

Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием

Шавловская О.А.¹, Юхновская Ю.Д.², Романов И.Д.³, Бокова И.А.²

¹АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины», Москва;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³Сеть медицинских центров «МД-Клиник», Москва

¹Россия, 105062, Москва, Фурманский пер., 8, стр. 2; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³Россия, 111675, Москва, ул. Дмитриевского, 11

Понимание основных патологических сигнальных путей и знание ключевых молекул, участвующих в патогенезе воспалительных процессов в суставах, в частности при остеоартрите (ОА), имеют решающее значение для разработки лекарственных средств и фармаконутрицевтиков. ОА представляет собой дегенеративное заболевание суставов, которое преимущественно поражает суставной хрящ. Деструкция гиалинового хряща и перестройка в субхондральной кости сопровождаются синовиальным воспалением в суставе, в том числе в фасеточном суставе позвоночника, что проявляется болевым синдромом в суставе, болью в нижней части спины (БНЧС), ограничением функциональной активности. В статье рассматриваются взаимоотношения иммунных и воспалительных механизмов формирования ОА любой локализации, включая суставы позвоночника. Обсуждается один из механизмов формирования «порочного круга воспаления» при активации дискоидиновых рецепторов эндогенным коллагеном II типа, ведущий к индукции синтеза провоспалительных медиаторов: фактора некроза опухоли α (ФНО α), металлопротеиназ (ММП) 1 и 13, интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6. В свою очередь, воспаление ведет к снижению синтеза и разрушению эндогенного коллагена II типа и в результате — к разрушению хряща. Фрагменты хряща, попадая в суставное пространство межклеточного матрикса, усиливают синтез ФНО α , ИЛ, ММП, усугубляя воспалительный процесс. Пероральное применение экзогенного неденатурированного коллагена II типа (НК-II), во-первых, способствует инактивации связывания фрагментов разрушенного эндогенного коллагена II типа с дискоидиновыми рецепторами и разрыву «порочного круга воспаления»; во-вторых, посредством механизма оральной/кишечной толерантности через лимфоидную систему в пейеровых бляшках тонкого кишечника ведет к активации иммунных клеток (Т-лимфоцитов) и запуску иммунного ответа — синтезу противовоспалительных медиаторов (трансформирующий фактор роста β , ИЛ4 и ИЛ10). Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО, в состав которого, помимо хондропротекторов (хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат), входит НК-II, позволит воздействовать на ключевые звенья патологического процесса при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; боль в нижней части спины; фармаконутрицевтик; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; неденатурированный коллаген II типа; Хондрогард®ТРИО.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@Imsmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Юхновская ЮД, Романов ИД, Бокова ИА. Фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(4):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-105-111

Pharmakonutraceutical Chondroguard®TRIO – chondroprotector with immunomodulatory activity

Shavlovskaya O.A.¹, Yuhnovskaya Yu.D.², Romanov I.D.³, Bokova I.A.²

¹International University of Restorative Medicine, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³“MD-Clinic” medical centers, Moscow

¹8, Furmannyy lane, Build. 2, Moscow 105062, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³11, Dmitrievskogo St., Moscow 111675, Russia

Understanding the major pathological pathways and the key molecules involved in the pathogenesis of inflammatory processes in joints, particularly in osteoarthritis (OA), is crucial for drug and pharmaconutraceuticals development. OA is a degenerative joint disease that predominantly affects articular cartilage. Destruction of hyaline cartilage and restructuring of subchondral bone are accompanied by synovial inflammation in the joint, including the facet joint of the spine, manifested by pain in the joint, low back pain (LBP), and limitation of functional activity. The article discusses the relationship between immune and inflammatory mechanisms in OA of any location, including the joints of the spine. One of the mechanisms for the formation of a “vicious circle of inflammation” during the activation of discoidin receptors by endogenous type II collagen is discussed, leading to the induction of the synthesis of pro-inflammatory mediators: tumor necrosis factor α (TNF α), metalloproteinases (MMPs) 1 and 13, interleukins (IL) 1 and 6. Inflammation, in turn, leads to a decrease in the synthesis and destruction of endogenous type II collagen and, subsequently, to cartilage destruction. Cartilage fragments entering the joint space of the intercellular matrix enhance the synthesis of TNF α , IL, and MMP and exacerbate the inflammatory process. Oral ingestion of exogenous undenatured type II collagen (NK-II) helps, first, to inactivate the binding of fragments of destroyed endogenous type II collagen to discoidin receptors and to break the “vicious circle of inflammation”; secondly, through the mechanism of oral/intestinal tolerance via the lymphoid

system in Peyer's patches of the small intestine, leads to the activation of immune cells (T-lymphocytes) and initiation of the immune response — the synthesis of anti-inflammatory mediators (transforming growth factor β , IL4 and IL10). The new pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO, which contains chondroprotectors (chondroitin sulfate and glucosamine sulfate) as well as NK-II, will make it possible to influence the key sites of the pathological process in OA.

Keywords: osteoarthritis; low back pain; pharmaconutraceutical; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; undenatured type II collagen; Chondroguard®TRIO.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@msmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Yukhnovskaya YuD, Romanov ID, Bokova IA. Pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO — chondroprotector with immunomodulatory activity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(4):105–111. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-4-105-111

Проведенный в 2019 г. анализ Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD) показал, что около 1,71 млрд человек в мире страдают от заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) [1]. Остеoarthritis (OA) является наиболее распространенным заболеванием ОДА, характеризующимся болью в суставах, скованностью и нарушением функционального состояния, что существенно ограничивает повседневную двигательную активность пациента и ведет к снижению качества жизни [2]. Анализ данных на 2021 г. показал, что более 22% лиц старше 40 лет страдают OA коленного сустава и в настоящее время более 500 млн человек в мире наблюдаются с диагнозом OA [3]. OA — хроническое дегенеративное заболевание суставов, которое начинается с биохимических и клеточных изменений в синовиальных тканях сустава, что в итоге приводит к гистологическим и структурным изменениям в суставе, нарушению функций (ходьба, бег) [4]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, OA представляет собой дегенеративное заболевание суставов, поражающее в основном суставной хрящ [5], с аномальным ремоделированием кости, связанным с нарушением регуляции остеобластов и остеокластов, что и играет ключевую роль в инициации и развитии OA [4].

К основным факторам риска развития OA относятся неправильный образ жизни (гиподинамия, продолжительные статические нагрузки), снижение минеральной плотности кости, избыточная масса тела, метаболические нарушения (сахарный диабет 2-го типа при наличии высокого уровня гликированного гемоглобина), генетическая предрасположенность (семейный анамнез), травмы [6]. У пожилых лиц дегенеративно-дистрофический процесс в суставе идет быстрее, чем у лиц молодого возраста, что характеризуется резким снижением количества хондроитина сульфата (ХС) в суставном хряще. Деструкция гиалинового хряща и перестройка в субхондральной кости сопровождаются синовиальным воспалением в суставе, что проявляется болевым синдромом [7]. Для оценки масштаба распространенности заболевания используют показатель «годы жизни с инвалидностью» (Years Lived with Disability, YLD), который для ОДА составляет 17% от всех YLD в мире; боль в нижней части спины (БНЧС) является основной причиной GBD от общего бремени всех заболеваний ОДА и составляет 7,4% глобальных YLD [1].

Понимание основных патологических сигнальных путей и ключевых молекул, участвующих в патогенезе OA, имеет решающее значение для разработки лекарственных средств и фармаконутрицевтиков.

Участие иммунной системы в ответной реакции на воспаление при OA

Воспаление — универсальный ответ организма практически на любой триггер (механическое повреждение, генные мутации, ошибки митоза, инфекции, аутоагрессия и др.). При OA универсальная роль принадлежит воспалительной инфильтрации синовиальных оболочек макрофагами, Т-клетками, тучными клетками, В-клетками, плазматическими клетками, естественными клетками-киллерами, дендритными клетками, гранулоцитами и т. д. В ответ на воспаление при OA задействуются врожденный и адаптивный иммунитет. Повышенный уровень системных и местных воспалительных цитокинов способствует деградации хряща, а антигены, полученные от поврежденных суставов, дополнительно запускают воспаление посредством активации воспалительных клеток — инфламасом (inflammasome). При OA изменяются популяции В- и Т-лимфоцитов со сниженной регуляторной функцией, что приводит к «аутоагрессии» как дополнительному механизму повреждения суставов [8].

Результаты иммуноферментного анализа ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) [9] показали, что у пациентов с OA, в отличие от здоровых лиц того же возраста, наблюдаются более высокие уровни клеток CD4⁺ (син.: Т-хелперы, CD4-положительные лимфоциты, Th-клетки) в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В то же время в периферической крови и синовиальной жидкости выявлен высокий уровень интерлейкина 9 (ИЛ9), синтезируемого CD4⁺Т-клетками. Соотношение клеток CD4⁺/CD8⁺ (CD8, син.: Т-киллеры, CD8⁺Т-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты) в крови пациентов с OA выше, чем в крови здоровых людей. Однако общее количество CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток в крови пациентов с OA и у здоровых лиц примерно одинаковое. У пациентов с OA активированные Т-клетки «приклеиваются» на синовиальные мембраны сустава, стимулируя активацию экспресс-маркеров (лимфоцитов CD69, HLA-DR). Т-клетки являются основными составляющими синовиальных инфильтратов в мембранах пациентов с OA; как CD4⁺Т-клетки, так и CD8⁺Т-клетки были обнаружены в синовиальных агрегатах. Полученные данные позволяют предположить, что CD4⁺Т-клетки в синовиальной жидкости могут быть вовлечены в патогенез OA. Также на участие Т-клеток в патогенезе OA указывает существование в синовиальной жидкости хемокинов (мощного хемоаттрактанта для лейкоцитов типа CD45RO⁺Т-клеток памяти) и CD29 (интегрин α_1 , экспрессируемый Тм-клетками), как экспрессируемого,

так и секретируемого нормальными активированными Т-клетками [9].

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR), которые локализованы на клеточной мембране, способны распознавать бактериальные липополисахариды, а также активировать врожденный клеточный иммунитет [10]. Механизмы действия TLR, связанные с провоспалительными цитокинами и лимфоцитами, включают усиление синтеза/секреции NF-κB-зависимых цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ1, ИЛ6, интерферона α (ИФНα) и ИФНγ, изменение активности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2 и др.), повышение синтеза провоспалительных простагландинов, усиление дегрануляции эозинофилов и регуляцию дифференцировки лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, участвующих в механизмах осуществления приобретенного иммунитета. Избыточная активность TLR приводит к хронизации воспаления и развитию ряда патологий, включая ОА.

Повреждение суставов может быть связано и с аутоиммунным компонентом, в результате которого формируются иммунные реакции на фрагменты распадающегося неденатурированного коллагена II типа (НК-II) на поверхности суставного хряща при ОА. В ответ на фрагменты коллагена активируется система воспалительных Т-лимфоцитов, направленная на их инактивацию. На поверхности хряща развивается воспалительная реакция с участием провоспалительных антител к НК-II [11].

Роль макрофагов в формировании иммунного и воспалительного ответа при ОА

Макрофаги являются наиболее широко распространенными типами клеток в синовиальной оболочке и располагаются преимущественно в выстилающем слое. Макрофаги в основном ассоциированы с воспалительным арт-

ритом и тесно связаны с циклом клеточных процессов. У пациентов с ОА коленного сустава присутствуют исключительно активированные, а не стабильные формы макрофагов [12]. При ОА макрофаги не в состоянии поддерживать свою стабильность и активируются различными путями. Как правило, они стимулируются молекулярными паттернами, связанными с повреждением (Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs; рис. 1) или с патогеном (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), благодаря рецепторам распознавания «образа» патогена [13]. Таким образом, основной сигнальный путь активации макрофагов — взаимодействие молекулярных паттернов DAMPs и PAMPs. В результате активируется ядерный фактор каппа-В (NF-κB), приводя к выделению повышенного количества медиаторов воспаления. Другой ключевой сигнальный путь активации макрофагов — через нуклеотидсвязывающие доменоподобные рецепторы олигомеризации или NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors), содержащие пириновый домен 3 (NLRP3). Оба этих пути могут активировать макрофаги при ОА и запускать выработку двух провоспалительных цитокинов: ИЛ1β и ФНОα [14]. В свою очередь, ИЛ1β стимулирует хондроциты к синтезу матриксных металлопротеиназ (ММП), в особенности ММП1 (коллагеназы 1), ММП13 (коллагеназы 3) и металлопротеиназ с мотивами тромбоспондина ADAMTS-4 и -5 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs), которые вызывают деградацию хряща и повреждение синовиальной оболочки [15].

Имеются данные о том, что субхондральный склероз может усиливаться активированными макрофагами, которых очень много в подкожной жировой клетчатке (ПЖК). Высказываются мнения, что макрофаги, ассоциированные с ПЖК, вместе с макрофагами синовиальной

оболочки способны стимулировать развитие субхондрального склероза [16]. Такие клеточные взаимодействия приводят к характерным изменениям секреторных свойств ПЖК в сторону провоспалительного профиля, включая повышенные уровни ФНОα, ИЛ1β, ИФНγ и адипокинов, которые способны инициировать и ускорять разрушительные сигнальные каскады в хряще. В ответ на триггеры со стороны ПЖК хондроциты способны увеличить выработку провоспалительных (например, ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8) и катаболических цитокинов (ММП, дезинтегрин, ADAMTS), простагландина E2 (ПГЕ2), а также оксида азота, которые способствуют дальнейшему повреждению хряща и индуцируют экспрессию дополнительных провоспалительных медиаторов (ИЛ6, ИЛ8) [16].

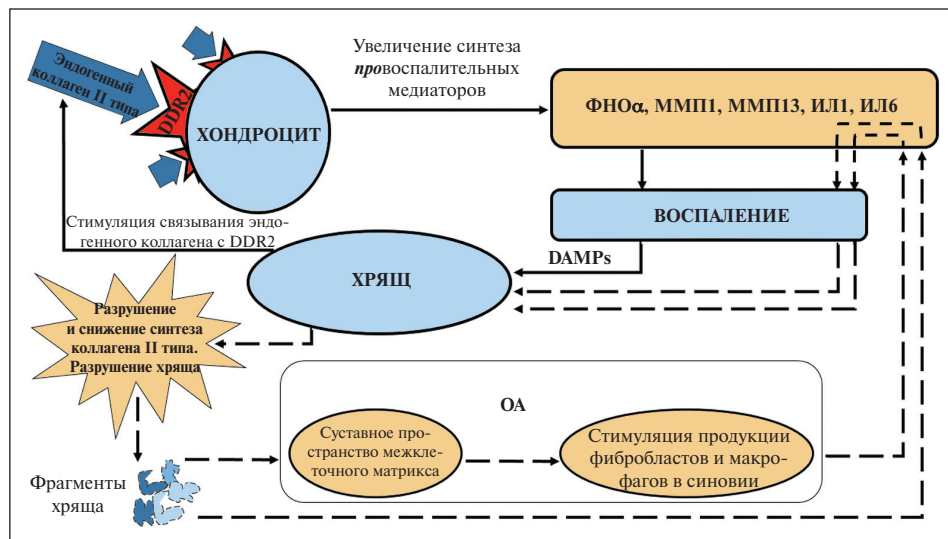


Рис. 1. Сокращенная схема механизма действия паттерна DAMPs в формировании «порочного круга воспаления» в суставе. DDR2 (Discoidin Domain-containing Receptor) — дискоидиновые рецепторы тирозинкиназы на поверхности хондроцитов для связывания эндогенного коллагена II типа

Fig. 1. A shortened scheme of the mechanism of action of the DAMPs pattern in the formation of a “vicious circle of inflammation” in the joint

Медиаторы воспаления, запускающие дегенерацию хрящевой ткани

ММП13 способствует деградации хрящевой ткани и играет определенную роль во время воспаления при ОА [17]. ММП ADAMTS представляют собой секреторную цинковую эндопептидазу, которая участвует в развитии ряда заболеваний (дисгенезии, ОА, сердечно-сосудистые заболевания, рак) [18]. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что протеазы ADAMTS могут играть основную роль в морфогенезе тканей, патофизиологической перестройке и воспалении при ОА. Изменения в передаче сигналов между субхондральными остеобластами и хондроцитами суставного хряща приводят к аномальным уровням ММП ADAMTS, которые могут вызывать ОА. ADAMTS-1 может способствовать пролиферации остеобластов, индуцируя деградацию коллагена I типа, и играть роль в инициации реконструкции кости, в то время как ADAMTS-4 и ADAMTS-5 могут способствовать дифференцировке остеобластов, тем самым влияя на развитие ОА [18]. Полиморфизм гена *ADAMTS-5* связан с предрасположенностью к ОА. В экспериментальной модели эксплантов хряща при ОА было обнаружено, что матричная РНК (мРНК) может ингибировать ADAMTS-5, тем самым замедляя дегенерацию хряща. В других экспериментальных моделях индуцированного ОА была отмечена значительно повышенная экспрессия мРНК ADAMTS-4 [18].

Медиаторы воспаления (адипокины, ФНО α , ИЛ1, ИЛ6), продуцируемые макрофагами, активируют хондроциты и усиливают регуляцию ММП ADAMTS, таким образом, способствуя дегенерации хрящевого матрикса и резорбции кости. ИЛ1 β индуцирует высвобождение других провоспалительных цитокинов, тем самым стимулируя кatabолический ответ, разрушая структуру хондроцитов в суставном хряще [17]. При нарушении гомеостаза хряща продукты распада выделяются в синовиальную жидкость, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов и некоторых протеаз, которые еще больше усугубляют повреждение. Таким образом, повреждение хряща и воспаление синовиальной оболочки образуют «порочный круг воспаления» при ОА.

В синовиальной жидкости пациентов с ОА наблюдаются высокие концентрации ИЛ1 β и ФНО α , в то время как у здоровых людей эти маркеры находятся на нижнем пределе [9]. ФНО α активирует сигнальный путь NF- κ B, который, в свою очередь, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, формируя «порочный круг воспаления» при ОА и усугубляя дегенерацию суставного хряща. ФНО α также усиливает экспрессию ADAMTS на генном и транскрипционном уровнях, а ADAMTS, в свою очередь, ускоряет синтез ФНО α , что также участвует в поддержании «порочного круга воспаления», ведущего к прогрессированию ОА [18].

Фармакологические эффекты хондритина сульфата и глюкозамина сульфата

Основным механизмом антиартритического действия ХС и глюкозамина сульфата (ГС) является ингибирование эффектов NF- κ B посредством связывания с центральным таргетным белком — рецептором CD44. Взаимодействие с белком CD44, ХС/ГС активируют внутриклеточные сигнальные процессы и влияют на синтез белков, участвующих в регенерации хряща.

Фармакологические эффекты ХС напрямую связаны с олигосахаридами в составе ХС: 1) являются основой соединительной ткани хряща; 2) активируют рецепторы CD44 и ингибируют NF- κ B; 3) ингибируют ММП; 4) взаимодействуют с рецептором CD97, препятствуя избыточной активации лейкоцитов в хряще, мышцах и синовиальной жидкости; 5) ингибируют TLR, препятствуя хронизации воспаления [19].

Фармакологические эффекты ГС проявляются в подавлении активности маркеров воспаления: 1) снижении уровня биомаркеров воспаления (ИЛ1, ИЛ6 и С-реактивного белка — СРБ); 2) подавлении биосинтеза ФНО α , ИЛ1 β и ПГЕ2 в макрофагах; 3) ингибировании активности фактора NF- κ B; 4) подавлении экспрессии генов, индуцированных ИЛ1 β (в частности, за счет ингибирования NF- κ B); 5) способствует дифференциации остеобластов и может увеличивать активность щелочной фосфатазы, синтез коллагена, секрецию остеокальцина и минерализацию, что снижает резорбцию кости [19].

Роль НК-II в иммунореактивном ответе в ткани сустава

Экспериментальные и клинические исследования показали, что стандартизированный НК-II способствует увеличению доли регуляторных CD4 $^{+}$ T-клеток, снижению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , СРБ), провоспалительных простагландинов в крови, ММП3 и NF- κ B в хрящевой ткани. С молекулярной точки зрения НК-II участвует в регулировке врожденного и адаптивного иммунитета (уменьшение аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща) и в снижении хронического воспаления (модуляция уровней цитокинов и ПГ) [20]. Систематический компьютерный анализ показал, что НК-II участвует в регуляции активности провоспалительных цитокинов, регулируя связывание хемокинов CCL2, CCL7, взаимодействию с хемокиновым рецептором CCR, снижении выработки цитокинов типа ФНО α . Кроме того, НК-II оказывает влияние на клеточные механизмы иммунитета, регулируя дифференцировку цитотоксических CD8 $^{+}$ T-клеток, тучных клеток, дегрануляцию эозинофилов и адгезию лейкоцитов [19].

Одним из основных механизмов действия НК-II является механизм пероральной/кишечной толерантности [21, 22], благодаря которому включаются противовоспалительные цитокины, предотвращающие повреждение иммунной системой собственного суставного хряща. Пероральная толерантность — это иммунный процесс, который организм использует для того, чтобы отличать безвредные вещества в кишечнике, такие как пищевые белки и комменсальные организмы, составляющие микробиом, от потенциально вредных чужеродных агентов. Это распознавание осуществляется лимфоидной тканью, прилегающей к кишечнику, — GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue), которая состоит из мезентериальных лимфатических узлов и участков лимфоидной ткани, окружающей тонкую кишку (пейеровыми бляшками), которые в просвете кишечника поглощают НК-II и активируют T-клетки, что может приводить к активации или деактивации иммунного ответа организма [20]. Было показано, что низкие дозы НК-II, вводимые *per os*, транспортируются через эпителиальные клетки кишечника к нижележащим иммунным клеткам в пейеровых бляшках,

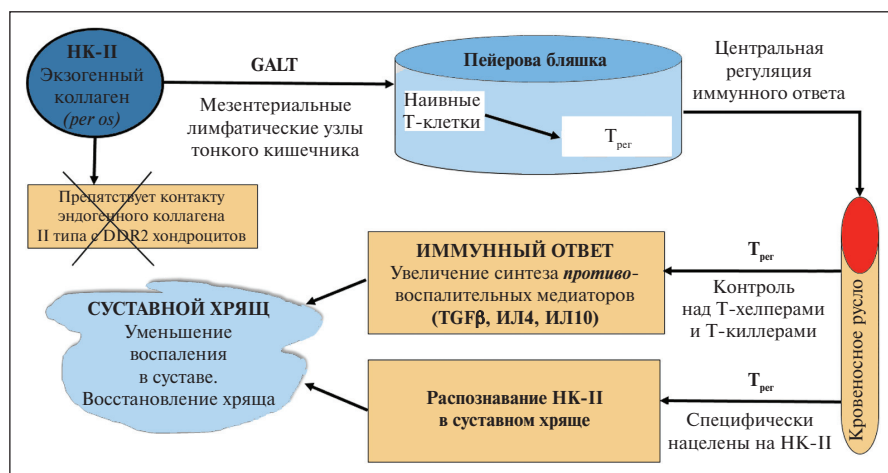


Рис. 2. Схема механизма действия оральной/кишечной толерантности НК-II
Fig. 2. Scheme of the mechanism of action of oral/intestinal tolerance of NK-II

где происходит трансформация наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (T_{reg}), которые специфически активируются коллагеном II типа [21]. Активированные T_{reg} мигрируют из GALT через лимфатическую систему в кровоток. Распознав свою мишень (НК-II) в суставном хряще, T_{reg} секретируют противовоспалительные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β), ИЛ4 и ИЛ10. Это действие подавляет активность клеток, участвующих в нормальном расщеплении коллагена и других белков внеклеточного матрикса, что приводит к уменьшению воспаления суставов и связанного с ним дискомфорта [21]. Воздействие неденатурированного коллагена на иммунную систему кишечника — это способ подавления иммунного ответа на разрушенный эндогенный коллаген суставов [23]. НК-II вступает во взаимодействие с пейеровыми бляшками кишечника посредством своих активных центров (эпитопов), которые присущи только НК-II, скрученному в тройную спираль. В отличие от НК-II, гидролизаты коллагена (короткие фрагменты коллагена, разрушенные гидролизом) не имеют эпитопов и, соответственно, не оказывают иммуноопосредованного действия при ОА. Таким образом, экзогенный НК-II при приеме внутрь, действуя через пейеровы бляшки, приводит к уменьшению выраженности аутоиммунных реакций, лежащих в основе разрушения хрящевой ткани (рис. 2).

Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами (discoidin domain-containing receptor, DDR1 и DDR2) тирозинкиназы [24, 25], экзогенный НК-II ускоряет восстановление соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные механизмы, запускаемые эндогенным НК-II. Таким образом, пероральный прием НК-II приводит к следующим эффектам [26, 27]: 1) *подавление гиперпродукции провоспалительных цитокинов* (при поступлении трехмерных эпитопов полипептидов НК-II *per os* через воздействие на Т- и В-лимфоциты в пейеровых бляшках тонкого кишечника; как следствие происходит выработка антител, образующих защитный слой вокруг волокон коллагена разрушающегося хряща, что препятствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами, еще не сенсibilизированными НК-II); 2) *замедление деградации хряща* (полипептидные фрагменты экзогенного НК-II способны блоки-

ровать аутоантитела, ускоряющие гибель хондроцитов и усиливающие деградацию хрящевой ткани); 3) *ускорение регенерации хряща* (частичный гидролиз небольшого количества экзогенного НК-II под действием ферментов желудочно-кишечного тракта ведет к образованию полипептидных фрагментов НК-II, которые при взаимодействии с DDR на поверхности хондроцитов способствуют ускоренной регенерации хрящевой ткани) [28].

Фармацевтическая субстанция экзогенного НК-II имеет животное происхождение и представляет собой активную форму коллагена, которая может быть использована для выработки специфических защитных аутоантител. НК-II, действуя через эпитопы, опосредованно угнетает провоспалительный иммунный ответ организма на разрушенные волокна эндогенного коллагена, образующиеся в результате деградации хряща при ОА. Прием экзогенных НК-II *per os* способствует формированию (при участии механизмов адаптивного иммунитета, осуществляемого при участии В- и Т-лимфоцитов) системной оральной/кишечной толерантности к пептидам эндогенного коллагена и тем самым приводит к подавлению асептического воспаления в ответ на собственный деградированный коллаген [20].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании в параллельных группах (Япония) дана оценка эффективности и безопасности 12-недельного курса приема НК-II при болевом синдроме (≤ 50 мм по визуальной аналоговой шкале) у пациентов с ОА коленных суставов и БНЧС [29]. На фоне терапии НК-II наблюдались статистически значимое улучшение функции, уменьшение дискомфорта и выраженности болевого синдрома, а также не отмечено изменений биохимических показателей крови (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, показатели свертываемости крови, pH, глюкоза, билирубин, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, холестерин, СРБ и др.) и мочи (pH, глюкоза, уробилиноген, кетоновые тела и др.). Нежелательных явлений не выявлено. Авторы заключили [29], что НК-II безопасен и эффективен при БНЧС и боли в коленных суставах, его применение способствует увеличению подвижности суставов.

Преимущества фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО с иммуномодулирующим действием у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника

В последние годы широко используются двухкомпонентные комбинированные препараты с хондропротективным действием на основе хондроитина и глюкозамина. Их применение длительное — от полугода до нескольких лет, эффект носит накопительный характер. Добавление к хорошо изученной комбинации (ХС+ГС) третьего компонента в виде НК-II может открыть новые возможности для хонд-

пропротективной поддержки пациентов с ОА. На российском рынке появился новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО [30] [свидетельство о государственной регистрации продукции № АМ.01.06.01.003.Р.000220.10.22 от 19.10.2022; владелец товарного знака Хондрогард®ТРИО — ЗАО «ФармФирма «Сотекс»; свидетельство на товарный знак (знак обслуживания) №831357 от 20.02.2021]. В состав нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО входят три компонента: ХС (1200 мг), ГС (1500 мг), НК-II (40 мг), — каждый из которых обладает активностью в отношении ключевых звеньев патологического процесса при ОА. За счет своего состава (добавление НК-II) и суточных доз трехкомпонентный фармаконутрицевтик может проявить более выраженный эффект, воздействуя на иммунный компонент воспаления при ОА, в отличие от двух- и монокомпонентных пероральных хондропротекторов. Действие НК-II осуществляется в двух направлениях: 1) воздействие через рецептор коллагена внеклеточного матрикса (DDR2) на поверхности хондроцитов, подавляя синтез провоспалительных цитокинов (ММП1, ММП13, ИЛ1, ИЛ6); 2) воз-

действие через мезентериальные лимфатические узлы тонкой кишки (GALT), в результате которого формируется иммунный ответ (ИЛ4, ИЛ10, TGFβ), происходит восстановление хряща и уменьшение воспаления в суставе.

Заключение

Оригинальная композиция нового фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО содержит три активных действующих вещества (ХС, ГС и НК-II). Все компоненты в составе Хондрогард®ТРИО, представленные в эффективных и безопасных дозах (ХС 1200 мг, ГС 1500 мг, НК-II 40 мг), потенцируют действия друг друга, что позволяет получить хондропротективный эффект при ОА, который достигается при курсовом приеме не менее 2 мес. Удобный режим дозирования (один пакетик-саше 1 раз в сутки) повышает приверженность приему фармаконутрицевтика. Результаты экспериментальных и клинических исследований ХС, ГС и НК-II позволяют считать благоприятным соотношение пользы/риска для комбинированного фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO: Musculoskeletal health. From 14 July 2022. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/musculoskeletal-conditions>
2. Veronese N, Honvo G, Bruyere O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Feb;35(2):245–52. doi: 10.1007/s40520-022-02289-4. Epub 2022 Nov 4.
3. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):196–206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
4. Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 3;8(1):56. doi: 10.1038/s41392-023-01330-w
5. Дроздов ВН, Ших ЕВ, Лазарева НБ. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом. *РМЖ*. 2019;27(12):74–8. [Drozdov VN, Shikh EV, Lazareva NB. Possibilities of reducing the NSAID gastropathy risk in patients with osteoarthritis. *RMJ*. 2019;27(12):74–8. (In Russ.)].
6. Van Tunen JAC, Peat G, Bricca A, Larsen LB, et al. Association of osteoarthritis risk factors with knee and hip pain in a population-based sample of 29–59 year olds in Denmark: a cross-sectional analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Aug 21;19(1):300. doi: 10.1186/s12891-018-2183-7
7. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):75–9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448
8. [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(12):75–9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448 (In Russ.)].
9. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Apr;64(2):222–38. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1. Epub 2022 Jun 18.
10. Li YS, Luo W, Zhu SA, Lei GH. T Cells in Osteoarthritis: Alterations and Beyond. *Front Immunol*. 2017 Mar 30;8:356. doi: 10.3389/fimmu.2017.00356
11. 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
12. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123–9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 (In Russ.)].
13. Шавловская ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):40–5. doi: 10.17116/jnevro20221221140
14. [Shavlovskaya OA, Gromova OA, Torshin IYu. Points of undenatured type II collagen applica-
15. tion in musculoskeletal pain syndromes treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11):40–5. doi: 10.17116/jnevro20221221140 (In Russ.)].
16. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, et al. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022 Jul 4;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750
17. Giorgino R, Albano D, Fusco S, et al. Knee Osteoarthritis: Epidemiology, Pathogenesis, and Mesenchymal Stem Cells: What Else Is New? An Update. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 29;24(7):6405. doi: 10.3390/ijms24076405
18. Kuppa SS, Kim HK, Kang JY, et al. Role of Mesenchymal Stem Cells and Their Paracrine Mediators in Macrophage Polarization: An Approach to Reduce Inflammation in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 27;23(21):13016. doi: 10.3390/ijms232113016
19. Григорьевич ОС, Мокров ГВ, Косова ЛЮ. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019;(2):3–16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040
20. [Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYU. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(2):3–16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040 (In Russ.)].
21. Zhou S, Maleitzke T, Geissler S, et al. Source and hub of inflammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2022 Jul;40(7):1492–504. doi: 10.1002/jor.25347. Epub 2022 May 8.
22. Jiang H, Zhang Y, Hu G, et al. Innate/Inflammatory Bioregulation of Surfactant Protein D Alleviates Rat

- Osteoarthritis by Inhibiting Toll-Like Receptor 4 Signaling. *Front Immunol.* 2022 Jul 5;13:913901. doi: 10.3389/fimmu.2022.913901
18. Li T, Peng J, Li Q, et al. The Mechanism and Role of ADAMTS Protein Family in Osteoarthritis. *Biomolecules.* 2022 Jul 8;12(7):959. doi: 10.3390/biom12070959
19. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла 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):122-30. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130
- [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, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(6):122-30. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-122-130 (In Russ.)].
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ. Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные. *Современная ревматология.* 2022;16(5):108-13. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113
- [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. Molecular mechanisms of action of undenatured type II collagen: experimental and clinical evidence. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):108-13. doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113 (In Russ.)].
21. Zapata A, Fernandez-Parra R. Management of Osteoarthritis and Joint Support Using Feed Supplements: A Scoping Review of Undenatured Type II Collagen and Boswellia serrata. *Animals (Basel).* 2023 Feb 27;13(5):870. doi: 10.3390/ani13050870
22. Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K. Undenatured Type II Collagen (UC-II) in Joint Health and Disease: A Review on the Current Knowledge of Companion Animals. *Animals (Basel).* 2020 Apr 17;10(4):697. doi: 10.3390/ani10040697
23. Jabbari M, Barati M, Khodaei M, et al. Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2022 Sep;25(9):973-81. doi: 10.1111/1756-185X.14382. Epub 2022 Jul 5.
24. Elango J, Sanchez C, de Val JEMS, et al. Cross-talk between primary osteocytes and bone marrow macrophages for osteoclastogenesis upon collagen treatment. *Sci Rep.* 2018 Mar 28;8(1):5318. doi: 10.1038/s41598-018-23532-x
25. Elango J, Hou C, Bao B, et al. The Molecular Interaction of Collagen with Cell Receptors for Biological Function. *Polymers (Basel).* 2022 Feb 23;14(5):876. doi: 10.3390/polym14050876
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла 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.)].
27. Шавловская ОА, Бокова ИА, Романов ИД, Шавловский НИ. Эффективность неденатурированного и гидролизованного коллагена II типа в терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2022;6(10):572-6. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-572-576
- [Shavlovskaya OA, Bokova IA, Romanov ID, Shavlovskiy NI. Efficacy of undenatured and hydrolyzed type II collagen in the treatment of pain syndrome. *RMJ.* 2022;6(10):572-6. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-10-572-576 (In Russ.)].
28. Xu L, Peng H, Glasson S, et al. Increased expression of the collagen receptor discoidin domain receptor 2 in articular cartilage as a key event in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2663-73. doi: 10.1002/art.22761
29. 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.* 2023 Mar-Apr;42(3):224-41. doi: 10.1080/07315724.2021.2024466. Epub 2022 Mar 21.
30. Данилов АлБ, Ли́ла АМ, Маджидова ЁН и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция мультидисциплинарного экспертного совета. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):134-46. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146
- [Danilov AIB, Lila AM, Majidova YoN, et al. New pharmaconutraceutical Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(2):134-46. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-134-146 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.04.2023/17.07.2023/19.07.2023

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.

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

Юхновская Ю.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0928-2054>

Романов И.Д. <https://orcid.org/0009-0003-0874-2834>

Бокова И.А. <https://orcid.org/0000-0002-1640-1605>