DOI: 10.24412/2074-5036-2023-1-3-32-45
УДК: 616.72-007.248:615(072+272)
Ключевые слова: хондропротектор, хондроитин, глюкозамин, НПВС, остеоартрит
Key words: chondroprotector, chondroitin, glucosamine, NSAIDs, osteoarthritis

Чуваев И. В.

ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

CHONDROPROTECTORS: EFFECTIVENESS AND MECHANISMS OF ACTION (ANALYTICAL REVIEW)

ООО «Институт Ветеринарной Биологии»
Адрес: 197198, Санкт-Петербург, Ораниенбаумская ул., д. 3-Б
Institute of Veterinary Biology, Ltd.
Address: 197198, Saint-Petersburg, Oranienbaumskaya str., 3-Б

Чуваев Игорь Валерьевич, к. б. н., главный ветеринарный врач клиники, e-mail: virclin@mail.ru
Chuvaev Igor Valerjevich, PhD in Biological Sciences, Chief Veterinary Officer, e-mail: virclin@mail.ru

Аннотация. В обзоре представлен анализ основных аспектов патогенеза болезней, связанных с дистрофическими изменениями в хрящевой ткани суставов и позвоночника у мелких домашних животных и человека. На основании данных литературы дана оценка эффективности и описаны основные механизмы действия хондропротекторов, проанализирована роль и целесообразность применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в лечении остеоартрита и дистрофических болезней межпозвонковых дисков и позвонков. Показана высокая эффективность применения хондропротекторов, особенно в виде комплексных препаратов, созданных на основе хондроитина и глюкозамина, как в виде монотерапии, так и в сочетании с НПВС. В случаях острого течения патологического процесса наиболее эффективным представляется применение хондропротекторов третьего поколения в сочетании с селективными и высокоселективными НПВС.

Summary. *The review analyzes the main aspects of the pathogenesis of diseases of small domestic animals associated with degenerative-dystrophic changes in the cartilage tissue of joints and the spine. Based on literature data, the effectiveness is evaluated and the main mechanisms of action of chondroprotectors are described, the role and feasibility of using NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and dystrophic diseases of intervertebral discs and vertebrae are analyzed. The high efficiency of chondroprotectors has been shown, especially in the form of complex preparations based on chondroitin and glucosamine, both as monotherapy and in combination with NSAIDs. In cases of the acute pathological process, the most effective is the use of chondroprotectors of the third generation in combination with selective and highly selective NSAIDs.*

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной ветеринарной медицины являются болезни опорно-двигательного аппарата у мелких домашних животных, и в частности у собак и кошек. К наиболее часто встречающимся патологическим состояниям, связанным с поражением опорно-двигательного аппарата, можно отнести остеоартрит (остеоартроз), а также болезни позвоночника, связанные с развитием различных дегенеративно-дистрофических изменений позвонков и межпозвонковых дисков.

Подобного рода патологические состояния в той или иной мере могут встречаться у собак практически всех пород, однако при этом четко прослеживается и породная предрасположенность к данным заболеваниям.

Так например, из всех обращений в клинику владельцев собак породы стандартная такса, не менее 28 % составляли обращения по поводу болезней позвоночника, связанных с дегенеративными изменениями в межпозвонковых дисках [51]. Кроме стандартных такс, согласно нашим наблюдениям, группу риска по болезням позвоночника составляют французские бульдоги, пекинесы, мопсы и некоторые другие породы, лидерами по частоте встречаемости остеоартрита (остеоартроза), являются лабрадоры, немецкие овчарки, ротвейлеры, среднеазиатские овчарки, кавказские овчарки и пр.

По данным Омского университета им. Столыпина, наблюдается не только породная предрасположенность к развитию тазовой параплегии, связанной с дистрофическими изменениями в позвоночнике, но и прослеживается связь с фенотипическими группами собак. Так наиболее часто параплегию тазовых конечностей наблюдали у собак брахиморфного типа собак (таксы, пекинесы, фр. бульдоги и пр.) и в меньшей степени у собак мезоморфного типа (немецкие овчар-

ки, восточно-европейские овчарки, ретриверы, ротвейлеры) [17].

У кошек также просматривается породная предрасположенность к болезням суставов и позвоночника, и лидеры в данном случае это мейнкуны и скоттиш-фолды.

Анализируя статистические данные по частоте встречаемости болезней суставной системы нетравматического характера у собак, следует отметить, что они составляют не менее 15–20 % от общего числа обращений. Так например, в 2008 году в СПб процент обращений по поводу болезней суставов и позвоночника у собак, был не менее 13–15 % от общего числа пациентов клиники [55].

По результатам исследований в клиниках Омска (2015 г.), болезни крупных суставов, вызывающие нарушение двигательной активности, у собак встречались в 18 % случаев и в 8 % случаев у кошек [13].

По данным факультета физиологии и фармакологии Колледжа ветеринарной медицины Университета Джорджии, остеоартрит поражает около 20 % собак старше одного года [91].

Таким образом, встречаемость болезней суставов и позвоночника у мелких домашних животных (собак и кошек) достаточно высокая и представляет весьма серьезную проблему для владельцев животных, а вопросы, касающиеся лечения данных патологических состояний, представляются весьма актуальными для современной ветеринарной медицины.

Целью настоящего исследования был анализ эффективности и механизмов действия фармакологических методов лечения дегенеративно-дистрофических поражений суставов и позвоночника, исходя из основных аспектов современных представлений о патогенезе развития данных патологических состояний.

Основы патогенеза остеоартрита (остеоартроза) суставов

На сегодняшний день сустав нередко рассматривают в качестве отдельного органа с присущими ему клинико-функциональными, метаболическими иммунными и прочими особенностями. Сустав включает в себя костную ткань, суставную капсулу, синовиальную мембрану, синовиальную жидкость, связки и хрящевую ткань [59].

Суставная хрящевая ткань, представленная в основном гиалиновым хрящом, содержит 70–80 % воды, 10–15 % органических веществ и 4–7 % минеральных солей и включает в себя хрящевой матрикс и клеточные элементы: хондроциты и хондробласты.

Говоря о хрящевой ткани, следует отметить такую ее важную особенность, как отсутствие васкуляризации. Суставной хрящ не содержит кровеносных и лимфатических сосудов. Питание и оксигенация хряща осуществляется в основном за счет капилляров субхондральной кости и посредством синовиальной жидкости [34].

Движение это один из главных механизмов, обеспечивающий поступление питательных веществ в хрящ, соответственно снижение подвижности можно рассматривать как фактор, ухудшающий питание хрящевой ткани и предрасполагающий к развитию дистрофических явлений и деформации хряща. С другой стороны, излишняя и нерегулируемая нагрузка на суставы, в том числе и избыточный вес, приводит зачастую к механическим повреждениям хряща, что может быть триггером для кальцификации хрящевой ткани, развития воспалительных процессов и запуска целого каскада метаболических нарушений [34], что может приводить к развитию остеоартрита (остеоартроза), а если говорить о позвоночнике, то и к протрузии межпозвонковых дисков.

Начальные стадии развития остеоартрита могут протекать бессимптомно, так как хрящ не имеет не только кровеносных сосудов, но и нервных окончаний. Манифестация болезни начинается после вовлечения в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики остеоартрита [59].

По мере изучения патогенеза болезни и внедрения новых методов диагностики стало ясно, что это заболевание характеризуется хроническим воспалением, при котором в патологический процесс вовлечены все компоненты сустава, включая синовиальную оболочку, хрящ, суставную капсулу, связки, сухожилия, субхондральную кость. При этом синовит является индуктором повреждения хряща и одним из главных механизмов повреждения субхондральной кости, последующего нарушения костного ремоделирования, образования остеофитов, развития субхондрального склероза, что находит отражение при рентгенологическом обследовании суставов [9].

Учитывая особенности развития остеоартрита (остеоартроза) и то, что воспалительный процесс во многом является причиной хронического и прогрессирующего течения этого заболевания, можно говорить о том, что термин *остеоартроз* уже не является актуальным. В настоящее время общепринят термин *остеоартрит*, который наиболее полно отражает сущность этой болезни, которая является следствием нарушения нормального баланса между дегенеративными

и репаративными процессами в хряще и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением [7].

Остеоартрит (ОА) представляется комплексной мультифакторной болезнью, протекающей с различной степенью воспаления, а воспаление синовии рассматривается как первоначальная причина возникновения остеоартрита, а не вторичная причина дегенерации хряща [65].

Для ОА характерно медленно прогрессирующее течение, в процессе которого происходит уменьшение объема гиалинового хряща, вплоть до его полной потери [78]. Кроме того, важную роль играют костный венозный стаз, внутримедуллярная гипертензия, трабекулярные микропереломы, субхондральный склероз, образование остеофитов, функциональная нестабильность сустава. Эти изменения необходимо учитывать при дифференциальной диагностике ОА [7].

По нашим наблюдениям, в первую очередь у животных поражаются суставы, несущие максимальную нагрузку – это тазобедренные, коленные, локтевые, плечевые.

Дистрофические изменения в хрящевой ткани суставов на начальных стадиях развития болезни, как правило, компенсируются хондроцитами, за счет синтеза коллагена и протеогликанов. В дальнейшем в патологический процесс вовлекаются и сами хондроциты, происходит нарушение их функции, а затем и структуры. Развитие данных патологических процессов может приводить в итоге к истончению хрящевой пластины, вплоть до полного обнажения субхондральной кости. Лишенная или почти лишенная хрящевой прослойки, костная ткань сустава не в состоянии противостоять нагрузкам, что вызывает вторичные изменения, которые представляют собой субхондральный остеосклероз и краевые разрастания костной ткани – остеофиты.

Если ОА у людей считается болезнью старшей возрастной группы, и связан он как правило с естественным износом хрящевой ткани суставов, то у собак данные патологические состояния нередко встречаются и в юном возрасте. Формирование костно-суставной системы у собак в период интенсивного роста и увеличения массы тела, происходит физиологически медленнее и зачастую не соответствует параметрам быстро растущего организма и увеличением его массы тела. Особенно это выражено при нарушениях минерального и витаминного баланса и может приводить к снижению эластичности и потери прочности суставных тканей. Поэтому даже небольшие нагрузки и незначительные травмы могут приводить к нарушению целостности хрящевого матрикса и ткани капсулы сустава, а соответственно и являться первичной причиной нарушения функции конечности [12].

Также прослеживается связь рисков развития ОА и с наличием избыточного веса у животных [91].

Существенную роль в развитии ОА играют метаболические, анатомические травматические и воспалительные факторы. Главенствующую роль в данном случае, играет деградация хрящевой ткани, вызванная метаболическими нарушениями в хондроцитах и хрящевом матриксе. Проявляется деградация прежде всего разрушением протеогликановых комплексов и обезвоживанием хряща. Обменные процессы в хрящевой ткани сдвигаются при этом в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими [87].

Важнейшую роль в развитии ОА играют воспалительные процессы [6]. В пораженном суставе происходит целая цепь патологических событий: экспрессируется интерлейкин-1β, который стимулирует выработку металлопротеиназ [75], тормозит синтез коллагена и протеогликанов, стимулирует высвобождение эйкозаноидов, а повышенная продукция оксида азота запускает апоптоз хондроцитов. Поврежденные хондроциты продуцируют функционально неполноценные протеогликаны, содержащие в своем составе короткий коллаген, и низкомолекулярные протеогликаны, отличающиеся от нормальных ГАГ также и степенью сульфатирования [89].

В очаге воспаления активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), и происходит накопление супероксидных радикалов, что вызывает соответственно деструкцию клеточных мембран [19], происходит активация коллагеназы и фосфолипазы А2, усиливается продукция цитокинов и циклооксигеназы.

Продукты распада хрящевой ткани могут запускать и аутоиммунные процессы, а попадая в синовиальную жидкость, они провоцируют синовиальное воспаление, что приводит к снижению синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты и синовиальной жидкости [74].

Дегенеративные процессы в хрящевой ткани приводят и ко вторичному повреждению остальных структур сустава, развивается/усиливается синовит, в подлежащей кости прогрессируют процессы деструкции костной ткани, и в качестве компенсации происходит разрастание остеофитов. Все эти патологические процессы приводят к развитию основного клинического проявления ОА – болевому синдрому [50] и соответствующему снижению двигательной активности.

Учитывая достаточно высокую встречаемость остеоартрита суставов и болезней, связанных

с дистрофическими изменениями позвонков и межпозвонковых дисков, таких как: дископатия (по типу Хансен II и Хансен I), деформирующий спондилез, спондилоартроз и пр. у мелких домашних животных, становится очевидной необходимость выработки наиболее рациональных подходов к их лечению и профилактике. На наш взгляд, лечение подобного рода состояний в большинстве своем является прерогативой терапевтических методов лечения, так как патогенетическая причина развития остеоартрита и дегенеративных изменений в позвоночнике связана, как правило, с воспалительными процессами, с нарушением обменных процессов в хрящевой ткани и последующей деградацией хрящевого матрикса, обезвоживанием хряща, разрушением протеогликановых комплексов, и в итоге с усилением катаболических процессов и подавлением анаболических. Конечно, в определенных случаях, при развитии дистрофических изменений в суставах и позвоночнике, необходимо хирургическое вмешательство, и касается это в первую очередь выраженных межпозвонковых грыж. Удаление межпозвонкового диска и декомпрессия спинного мозга является зачастую единственно правильным и эффективным подходом, особенно если операция проведена своевременно и профессионально грамотно. Однако мы рассматриваем данную процедуру скорее как экстренную симптоматическую помощь, а не патогенетическое лечение. Т. е. в случае проведения такой хирургической операции, на наш взгляд, целесообразно проведение дальнейшего патогенетического лечения, так как причину остеохондрозных изменений, метаплазии и последующей протрузии других межпозвонковых дисков операция не устраняет, и без проведения последующего лечения в патологический процесс будут вовлекаться все новые и новые позвонки и межпозвонковые диски.

Фармакологическая коррекция остеоартрита

Учитывая вышеописанные особенности патогенеза развития болезней, связанных с дистрофическими изменениями в хрящевой ткани, становится очевидной необходимость подавления воспалительных процессов, регулирования болевого синдрома и нормализации метаболических процессов в хрящевой ткани – и это должно лечь в основу рациональной фармакотерапии данных патологических состояний у животных.

На сегодняшний день имеются две основные группы препаратов, применяемых с этой целью. Это симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие средства.

Симптом-модифицирующие средства

Группа симптом-модифицирующих средств включает в себя препараты ряда нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), различного рода анальгетики, а также глюкокортикоиды. Это очень важная группа препаратов для лечения ОА, применение которой является необходимым в большинстве случаев. Однако, как следует даже из названия, препараты этой группы влияют прежде всего на симптоматическое проявление болезни.

НПВС, на наш взгляд, целесообразно назначать при появлении болевого синдрома при болезнях суставов и позвоночника, т. е. на начальных этапах развития патологического процесса и не длительным курсом. Применение НПВС позволяет купировать болевой синдром, снизить интенсивность воспалительных реакций, однако деструктивных процессов в хрящевой ткани, как правило, НПВС не останавливает. Кроме того, излишнее обезболивание может приводить к тому, что животное слишком рано начинает увеличивать нагрузку на пораженные суставы и позвоночник, что может привести к еще большему повреждению хрящевых поверхностей и ускорить прогрессирование болезни.

Помимо того, что препараты группы НПВС являются средствами симптоматической терапии, длительное их применение нередко сопровождается развитием негативных побочных эффектов. Еще в 2000-х годах было показано, что применение НПВС может вызывать и летальные исходы [60]. К развитию негативных явлений и осложнений, угрожающих здоровью, может приводить даже кратковременный прием препаратов этой группы. Особенно это актуально для пациентов, имеющих помимо основного еще и ряд сопутствующих заболеваний. Исследования применения НПВС у людей показали, что большая часть НПВС способствует повышению артериального давления (АД) и усугублению сердечной недостаточности. Риск развития сердечной недостаточности сопоставим с риском развития тяжелых поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [16]. Эти данные, на наш взгляд, также следует учитывать при назначении противовоспалительной терапии животным.

Длительное применении НПВС, при лечении ОА, приводило к повреждению интерстициального компонента почек, что может свидетельствовать о серьезном нефротоксическом действии [67, 24]. Данный факт также следует учитывать при фармакологическом сопровождении собак и кошек с той или иной формой почечной недостаточности.

Наибольшие риски развития побочных эффектов применения НПВС связаны с угнетением синтеза простагландинов, уменьшением их выработки в слизистой оболочке желудка и, как следствие, развитием осложнений со стороны ЖКТ, вплоть до кровотечений и даже перфораций [26, 47].

Возможность развития подобного рода осложнений приводит к необходимости обязательного включения в терапию гастропротекторов – Н2-блокаторов, ингибиторов циклооксидазы, ингибиторов протонной помпы [67, 92].

Кроме того, имеются данные о негативном влиянии неселективных НПВС на синтез хрящевого матрикса. Т. е. длительное применение таких препаратов не только не улучшает состояние хрящевого матрикса, но и приводит к его деструкции. Связано это прежде всего с ингибированием ферментов, необходимых для синтеза глюкозаминогликанов, торможению синтеза простагландинов и пролиферации хондроцитов и в целом с угнетающим действием большинства НПВС на метаболизм гиалинового хряща, что может приводить к дальнейшей деградации хряща и прогрессированию ОА [7].

Имеются сведения и о снижении под воздействием НПВС содержания в суставе гиалуроновой кислоты [74]. Более того, длительное применение, например, диклофенака приводит к гибели остеоцитов субхондральной кости [80], что также говорит о необходимости минимизации дозировок и курса неизбирательных НПВС.

Известно, что противовоспалительное и токсическое действие НПВС связано прежде всего с изоферментами циклооксидазы (ЦОГ).

ЦОГ-1 это внутриклеточный фермент, способный регулировать синтез цитопротективных простагландинов: тромбоксан А2, секретируемый тромбоцитами; простациклин, вырабатываемый клетками эндотелия слизистых оболочек ЖКТ и почками; простациклин Е2 [22]. Т. е. снижение активности ЦОГ-1, обладающего защитными функциями, приводит к развитию целого ряда серьезных побочных негативных для организма эффектов.

ЦОГ-2 является индуцибельным ферментом и в норме присутствует в тканях лишь в следовых количествах, но концентрация его резко возрастает в очагах воспаления. Таким образом ЦОГ-2 принимает участие в воспалении, индуцируя образование простациклинов, стимулируя деструкцию и клеточную пролиферацию [96].

Понимание значимости изоферментов циклооксидазы позволило разработать новые НПВС, способные избирательно ингибировать ЦОГ-2, не затрагивая ЦОГ-1 [93, 26].

Таким образом, на сегодняшний день, НПВС различают как: 1. – неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и пр.), 2. – селективные ингибиторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам, карпрофен, и пр.) и 3. – специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (мавакоксиб, робенококсиб, целекоксиб, фирококсиб, и пр.). Конечно, НПВС второй и третьей группы отличаются значительно более высокой степенью безопасности применения.

Факторами риска развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка при применении НПВС, по нашим наблюдениям являются: наличие острых или хронических желудочно-кишечных заболеваний, возраст (животные старше 6 лет), сочетанное применение НПВС и глюкокортикоидов, нефротоксичных препаратов, наличие сопутствующих болезней (сердца, печени, почек), а также назначение длительного курса применения НПВС.

Кроме того, есть целый ряд препаратов, которые просто не следует применять для собак и кошек в связи с высокой вероятностью развития побочных и крайне опасных эффектов, сюда можно отнести диклофенак, ибупрофен, индометацин, парацетамол, нурофен и ряд других НПВС.

Таким образом, несмотря на то что создание НПВС с избирательным угнетением ЦОГ-2, казалось бы, во многом решило проблему развития осложнений со стороны ЖКТ, риски развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также дозозависимость анальгетического эффекта остались актуальными. Также сохранились и риски длительного использования НПВС, связанные в том числе и с возможной деструкцией хрящевой ткани. Соответственно, актуальность поиска новых более эффективных и менее опасных препаратов также сохраняется.

Структурно-модифицирующие средства

Группу структурно-модифицирующих средств, представляют препараты – хондропротекторы.

Хондропротектор (ХП) в переводе с греческого означает «защищающий хрящ». Хондропротекторные свойства проявляют не только глюкозаминогликаны, как компоненты хрящевой ткани, но и другие препараты растительного и животного происхождения влияющие на метаболизм хрящевой ткани и на активность протеолитических ферментов [85].

Даная группа препаратов в целом улучшает метаболизм хрящевой ткани, препятствует ее разрушению, оказывает противовоспалительное действие.

Многочисленные исследования показали, что применение хондропротекторов вызывает не

только симптоматическое улучшение, сходное с эффектами анальгетиков и НПВС, но и во многом предотвращает структурно-дистрофические изменения в хрящевой ткани суставов и позвоночника. При этом токсичность препаратов этой группы сравнима с плацебо. Другим крайне важным аспектом действия ХП является сохранение эффекта даже после их отмены [49].

Изучением фармакодинамики и фармакокинетики хондропротекторов занимались фармакологи многих стран мира, в том числе и СССР, начиная еще с 80-х годов прошлого столетия. На сегодняшний день свойства ХП изучены достаточно хорошо, что и обуславливает их широкое применение в современной фармации.

В разных странах хондропротекторы выпускали и выпускают в качестве лекарственных средств, биологически активных добавок, кормовых добавок, при этом зачастую состав препарата может быть одинаковый что в кормовой добавке, что в лекарственном средстве. Принадлежность хондропротектора к той или иной номенклатуре больше зависит от законодательства страны, в которой производится регистрация, и от желания разработчика – производителя, подающего регистрационные документы, а также от глубины проведенных исследований.

За последние 40 лет на фармацевтическом рынке было разработано, изучено и выпущено в продажу три поколения хондропротекторов [34].

Хондропротекторы первого поколения – представляют собой экстракты, тканевые стимуляторы, концентраты, полученные из хрящей животных и рыб – комплексные природные препараты, содержащие сульфатированные глюкозаминогликаны (румалон, биртрон, артрофикс, алфлутоп др.), а также препараты, полученные из сырья растительного происхождения (артро-актив, пиаскледин и пр.).

Хондропротекторы второго поколения – представляют собой монопрепараты, очищенные полисахара: гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат, и аминосахара: глюкозамина сульфат/гидрохлорид (дона, структум, хондроксид, сустагард, артродол и пр.).

Хондропротекторы третьего поколения – представлены комбинированными формами глюкозамина, хондроитина, а также другими компонентами (артрогликан, артра, терафлекс, страйд и др.).

Препараты этих трех поколений отличаются не только составом, но и эффективностью. Понятно, что наиболее эффективными являются хондропротекторы третьего поколения. Кроме того, в литературе имеются утверждения и о различии в эффективности разных поколений хондропротекторов с точки зрения доказательной медицины. Так, комплексные препараты на основе хондроитина и глюкозамина, являющиеся представителями третьего поколения хондропротекторов, относятся по степени изученности и доказанной эффективности к классу 1 А – наивысшая степень доказательности исследований эффективности [32]. Также к этому классу по доказательности исследований эффективности отнесен и ряд препаратов второго поколения, сделанных на основе монокомпонентов хондроитина и глюкозамина, но в этой же группе второго поколения есть и препараты со слабой доказательной базой эффективности, например гиалуроновая кислота и ее лекарственные формы. Препараты же первого поколения, с точки зрения доказательной медицины, имеют низкую степень доказанной эффективности [8], хотя и это поколение хондропротекторов в свое время внесло большой вклад в лечение ОА как у человека, так и у животных, и низкая, а скорее, на наш взгляд, заниженная степень доказательности исследований с точки зрения доказательной медицины может быть связана с недостаточной стандартизацией как самих препаратов первого поколения, так и выборки больных, подвергшихся лечению данными препаратами, ибо результаты любого метаанализа зависят во многом от адекватной оценки однородности выборки.

Еще один фактор скептицизма, который иногда приходится наблюдать в отношении хондропротекторов, связан с отсутствием (у скептиков) представлений и понимания механизмов их всасывания и проникновения в ткани сустава при пероральном применении. Механизмы транспорта хондропротекторов при пероральном применении как в кровь, так и в суставы, на самом деле, изучены давно и достаточно хорошо.

В литературе много информации о механизмах усвояемости хондропротекторов. Описание механизмов доставки препаратов до тканей – мишеней также входит в задачи настоящего обзора и будет представлено ниже.

Наибольший интерес в плане лечения остеоартрита суставов и дистрофических изменений позвоночника, на наш взгляд, представляют хондропротекторы третьего поколения. Для лучшего понимания механизмов действия этих препаратов, целесообразно отдельно рассмотреть механизмы действия основных их компонентов и в первую очередь хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата/гидрохлорида.

Хондроитина сульфат (ХС) – это один из главных компонентов экстрацеллюлярного матрикса таких тканей, как кожа, сухожилия,

связки, костная и, конечно, хрящевая ткань. По химической структуре ХС представляет собой сульфатированый глюкозаминогликан, состоящий из повторяющихся соединений дисахарида N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. В организме он синтезируется из глюкозамина и состоит из нескольких фракций, различающихся по молекулярной массе.

Хондроитина сульфат входит в состав суставного хряща и играет важную роль в поддержании нормального осмотического давления, благодаря чему матрикс и нити коллагена могут растягиваться. При развитии дистрофических процессов в суставах, количество ХС резко уменьшается, что приводит к дальнейшей деградации хряща [56].

При пероральном введении хондроитина сульфат попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), после чего поступает в кровяное русло. Всасывание ХС в ЖКТ процесс непростой и осуществляется по так называемому парацеллюлярному механизму абсорбции в проксимальных отделах тонкого кишечника. При этом порядка 12 % ХС проникает в систему портальной вены в неизмененном виде. Другая часть ХС гидролизуется на более мелкие фрагменты ферментами кишечной флоры толстого кишечника. Биодоступность ХС вместе с образовавшимися из него олигосахаридами составляет порядка 22 % [14].

Другие авторы также подтверждают, что биодоступность ХС в неизмененном виде, составляет около 15 % [27, 97].

Максимальная концентрация в крови фиксируется через 3–4 часа после приема внутрь, а в синовиальной жидкости через 4–5 часов. При этом 12 % меченного радиоактивным изотопом ХС после приема внутрь накапливается в синовиальной жидкости [64].

Экспериментально-клинические исследования, выполненные на примере коленного сустава человека, показали, что после перорального приема ХС, меченного радиоактивным технецием, в течение 40 мин. наблюдается накопление радиоактивности именно в суставе, а не, например, в окружающих тканях. Эти и другие исследования убедительно доказывают, что ХС при пероральном применении достигает тканей сустава, распределяется в хрящевой ткани и субхондральных суставных поверхностях и накапливается в тканях сустава [66].

Механизм действия ХС охватывает многие ключевые моменты патогенеза остеоартрита, что позволяет говорить о возможности патогенетической терапии данного патологического состояния. Одним из главных механизмов действия ХС является активация хондроцитов, увеличение содержания в них РНК, что вызывает усиление синтеза протеогликанов, активацию синовиоцитов, что приводит к усилению синтеза ими гиалоурановой кислоты [3].

Другим важнейшем механизмом является подавление хондроитин сульфатом активности таких ферментов, как стромелизин, коллагеназа и других ферментов, разрушающих хрящ [82], подавление апоптоза хондроцитов, синтеза ИЛ1β и других медиаторов воспаления [71, 83].

Пероральное применение ХС кроликам после введения химопапаина предотвращало, в сравнении с контролем, снижение содержания протеогликанов в хрящевой ткани, что свидетельствует о том, что хондроитин оказывает защитное действие на поврежденный хрящ [95].

Влияние ХС на метаболизм хряща было показано не только в экспериментальных исследованиях, но и в большом количестве клинических. Так например, в годичном плацебо-контролируемом исследовании у больных ОА коленных суставов отмечалось достоверное снижение маркеров деградации хрящевой ткани (кератан сульфата) и маркеров деструкции костной ткани (пиридинолина и дезоксипиридинолина). Не менее значим был и доказанный симптом-модифицирующий эффект ХС, с улучшением функциональной активности сустава [81]. Pavelka и др. еще в 1999 году в плацебоконтролируемом клиническом исследовании показал достоверное влияние ХС на болевой синдром и индекс Лекена. Помимо достоверных результатов лечения, была показана и дозозависимость эффекта [86].

Противовоспалительное действие хондроитина описано во многих исследованиях. Связано оно, прежде всего, с торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии противовоспалительных цитокинов.

Кроме того, ХС уменьшает процессы резорбции в субходральной кости, подавляя экспрессию RANKL и активизируя синтез остеопротегерина [73].

Хондроитина сульфат, будучи сигнальной молекулой для хондроцита и других клеток суставных тканей, регулирует биосинтетическую функцию тканей и поддерживает гомеостаз путем мембран-рецепторного взаимодействия. В условиях выраженного воспаления ХС способен модулировать гиперактивность хондроцитов, конкурируя с эндогенными субстратами за одни центры связывания клеточных рецепторов (противовоспалительное и антиапоптотическое действие). На этом основана регуляторная функция ХС в терапии ОА [90].

Таким образом хондромодифицирующий эффект хондроитина сульфата основан на стимуляции анаболических и подавлении катаболических процессов в хрящевой ткани, противовоспалительном действии и изменении процессов ремоделирования субхондральной кости.

Говоря о токсичности ХС, следует отметить, что по оценке EULAR (Европейской антиревматической лиги) хондроитин является самым безопасным средством для лечения ОА. Клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий хондроитина с другими препаратами даже при длительном применении [69].

Глюкозамина сульфат/гидрохлорид (ГА) – это моносахарид, присутствующий в целом ряде тканей, в том числе и в хрящевой. Существует он в виде трех солей глюкозамина гидрохлорида, глюкозамина сульфата и N-ацетилглюкозамина. Будучи моносахаридом, глюкозамин является предшественником многих глюкозаминогликанов, таких как гепарансульфат, кератансульфат и гиалуронан.

При пероральном приеме транспорт глюкозамина из ЖКТ в кровоток осуществляется с помощью переносчиков глюкозы (GLUT2), расположенных на люминальной мембране энтероцитов. Как и биосовместимые природные моносахариды, ГА абсорбируется сквозь эпителиальные клетки трансцеллюлярно [14].

Исследования, проведенные на добровольцах, показали, что ГА всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке, при этом он частично подвергается ферментативному превращению в глюкозамин-6-фосфат, который утилизируется с образованием протеогликанов (гексозаминовый путь). Считается что именно с этим связана потеря ГА на этапе всасывания. При пероральном приеме глюкозамина его биодоступность составляет по разным оценкам от 26 % до 44 % [94, 88].

Период достижения максимальной концентрации ГА в крови при пероральном применении составляет около 3 часов [14].

Всасывание и перенос ГА в клетки хрящевой ткани происходит с помощью транспортеров глюкозы (GLUT). Хондроциты экспрессируют GLUT 1, 2, 3, 4 и 5, что указывает на то, что в ткани хряща захват ГА осуществляется переносчиками глюкозы семейства GLUT. Также ГА проникает и синовиоциты, и остеобласты, и остеокласты. При инкубации ГА, меченного радиоактивной меткой (технеций), с хрящевой тканью, захват ГА составлял около 85 % от использованной дозы ГА. Более того, на фоне индуцированного артрита сустава, проникновение его в сустав повышалось в четыре раза [66].

Глюкозамин играет важную роль в формировании хрящевой ткани, сухожилий, синовиальной жидкости, кожи, костей, кровеносных сосудов и сердечных клапанов [2] и оказывает непосредственное фармакологические воздействие на хрящевую ткань и хондроциты при ОА [72].

По своей фармакодинамике ГА близок к ХС, он стимулирует хондроциты, вследствие чего увеличивается синтез протеогликанов, снижается продукция факторов воспаления ИЛ-1β, который продуцируется в больших количествах в суставах при остеоартрите [72].

Известно, что ИЛ-1β это не только мощный провоспалительный цитокин, но он также является и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа 2 (ЦОГ 2), ФНО-α, NO. Кроме торможения продукции ИЛ-1β, ГА уменьшает также и продукцию простагландина Е2 и подавляет активность лизосомальных ферментов [4].

Выраженное структурно-модифицирующее действие ГА было убедительно показано в исследовании на животных моделях еще в 1998 году [79].

Все эти свойства ГА обеспечивают выраженный хондропротекторный эффект.

Синергизм хондроитина и глюкозамина

В многочисленных экспериментальных исследованиях выявлен мощный синергический эффект глюкозамина и хондроитина. Так например при монотерапии ХС или ГА продукция глюкозаминогликанов хондроцитами увеличивалась на 32 %, в то время как при сочетанном применении этих веществ синтез протеогликанов увеличивался на 96,6 %, что послужило экспериментальным обоснованием для создания комбинированных препаратов хондропротекторов [75, 38].

Имеется большое количество экспериментальных исследований на животных (собаки, кролики) с моделированием различных переломов с поражением хрящевых поверхностей при использовании комбинации ХС и ГА. В процессе исследования для контроля эффективности применения хондропротекторов применяли световую и электронную микроскопии, а также цитологические исследования хрящевой ткани.

В эксперименте на кроликах с повреждением хрящевой поверхности коленного сустава по данным гистологического исследования было установлено, что только сочетанное применение ХС и ГА полностью восстанавливало хрящевую поверхность, в отличие от монотерапии ХС и ГА [76].

Клиницистами США было доказано, что комбинация ХС и ГА по анальгетическому действию

превосходит плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью в коленных суставах [62] и имеет одинаковую анальгетическую эффективность с препаратом целекоксиб (НПВС) [70].

В других исследованиях было показано уменьшение потери объема хряща у больных с ОА, при применении комбинации ХС и ГА по сравнению с контрольной группой [77].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом длительном (в течение двух лет) исследовании было установлено, что комбинация ХС-ГА достоверно замедляет сужение суставной щели по сравнению с монотерапией данными препаратами [68].

Сочетанное применение хондропротекторов и НПВС при ОА выявило более высокий лечебный эффект (уменьшение боли, улучшение подвижности сустава) по сравнению с использованием НПВС без ХП. Более того, ремиссия у пациентов, принимавших ХП и НПВС, сохранялась и через три месяца после окончания курса лечения, в то время как в контрольной группе, принимавшей только НПВС, после окончания курса наблюдалось стойкое ухудшение симптоматики [36].

Рядом авторов показана целесообразность использования хондропротекторов в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических болезней позвоночника, таких как дегенеративно-деструктивные поражения межпозвонковых дисков (Хансен II и Хансен I), остеохондроз, спондилоартроз, дорсопатии [1, 48, 57, 54].

Анализ данных литературы позволил оценить механизмы действия ХП при экструзиях и протрузиях межпозвонковых дисков [20]. Сочетанное применение ГА и ХС оказывает выраженный положительный эффект на обменные процессы в хрящевой ткани, замедляя прогрессию остеохондроза, спондилоартроза, повышает гидрофильность межпозвонкового диска, проявляя обезболивающий и противовоспалительный эффекты [15].

Кроме того, в литературе имеются данные и об эффективности применения хондропротекторов, содержащих глюкозамин, и при других болезнях, например при мочекаменной болезни кошек [25]. Применение хондропротекторов у людей с ОА, также выявило положительное влияние на функцию почек и мочевыводящих путей [45].

Таким образом сочетание ХС и ГА в составе комбинированных препаратов хондропротекторов основано на многочисленных исследованиях. Фармакологическое действие хондропротекторов на ткани суставов включает в себя:

- регуляторные изменения активности хондроцитов при ОА, опосредованные взаимодействием ХС с мишенями на поверхности хондроцитов;
- противовоспалительное действие;
- пластические, анаболические эффекты, характеризующиеся регуляцией биосинтетических процессов в хондроцитах и внеклеточном матриксе суставной ткани, многократно возрастающие при сочетанном приеме ХС и ГА;
- сочетание преимуществ таргетной и метаболической терапии определяет эффективность комбинированных препаратов хондропротекторов, активным началом которых является ХС и ГА [14, 40, 41, 23].

Высокая эффективность и крайне низкая токсичность хондропротекторов делает их применение весьма перспективным при лечении ОА, что было убедительно доказано в том числе и методами фармакоинформатики на основе анализа большого массива данных (big data), методами компьютерного анализа текстов, анализа метрических карт и методами хемоиформационного анализа [21].

Более того, Европейская антиревматическая лига (EULAR) и OARSI (Международное общество исследования остеоартрита) признает ХП обязательным компонентом комплексной терапии ОА [99, 98]. ESCEO в 2019 году опубликовало обновленный европейский алгоритм ведения больных с ОА коленного сустава, согласно которому применение хондропротекторов составляет основную часть базового лечения [61].

Применение комплексных хондропротекторов при ОА поддержано Российской ассоциацией ревматологов [33, 18], зарубежными ревматологическими ассоциациями [63, 84].

Гиалуроновая кислота (ГЛ). Особое место среди хондропротекторов занимают препараты на основе гиалуроната. К препаратам гиалуроновой кислоты относятся гиалоронан, ферматрон и др. При ОА концентрация гиалуроновой кислоты снижается, ее молекулы укорачиваются, синовиальная жидкость теряет вязкость [29]. Гиалуроновая кислота обладает уникальными вязко-эластичными свойствами и, присутствуя на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, выполняет демпферную функцию, обеспечивая необходимую вязкость синовиальной жидкости, снижая механическую нагрузку на суставные поверхности. Кроме этого, гиалуронан используется хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща [30].

Учитывая перечисленные свойства гиалуроновой кислоты, становится очевидным, что данную группу препаратов целесообразно вводить внутрисуставно при локальном поражении суставов, что подтверждено целым рядом клинических исследований [5, 10].

Таблица 1

Фармакологические эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата/гидрохлорида

Фармакологическое воздействие на сустав	Хондроитин сульфат Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие	Глюкозамин сульфат/гидрохлорид Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие
Стимулирующие эффекты	- Активация хондроцитов, стимуляция синтеза глюкозаминогликанов, протеогликанов, коллагена. - Активация синовиоцитов, стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты. - Улучшение микроциркуляции в субхондральной кости и синовии. - Увеличение продукции синовиальной жидкости. - Увеличение активности ингибиторов ММП.	- Стимуляция хондроцитов и синтеза глюкозаминогликанов и протеогликанов хондроцитами. - Стимуляция синтеза хондроитина, гиалуроновой кислоты.
Ингибирующие эффекты	- Ингибирование ИЛ-1 зависимого синтеза металлопротеиназ (коллагеназы, аггреканазы, стромелизина). - Подавление синтеза ИЛ-1β, ЦОГ 2 и др. медиаторов воспаления. - Подавление NO индуцированного апоптоза хондроцитов. - Подавление экспрессии генов NO синтазы и ЦОГ-2. - Торможение активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов. - Ингибирование гиалуронидазы. - Подавление синтеза ферментов деструкции хряща (ММП-3,9,13,14; катепсина β; лейкоцитарной эластазы.	- Подавление продукции ИЛ-1β , ФНО-α, NO и др. медиаторов воспаления. - Снижение активности лизосомальных ферментов. - Угнетение активности катаболических ферментов: коллагеназа, фосфолипаза, А2, стромелизин, аггреканаза. - Подавление продукции супероксидных радикалов, синтез NO. - Снижение синтеза простагландина Е2. - Снижение экспрессии ферментов воспаления (ММП, ЦОГ-2).
Клинические эффекты	- Снижение выраженности симптомов ОА (боль, ригидность сустава). - Улучшение функциональной способности суставов. - Улучшение микроциркуляции субхондральной кости и синовия. - Предотвращение сужения суставной щели. - Снижение потери гиалинового хряща. - Нормализация равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в хрящевом матриксе. - Улучшение состояния почек и мочевыделительной системы. - Снижение суточной дозы НПВС и анальгетиков. - Переносимость препарата сравнима с плацебо. Уровень доказательности лечебного действия – 1А (OARSI 2008, 2010).	- Снижение повреждающего действия глюкокортикоидов на хондроциты. - Снижение НПВС-индуцированного нарушения синтеза глюкозаминогликанов. - Антикатаболическая активность. - Снижение интенсивности суставных болей. - Улучшение функционального состояния суставов и позвоночника. - Улучшение состояния при мочекаменной болезни. - Переносимость препарата сравнима с плацебо. Уровень доказательности лечебного действия – 1А (OARSI 2008, 2010).

Одним из препаратов, который можно отнести к третьему поколению хондропротекторов, является артрогликан. Препарат был зарегистрирован как кормовая добавка для собак, кошек, крыс и хорей, а также как биологически активная добавка для людей.

Разработанная более 20 лет назад КД артрогликан и до сих пор является одним из главных средств, применяемых в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических изменений хрящевого матрикса суставов и позвоночника у собак и кошек.

Уникальный состав препарата позволяет рассматривать его не только как хондропротектор третьего поколения, но и как кардио- и гепатопротектор, как препарат, обладающий геронтологическими свойствами.

В одной таблетке артгликана содержится:

● хондроитина сульфат (200 мг) – Оказывает регенерирующее, противовоспалительное и анальгезирующее действие. Способствует восстановлению хрящевых поверхностей суставов [29].

● глюкозамина сульфат (100 мг) – Предотвращает процесс разрушения хряща. Улучшает подвижность суставов. Нормализует продукцию суставной жидкости. Способствует нормальному отложению кальция в костной ткани, оказывает противовоспалительное действие [72].

● селенометионин (0,1 %, 50 мг) – Обладает мощными антиоксидантными свойствами, оказывает кардио-, гепато- и онкопротекторное действие. Укрепляет иммунную систему. Способствует увеличению мышечной массы, улучшению репродуктивной функции [31].

● витамин Е (50 %, 50 мг) – Обладает антиоксидантными свойствами, обладает кардиопротекторным действием, защищает организм от воздействия вредных внешних факторов. Улучшает репродуктивную функцию [44].

● кальция глюконат (100 мг) — Укрепляет костную ткань, восполняет дефицит кальция.

Исследования безопасности препарата, проведенные еще в начале 2000 годов, показали его низкую токсичность (IV класс токсичности) [52].

Беря во внимание то что уникальный состав артрогликана позволяет отнести его к хондропротекторам третьего поколения, учитывая и анализируя длительный опыт его практического применения у собак и кошек, можно говорить о таких его свойствах, как: хондропротекторное действие, антиоксидантная активность, активизация процессов регенерации и замедление дегенерации хрящевой ткани, восстановление суставной сумки и хрящевых поверхностей суставов; увеличение выработки суставной жидкости; участие в построении основного вещества костной и хрящевой ткани; участие в синтезе протеогликанов и гиалуроновой кислоты, образовании хондроитинсерной кислоты, нормализации отложения кальция в костной ткани, улучшение подвижности суставов [28, 39, 42, 41, 43, 54, 46].

Кроме того, учитывая особенности качественного и количественного состава препарата артрогликан, можно говорить о его биологических свойствах, выходящих за рамки действия хондропротекторов третьего поколения, а именно:

● наличие в составе препарата антиоксидантного комплекса селенометионин – витамин Е, помимо значительного усиления хондропротекторного эффекта, связанного с выведением из зоны развития воспаления продуктов перекисного окисления, свободных радикалов, повреждающих клетки суставной оболочки, и прочих продуктов воспаления, препятствует также и развитию дистрофических изменений в сердечной мышце [11], скелетной мускулатуре, печени; обеспечивает противотоксический эффект [58],

● наличие в составе органической формы селена, витамина Е и органического кальция способствует наращиванию мышечной массы [35]; восполняет дефицит витамина Е, восполняет содержание кальция и селена в организме, профилактирует онкологические болезни и укрепляет иммунную систему [37], помогает в поддержании здоровья репродуктивной системы, проявляет геронтологические свойства [53].

Заключение

Таким образом, на основании изучения большого экспериментального и клинического материала, анализа метаданных большого числа клинических исследований, можно говорить о том, что хондропротекторы, включающие в состав ХС и ГА, относятся к медленно действующим препаратам, обладающим не только симптом-модифицирующими, но и структурно-модифицирующими свойствами. Данную группу препаратов можно рассматривать как средства патогенетической терапии дегенеративно-дистрофических болезней суставов и позвоночника, а учитывая высокий уровень их безопасности, хондропротекторы можно рассматривать как препараты выбора при лечении остеоартрита и дегенеративно-дистрофических болезней позвоночника. Курсовое применение препаратов хондропротекторов третьего поколения можно, на наш взгляд, рекомендовать для длительного восстановительного лечения в виде мототерапии (вне обострения), а также в виде сочетанного применения с НПВС (селективных и высокоселективных) в периоды обострения и развития болевого синдрома.

Совместное применение хондропротекторов третьего поколения и НПВС не только может повысить качество и эффективность лечения дистрофических поражений суставов и позвоночника, но и дает возможность снизить дозу и сократить длительность курса НПВС, что позволит предотвратить ряд нежелательных побочных эффектов.

Список литературы

1. Алексеев В. В. Неспецифическая боль в нижней части спины: от симптоматического лечения к патогенетическому / В. В. Алексеев, А. В. Алексеев, Г. Д. Гольдзон // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 2. С. 51–55.

2. Алексеева Л. И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева // Consilium Medicum. 2009. Т.11, № 9. С. 100–104

3. Алексеева Л. И. Хондроитина сульфат в лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева, Е. П. Шарапова // Рос. мед. журнал. 2009. Т. 17, № 21. С. 1448–1453.

4. Аннефельд М. Новые данные о глюкозамина сульфате / М. Аннефельд // Научно-практическая ревматология. 2005. № 4. С. 76–80.

5. Бадокин В. В. Локальная терапия остеоартроза / В. В. Бадокин, А. А. Годзенко, Ю. Л. Корсакова // Леч. врач. 2007. № 10. С. 2–4.

6. Бадокин В. В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза / В. В. Бадокин // Consilium medicum. 2009. Т. 11. № 9. С. 91–95.

7. Бадокин В. В. Остеоартрит: от патогенеза к рациональной терапии / В. В. Бадокин. М., 2020. 248 с.

8. Баисов А. З. Оптимизация ассортимента лекарственных средств, применяемых при дегенеративных процессах опорно-двигательного аппарата в фармацевтических организациях ставропольского края: Автореф. дис... канд. мед. наук. / А. З. Баисов. Пятигорск, 2012. 24 с.

9. Балабанова Р. М. Эффективность комбинированных препаратов в терапии остеоартроза. / Р. М. Балабанова // Consilium Medicum. 2015;17 (2):66–70.

10. Беленький А. Г. Препараты гиалуронана в лечении остеоартроза коленного и тазобедренного суставов: Учебное пособие ГОУ ДПО РМАПО Росздрава от 23.04.2007 / А. Г. Беленький.

11. Голиков А. П. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, В. П. Михин и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Т. 3. № 6–2. С. 66–74.

12. Гимранов В. В. Болезни суставов у собак: диагностика, лечение и профилактика / В. В. Гимранов // Вестник БГАУ. 2017. №1. С. 21–23.

13. Данилова Е. С. Нарушение функций опорно-двигательного аппарата у животных на приеме ветеринарных клиник города Омска / Е. С. Данилова, С. В. Чернигова, Ю. В. Чернигов // Омский научный вестник. №2 (144). 2015. С. 207–209.

14. Духанин А. С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога) / А. С. Духанин // Современная ревматология. №2. 2018. С. 79–87.

15. Егоров В. И. Хондропротективная терапия остеоартрита – дань традиции или доказанная необходимость? / В. И. Егоров // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. 6(8). С. 480–485.

16. Каратеев А. Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, В. Т. Ивашкин и др. // Научно-практическая ревматология. 2018. 56:1–29.

17. Киселев Е. А. Патогенетические особенности тазовых параплегий у собак разных пород / Е. А. Киселев // Омский научный вестник, 2015. № 1(138). С.175–178.

18. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / Под ред. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 176 с.

19. Курылева К. В. Состояние кислородозависимого метаболизма фагоцитов, антиоксидантной защиты и артроскопические данные у больных деформирующим артрозом коленного сустава / К. В. Курылева, А. Е. Кратнов // Научно-практическая ревматология: тез. докл. IV съезда ревматологов России. Казань, 2005. С. 71.

20. Лила А. М. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. / А. М. Лила, О. А. Громова, И. Ю. Торшин и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97.

21. Лила А. М. Фармакоинформационные исследования хондропротекторов. / А. М. Лила, И. Ю. Торшин, А. Н. Громов и др. // Современная ревматология. 2021; 15(5):114–120.

22. Лепилиа Л. А. Современные подходы к лечению остеоартроза / Л. А. Лепилиа, А. А. Ахунов, Т. П. Тырнова и др. // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. №4, С. 131–136.

23. Лыгина Е. В. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника / Е. В. Лыгина, С. В. Мирошкин, С. С. Якушин // РМЖ. 2014. № 10. С. 762.

24. Марасаев В. В. Влияние лекарственной терапии остеоартроза на тубулоинтерстициальное поражение почек / В. В. Марасаев, А. В. Запрягаева // Научно-практическая ревматология: тез. докл. IV съезда ревматологов России. Казань, 2005. С. 80.

25. Морозенко Д. В. Клиническая эффективность препарата, содержащего глюкозамина гидрохлорид, в лечении мочекаменной болезни домашних кошек / Д. В. Морозенко, Е. В. Глебова // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Ґжицького. 2016. Т. 18. № 3–1(70). С. 184–186.

26. Насонов Е. Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы / Е. Л. Насонов // Клин. фармакол. тер. 2000. № 1. С. 57–64.

27. Насонова В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов. М.: Литера, 2003. 507 с.

28. Нетылько Г. И. Опыт лечения параплегии задних конечностей у собак / Г. И. Нетылько, И. В. Чуваев, Е. В. Гусельников, М. Ю. Зайцева // Ветеринарная Практика. 2003. № 2(21). С. 25–27.

29. Новиков В. Е. Хондропротекторы / В. Е. Новиков // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2010. Т. 8. № 4. С. 41–47.

30. Павлова В. Н. Хрящ. / В. Н. Павлова, Т. Н. Капьева, Л. И. Слуцкий, Г. Г. Павлов. М.: Медицина, 1998. 320 с.

31. Племенков В. В. Природные соединения селена и здоровье человека / В. В. Племенков // Вестник Российского государственного университета им. И. Канта. 2007. № 1. С. 51–63.

32. Пизова Н. В. Место хондропротекторов в терапии остеоартроза позвоночных суставов / Н. В. Пизова // Медицинский совет. № 04. 2016. С. 42–46.

33. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.

34. Родичкин П. В. Клиническая фармакология хондропротекторов / П. В. Родичкин, Н. С. Шаламанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10. № 3. С. 18–27.

35. Салимзаде Э. А. О. Селен и его биологическая роль в живых организмах / Э. А. О. Салимзаде, О. В. Кашарная,

Т. С. Ермилова, М. А. Самбурова // Тенденции развития науки и образования. 2021. № 80–3. С. 39–45.

36. Сафина С. Д. Эффективность лечения остеоартоза хондропротекторами / С. Д. Сафина // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2012. № 3(35). С. 231–233.

37. Свиридова С. П. Возможности эссенциального селена в онкологии / С. П. Свиридова, Ш. Р. Кашия, О. А. Обухова, Е. С. Чучуев // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Т. 23, № 3, 2012. С. 6–13.

38. Терская О. В. Перспективы фармакологической коррекции патологий хрящевой ткани у собак. / О. В. Терская, И. В. Чуваев, В. Д. Соколов // Материалы 15 международной межвузовской научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии». СПб., 2003. С. 87–88.

39. Терская О. В. Использование артрогликана при лечении дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой ткани у собак / О. В. Терская, И. В. Чуваев // Материалы 2-й международной межвузовской научно-практической конференции аспирантов и соискателей «Предпосылки и эксперимент в науке». СПб., 2004. 23–24 марта. С. 45.

40. Терская О. В. Использование артрогликана при лечении дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой ткани у собак / О. В. Терская, И. В. Чуваев // Материалы 2-й международной межвузовской научно-практической конференции аспирантов и соискателей «Предпосылки и эксперимент в науке». СПб., 2004, 23–24 марта. С. 45.

41. Терская О. В. Изучение клинической эффективности препарата артрогликан / О. В. Терская // Материалы конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины» Белые ночи – 2005. 24 июня 2005. СПб., 2005, С. 108–110.

42. Терская О. В. Опыт применения артрогликана при лечении заболеваний позвоночника у собак породы такса / О. В. Терская, Н. Л. Андреева, И. В. Чуваев // Материалы 3-й международной межвузовской научно-практической конференции аспирантов и соискателей «Предпосылки и эксперимент в науке». СПб., 2005. С. 58.

43. Терская О. В. К вопросу об антиоксидантных свойствах артрогликана / О. В. Терская, В. Д. Соколов, И. В. Чуваев // Материалы 18 Международной научно-практической конференции «Новые фармакологические средства в ветеринарии», 16–19 мая 2006. СПб., 2006. С. 73–74.

44. Трегубова И. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43. № 1. С. 75–94.

45. Торшин И. Ю. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. / И. Ю. Торшин, А. М. Лила, О. А. Лиманова, О. А. Громова // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(1):23–34.

46. Хапрова Т. С. Применение артрогликана и кальциди в комплексном лечении больных рахитом собак / Т. С. Хапрова // Ветеринарная практика. № 1 (40). 2008. С. 51–53.

47. Циммерман Я. С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. 2018, 27(1). С. 14–20.

48. Чебыкин А. В. Опыт применения хондропротектора артра у пациентов с болью в спине / А. В. Чебыкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 3. С. 69–71.

49. Чичасова Н. В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза / Н. В. Чичасова // Consislium medicum. 2005. Т. 7, № 8. С. 634–638.

50. Чичасова Н. В. Хондроитин сульфат (Структум): возможности в лечении остеоартроза и влияние на сопутствующие заболевания/ Н. В. Чичасова // Трудный пациент. № 10. Том 9. 2011. С. 43–50.

51. Чуваев И. В. Статистический анализ встречаемости заболеваний у собак породы стандартная такса / И. В. Чуваев // Материалы 2-й Межвузовской научно-практической конференции аспирантов и соискателей «Предпосылки и эксперимент в науке» СПб., 23–24 марта 2004 г.

52. Чуваев И. В. Испытание ветпрепарата артрогликан на острую токсичность и некоторые показатели безопасности / И. В. Чуваев, О. В. Терская, А. Б. Юхлов // Ветеринарная практика. 2003. № 1(20). С 18–20.

53. Чуваев И. В. Возможность использования артрогликана как геронтологического препарата / И. В. Чуваев, С. В. Ипатьева // Новые ветеринарные препараты и кормовые добавки; 17-я экспресс-информация. СПб.: СПбГАВМ, 2006. С. 31.

54. Чуваев И. В. Анализ использования низкочастотной импульсной магнитотерапии при лечении межпозвонкового остеохондроза у собак (клиническое исследование) / И. В. Чуваев, О. А. Соколова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2009, 3 (3). С. 22.

55. Чуваев И. В. Сравнительный анализ обращения владельцев собак в клинику «Институт ветеринарной биологии» за 1998 и 2008 года / И. В. Чуваев, В. Д. Соколов, С. В. Глотова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии. Мат. Всероссийского съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов. 2009. СПб.: СПбГАВМ. С. 88–90.

56. Шавловская О. А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитина сульфата / О. А. Шавловская // РМЖ. 2012. № 34. С. 1678–1682.

57. Шостак Н. А. Боли в нижней части спины при остеохондрозе позвоночника: опыт применения хондропротективного препарата / Н. А. Шостак и др. // Тер. архив. 2003. № 8. С. 67–69.

58. Шушулина И. М. Селен — необходимый элемент для животных / И. М. Шушулина, Л. М. Кальмина // Животноводство. 2011. № 2(56). С. 33.

59. Bijlsma J. W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice / J. W. Bijlsma, F. Berenbaum, F. P. Lafeber // Lancet. 2011. Vol. 377. P. 2115–2126.

60. Brandt K. D., The role of analgesics in management of osteoarthritis pain / K. D. Brandt // Am. J. Therapy. 2000. Vol. 7. № 12. P. 75–90.

61. Bruyere O. 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). / O. Bruyere, G. Honvo, N. Veronese, N. K. Arden, J. Branco, E. M. Curtis et al. // Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.

62. Clegg D. O. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. / D. O. Clegg, D. J. Reda, C. L. Harris, M. A. Klein, J. R. O'Dell, M. M. Hooper, J. D. Bradley et al. // N Engl J Med. 2006;354:795–808. doi: 10.1056/nejmoa052771

63. Conaghan P. G. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance / P. G. Conaghan, J. Dickson, R. L. Grant // BMJ. 2008. Vol. 336. P. 502–503.

64. Conte A. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. / A. Conte, N. Volpi, L. Palmieri et al. // Arzneim Drug Res. 1995. 45. P. 918–925.

65. Courties A. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis / A. Courties, O. Gualillo, F. Berenbaum, J. Sellam // Osteoarthritis Cartilage. 2015. Vol. 23(11). P. 1955–1965.

66. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. / P. Du Souich // Pharmacol Ther. 2014. Jun 142 (3): 326–74. Doi 10.1016/j.pharmthera. 2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.

67. Felson D. T. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment apptoaches / D. T. Felson, R. C. Lawrence, V. C. Hochberg et al. // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 133 (9). P. 726–729.

68. Fransen M. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. / M. Fransen, M. Agaliotis, L. Nairn, M. Votrubec, L. Bridgett, S. Su et al. //Ann Rheum Dis. 2015; 74(5):851–858. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.

69. Hathcooc J. N. Risk assessment for Glucosamine and Chondroitin sulfate / J. N. Hathcooc, A. Shao // Regul.Toxicol. Pharmacol. 2007. Vol. 47, № 1. P. 78–83.

70. Hochberg M. C. The Multicentric Osteoarthritis interVEntion Study with Sysadoa (MOVES). MOVES Steering Committee. / M. C. Hochberg, J. Martel-Pelletier, J. Monfort, I. Moller, P. du Souich, J.-P. Pelletier // Osteoarthritis and Cartilage. 2014; 22:S25. doi: 10.1016/j.joca.2014.02.069.

71. Holzmann J. Assorted effects of TGF-beta and chondroitin sulfate on p38 and ERK activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS / J. Holzmann et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2006. Vol. 14. P. 519–525.

72. Kusharz E. J. A review of glucosamine for knee osteoarthritis why patented crystalline glucosamine sulfate should differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. / E. J. Kusharz, V. Kovalenko, S. Szanto et al. // Curr Med. Res. Opin. 2016: 32(6): 997–1004.

73. Kwan Tat S. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor of nuclear factor kB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cell / S. Kwan Tat et al. // Clin. Exp. Rheum. 2008. Vol. 26. P. 295–304.

74. Laurence D. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocept bystander / D. Laurence, F. Massicotte, J. Pelletier, J. Martel-Pelletier // Modern Rheumatol. 2003. Vol. 13. P. 7–14

75. Lippielo L. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro / L. Lippielo, D. Grande // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59 (Suppl. 1). P. 266.

76. Lippielo L. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. / L. Lippielo, J. Woodward, R. Karpman, T. A. Hammad // Clin Orthop Relat Res. 2000. Dec;(381):229–40.

77. Martel-Pelletier J. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. / J. Martel-Pelletier, C. Roubille, F. Abram, M. C. Hochberg, M. Dorais, P. Delorme et al. // Ann Rheum Dis.2015; 74(3):547–556.

78. Mastbergen S. C. Differential direct effects of cyclo-oxygenase – 1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoartitic cartilage: an in vitro study / S. C. Mastbergen, N. W. D. Jansen, J. W. J. Bijlsma et al. // Arthritis Research @ Therapy. 2006, 8: R2 doi: 10.1186/ar 1846.

79. Mathieu M. Glucosamine sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis. / M. Mathieu, S. Piperno, M. Annefeld, R. E. Vignon // Arth. Reheum. 1998, 41, 147.

80. Meyer-Carrive I.Effects of tiaprofenic acid (Surgam) on cartilage proteoglycans in the rabbit joint immobilization model. / I. Meyer-Carrive, P. Ghosh // Ann. Rheum. Dis. 1992; 51: 448–455.

81. Michel B. A. Chondroitin 4 and 6 sulfatein osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial / B. A. Michel et al. // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. P. 779–786.

82. Monfort J. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritis chondrocytes / J. Monfort et al. // Drugs Exp. Clin. Res. 2005. Vol. 31. P. 71–76.

83. Monfort J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues / J. Monfort, J.-P. Pellietier, N. Garcia-Giralt, J. Martel-Pellietier // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. P. 735–740.

84. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008. 316 c.

85. Olariu L. Влияние препарата Алфлутоп на некоторые провоспалительные сигнальные факторы in vitro при костно-суставной воспалительной патологии / L. Olariu, B. Dumitriu, E. Busse et al. / Ann. Series an Biological Sciences. 2015. Vol. 4(2). P. 7–18.

86. Pavelka K. Double-blind, dose effect study of oral chondroitin 4&6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg end placebo in the treatment of knee osteoarthritis. / K. Pavelka, R. Manopulo, L. Busci // New approaches in OA. Zurich: Litera Rheumatologic 24, EULAR, 1999, 15–20.

87. Pelletier J. P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. / J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, D. S. Howell // Koopman W. J., Ed. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 13th edn. Baltimore: Williams & Wilkins 1969/1984/1997.

88. Persiani S. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. / S. Persiani, E. Roda, L. C. Rovati et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12): 1041–9. Epub 2005. Sep 13.

89. Pinals R. S. Pharmacologic treatment of osteoarthritis / R. S. Pinals // Clin. Ther. 1992. Vol. 14. № 3. P. 336–346.

90. Salazar J. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism. / J. Salazar, L. Bello, M. Chavez et al. // Arthritis. 2014; 2014: 432–463.

91. Sanderson S. Ожирение: риск для здоровья и подвижности / S. Sanderson // Journal of Small Animal Practice. Российское издание. Декабрь 2011. Том 2. № 6. С. 44–46.

92. Skelly M. M. Potential alternatives to COX-2 inhibitors / M. M. Skelly, C. J. Hawkey // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 1289–1290.

93. Strander V. Outcome measures in osteoarthritis: randomized controlled trials / V. Strander, A. Kelman // Curr. Rheum. Rep. 2004. № 6. P. 20–30.

94. Toffoletto O. Pharmacokinetic profile of glucosamine and Chondroitin sulfate association in healthy male Individuals. / O. Toffoletto, A. Tavares, D. E. Casarini et al. // Acta Ortop Bras. 2005; 13(5):235–7.

95. Uebelhard D. Prospective effect of exogenous chondroitin 4,6 sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. / D. Uebelhard, E. Thonar, P. Delmas et al. // Osteoarthritic & cartilage. 1998. 6:6–13.

96. Vane G. R. Cyclooxygenase 1 and 2 / G. R. Vane, Y. S. Bakchie, R. M. Bolting // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998. Vol. 38. P. 97–120.

97. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Chondrosulf) and its constituents in healthy male volunteers / N. Volpi // Osteoarthritis Cartilage. 2002. Vol. 10, № 10. P. 768–777.

98. Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 / W. Zhang et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18. P. 476–499.

99. Zhang W. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden et al. // Ann Rheum Dis. 2005; 64(5):669–681.