

Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов

И.С. Дыдыкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

П.С. Коваленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

А.А. Коваленко², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

А.В. Аболешина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Среди белков организма человека на долю коллагена приходится не менее 25–45%. Коллаген является обязательным структурным компонентом скелетных тканей, соединительной ткани внутренних органов (сердца, кишечника, легких печени, почек), а также кровеносных сосудов. Многообразие типов коллагена обусловлено их ролью и функцией. В статье представлены сведения о строении и синтезе коллагена, высокой концентрации глицина, пролина и гидроксипролина в составе альфа-цепей спирали коллагена. Обращается внимание на то, что поперечные связи и ориентация волокон коллагена в направлении вектора действия внешних сил и нагрузок обеспечивают защиту тканям и органам. Клиническое значение коллагена II типа рассмотрено на примере хрящевой ткани суставов и сухожилий. Подчеркивается, что дисбаланс в структуре питания, генетические мутации, дисфункция эндокринной и иммунной системы, особенно в пожилом возрасте, ассоциируются с возникновением одного из наиболее распространенных заболеваний суставов – остеоартрита (ОА). Установлено, что деградация или уменьшение коллагена II типа в матриксе хряща сопровождается прогрессированием этого заболевания. В связи с увеличением распространенности ОА, признаков метаболических нарушений и посттравматических повреждений суставов растет интерес к нефармакологическим и фармакологическим вмешательствам с целью профилактики и лечения остеоартрита. В последние годы появились убедительные доказательства успешного применения препаратов (биологически активных добавок к пище) коллагена при остеоартрите. В статье представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, метаанализа и систематического обзора, подтверждающие возможность применения этих препаратов (продуктов) в составе комплексной терапии ОА. Возможность использования композиций на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа с включением аскорбиновой кислоты, витамина D, метилсульфонилметана и босвеллиевых кислот способствует синергизму этих веществ, замедлению скорости разрушения хряща, уменьшению проявления боли и воспаления в суставах, улучшению функционального состояния суставов и позвоночника, синтезу эндогенного коллагена.

Ключевые слова: строение и функция коллагена, коллаген II типа, строение гиалинового хряща, продукты коллагена II типа для лечения остеоартрита, неденатурированный коллаген II типа в комплексном лечении остеоартрита

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Аболешина А.В. Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(14):145–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of undenatured collagen for the normalization of the function of the cartilaginous tissue of the joints

Irina S. Dydykina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>, dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>, polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko², <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>, alexey-kovalenko@yandex.ru

Aleksandra V. Aboleshina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3431-5580>, abolyoshina@yandex.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Among the proteins of the human body, collagen accounts for at least 25–45% collagen; it is an essential structural component of skeletal tissues, connective tissue of internal organs (heart, intestines, lungs, liver, kidneys), as well as blood vessels. The variety of types of collagen is due to their role and function. The article presents information about the structure and synthesis of collagen, a high concentration of glycine, proline and hydroxyproline in the alpha chains of the collagen helix. Attention is drawn to the fact that cross-links and orientation of collagen fibers in the direction of the vector of external forces and loads provide protection to tissues and organs. The clinical significance of type II collagen is consid-

ered on the example of the cartilaginous tissue of the joints and tendons. It is emphasized that an imbalance in the structure of nutrition, genetic mutations, dysfunction of the endocrine and immune systems, especially in old age, are associated with the occurrence of one of the most common joint diseases – osteoarthritis (OA). It has been established that the degradation or reduction of type II collagen in the cartilage matrix is accompanied by the progression of this disease. Due to the increasing prevalence of OA, signs of metabolic disorders and post-traumatic joint injuries, there is a growing interest in non-pharmacological and pharmacological interventions for the prevention and treatment of osteoarthritis. In recent years, convincing evidence has emerged of the successful use of drugs (biologically active food supplements) of collagen in osteoarthritis. The article presents the results of experimental and clinical studies, meta-analysis and systematic review, confirming the possibility of using these drugs (products) as part of the complex treatment of OA. The possibility of using compositions based on undenatured (native) collagen type II, with the inclusion of ascorbic acid, vitamin D, methylsulfonylmethane and boswellic acids promotes the synergy of these substances, slows down the rate of cartilage destruction, reduces the manifestation of pain and inflammation in the joints, improves functional joint and spinal conditions, promotes the synthesis of endogenous collagen.

Keywords: collagen structure and function, type II collagen, structure of hyaline cartilage, type II collagen products for the treatment of osteoarthritis, undenatured type II collagen in the complex treatment of osteoarthritis

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A., Aboleshina A.A. The value of undenatured collagen for the normalization of the function of the cartilaginous tissue of the joints. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(14):145–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коллаген – наиболее распространенная форма белка в организме человека, составляет от 25 до 45% всех белков. Коллаген является основным структурным компонентом внеклеточного матрикса, обеспечивает прочность, эластичность, регуляцию и регенерацию соединительной ткани [1]. Белки коллагена присутствуют в матриксе скелета и связанных с ним структур (кости, зубы, сухожилия, хрящи и связки), в соединительной ткани внутренних органов (сердца, кишечника, легких печени, почек) и кровеносных сосудов [2–5]. Около 65–80% сухого веса сухожилий приходится на коллаген. Волокна коллагена в тканях и органах ориентированы в направлении вектора действия основных нагрузок, а поперечные связи коллагена помогают, например, структуре сухожилия выдерживать сопротивление сильным ударным нагрузкам и силам сдвига, снижать риск травм в спорте и на производстве [6, 7].

История изучения коллагена связана с именами нобелевских лауреатов, таких как Лайнус Полинг, Френсис Крик, Ада Йонат и др., которые доказали, что молекула коллагена имеет структуру левозакрученной тройной спирали с определенным и постоянным строением, высокой концентрацией трех аминокислот – глицина, пролина и гидроксипролина [2, 4, 8]. Последовательность аминокислот α -цепи спирали следующая: глицин всегда занимает третью позицию, пролин или лизин – вторую, а первую позицию занимает любая из аминокислот, кроме вышеперечисленных¹ [4]. Установлено, что молекулярная масса коллагена составляет около 300 кДа, длина – 300 нм, а толщина около 1,5 нм. Объединение микрофибрилл коллагена в пучки с образованием коллагеновых волокон обеспечивает прочность ткани. Этот процесс получил название фибриллогенеза, и он играет важную роль в процессе трансплантации и вживления импланта в ткани.

Синтез коллагена – сложный многостадийный процесс, осуществляющийся преимущественно в фибробласте с помощью реакций гидроксилирования, при достаточном обеспечении организма минералами и витаминами, прежде всего аскорбиновой кислотой (витамин С). Дефицит витамина С снижает активность ферментов, катализирующих синтез коллагена, нарушает процесс гидроксилирования, негативно влияет на последующие стадии синтеза, в т. ч. гликозилирование, отщепление N- и C-концевых пептидов и др. Синтез аномального коллагена лежит в основе развития заболеваний, среди которых наиболее известным является цинга [2, 8–11].

Более 28 типов коллагена кодируются не менее чем 42 генами, различаются последовательностью аминокислот, интенсивностью гидроксилирования и гликозилирования, степенью модификации. В организме человека более 90% всего коллагена приходится на коллаген I, II, III и IV типов. Коллаген I типа входит в состав костной ткани, а II типа – в состав хрящевой. Альфа-цепи кодируются геном COL2A1, в случаях альтернативного сплайсинга (вырезание участка молекулы РНК и получение частично тождественных или частично измененных белков) могут синтезироваться изоформы коллагена II типа [12–14]. Мутации в гене COL2A1 сопровождаются возникновением патологических состояний (синдром Книста и синдром Стиклера, ахондроплазия и внутриматочная гибель плода, ранние формы ОА и др.). У пациентов с ОА вследствие переключения может обнаруживаться экспрессия проколлагена IIA, наиболее выраженная в средней и глубокой зонах хряща [15, 16]. В здоровой хрящевой ткани синтез изоформы коллагена IIA не происходит.

Волокна коллагена в хряще связаны друг с другом прочными межмолекулярными связями, образующими полимерные сети, благодаря которым обеспечивается форма, прочность и способность хряща к растяжению. Физико-химические свойства хрящевой ткани соответ-

¹ Режим доступа: <https://xumuk.ru/encyklopedia/2062.html>.

ствуют гелю, в котором содержится около 70–80% воды, 4–7% минеральных солей и 10–15% органических веществ. От 50 до 70% сухого вещества хряща составляет коллаген. Периодическое давление и ослабление нагрузки на хрящ являются постоянно действующими факторами, которые способствуют диффузии растворенных в воде или в синовиальной жидкости питательных веществ, продуктов метаболизма и гормонально-гуморальных регуляторов.

Три вида хрящевой ткани (волокнистая, эластическая и гиалиновая) отличаются между собой структурно-функциональными и морфологическими признаками, соотношением волокон коллагена и эластина в межклеточном пространстве [2, 3].

Гиалиновая, или стекловидная (от *греч.* *hyalos* – стекло), хрящевая ткань покрывает поверхности костей во всех суставах. Эластическая хрящевая ткань содержится в органах, где хрящевая основа подвергается изгибам (ушная раковина, хрящи гортани). Волокнистая хрящевая ткань преобладает в межпозвоночных дисках, в связках и сухожилиях, в малоподвижных сочленениях, движения в которых ограничены и сопровождаются сильным натяжением. Параллельно направленные толстые пучки коллагена в межклеточном веществе волокнистой хрящевой ткани могут постепенно разрыхляться и переходить в гиалиновый хрящ [4, 17].

СТРОЕНИЕ, РЕГУЛЯЦИЯ И ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИАЛИНОВОМ ХРЯЩЕ

В состав гиалинового хряща суставов входят хондроциты и хондробласты (хрящевые клетки), а также большое количество гидрофильного межклеточного вещества (матрикса), обеспечивающего его упругость, диффузию питательных веществ и солей. Собственно, хрящевая ткань не содержит кровеносных сосудов и нервов, поэтому питательные вещества хрящ получает из синовиальной жидкости или из глубокой зоны, прилегающей к субхондральной кости, в которую проникают кровеносные сосуды. На поверхности гиалинового хряща, обращенной в полость сустава, надхрящница, обычно богатая сосудами, отсутствует [17, 18]. В структуре матрикса большую роль играет хондронектин (гликопротеин), соединяющий хрящевые клетки между собой, с коллагеном и гликозаминогликанами. Пространство между пучками и фибриллами коллагена заполнено протеогликанами [17, 18].

Хрящ состоит из трех зон (базальной, промежуточной и поверхностной). В поверхностной зоне расположены мелкие малоспециализированные хондроциты, в промежуточной — более крупные клетки, метаболически очень активные, они обеспечивают образование протеогликанов и гликозаминогликанов. В базальной зоне имеется разделение на некальцинирующийся и кальцинирующийся слои, которые прилегают к субхондральной кости. Межклеточный матрикс базальной зоны хряща содержит матриксные везикулы диаметром от 30 нм до 1 мкм, аналогичные обнаружены в костной ткани и в предентине. Они образуются благодаря взбуханию участка плазмо-

леммы хондроцита, остеобласта или одонтобласта в хрящевой, костной или в предентине соответственно. Затем везикулы «отпочковываются» от поверхности клетки, распределяются локально и инициируют минерализацию скелетных тканей [17, 18].

Физиологическая регенерация хрящевой ткани происходит очень медленно, а скорость посттравматической регенерации зависит от глубины травмы. При неглубоком повреждении в регенерации принимают участие хондроциты, расположенные в изогенных группах, при глубоком — камбиальные клетки субхондральной кости. В обоих случаях в области травмы хряща происходят дистрофические (некротические) процессы. Регенерация хряща в первые один-два месяца сопровождается образованием грануляционной ткани (в ней преобладают фибробласты). Грануляционная ткань постепенно замещается хрящеподобной (хондроидной) тканью, которая синтезирует протеогликанов и коллаген II типа. Через 3–6 мес. появляется сходство этого участка с молодым гиалиново-фиброзным хрящом [17, 18].

Старение организма сопровождается снижением гидрофильности хряща из-за уменьшения концентрации протеогликанов, замедлением процессов формирования и роста молодых хондроцитов, снижением активности ферментов. В матриксе хряща отмечается отложение солей кальция, он теряет прозрачность и эластичность, становится мутным, приобретает шероховатость и хрупкость [17, 18].

Регулируют метаболизм хрящевой ткани нервная, эндокринная и иммунная системы. Негативное влияние на хрящ оказывают интенсивная механическая нагрузка (спортивная и профессиональная) и избыточная масса тела, в то время как периодическое умеренное давление и ослабление нагрузки на хрящ, например при ходьбе, способствуют диффузии растворенных в синовиальной жидкости или в воде продуктов питания, метаболизма и гормонально-гуморальной регуляции.

Циторецепторы к гормонам расположены на поверхности хондроцитов и передают сигналы, регулирующие обмен в хряще. Так, гормоны щитовидной и паращитовидной железы (кальцитонин и паратгормон), гормоны гипофиза (соматотропин и пролактин) способствуют активации и стимулируют процессы роста, но не созревания хрящевой ткани. Инсулин (гормон поджелудочной железы), так же как тироксин и трийодтиронин (гормоны щитовидной железы), ускоряет цитодифференцировку хондроцитов и клеток скелетной мезенхимы. С гормонами коры надпочечников (глюкокортикоидами), женским половым гормоном (эстрогеном) ассоциируется ингибирование синтеза коллагена и гликозаминогликанов. Высокая концентрация этих гормонов способствует старению и деструкции хряща. Тестостерон (мужской половой гормон) стимулирует синтез несulfатированных гликозаминогликанов, что сопровождается снижением скорости созревания хрящевой ткани [18].

В целом реактивность хондроцитов определяет не только эндокринный статус организма (норма, дефицит или избыток гормонов), но и структурно-функциональное

состояние самих хондроцитов. Форма, количество и синтетическая активность последних, в свою очередь, зависят от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- β -катенина (Wnt – wingless type), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), костного морфогенетического белка (BMP) и др., от продукции провоспалительных субстанций: циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), цитокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ (ММП), оксида азота и др. [19–21].

Увеличение возраста пациентов сопровождается дисфункцией эндокринной системы, генетической и геномной нестабильностью, накоплением продуктов окислительного повреждения клеток, признаков апоптоза, что приводит к снижению способности клеток к пролиферации, к увеличению продуктов, разрушающих хрящ, снижению количества коллагена, усилению чувствительности клеток к катаболическим стимулам. Следствием этого является возникновение возраст-ассоциированных болезней, среди которых наиболее распространенным является ОА. Необходимость поиска персонализированного подхода при выборе профилактики и лечения ОА является актуальной задачей медицины [22, 23].

Мнение о том, что ведущую роль в патогенезе ОА играет хроническое воспаление низкой интенсивности, подтверждено результатами многочисленных исследований [23–25]. Установлено, что деградация или уменьшение коллагена II типа в матриксе хряща сопровождается не только возникновением, но и прогрессированием ОА. Важную роль в развитии ОА играют коллагеназы, синтезируемые хондроцитами, которые разрезают волокна коллагена II типа на фрагменты по $\frac{3}{4}$ и $\frac{1}{4}$ от общей длины [26, 27]. С-телопептид коллагена II типа (CTX-II) рассматривается как один из важнейших маркеров деструкции хряща [28]. По принципу обратной связи молекула коллагена II типа служит внеклеточной сигнальной молекулой, регулирующей пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов [29].

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

В связи с увеличением распространенности ОА, травматических повреждений суставов при занятиях спортом и на производстве растет интерес к нефармакологическим и фармакологическим вмешательствам с целью поддержания здоровья суставов. Обоснована и подтверждена целесообразность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для контроля боли и воспаления, препаратов SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) с доказанным симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим действием, определено место для введения глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты, назначения центральных анальгетиков, хирургического лечения [30, 31]. Неудовлетворенность существующими способами лечения побуждает исследователей к поиску новых биологических и генно-инженерных лекарственных интервенций. Кроме того, заслуживает внимания факт того, что веще-

ства, необходимые для синтеза эндогенного коллагена и протеогликанов, поступают с пищей, однако дисбаланс в структуре питания пожилых (уменьшение содержания в суточном рационе белков, витаминов и минералов, увеличение доли жиров и углеводов) не восполняет существующие потребности [32].

В последние годы появилось большое количество публикаций о роли и значении экзогенного коллагена для организма человека и благополучия суставов [33–37]. Опубликованы систематические обзоры и метаанализы, подтверждающие возможность применения препаратов (продуктов), содержащих коллаген при ОА. В систематическом обзоре литературы представлены доказательства того, что производные коллагена безопасны при применении и хорошо переносятся [34]. Представлены убедительные доказательства того, что экзогенное введение коллагена ингибирует распад костного коллагена и облегчает симптомы боли, связанные с дегенеративными состояниями суставов [35]. Сделан вывод о том, что экзогенный коллаген можно использовать в качестве безопасной терапевтической добавки для контроля симптомов боли на фоне ОА и остеопороза [36]. Опубликованы положительные результаты исследования, включающие специальные комплексы физических упражнений в сочетании с приемом коллагена [38]. Основанием для инициации этого исследования послужила гипотеза о «механической трансдукции», которая предполагает, что механическая нагрузка на ткани сухожилий во время упражнений создает сигнальный каскад в клетках этих тканей, увеличивает выработку белков матрикса и последующую гипертрофию сухожилий, что в сочетании с экзогенным коллагеном создает дополнительные преимущества [39].

Рассматривается возможность использования комбинированных средств на основе коллагена II типа неденатурированного (нативного) и денатурированного (пептидные комплексы), включение этих средств в профилактику и комплексную терапию ОА. По интенсивности гидролиза и молекулярной массе производные коллагена можно разделить на неденатурированный коллаген, желатин и гидролизат коллагена. Неденатурированный коллаген характеризуется сохранением третичной белковой структуры (интактных эпитопов) и самой высокой молекулярной массой 300 кДа, в то время как молекулярная масса гидролизата коллагена самая низкая и составляет от 2 до 9 кДа [40].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НЕДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА II ТИПА

Присутствие на поверхности молекул неденатурированного коллагена интактных эпитопов способствует безопасной переносимости веществ в полости рта. После приема внутрь эпитопы неденатурированного коллагена II типа взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками двенадцатиперстной кишки и стимулируют развитие специфической толерантности по отношению к таким антигенам, что в конечном счете ведет к ослаблению системного ответа Т-клеток на продукты деструкции коллагена II типа, в т. ч. в составе хряща.

Механизм действия неденатурированного коллагена II типа ассоциирован с феноменом оральной толерантности (форма периферической иммунологической толерантности) [41]. Лимфоидная ткань кишечника, т. н. GALT-система (Пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы, мезентеральные лимфатические узлы), является основным участком формирования оральной толерантности [42]. Способность иммунной системы слизистой активно подавлять развитие системного иммунного ответа на антигены, поступающие с пищей, используется для лечения некоторых хронических воспалительных и аутоиммунных состояний [43]. Аутоиммунные реакции возникают вследствие нарушения равновесия между воздействием патогена и ответом организма. Механизм оральной толерантности направлен на предотвращение развития повреждения собственных тканей [44, 45].

Впервые феномен оральной толерантности был описан Wells и Osborne в 1911 г. Ученые показали, что у морских свинок, предварительно получавших кукурузу, не развивался анафилактический шок в ответ на введение белка кукурузы – зеина [46]. Позднее было установлено, что часть антигенов, поступающих с пищей, остаются интактными. Эти антигены с помощью М-клеток лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, поступают в собственную пластинку слизистой оболочки, где фагоцитируются CD103+-дендритными клетками (ДК), которые затем поступают в мезентеральные лимфатические узлы. Под действием CD103+ДК наивные Т-клетки дифференцируются в Т-регуляторные клетки (Т-reg). Под действием ретиноевой кислоты, синтезированной ДК, на Т-reg-клетках индуцируется экспрессия хоминговых кишечных рецепторов. Т-reg мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют пролиферацию Т-клеток и образование провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать системное действие при поступлении в кровоток [47–53]. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевых аллергий и целиакии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА II ТИПА

В экспериментах на мышах с коллагеновым артритом было показано, что пероральное введение коллагена II типа ведет к снижению экспрессии Т-клетками CD4+-лиганда рецептора – активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), который является остеокластогенным медиатором и связан с ИЛ-17 [54, 55].

В эксперименте на крысиной модели ОА были отмечены некоторые полезные эффекты применения неденатурированного коллагена II типа, включая сохранение способности пораженной задней конечности выдерживать весовую нагрузку и целостность губчатого костного вещества, предотвращение прогрессирования разрушения суставного хряща [56].

В другом исследовании на крысиной модели ОА было изучено действие свиного нативного коллагена II типа,

который вводили перорально на протяжении 13 дней. Действие вещества оценивали при помощи теста на сдавливание задней конечности и теста с электронными стимулами по методу фон Фрея. Оценивали боль в пораженных суставах, концентрацию С-телопептида коллагена II типа (СТХ-II) в плазме крови и в моче. Было показано, что свиной нативный коллаген II типа предотвращал изменение болевого порога, индуцированное монойодацетатом натрия. Отмечено снижение СТХ II в плазме и моче. Облегчение боли при введении низких доз нативного коллагена II типа указывало на его защитное действие на хрящ [54].

В другом эксперименте на крысах (Sprague-Dawley) изучали реакции острой и субхронической токсичности при введении неденатурированного коллагена II типа в комбинации с хондроитином сульфата и гиалуроновой кислотой. При изучении острой токсичности доза исследуемого продукта составляла 5000 мг/кг массы тела животного, длительность наблюдения 14 дней. При изучении признаков субхронической токсичности препарат вводился в дозе 30, 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. При завершении эксперимента не было выявлено гибели животных и значимых изменений массы тела, отсутствовали признаки острой и субхронической токсичности, а также изменения внутренних органов при гистопатологическом исследовании² [57].

Действие неденатурированного коллагена II типа на состояние сустава было изучено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с включением 55 здоровых добровольцев, испытывавших боль в колене после физической активности. Целью исследования была оценка изменения функции сустава, облегчения боли и переносимости неденатурированного коллагена II типа [58]. 27 здоровых добровольцев применяли неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг/сут на протяжении четырех месяцев, другие 28 участников получали плацебо. По изменению амплитуды сгибания и разгибания коленного сустава оценивали эффективность лечения, время до возникновения боли и время до облегчения боли в суставе после физической нагрузки. По завершении исследования установлено, что у пациентов, получавших неденатурированный коллаген II типа, статистически значимо увеличилась амплитуда разгибания коленного сустава в сравнении с пациентами из группы плацебо ($81,0 \pm 1,3$ vs $74,0 \pm 2,2^\circ$; $p = 0,011$); отмечено статистически значимое улучшение разгибания коленного сустава в сравнении с исходными показателями ($81,0 \pm 1,3$ vs $73,2 \pm 1,9^\circ$; $p = 0,002$); амплитуда разгибания коленного сустава в сравнении с исходными показателями также достоверно улучшилась ($p = 0,045$). В группе плацебо не отмечено статистически значимых изменений изучаемых параметров. После приема неденатурированного коллагена II типа на протяжении четырех месяцев отмечалось значимое увеличение промежутка времени до возникновения чувства дискомфорта в суставе в сравнении с исходными показателями ($2,8 \pm 0,5$ vs $1,4 \pm 0,2$ мин; $p = 0,019$) [58].

² Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01. Available at: <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf>.

В исследовании была использована пищевая добавка неденатурированного коллагена II типа, которую получают по запатентованной технологии, в основе которой длительная экстракция в щадящих условиях без использования ферментов и при пониженных температурах неденатурированной (нативной) формы коллагена из хряща куриной грудины. При этой технологии сохраняются иммуногенные участки (эпитопы) молекулы коллагена. Пищевая добавка хорошо переносилась добровольцами, не было отмечено нежелательных явлений, связанных с ее применением. Результаты, полученные в данном исследовании, указывают на потенциал применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с ОА коленного сустава [58].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НЕДЕНАТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА II ТИПА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

D. Crowley et al. сравнили эффективность и безопасность применения пищевых добавок неденатурированного коллагена II типа и комбинации глюкозамина (Гл) и хондроитина (Х) (группа препарата сравнения) в течение трех месяцев для лечения ОА коленного сустава [59]. Исследователи включили 52 пациентов, из которых 26 получали неденатурированный коллаген II типа, остальные – препарат сравнения. В группе пациентов, получавших неденатурированный коллаген II типа, показатель оценки по шкале WOMAC снизился на 33%, а в группе препарата сравнения – на 14%. Было показано, что лечение неденатурированным коллагеном II типа вело к статистически значимому улучшению показателей по шкале WOMAC после одного, двух и трех месяцев лечения (во всех трех временных точках $p < 0,005$), в то время как при приеме комбинации Гл и Х улучшение наблюдалось только через один ($p < 0,005$) и два месяца ($p < 0,5$). Аналогично в группе неденатурированного коллагена II типа оценка боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) снизилась на 40%, в то время как в группе препарата сравнения – на 15,4%. При лечении неденатурированным коллагеном II типа статистически значимое снижение оценки боли наблюдалось через два и три месяца (в обеих временных точках $p < 0,05$), а при применении препарата сравнения значимое улучшение отмечено только после первого месяца лечения ($p < 0,05$). Функциональный индекс Лекена (оценка боли во время повседневной активности) в группе неденатурированного коллагена II типа снизился на 20%, в группе препарата сравнения – на 6%. Прием неденатурированного коллагена II типа сопровождался значительным улучшением самочувствия при повседневной деятельности и, как следствие, качества жизни. Частота развития нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах, различия между группами по характеру и структуре нежелательных явлений отсутствовали. Согласно общим результатам данного исследования сделано заключение, что при приеме пищевых добавок на протяжении трех месяцев неденатурированный коллаген II типа был более эффективным, чем комбинация глюкозамина и хондроитина [59].

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании длительно – шесть месяцев принимал участие 191 пациент с ОА коленного сустава [60]. Цель исследования – изучение эффективности и переносимости неденатурированного коллагена II типа (40 мг/сут) в сравнении с плацебо и комбинацией глюкозамина гидрохлорида (1 500 мг/сут) и хондроитина сульфата (1 200 мг/сут) (группа ГХ). Первичной конечной точкой исследования было изменение общей оценки по индексу WOMAC. В группе неденатурированного коллагена II типа наблюдалось статистически значимое изменение общей оценки по шкале WOMAC в сравнении с двумя другими группами (плацебо -551 в сравнении с -414; 95% ДИ: от -232 до -42; $p = 0,002$; группа ГХ -551 в сравнении с -454; 95% ДИ: от -190 до -3; $p = 0,04$). В группе неденатурированного коллагена II типа в сравнении с группой плацебо статистически значимое снижение показателей наблюдалось по всем трем подшкалам WOMAC («боль», «тугоподвижность суставов» и «физическая функция»), а в сравнении с группой ГХ – по подшкалам «боль» и «тугоподвижность». Анализ средней оценки боли по ВАШ в конце исследования выявил значимое снижение показателя в группе неденатурированного коллагена в сравнении с двумя другими группами (плацебо $p = 0,002$ и группа ГХ $p = 0,025$). Исследователи показали, что между группой плацебо и группой ГХ не было отмечено статистически значимых различий оценки боли по ВАШ.

Исследователи оценили изменение содержания олигомерного матричного белка хряща (ОМБХ) в сыворотке крови и показали, что более выраженное снижение общей оценки по шкале WOMAC наблюдалось у пациентов, получавших лечение неденатурированным коллагеном II типа, у которых начальный уровень ОМБХ составлял не менее 285 нг/мл. Терапия хорошо переносилась пациентами, не было отмечено каких-либо неблагоприятных событий, связанных с приемом пищевых добавок [60].

Благодаря результатам экспериментальных и клинических исследований, доказательствам эффективности и безопасности неденатурированного коллагена II типа Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) зарегистрировало в США неденатурированный коллаген II типа, получаемый из хряща грудины цыплят (BioCell Collagen II), как биологически активную пищевую добавку (БАД) для профилактики или в составе комплексного лечения ОА коленных суставов.

Отечественная компания «Петровакс» зарегистрировала в России БАД Артнео (ARTNEO), содержащую пять активных компонентов, которые способствуют уменьшению дискомфорта и отечности суставов, улучшению функционального состояния суставов и позвоночника. В состав Артнео входит неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг, метилсульфонилметан (МСМ) 300 мг, стандартизированный экстракт босвеллии (65% босвеллиевых кислот) 50,05 мг, витамин С (аскорбиновая кислота) 80 мг, витамин D3 (холекальциферол) 400 МЕ. Препарат выпускается в капсулах, удобных для приема внутрь.

Рекомендуемый прием по 1 капсуле в сутки в течение двух месяцев с возможностью повторения курса. В составе Артнео: неденатурированный коллаген II типа 40 мг, метилсульфонилметан (МСМ) 300 мг, стандартизированный экстракт босвеллии (65% босвеллиевых кислот) 50,05 мг, аскорбиновая кислота (витамин С) 80 мг, холекальциферол (витамин D3) 400 МЕ. Препарат выпускается в капсулах, удобных для приема внутрь. Рекомендуемый прием по 1 капсуле в сутки в течение двух месяцев в виде монотерапии с возможностью повторения курса.

Действие босвеллиевых кислот в указанной дозе, согласно исследованию Sengupta, ассоциируется с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием благодаря способности подавлять активность 5-липоксигеназы и снижать образование лейкотриенов [61]. Применение экстракта босвеллии усиливает действие других компонентов. В свою очередь, МСМ, известный также как кристаллический ДМСО, не только является источником органической серы, которая входит в состав белков соединительной ткани (коллагена, эластина и кератина), но и обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим эффектом, способствует уменьшению припухлости, дискомфорта и напряжения в области суставов и позвоночника, улучшает их подвижность. МСМ эффективно работает в комбинации с неденатурированным коллагеном II типа, босвеллиевыми кислотами и витамином D. Присутствие в Артнео витамина С и витамина D способствует восполнению дефицита поступления этих витаминов с продуктами питания или вследствие снижения абсорбции витамина D в кишечнике, образования его в коже. Восполнение дефицита витаминов способствует нормализации обмена фосфора, кальция и железа в организме, сопровождается нормализацией синтеза эндогенного коллагена II типа, улучшает ремоделирование и метаболизм костной и хрящевой ткани, способствует усилению антиоксидантных реакций, ингибирует разрушительное действие провоспалительных цитокинов. Благодаря инновационному составу препарат Артнео отвечает самым высоким требованиям, предъявляемым к профилактике ОА, может быть рекомендован в составе комплексной терапии этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в области изучения патогенеза социально значимых заболеваний, таких как ОА, предполагают использование средств патогенетического лечения. Однако терапия, которая могла бы остановить возникно-

вление и прогрессирование этого заболевания, пока недоступна. Эксперты обосновали целесообразность применения нефармакологических и фармакологических средств (контроль массы тела, лечебная физкультура, аквааэробика, ношение наколенников, супинаторов и других ортопедических приспособлений), назначения НПВП, препаратов SYSADOA, глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, центральных анальгетиков и способов хирургического лечения. Уменьшение боли, нормализация функции, замедление прогрессирования повреждения хряща, улучшение качества жизни пациентов – основные цели лечения ОА.

В последние годы появилось большое количество публикаций о роли и значении препаратов неденатурированного (нативного) коллагена II типа при ОА. Метаанализы, данные систематического обзора и результаты сравнительных исследований свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения этих препаратов (продуктов) при ОА. Установлено, что экзогенное введение неденатурированного (нативного) коллагена II, в отличие от коллагена гидролизата, ингибирует разрушение эндогенного коллагена, облегчает болезненные симптомы, связанные с дегенеративными состояниями суставов. Экзогенный неденатурированный коллаген можно использовать в качестве безопасной терапевтической добавки, помогающей справиться с симптомами боли. Специальные комплексы физических упражнений в сочетании с приемом такого коллагена способствуют «механической трансдукции», которая предполагает, что механическая нагрузка на ткани сухожилий во время упражнений создает сигнальный каскад в клетках этих тканей, увеличивает выработку белков матрикса и последующую гипертрофию сухожилий, что в сочетании с экзогенным коллагеном создает дополнительные преимущества.

Возможность использования композиций на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа с включением метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, аскорбиновой кислоты и витамина D способствует синергизму этих веществ, замедлению скорости разрушения хряща, уменьшению проявления боли и воспаления в суставах, улучшению функционального состояния суставов и позвоночника, синтезу эндогенного коллагена. По мнению специалистов, стратегия, связанная с изменением образа жизни и пищевой коррекцией, в т. ч. с помощью БАД, позволит стать основой профилактики ОА. 

Поступила / Received 12.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2022

Принята в печать / Accepted 08.04.2022

Список литературы / References

1. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci.* 2010;123(24):4195–4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>.
2. Eyre D.R. Collagens and cartilage matrix homeostasis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(Suppl. 427):118–122. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000144855.48640.b9>.
3. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. 6-е изд. М.: Лаборатория знаний; 2019. 509 с. Режим доступа: https://fileskachat.com/view/86936_3503420597d489017b4e0aa52a541352.html.
4. Кюльман Я., Роehm К.-Г. *Color atlas of biochemistry*. 3rd ed. Stuttgart; New York: Thieme; 2013. (In Russ.) Available at: https://fileskachat.com/view/86936_3503420597d489017b4e0aa52a541352.html.
5. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016;(1–2):87–99. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.
6. Potekhina Y.P. Collagen Structure and Function. *Russian Osteopathic Journal*. 2016;(1–2):87–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99>.

5. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(6):312–320. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x>.
6. Goes R.A., Lopes L.R., Cossich V.R.A., de Miranda V.A.R., Coelho O.N., do Carmo Bastos R. et al. Musculoskeletal injuries in athletes from five modalities: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3141-8>.
7. León-López A., Morales-Peñaloza A., Martínez-Juárez V.M., Vargas-Torres A., Zeugolis D.I., Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*. 2019;24(22):4031. <https://doi.org/10.3390/molecules24224031>.
8. Eyre D.R. The collagens of articular cartilage. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(Suppl. 2):2–11. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90035-x](https://doi.org/10.1016/0049-0172(91)90035-x).
9. Paxton J.Z., Grover L.M., Baar K. Engineering an in vitro model of a functional ligament from bone to bone. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(11):3515–3525. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2010.0039>.
10. Firestein G., Budd R., Gabriel S., McInnes I., O'Dell J. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology*. 2-volume set, 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 2288 p. Available at: <https://www.jrheum.org/content/jrheum/44/6/964.full.pdf>.
11. Poole A.R., Kobayashi M., Yasuda T., Laverty S., Mwale F., Kojima T. et al. Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):78–81. http://doi.org/10.1136/ard.61.suppl_2.ii78.
12. McAlinden A., Traeger G., Hansen U., Weis M.A., Ravindran S., Wirthlin L. et al. Molecular properties and fibril ultrastructure of types II and XI collagens in cartilage of mice expressing exclusively the $\alpha 1(\text{IIA})$ collagen isoform. *Matrix Biol*. 2014;34(1):105–113. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2013.09.006>.
13. McAlinden A. Alternative splicing of type II procollagen: IIB or not IIB? *Connect Tissue Res*. 2014;55(3):165–176. <https://doi.org/10.3109/03008207.2014.908860>.
14. McAlinden A., Johnstone B., Kollar J., Kazmi N., Hering T.M. Expression of two novel alternatively spliced COL2A1 isoforms during chondrocyte differentiation. *Matrix Biol*. 2008;27(3):254–266. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2007.10.002>.
15. Vikkula M., Metsäranta M., Ala-Kokko L. Type II collagen mutations in rare and common cartilage diseases. *Ann Med*. 1994;26(2):107–114. <https://doi.org/10.3109/07853899409147337>.
16. Kannu P., Bateman J., Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(2):38–43. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01979.x>.
17. Данилов Р.К. (ред.). *Руководство по гистологии*. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2010. Т. 1, 831 с. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00421-2/978-5-299-00421-2.pdf>. Danilov R.K. (ed.). *Histology Guide*. 2nd ed., revised and extended. St Petersburg: Speclit; 2010. Vol. 1, 831 p. (In Russ.) Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00421-2/978-5-299-00421-2.pdf>.
18. Афанасьев Ю.И., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А. (ред.). *Гистология, цитология и эмбриология*. 6-е изд. М.: Медицина; 2004. 768 с. Режим доступа: https://www.studmed.ru/afanasev-yu-i-kuznecova-s-l-yurina-n-a-gistologiya-citologiya-i-embriologiya_fee03898307.html. Afanasyev Y.I., Kuznetsov S.L., Yurina N.A. (eds.). *Histology, cytology and embryology*. 6th ed. Moscow: Meditsina; 2004. 768 p. (In Russ.) Available at: https://www.studmed.ru/afanasev-yu-i-kuznecova-s-l-yurina-n-a-gistologiya-citologiya-i-embriologiya_fee03898307.html.
19. Akiyama H., Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(4):390–395. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0273-9>.
20. Wang W., Rigueur D., Lyons K.M. TGF β signaling in cartilage development and maintenance. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014;102(1):37–51. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21058>.
21. Xin W., Heilig J., Paulsson M., Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation. *Connect Tissue Res*. 2015;56(4):307–314. <https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1026965>.
22. Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лиля А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. *РМЖ*. 2020;28(7):33–38. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya_teoriya_stareniya_vozrast-associrovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit. Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. *RMJ*. 2020;28(7):33–38. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Vospalitel'naya_teoriya_stareniya_vozrast-associrovannye_zabolevaniya_i_osteoartrit.
23. Yuan G.H., Masuko-Hongo K., Kato T., Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):602–611. <https://doi.org/10.1002/art.10768>.
24. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q., Raghu H., Mao R., Lindstrom T.M., Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–592. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>.
25. Mathiessen A., Conaghan P.G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>.
26. Henrotin Y., Pesesse L., Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):20–34. <https://doi.org/10.1177/1759720X13514669>.
27. Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cell Mater*. 2006;12:57–63. <https://doi.org/10.22203/ecm.v012a07>.
28. Charni-Ben Tabassi N., Desmarais S., Bay-Jensen A.C., Delaissé J.M., Percival M.D., Garner P. The type II collagen fragments Helix-II and CTX-II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(10):1183–1191. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.02.008>.
29. Серов В.В., Шехтер А.Б. *Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология)*. М.: Медицина; 1981. 312 с. Режим доступа: <https://booksee.org/book/478636>. Serov V.V., Shekhter A.B. *Connective tissue. Functional morphology and General pathology*. Moscow: Meditsina; 1981. 312 p. (In Russ.) Available at: <https://booksee.org/book/478636>.
30. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M. 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;49(3):337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
31. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина И.С., Дубиков А.И. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641–653. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-641-653>. Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.S., Bugrova O.V., Dydykina I.S., Dubikov A.I. et al. The European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641–653. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-641-653>.
32. McNulty A.L., Miller M.R., O'Connor S.K., Guilak F. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res*. 2011;52(6):523–533. <https://doi.org/10.3109/03008207.2011.597902>.
33. Clifford T., Ventress M., Allerton D.M., Stansfield S., Tang J.C.Y., Fraser W.D. et al. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. *Amino Acids*. 2019;51(4):691–704. <https://doi.org/10.1007/s00726-019-02706-5>.
34. Van Vlijen J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., van Osch G.J.V.M., Kloppenburg M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):809–821. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.04.008>.
35. García-Coronado J.M., Martínez-Olvera L., Elizondo-Omana R.E., Acosta-Olivo C.A., Vilchez-Cavazos F., Simental-Mendia L.E., Simental-Mendia M. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531–538. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5>.
36. Bello A.E., Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2221–2232. <https://doi.org/10.1185/030079906X148373>.
37. Дыдыкина И.С., Дибров Д.Л., Нурбаева К.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики. *Современная ревматология*. 2020;14(2):131–137. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-131-137>. Dydykina I.S., Dibrov D.A., Nurbaeva K.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):131–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-131-137>.
38. Khatri M., Naughton R., Clifford T., Harper L., Corr L. The effects of collagen peptide supplementation on body composition, collagen synthesis, and recovery from joint injury and exercise: a systematic review. *Amino Acids*. 2021;53(10):1493–1506. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03072-x>.
39. Svensson R.B., Heinemeier K.M., Couppe C., Kjaer M., Magnusson S.P. Effect of aging and exercise on the tendon. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(6):1237–1246. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00328.2016>.
40. Van Vlijen J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., van Osch G.J.V.M., Kloppenburg M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review.

- Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):809–821. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.04.008>.
41. Henrotin Y, Pesesse L, Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(1):20–34. <https://doi.org/10.1177/1759720X13514669>.
 42. Weiner H.L., da Cunha A.P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011;241(1):241–259. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x>.
 43. Kraus T.A., Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(6):692–696. <https://doi.org/10.1097/O1.mog.0000182862.88798.28>.
 44. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):27–37. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.09.003>.
 45. Broere F, Wieten L, Koerkamp E.I.K., van Roon J.A.G., Guichelaar T., Lafeber F.P.J.G. Oral or nasal antigen induces regulatory T cells that suppress arthritis and proliferation of arthritogenic T cells in joint draining lymph nodes. *The J Immunol*. 2008;181(2):899–906. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.2.899>.
 46. Rezende R., Weiner H. History and mechanisms of oral tolerance. *Seminars in Immunology*. 2017;30:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.07.004>.
 47. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012;5(3):232–239. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.4>.
 48. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O., Eksteen B., Tian J., Coombes J.L. et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med*. 2008;205(9):2139–2149. <https://doi.org/10.1084/jem.20080414>.
 49. Sun C.M., Hall J.A., Blank R.B., Bouladoux N., Oukka M., Mora J.R., Belkaid Y. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3⁺ T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2004;197(11):1775–1785. <https://doi.org/10.1084/jem.20070602>.
 50. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y., Kagechika H., Kato C., Song S.Y. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity*. 2004;21(4):527–538. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.011>.
 51. Kim K.S., Hong S.W., Han D., Yi J., Jung J., Yang B.G. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*. 2016;351(6275):858–863. <https://doi.org/10.1126/science.aac5560>.
 52. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol*. 2015;850:93–118. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15774-0_8.
 53. Tordesillas L., Berin M.C. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018;55(2):107–117. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8680-5>.
 54. 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;14:228. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-228>.
 55. Ju J.H., Cho M.L., Jhun J.Y., Park M.J., Oh H.J., Min S.Y. et al. Oral administration of type-II collagen suppresses IL-17-associated RANKL expression of CD4⁺ T cells in collagen-induced arthritis. *Immunol Lett*. 2008;117(1):16–25. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2007.09.011>.
 56. 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;25(12):2080–2090. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.08.013>.
 57. 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;45(2):315–321.
 58. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C., Molina J.P.L., Pakdaman M.N., Shamie A.N., Udani J.K. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Society Sports Nutr*. 2013;10(1):48. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-48>.
 59. Crowley D.C., Lau F.C., Sharma P., Evans M., Guthrie N., Bagchi M. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009;6(6):312–321. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.312>.
 60. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. 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;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0130-8>.
 61. Sengupta K., Alluri K.V., Satish A.R., Mishra S., Golakoti T., Sarma K.V. et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. <https://doi.org/10.1186/ar2461>.

Информация об авторах:

Дыдыкина Ирина Степановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; dydykina_is@mail.ru

Коваленко Полина Сергеевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; polina_dydykina@mail.ru

Коваленко Алексей Анатольевич, к.м.н., врач Университетской клинической больницы №5, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; alexey-kovalenko@yandex.ru

Абоleshina Александра Вадимовна, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; abolyoshina@yandex.ru

Information about the authors:

Irina S. Dydykina, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of Laboratory of Rheumatoid Arthritis Evolution, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; dydykina_is@mail.ru

Polina S. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of Laboratory of Antirheumatic Drug Safety Monitoring, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; polina_dydykina@mail.ru

Alexey A. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the University Clinical Hospital No. 5, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; alexey-kovalenko@yandex.ru

Aleksandra V. Abolyoshina, Resident Doctor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; abolyoshina@yandex.ru