



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Неденатурированный коллаген II типа: строение, физиологическая роль, возможность медикаментозной коррекции при остеоартрите коленных суставов

И.С. Дыдыкина, к.м.н.¹, Д.А. Дибров¹, К.С. Нурбаева¹,
П.С. Коваленко, к.м.н.¹, А.А. Коваленко, к.м.н.², Е.Г. Зоткин, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Дибров Д.А., Нурбаева К.С. и др. Неденатурированный коллаген II типа: строение, физиологическая роль, возможность медикаментозной коррекции при остеоартрите коленных суставов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-8-14

Неденатурированный коллаген II типа – основной структурный белок хрящевой ткани. Деградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциируются с развитием остеоартрита.

В статье рассматривается возможность профилактической коррекции указанных процессов с помощью биологически активной добавки неденатурированного коллагена II типа (Сустафлекс®), получаемого из хряща грудины цыплят (UC-II®). Полный цикл производства данного средства осуществляется во Франции, что гарантирует высокое качество. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа, входящего в состав Сустафлекса, подтверждены в клинических исследованиях, отвечающих требованиям надлежащей медицинской практики. Указывается на возможность использования Сустафлекса в комплексной терапии, а также в качестве альтернативного метода лечения остеоартрита.

Ключевые слова: неденатурированный коллаген II типа, остеоартрит, гонартроз, биологически активные добавки, механизм оральной толерантности

Хрящ является специализированной аваскулярной и иннервируемой тканью, состоящей из хондроцитов и синтезируемых ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликана, неколлагеновых белков). Хондроциты – клетки мезенхимального происхождения, функцией которых является не только синтез, но и регуляция экстрацеллюлярного матрикса, а также обеспечение регенерации в случае повреждения хряща. Форма, количество и синтетическая активность хондроцитов

варьируются в зависимости от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- β -катенина, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора роста фибробластов, костного морфогенетического протеина (BMP) и др. [1–3].

Протеогликаны имеют гидрофильные гликозаминогликановые цепи, которые образуют связи с молекулами воды и обеспечивают компрессионную устойчивость хряща. Основным протеогликаном считается агрекан, на его долю приходится 25% сухой массы хряща. Связывающий белок

стабилизирует связь агрекана и гиалуроновой кислоты, что позволяет формировать крупные комплексы, включающие до 100 мономеров агрекана [4].

Коллагеновые волокна представлены преимущественно волокнами II, IX и XI типов. За счет образования прочных ковалентных межмолекулярных связей они формируют в матриксе полимерные сети. Коллагеновые волокна обеспечивают прочность и растяжение хряща.

Синтез коллагена преимущественно происходит внутри фибробласта, за исключением ряда стадий, протекающих вне фибробласта. Важный момент синтеза – реакции гидроксирования, после которых возможны дальнейшие модификации, необходимые для созревания коллагена. Катализируют реакции гидроксирования специфические ферменты. Так, образование 4-гидроксипролина (входит в состав коллагена) катализирует пролингидроксилаза, в активном центре которой содержится железо. Фермент активен, если железо находится в двухвалентной форме, что обеспечивается аскорбиновой кислотой (витамин С). Дефицит аскорбиновой кислоты нарушает процесс гидроксирования, что влияет на дальнейшие стадии синтеза коллагена. В результате синтезируется аномальный, более рыхлый коллаген. Эти изменения лежат в основе развития такого заболевания, как цинга.



У взрослых более 90% хрящевого матрикса представлено коллагеном II типа. Это спиралевидная белковая молекула, состоящая из трех идентичных α -цепей [4–6]. Указанные цепи кодируются геном COL2A1, при альтернативном сплайсинге которого могут синтезироваться разные изоформы коллагена II типа [7–9]. Сплайсинг – процесс вырезания участков молекулы РНК на уровне транскрипта, при котором получаются белки, частично тождественные, а частично измененные.

В 1999 г. было установлено, что изоформа проколлагена IIA типа может взаимодействовать своим аминокислотным концом с TGF- β и BMP-2 [10]. В здоровой хрящевой ткани признаки синтеза коллагена IIA отсутствуют. Однако у пациентов с остеоартритом (ОА) обнаруживается экспрессия проколлагена IIA, наиболее выраженная в средней и глубокой зонах хряща [11]. Мутации в гене COL2A1 ассоциируются с широким спектром фенотипических проявлений: синдромом Книста, синдромом Стиклера, внутриматочной гибелью плода в результате ахондроплазии, а также ранними формами ОА [12, 13].

Важная роль в развитии ОА отводится также коллагеназам – ферментам, которые синтезируются хондроцитами. Они разрезают волокна коллагена II типа на фрагменты, равные трем четвертым и одной четвертой общей длины [14].

Именно деградация и уменьшение количества коллагена II типа связаны с возникновением ОА. Продукт деградации коллагена II типа, такой как С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II), является одним из важнейших маркеров деструкции хряща [15]. Исходя из сказанного выше, интерес к коллагену II типа при ОА очевиден. Для профилактики развития и комплексного лечения ОА в Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка (БАД) неденатурированного коллагена II типа, получаемого из хряща грудины цыплят (UC-II®) – Сустафлекс®. Полный цикл производства данного средства организован во Франции, что гарантирует высокое европейское качество. Доказательства его эффек-

тивности и безопасности получены при соблюдении надлежащей медицинской практики.

В состав БАД входят неденатурированный коллаген II типа (UC-II® 40 мг), витамин С (аскорбиновая кислота 80 мг), витамин D₃ (холекальциферол 5 мкг), медь (бисглицинат меди 1 мг), марганец (цитрат марганца 2 мг).

Сустафлекс® выпускается в капсулах небольшого размера. Режим применения – один раз в день.

Необходимо отметить, что БАД занимают промежуточное положение между фармакологией (лекарственными средствами) и диетологией (продуктами питания), используются как дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ для оптимизации разных видов обмена веществ, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, снижения риска заболеваний, нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта и др. Эта область знаний имеет несколько названий, в том числе фармаконутрициология. В настоящее время ей уделяется все большее внимание во всем мире.

БАД не признаны в полной мере лекарственными средствами, поэтому не подпадают под юридические акты, контролируемые оборот препаратов. Нет и глобальных документов, в которых четко сформулированы требования и указания к разработке, выпуску и контролю БАД. Например, мелатонин в США рассматривается как добавка к пище. Однако в Австралии он является полноценным рецептурным препаратом. Безрецептурные препараты хондроитина и глюкозамина, а также их комбинации в большинстве стран относятся к БАД и продаются в продуктовых магазинах. В нашей стране они зарегистрированы как симптоматические лекарственные средства замедленного действия для лечения остеоартрита и продаются только в аптеках.

В настоящее время США занимают лидирующее место как по производству, так и по потреблению БАД – около 90 000 продуктов с объемом рынка примерно 30 млрд долларов. На страны Европы приходится примерно 24% общего количества потребляемых

БАД, на Японию – 13%. В США добавки к пище употребляет практически половина совершеннолетнего населения. В Японии 78% жителей включают их в рацион и считают незаменимым элементом питания [16, 17]. Определенную сложность представляет анализ рынка БАД в странах Востока. Алиментарная коррекция является одним из фундаментальных принципов традиционной восточной медицины и прочно связана с социально-культурными особенностями региона. Тем не менее ежегодный прирост мирового рынка БАД на 7% связывают с постоянно увеличивающимся спросом на них в экономически активно развивающихся странах, таких как Индия и Китай.

В Российской Федерации рынок БАД с 2001 по 2012 г. увеличился в 20 раз. В 2018 г. он составил порядка 50 млрд рублей с тенденцией к увеличению темпов продаж в среднем на 4–8% в месяц. При этом наибольший интерес потребители проявляют к витаминно-минеральным комплексам и общеукрепляющим средствам [16, 18].

Приходится констатировать, что на данный момент нет единой общепринятой международной терминологической базы для определения БАД. В то же время существуют разные классификации БАД – в зависимости от состава и физиологического действия, способов получения и формы производства.

В России при применении БАД ориентируются на Реестр лекарственных средств (РЛС) [19], Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов [20], методические указания «Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» [21], а также классификацию District Sales Manager (ЗАО «Группа ДСМ»). Данная группа на территории нашей страны осуществляет мониторинг всех секторов фармацевтики, отслеживает продажи в аптеках нелекарственных товаров – лечебной косметики и парафармацевтики (БАД, диагностические приборы, средства личной гигиены, изделия медицинского назначения и т.д.) [18].



Следует отметить, что в ревматологии накоплен многолетний опыт использования БАД, в состав которых входит хондроитин, или гликозамин, или их комбинация. В настоящее время они рассматриваются как симптоматические лекарственные средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA), хотя изначально расценивались как пищевые добавки. В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита впервые предложили, а в 2019 г. доработали единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих странах, в том числе в России [22–24]. Справедливости ради следует отметить, что в недавно опубликованных (февраль 2020 г.) рекомендациях Американского колледжа ревматологов по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование гликозамина, хондроитина сульфата, а также метотрексата и гидроксихлорохина не рекомендуется [25].

Однако анальгетическая активность SYSADOA не вызывает сомнений. Оценке эффективности и безопасности хондроитина и гликозамина при ОА посвящены систематические обзоры независимого общества Кохрейн. Так, анальгетический эффект хондроитина был доказан в большинстве плацебоконтролируемых исследований. Из этого можно сделать вывод, что разница между конвенциональными (согласованными) терапевтическими средствами и альтернативными заключается в степени подкрепления информацией, накопленной в клинических исследованиях и систематических обзорах [26].

Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа (UC-II®), входящего в состав Сустафлекса, оценены в целом ряде исследований – на животных моделях, добровольцах и пациентах с гонартрозом первой и второй стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса. Так, при исследовании острой токсичности крысы Sprague Dawley получали указанный выше продукт в дозе 5000 мг/кг в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и па-

тологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При изучении субхронической токсичности крысы Sprague Dawley получали исследуемый продукт в дозе 30, 300 или 1000 мг/кг в течение 90 дней. Все животные выжили. Существенных изменений массы тела и патологических изменений внутренних органов при гистопатологическом исследовании не обнаружено [27, 28].

На животных моделях остеоартрита продемонстрировано, что после воздействия повреждающего фактора применение неденатурированного коллагена приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышению способности выдерживать нагрузку весом и уменьшению формирования остеофитов, разрушения хряща [29]. В другой работе, также проведенной на крысах, было показано, что прием неденатурированного коллагена II типа в течение 13 дней способствует достоверно значимому снижению уровня СТХ-II в плазме и моче, а также повышению порога болевой чувствительности [30].

Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена II типа (UC-II®) связан с феноменом оральной толерантности [31].

Иммунологическая толерантность – состояние, при котором не развивается иммунный ответ на собственные или чужеродные антигены. Выделяют центральную и периферическую иммунную толерантность. Центральная реализуется на этапе развития лимфоцитов в тимусе или костном мозге путем уничтожения Т- и В-лимфоцитов, которые «узнают» собственные антигены организма. Периферическая толерантность развивается в лимфатических узлах или других органах и тканях путем инактивации (анергии) или деплеции зрелых лимфоцитов, которые покинули центральные органы иммунной системы [32].

Оральная толерантность – одна из форм периферической толерантности, которая представляет собой состояние специфического подавления клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, поступившие, как правило, пероральным путем. Считается, что данный феномен является защитным механизмом, который

предотвращает развитие реакций гиперчувствительности на «безопасные» антигены пищи и бактерии микробиоты кишечника. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевой аллергии и целиакии [33]. Первое описание оральной толерантности дано Н.Г. Wells и Т.В. Osborne в 1911 г. Так, у морских свинок, которые получали большое количество кукурузы, не развивалась анафилактическая реакция к зеину, основному белку кукурузы, в отличие от морских свинок с другим рационом. В последующем было выполнено немало исследований в этой области. В них продемонстрировано, что предварительное поступление антигенов в организм *per os* приводит к подавлению реакций гиперчувствительности к этим же антигенам, но введенным парентерально [34]. Несмотря на то что подавляющее большинство макромолекул, потребляемых в пищу, распадаются в желудочно-кишечном тракте, часть антигенов остаются интактными и поглощаются в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать значительные изменения в иммунной системе – угнетается как клеточный, так и гуморальный иммунитет [35].

Точные механизмы развития оральной толерантности изучены не до конца. Главная роль принадлежит интестинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную. Индуктивная включает пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентеральные лимфатические узлы. Эффекторная – эпителий кишечника, а также *lamina propria*, где расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки, секретирующие антитела. В индуктивную зону антигены поступают из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или посредством диффузии, транцитоза. В дальнейшем антигены поглощают дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103⁺-дендритные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, которые фагоцитируют



антигены, а затем мигрируют в мезентеральные лимфатические узлы. В мезентеральных лимфатических узлах CD103⁺-дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая индуцирует экспрессию кишечных хоминговых рецепторов $\alpha 4\beta 7$ -интегринов и С-С хемокинового рецептора 9 на антиген-специфических Т-клетках и способствует TGF- β -зависимой дифференцировке наивных CD4⁺-Т-клеток в Foxp3⁺-индуцированные регуляторные Т-клетки. Т-регуляторные клетки мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют развитие иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать и системный эффект, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровотоки [29, 35–40].

Эффективность и безопасность неденатурированного коллагена II типа (UC-II[®]) доказаны в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в которое было включено 55 добровольцев. Участники исследования не страдали остеоартритом, однако испытывали дискомфорт в коленных суставах при значительной физической нагрузке. Случайным образом их разделили на две группы: первая (n = 27) в течение четырех месяцев получала неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг, вторая (n = 28) – плацебо. Эффективность терапии оценивали по степени сгибания и разгибания коленных суставов, а также времени возникновения дискомфорта в коленных суставах при нагрузке. В группе неденатурированного коллагена отмечено статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с группой плацебо (p = 0,011). Кроме того, зафиксировано значимое улучшение разгибания в коленных суставах относительно исходных данных (p = 0,002). Время между началом физической нагрузки и возникновением дискомфорта в коленных суставах также увеличилось (p = 0,019). В группе плацебо статистически достоверной разницы не обнаружено. За время приема препарата побочные эффекты терапии не зарегистрированы [41].

D.C. Crowley и соавт. сравнили эффективность комбинации хондроитина и гликозамина и неденатурированного коллагена II типа у 52 больных остеоартритом. Их рандомизировали на две группы. В течение трех месяцев первая группа получала 40 мг/сут неденатурированного коллагена II типа (UC-II[®]), вторая – 1200 мг/сут хондроитина сульфата с 1500 мг/сут гликозамина хлорида. В группе UC-II[®] зарегистрировано большее снижение индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), чем в группе «хондроитин и гликозамин» (33 vs 14%). Значимое улучшение по WOMAC отмечено как после первого, так и после второго и третьего месяцев лечения (p < 0,005). В группе «хондроитин и гликозамин» значимое улучшение зафиксировано только после первого (p < 0,005) и второго месяца (p < 0,5) лечения. Помимо этого у получавших неденатурированный коллаген II типа значительно повысилась толерантность к физической нагрузке по сравнению с принимавшими хондроитин и гликозамин. Между группами не было достоверной разницы в отношении неблагоприятных реакций [42].

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном J.P. Lugo и соавт., сравнивалась эффективность неденатурированного коллагена II типа (UC-II[®]) в дозе 40 мг/сут, плацебо и комбинации гликозамина хлорида в дозе 1500 мг/сут с хондроитина сульфатом в дозе 1200 мг/сут у 191 пациента с гонартрозом. Длительность лечения составила шесть месяцев. В качестве первичной конечной точки выбрано изменение индекса WOMAC, вторичной конечной точки – изменение функционального индекса Лекена, степени боли по визуальной аналоговой шкале, WOMAC. На фоне приема неденатурированного коллагена II типа статистически значимо снизился общий показатель WOMAC по сравнению с плацебо (p = 0,002) и комбинацией хондроитина сульфата и гликозамина хлорида (p = 0,04). Прием UC-II[®] также ассоциировался со значимыми изменениями всех трех показателей

WOMAC: боли (p = 0,0003 vs плацебо, p = 0,016 vs комбинация хондроитина и гликозамина), скованности (p = 0,004 vs плацебо, p = 0,044 vs комбинация хондроитина и гликозамина), двигательных функций (p = 0,007 vs плацебо). Профиль безопасности был сопоставим между группами [43]. На основании результатов проведенных исследований, подтвердивших безопасность неденатурированного коллагена II типа (UC-II[®]), Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США зарегистрировало неденатурированный коллаген II типа как пищевую добавку для профилактики ОА и комплексной терапии гонартроза. В настоящее время Сустафлекс[®] – единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат, содержащий уникальную комбинацию неденатурированного коллагена II типа (UC-II[®]), витамина С, витамина D₃ и минералов, участвующих в синтезе эндогенного коллагена II типа. Прием препарата один раз в сутки обеспечивает высокую комплаентность лечению, а небольшая по размеру капсула – удобство в применении. Сустафлекс[®] может рассматриваться как альтернатива комбинации хондроитина и гликозамина.

Научно-технический прогресс и, как следствие, изменение образа жизни привели к тому, что средняя суточная энергетическая потребность человека снизилась до 2000–2500 ккал. Однако потребность в микронутриентах осталась прежней. Изменение структуры питания – преобладание жиров и углеводов, уменьшение потребления белков животного и растительного происхождения, а также овощей и фруктов – негативно сказывается на поступлении микроэлементов в организм. Поэтому пищевое поведение может рассматриваться как причина возникновения или обострения хронических, в том числе коморбидных, заболеваний или как способ коррекции течения болезней на фоне медикаментозной терапии. В связи с этим в медицинском сообществе возрастает интерес к обособанному и гармоничному поддержанию нутритивного статуса, в том числе с помощью БАД [44]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г.



хронические неинфекционные заболевания (за счет снижения трудоспособности населения, затрат семейных ресурсов и нагрузки на здравоохранение) привели к потере 48% валового внутреннего продукта, в 2030 г. таковая может составить 30 трлн долларов США. Проведенные расчеты позволили утверждать, что не терапевтиче-

ская, а профилактическая стратегия, в том числе на основе пищевой коррекции, позволит снизить затраты на 24 млрд долларов в год и перераспределить средства на актуальные цели и задачи [45]. Качественные БАД являются перспективным направлением не только в профилактике, но и в лечении хронических заболеваний, в том

числе ОА. Они могут применяться как в комплексной терапии ОА, так и в качестве альтернативного лечения, что особенно актуально у больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность назначения традиционных обезболивающих средств. ☺

Литература

1. Akiyama H., Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis // *J. Bone Miner. Metab.* 2011. Vol. 29. № 4. P. 390–395.
2. Wang W., Rigueur D., Lyons K.M. TGF β signaling in cartilage development and maintenance // *Birth. Defects Res. C Embryo Today.* 2014. Vol. 102. № 1. P. 37–51.
3. Xin W., Heilig J., Paulsson M., Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation // *Connect. Tissue Res.* 2015. Vol. 56. № 4. P. 307–314.
4. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E. et al. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology.* Elsevier, 2017.
5. Eyre D.R. The collagens of articular cartilage // *Semin. Arthritis Rheum.* 1991. Vol. 21. № 3. Suppl. 2. P. 2–11.
6. Eyre D.R. Collagens and cartilage matrix homeostasis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004. Vol. 427. Suppl. P. S118–122.
7. McAlinden A., Traeger G., Hansen U. et al. Molecular properties and fibril ultrastructure of types II and XI collagens in cartilage of mice expressing exclusively the $\alpha 1$ (IIA) collagen isoform // *Matrix Biol.* 2014. Vol. 34. P. 105–113.
8. McAlinden A. Alternative splicing of type II procollagen: IIB or not IIB? // *Connect. Tissue Res.* 2014. Vol. 55. № 3. P. 165–176.
9. McAlinden A., Johnstone B., Kollar J. Expression of two novel alternatively spliced COL2A1 isoforms during chondrocyte differentiation // *Matrix Biol.* 2008. Vol. 27. № 3. P. 254–266.
10. Zhu Y., Oganessian A., Keene D.R. Type IIA procollagen containing the cysteine-rich amino propeptide is deposited in the extracellular matrix of prechondrogenic tissue and binds to TGF β 1 and BMP-2 // *J. Cell. Biol.* 1999. Vol. 144. № 5. P. 1069–1080.
11. Aigner T., Zhu Y., Chansky H.H. Reexpression of type IIA procollagen by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage // *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42. № 7. P. 1443–1450.
12. Vikkula M., Metsäranta M., Ala-Kokko L. Type II collagen mutations in rare and common cartilage diseases // *Ann. Med.* 1994. Vol. 26. № 2. P. 107–114.
13. Kannu P., Bateman J., Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations // *J. Paediatr. Child. Health.* 2012. Vol. 48. № 2. P. E38–43.
14. Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? // *Eur. Cell. Mater.* 2006. Vol. 12. P. 57–63.
15. Charni-Ben Tabassi N., Desmarais S., Bay-Jensen A.C. et al. The type II collagen fragments Helix-II and CTX-II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. № 10. P. 1183–1191.
16. Петренко А.С., Пономарева М.Н., Суханов Б.П. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 1 // *Вопросы питания.* 2014. Т. 83. № 3. С. 32–40.
17. Manson J.E., Bassuk S.S. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know // *JAMA.* 2018. Vol. 319. № 9. P. 859–860.
18. Фармацевтический рынок России, 2018 // <https://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>.
19. Энциклопедия лекарств 2020 / под ред. Г.Л. Вышковского. 28-й выпуск. М.: ВЕДАНТА, 2019.
20. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. СанПиН 2.3.2.1078-01.
21. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2.
22. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
23. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. С. 641–653.
24. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
25. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020. Vol. 72. № 2. P. 149–162.

НОВИНКА
NEW!

КОЛЛАГЕН ДЛЯ СУСТАВОВ



НЕДЕНАТУРИРОВАННЫЙ КОЛЛАГЕН II ТИПА

- ДОКАЗАНО ПРЕИМУЩЕСТВО ПЕРЕД ГЛЮКОЗАМИНОМ И ХОНДРОИТИНОМ¹
- СПОСОБСТВУЕТ:
 - увеличению гибкости суставов¹
 - сохранению двигательной функции суставов
- УПАКОВКА РАССЧИТАНА НА 2 МЕСЯЦА НЕПРЕРЫВНОГО ПРИЕМА



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

¹ Lugo JP et al., "Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study," Nutrition Journal, vol. 15, no. 1 (January 2016): 15-14

UC-II® и логотип являются товарными знаками компании Lonza или ее дочерних предприятий.

Pain-03-092019

alium

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



26. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 1. ID CD005614.
27. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01 // <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf> (15.01.10).
28. Schauss A.G., Merkel D.J., Glaza S.M., Sorenson S.R. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation // Food Chem. Toxicol. 2007. Vol. 45. № 2. P. 315–321.
29. Bagi C.M., Berryman E.R., Teo S., Lane N.E. 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. Vol. 25. № 12. P. 2080–2090.
30. Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Zanardelli M., Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model // BMC Musculoskelet. Disord. 2013. Vol. 14. ID 228.
31. Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review // Int. J. Res. Orthop. 2018. Vol. 4. № 5. P. 684–689.
32. Wambre E., Jeong D. Oral tolerance development and maintenance // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2018. Vol. 38. № 1. P. 27–37.
33. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein // Mucosal. Immunol. 2012. Vol. 5. № 3. P. 232–239.
34. Rezende R.M., Weiner H.L. History and mechanisms of oral tolerance // Semin. Immunol. 2017. Vol. 30. P. 3–11.
35. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O. et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans // J. Exp. Med. 2008. Vol. 205. № 9. P. 2139–2149.
36. Sun C.M., Hall J.A., Blank R.B. et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. № 8. P. 1775–1785.
37. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y. et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells // Immunity. 2004. Vol. 21. № 4. P. 527–538.
38. Weiner H.L., da Cunha A.P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance // Immunol. Rev. 2011. Vol. 241. № 1. P. 241–259.
39. Kim K.S., Hong S.W., Han D. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine // Science. 2016. Vol. 351. № 6275. P. 858–863.
40. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 850. P. 93–118.
41. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C. 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. Vol. 10. № 1. P. 48.
42. Crowley D.C., Lau F.C., 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. Vol. 6. № 6. P. 312–321.
43. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. et al. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study // Nutr. J. 2016. Vol. 15. ID 14.
44. Позняковский В.М., Суханов Б.П. Биологически активные добавки в современной нутрициологии // Техника и технология пищевых производств. 2009. № 2. С. 44–49.
45. Carnauba R.A., Lajolo F.M., Cyrillo D.C. Economic outcomes of nutritional interventions with functional bioactive compounds // https://www.researchgate.net/publication/334385706_Economic_outcomes_of_nutritional_interventions_with_functional_bioactive_compounds.

Undenatured Collagen Type II: Structure, Physiological Role, Possibility of Drug Correction in Knee Osteoarthritis

I.S. Dydykina, PhD¹, D.A. Dibrov¹, K.S. Nurbaeva¹, P.S. Kovalenko, PhD¹, A.A. Kovalenko, PhD², E.G. Zotkin, MD, PhD¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina_is@mail.ru

Undenatured type II collagen is one of the main structural proteins of cartilage tissue. Degradation and reduction of type II collagen is associated with the development of osteoarthritis.

The article considers the possibility of preventive correction of these processes with the help of the biologically active supplement of undenatured type II collagen (Sustaflex®), obtained from chicken breast cartilage (UC-II®). The full production cycle of this product is carried out in France, which guarantees its high quality. The therapeutic properties of non-denatured type II collagen, which is part of Sustaflex®, have been confirmed in clinical studies that meet the requirements of good medical practice.

It is indicated the possibility of Sustaflex® use in complex therapy, as well as in the form of alternative method of osteoarthritis treatment.

Key words: undenatured collagen type II, osteoarthritis, gonarthrosis, biologically active additives, mechanism of oral tolerance