Sep;23(7):491-9. doi: 10.3109/15376516.2013.781255

64. Marone PA, Lau FC, Gupta RC, et al. Safety and toxicological evaluation of undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods*. 2010 May;20(4):175-89. doi: 10.3109/15376511003646440

65. Биологически активная добавка к пище «ТРИО» товарного знака (т.з. «Хондрогард», ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (СОГР АМ.01.06.01.003.R.000220.10.22 от 19.10.2022).

[Biologically active food supplement "TRIO" of the trademark (t.z. "Chondrogard", CJSC "PharmFirma "Soteks" (СОГР АМ.01.06.01.003.R.000220.10.22 dated 10/19/2022) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

13.09.2022/17.11.2022/22.11.2022

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>