

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-08>

Применение нативного коллагена 2-го типа в составе комплексного средства «Живели Флекс Актив»

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
Л. Эверт², доктор медицинских наук,
Ю. Ахмельдинова¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр СО РАН»

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Представлен обзор исследований по применению действующих веществ биологически активной добавки (БАД) к пище «Живели Флекс Актив». Составляющие БАД оказывают противовоспалительное, хондропротективное, антиоксидантное иммуномодулирующее действие при лечении больных с остеоартритом, улучшают мобильность и качество их жизни. «Живели Флекс Актив» имеет хороший профиль безопасности и может быть рекомендован при заболеваниях опорно-двигательной системы пациентам любого возраста.

Ключевые слова: ревматология, остеоартрит, нативный коллаген 2-го типа, глюкозамин, куркума, босвеллиевые кислоты, «Живели Флекс Актив».

Для цитирования: Потупчик Т., Эверт Л., Ахмельдинова Ю. Применение нативного коллагена 2-го типа в составе комплексного средства «Живели Флекс Актив» // Врач. – 2018; 29 (12): 33–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-08>

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание, характерным признаком которого является наличие деструктивных изменений суставного хряща и субхондральной кости с развитием краевых остеофитов и вовлечением в патологический процесс всего сустава. В хряще дисбаланс между синтезом и деградацией приводит к разрушению хряща [25].

Проблема ОА чрезвычайно актуальна. ОА занимает 1-е место по частоте в структуре ревматических заболеваний, приводит к значительному ухудшению качества жизни больных из-за болевого синдрома и высокой инвалидизации [7].

В последние десятилетия заболеваемость ОА резко возросла, что обусловлено, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни людей и старением популяции, а с другой — распространенностью ожирения [1].

Важная задача при лечении ОА — купирование болевого синдрома, снятие воспалительных реакций, для чего широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Большая популярность НПВП объясняется тем, что они дают противовоспалительный, анальгезирующий эффекты и приносят облегчение больным с симптомами ОА. Применение НПВП патогенетически обосновано, так как воспалительный процесс является причиной боли при ОА [6].

Однако, несмотря на широкое применение НПВП и физиотерапевтических методов лечения, ОА во многих случаях приобретает хроническое, прогрессирующее и дегенеративное течение, значительно влияет на мобильность больных и ухудшает качество их жизни. НПВП главным образом действуют путем блокады синтеза простагландинов, при этом другие медиаторы воспаления, например лейкотриены, не подвержены влиянию НПВП. Неселективные НПВП, блокирующие циклооксигеназу-1 (ЦОГ1), пагубно влияют на состояние слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и часто становятся причиной язвенно-эрозивных поражений, оказывают неблагоприятное воздействие на почки и печень, а также вызывают нарушение синтеза гликозаминогликанов, что может ускорить повреждение суставов при артрите. Поэтому поиск альтернативы НПВП продолжается [21].

В настоящее время в базисную терапию, согласно рекомендациям российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний, включены препараты, обладающие хондропротективной активностью. Хондропротекторы являются структурными аналогами хряща и обладают рядом общих свойств: они стимулируют синтез хондроцитами сульфатированных и несulfатированных протеогликанов, повышают резистентность хондроцитов к воздействию противовоспалительных цитокинов, снижают активность лизосомальных ферментов в хрящевой ткани и синовиальной жидкости, тормозят катаболические процессы в хряще и т.д. Наиболее изученными хондропротекторами являются хондроитина сульфат и глюкозамин [4].

В России зарегистрирована биологически активная добавка (БАД) к пище «Живели Флекс Актив» (в Хорватии выпускается под торговым названием Flexactiv-9), в состав которой включена запатентованная субстанция нативного коллагена 2-го типа b-2Cool®. Выпускается она в таблетках; 1 таблетка БАД «Живели Флекс Актив» содержит нативный коллаген 2-го типа b-2Cool®, глюкозамин — 250 мг, куркумин — 23,75 мг, босвеллиевые кислоты — 35 мг, аскорбиновую кислоту — 30 мг, селен — 25 мкг, цинк — 5 мг, марганец — 1 мг.

Нативный коллаген 2-го типа представляет собойнутрицевтический ингредиент, полученный из хряща

куриной грудной кости. При пероральном приеме нативные антигены коллагена 2-го типа взаимодействуют в пейеровых бляшках с лимфоидной тканью кишечника, что приводит к отключению атаки Т-клеток на структурный белковый коллаген 2-го типа в хряще. Этот процесс десенситизации в пейеровых бляшках, известный также как пероральная толерантность, позволяет избежать признания эндогенного коллагена 2-го типа в хряще антигеном иммунной системой. Ввиду такого механизма действия нативный коллаген 2-го типа может оказывать положительное влияние на воспаление и дегенерацию суставных заболеваний [12, 27].

Проведенное ранее исследование показало, что нативный коллаген 2-го типа дает положительный эффект при лечении раннего ревматоидного артрита (РА) [11, 28]. В нескольких исследованиях оценена эффективность нативного коллагена 2-го типа при ОА. Так, D. Stowley и соавт. [14] оценивали эффективность нативного коллагена 2-го типа по сравнению с эффективностью глюкозамина и хондроитина у пациентов с ОА коленного сустава (КС). Установлено, что нативный коллаген 2-го типа (40 мг/сут) более эффективен, чем глюкозамин и хондроитин, в снижении показателей WOMAC (сводный индекс ОА университетов Западного Онтарио и Макмастера) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала боли).

M. Scarpellini и соавт. [24] сравнивали комбинацию глюкозамин + хондроитина сульфат с или без нативного коллагена 2-го типа (2 мг/сут) у пациентов с ОА КС, руки или бедра. Через 6 мес и 1 год лечения в обеих группах были обнаружены клинические улучшения, но различия между группами не достигли статистической значимости. Помимо симптоматических эффектов, исследование показало снижение уровней мочевого С-терминального телопептида коллагена 2-го типа (СТХ2), связанного с дегенерацией хряща при ОА.

В 2015 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование F. Vakilan и соавт. [13] по оценке эффективности перорального нативного коллагена 2-го типа. Его целью было оценить симптоматическую эффективность нативного коллагена 2-го типа при боли и нарушении функции суставов и воздействие на биологические маркеры в моче, связанные с дегенерацией хряща, у пациентов с ОА КС.

В исследование были включены 39 пациентов, распределенных на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=19) получали парацетамол – 1500 мг/сут, 2-й (n=20) – 1500 мг/сут парацетамола и 10 мг/сут нативного коллагена 2-го типа в течение 3 мес. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получающих парацетамол и нативный коллаген 2-го типа, регистрировались значительные положительные изменения по сравнению с исходными уровнями боли в суставах (VAS-ходьба), показателями функции (WOMAC) и качества жизни (SF-36), тогда как в

группе пациентов, получавших только парацетамол, наблюдалось улучшение лишь в некоторых подшкалах – SF-36 и VAS-ходьба. Сравнение групп выявило значительную разницу в оценке ходьбы VAS в пользу группы пациентов, получавших парацетамол + нативный коллаген 2-го типа.

Для оценки хондропротективного действия нативного коллагена 2-го типа в настоящем исследовании измеряли уровни Coll2-1, Coll2-1NO2 и фибулина-3 в моче, поскольку недавние исследования показали, что мочевыделительная экскреция Coll2-1, получаемая из тройной спиральной структуры коллагена 2-го типа и его нитрированной формы Coll2-1NO2, увеличивается у пациентов с ОА [15, 20]. Еще одним новым биомаркером повреждения хряща является фибулин-3, который, в свою очередь, выводится из белков внеклеточного матрикса [16, 22]. Эти биомаркеры коррелируют с тяжестью ОА, но в данном исследовании уровни Coll2-1, Coll2-1NO2 и фибулина-3 в моче не снижались ни в одной из изученных групп.

Учитывая, что нативный коллаген 2-го типа оказывает симптоматическое и структурное влияние на хрящ, возможно, он может быть потенциальной альтернативой НПВП в лечении ОА.

Глюкозамин – соль природного аминомоносахарида глюкозамина; его получают из хитина морских ракообразных. Он – естественный компонент суставного хряща, в организме используется хондроцитами как исходный материал для синтеза хондроитина и гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости, стимулирует синтез коллагена – веществ, которые необходимы для нормального функционирования суставов. Глюкозамин также замедляет разрушение хрящевой ткани и препятствует развитию и прогрессированию артроза, снижает активность катаболических энзимов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты [2].

Учитывая основополагающие механизмы разрушения хряща, были разработаны фармацевтические инутрицевтические средства с целью замедления прогрессирования структурных изменений в хрящах при ОА [17]. Основной структурный компонент хрящевой ткани – нативный коллаген 2-го типа. Продукты дегенерации этого белка в моче коррелируют с прогрессированием суставного повреждения при ОА [23].

В состав средства «Живели Флекс Актив» включены **босвеллиевые кислоты**. Босвеллия пильчатая (БП) – дерево, произрастающее в Индии. Лечебная ценность его смолы известна давно. Она дает противовоспалительный, противоревматический и обезболивающий эффекты. Босвеллиевая кислота, тритерпеновые пентациклические кислоты и их ацетилированные производные уменьшают дегенерацию гликозаминогликанов, которые помогают сохранить хрящ в хорошем состоянии, что может остановить дальнейшее развитие ОА.

Босвеллия влияет на выработку антител и клеточный иммунитет, а также блокирует эластазу лейкоцита, что важно при лечении аутоиммунных заболеваний, таких как РА [21].

Для оценки эффективности, безопасности и переносимости экстракта БП N. Kimmatkar и соавт. [21] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование у 30 пациентов с ОА КС; по 15 человек получали БП или плацебо в течение 8 нед. Все пациенты, получавшие БП, отмечали уменьшение боли в колене, увеличение угла его сгибания и расстояния при ходьбе, уменьшение отеков в КС. Различия между лечением БП и плацебо были статистически и клинически значимыми. Отмечалась хорошая переносимость лечения (исключение — незначительные желудочно-кишечные побочные эффекты).

Куркума длинная (*Curcuma Longa*) — многолетнее растение семейства *Zingiberaceae*, культивируется в Индии и других частях юго-восточной Азии. Компоненты куркумы включают в себя 3 куркуминиды: куркумин (диферулоилметан, первичный компонент, отвечающий за ее яркий желтый цвет), деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин, а также летучие масла (туберон, атлантон и зингеберон), сахара, белки и смолы. Исследования показали, что молекула куркумина — высоколипофильная, способная взаимодействовать с многочисленными молекулярными мишенями, участвующими в воспалении. Куркумин модулирует воспалительную реакцию путем понижающей регуляции активности ЦОГ2, липоксигеназы и индуцибельных ферментов оксида синтазы (iNOS), ингибирует продуцирование фактора некроза опухоли- α , воспалительных цитокинов, интерлейкина (ИЛ)-1, -2, -6, -8 и -12, моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP) и ингибирующего миграцию белка, регулирует митоген-активированные и янус-киназы [19].

Ингибирование ЦОГ2 и iNOS, по-видимому, сопровождается подавлением куркумином активации ядерного фактора-каппа В (NF- κ B). NF- κ B — фактор транскрипции эукариот, участвует в регуляции воспаления, клеточной пролиферации, трансформации и опухолегенезе. Считается, что куркумин подавляет активацию NF- κ B и экспрессию провоспалительного гена путем блокирования фосфорилирования ингибиторного фактора I- κ B-киназы (I- κ B). Подавление активации NF- κ B-киназы впоследствии снижает регуляцию экспрессии ЦОГ2 и iNOS, ингибируя воспалительный процесс и опухолегенез [18, 26].

Клинические исследования показали, что куркумин может применяться в качестве терапевтического средства при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатите, артрите и хроническом переднем увеите, а также при некоторых видах рака. Из-за быстрого плазменного клиренса и конъюгации куркумина его терапевтическая польза несколько ограничена, что побу-

дило к изучению преимущества комплексообразования куркумина с другими веществами для повышения его системной биодоступности [19].

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в синтезе коллагена — главного белка соединительной ткани — и обеспечивает антиоксидантную защиту от разрушительного действия кислорода и свободных радикалов, повышает иммунологическую реактивность организма, способствует усвоению железа и нормальному кроветворению [8].

Е.А. Кцоева и соавт. [5] провели исследование у 120 больных ОА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Клинической больницы Североосетинской государственной медицинской академии (2011–2012). Все обследуемые были разделены случайным образом на группы в зависимости от терапии: 1-ю группу составили 63 больных первичным ОА, получавших традиционную медикаментозную терапию (диклофенак — 100 мг) в течение 7–10 дней, глюкозамина сульфат (1500 мг/сут), хондроитина сульфат (100 мг внутримышечно); во 2-ю группу вошли 57 пациентов, которые, помимо традиционной терапии, получали витамин С в дозе 90 мг/сут внутрь (лица мужского пола) и 75 мг/сут внутрь (лица женского пола). Длительность исследования составила 3 нед.

Результаты исследования показали, что у больных ОА имеется тенденция к снижению содержания витамина С в сыворотке крови. Низкий уровень витаминной обеспеченности является результатом длительного дефицита витамина С, что способствует прогрессированию заболевания. В группе пациентов, получавших традиционную медикаментозную терапию и витамин С, влияние лечения на клинические проявления воспаления, боли, функции суставов было большим, чем эффект терапии без витамина С [5].

Селен относится к биофилам, т.е. к числу микроэлементов, в микродозах обязательно присутствующих в любом организме в составе селенопротеинов. Селен — компонент >30 жизненно важных биологически активных соединений организма человека. Он входит в активные центры ферментов системы антиоксидантной защиты организма, метаболизма нуклеиновых кислот, липидов, гормонов. Общее количество селена в организме человека — 10–14 мг. В составе антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы селен содержится практически в каждой клетке, защищая ее от избытка кислорода, перекисей и свободных радикалов [9].

Цинк является одним из жизненно важных микроэлементов. По данным медицинского диагностического центра молекулярной медицины «Микроэлемент», в России наиболее часто встречается дефицит цинка, меди и марганца. Согласно существующим рекомендациям, потребление цинка для взрослых должно составлять 45 мг/сут. Способность цинка принимать участие в процессах лигантообразования с органическими мо-

лекулами объясняет чрезвычайно широкий спектр его участия в разных биологических системах. Цинк является кофактором многих ферментов (карбоангидразы, супероксиддисмутаза, ДНК-полимераза I), обеспечивающих важнейшие физиологические функции организма, в том числе образование, рост и метаболизм клеток, синтез белков. В последние годы изучается роль цинка в программированной клеточной смерти (апоптоз) [10].

Марганец принимает непосредственное участие в образовании костной и соединительной ткани, входит в состав ферментов, включающихся в метаболизм аминокислот, углеводов, катехоламинов, необходим для синтеза холестерина и нуклеотидов. Обладает выраженной антиоксидантной активностью. Физиологическая потребность в марганце взрослых – 2 мг/сут. Хотя организму необходимо небольшое количество этого минерала, наша диета зачастую не способна его обеспечить. Без оптимальных количеств марганца возрастает риск развития РА, остеопороза. Для профилактики и лечения болезней костей марганец столь же важен, как и кальций. Без него невозможны рост и самовосстановление костных хрящей. Он составляет необходимую часть глюкозамина, при недостатке которого возникают разнообразные формы артрита, в конечном счете ведущие к тяжелому разрушению суставов [3].

Таблетки «Живели Флекс Актив» рекомендуются взрослым в качестве БАД к пище – по 2 таблетки в день во время еды. Продолжительность приема – 1 мес, при необходимости прием можно повторить. Крайне редко возможны побочные реакции в виде аллергии. Противопоказаниями для применения этой БАД являются индивидуальная непереносимость ее компонентов, беременность, лактация.

Таким образом, действующие вещества БАД к пище «Живели Флекс Актив» оказывают противовоспалительное, хондропротективное, антиоксидантное, иммуномодулирующее действие при лечении больных с ОА, улучшают мобильность и качество их жизни. «Живели Флекс Актив» имеет хороший профиль безопасности и может быть рекомендован при заболеваниях опорно-двигательной системы пациентам любого возраста.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз – проблема века // Мед. совет. – 2013; 5: 2–3.
2. Бадокин В.В. Существуют ли хондропротективные препараты? // РМЖ. – 2010; 30: 1848.
3. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза // Эффективная фармакотерапия. – 2013; 38: 42–9.

4. Каратеев А.Е., Насонова В.А. Возможности повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с поясничной болью // Фарматека. – 2013; 13: 75–7.
5. Кцова Е.Л., Гатагонова Т.М., Кцова С.А. Комбинированное лечение больных остеоартрозом коленного сустава с использованием витамина С // Кубанский науч. мед. вестн. – 2013; 5 (140): 121–4.
6. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты / М., 2010.
7. Светлова М.С. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов // Современная ревматология. – 2012; 3: 1–5.
8. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник / М.: Миклом, 2004.
9. Третьяк Л.Н., Герасимов Е.М. Специфика влияния селена на организм человека и животных (применительно к проблеме создания селеносодержащих продуктов питания) // Вестник Оренбургского гос. университета. – 2007; 12 (79): 136–45.
10. Хабаров А.А., Будко Е.В., Лушов К.А. и др. Цинк: актуальность и характеристики биодобавок (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. – 2012; 3: [Электронный ресурс]. Режим доступа <http://science-education.ru/article/view?id=6416>
11. Ausar S., Beltramo D., Castagna L. et al. Treatment of rheumatoid arthritis by oral administration of bovine tracheal type II collagen // Rheumat. Internat. – 2001; 20: 138–44.
12. Bagchi D., Misner B., Bagchi M. et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. – 2002; 22: 101–10.
13. Bakilan F., Armagan O., Ozgen M. et al. Effects of Native Collagen Type II Treatment // Eurasian J. Med. – 2016; 48: 95–101.
14. Crowley D., Lau F., Sharma P. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial // Int. J. Med. Sci. – 2009; 6: 312–21.
15. Deberg M., Labasse A., Collette J. et al. One-year increase of Coll 2-1, a new marker of type II collagen degradation, in urine is highly predictive of radiological OA progression // Osteoarthritis Cartilage. – 2005; 13: 1059–65.
16. Deberg M., Dubuc J., Labasse A. et al. One-year follow-up of Coll2-1, Coll2-1NO2 and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement // Ann. Rheum. Dis. – 2008; 67: 168–74.
17. Evcik D., Babaoglu Ü. Osteoartrit Etiyopatogenezi. Saridoğan M. (Editor). TanidanTedaviyeOsteoartrit / Istanbul: Nobel Tip Kitapevleri, 2007; 51–72.
18. Jobin C., Bradham C., Russo M. et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity // J. Immunol. – 1999; 163: 3474–83.
19. Jurenka J. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research // Altern. Med. Rev. – 2009; 14 (2): 141–53.
20. Huebner J., Williams J., Deberg M. et al. Collagen fibril disruption occurs early in primary guinea pig knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. – 2010; 18: 397–405.
21. Kimmatkar N., Thawani V., Hingorani L. et al. Efficacy and tolerability of Boswelliaserrata extract in treatment of osteoarthritis of knee – A randomized double blind placebo controlled trial // Phytomedicine. – 2003; 10: 3–7.
22. Kobayashi N., Kostka G., Garbe J. et al. A comparative analysis of the fibulin protein family. Biochemical characterization, binding interactions, and tissue localization // J. Biol. Chem. – 2007; 282: 11805–16.
23. Meulenbelt I., Kloppenburg M., Kroon H. et al. Urinary CTX-II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial osteoarthritis at multiple sites: the GARP study // Ann. Rheum. Dis. – 2006; 65: 360–5.
24. Scarpellini M., Lurati A., Vignati G. et al. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the «Magenta osteoarthritis study» // J. Orthopaed. Traumatol. – 2008; 9: 81–7.
25. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010; 6: 625–35.
26. Surh Y., Chun K., Cha H. et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NFkappa B activation // Mutat Res. – 2001; 480–481: 243268.
27. Trentham D., Halpner A., Trentham R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis using undenatured type II collagen // Original Internist. – 2002; 9: 12–5.

28. Wei W., Zhang L., Xu J. et al. A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III Clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2009; 11: 180.

USE OF NATIVE TYPE II COLLAGEN AS PART OF THE MULTIAGENT GIBELLI FLEX ACTIVE

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert²**, MD; **Yu. Akhmeldinova¹**

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute of Medical Problems of the North, Branch Office, Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences»

The paper reviews studies of the active ingredients of biologically active additive (BAA) in the dietary supplement Gibelli Flex Active. The BAA components have anti-inflammatory, chondroprotective, antioxidant, and immunomodulatory effects in the treatment of patients with osteoarthritis and improve their mobility and quality of life. Gibelli Flex Active has a good safety profile and can be recommended to treat locomotor diseases in patients of any age.

Key words: rheumatology, osteoarthritis, native type II collagen, glucosamine, turmeric (*Curcuma longa*), boswellic acids, Gibelli Flex Active.

For citation: Potupchik T., Evert L., Akhmeldinova Yu. Use of native type II collagen as part of the multiagent Gibelli Flex Active // *Vrach.* – 2018; 29 (12): 33–37.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-12-08>