

Кучинский М.П., доктор ветеринарных наук, профессор
Макаревич В.К., аспирант

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелеского», г. Минск

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖИВОТНЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУСТАВОВ (ОБЗОР)

Резюме

В статье представлен обзор литературы по использованию хондропротекторов в качестве средств лечения животных при костно-суставной патологии, показаны наиболее распространенные классификации данных препаратов. Приведены сведения об основных веществах, обладающих хондропротективными свойствами.

Ключевые слова: животные, препараты, хондропротекторы, гиалуроновая кислота, хондроитин, глюкозамин, коллаген.

Summary

The article provides a review of the literature on the use of chondroprotectors as a means of treating animals with bone and joint pathology, shows the most common classifications of these drugs. The information about the main substances with chondroprotective properties is given.

Keywords: animals, drugs, chondroprotectors, hyaluronic acid, chondroitin, glucosamine, collagen.

Поступила в редакцию 08.04.2022 г.

Сустав – сложная анатомическая структура, в которой важная роль отводится хрящевой ткани, выполняющей ряд функций, в том числе и опорную. Хрящ состоит из клеток (хондробластов или хондроцитов) и межклеточного вещества. Хондробласты представляют собой незрелые малодифференцированные клетки, локализованные в зонах роста хряща, которые по мере старения превращаются в хондроциты [5, 14, 25].

Существует три вида хрящей: гиалиновый, эластический и волокнистый, которые отличаются друг от друга преимущественно характеристикой хондроцитов и строением межклеточного вещества [17]. Последнее содержит до 70 % фибриллярного белка коллагена и до 30 % аморфного вещества, в состав которого входят сульфатированные и несulfатированные гликозамингликаны, протеоглики, липиды и неколлагеновые белки [20, 22]. Суставные поверхности костей покрыты именно

гиалиновым хрящом, не имеющим надхрящницы и сосудов, поэтому его питание осуществляется за счет синовиальной жидкости, которая благодаря вязкоэластическим свойствам нейтрализует также трение между костями и обеспечивает плавное движение суставов [13].

Патогенез артритов и артрозов. В силу сложного строения и больших физических нагрузок суставы часто подвергаются многочисленным формам поражений, которые сопровождаются воспалительными процессами с болевым синдромом [31].

Повреждение сустава происходит из-за повторяющихся микротравм, получаемых животными во время тренировок, игр или падения с высоты. Ушибы, растяжения, подвывихи, переломы приводят к деструктивно-дистрофическим процессам суставных поверхностей, а также прилежащих и подлежащих тканей. Появляется хромота, отек, боль, повышается местная

температура. Происходит сдавливание сосудов, вследствие чего нарушается диффузия хряща с образованием фрагментов внеклеточного матрикса [7]. Эти фрагменты связываются с рецептором интегрин $\alpha 5 \beta 1$, CD44 и TLRs на хондроцитах и макрофагах синовиальной мембраны, где активируют ряд патологических процессов, запускающих ядерную транслокацию белка-активатора-1 (AP-1) и NF- κ B, усиливая экспрессию матриксных металлопротеаз, ИЛ-1 β , ФНО- α , ЦОГ-2 и синтетазы оксида азота. На фоне перечисленных изменений развиваются артриты и артрозы [23, 29].

Проблемы терапии животных с костно-суставной патологией. Несмотря на успехи в изучении патогенетических процессов в анатомических структурах суставов, а также разработку эффективных методов лечения и профилактики, число животных с костно-суставной патологией не уменьшается [19]. При этом хирургическое лечение часто сопровождается различными функциональными нарушениями и послеоперационными осложнениями, поэтому используется в ветеринарии крайне редко [3, 31].

Медикаментозная терапия чаще основана на использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокирующих передачу болевого импульса за счет действия на синтез простагландина. Используются также глюкокортикостероиды, препараты, влияющие на цитокины, антибиотики и другие лекарственные средства [8, 20].

Хондропротекторы (ХП). В последние десятилетия как в медицине, так и ветеринарии при заболеваниях суставов нашли широкое применение хондропротекторы – препараты на основе гиалуроновой кислоты, хондроитина, глюкозамина, коллагена, метилсульфонилметана и других компонентов [1, 4, 6, 27]. Они представлены различными лекарственными формами и рекомендованы к оральному, парентеральному и интраартикулярному применению, причем современным трендом является разработка инъекционных препаратов.

В переводе с греческого хондропротекторы – «защищающие хрящ», что и обуславливает их применение при заболеваниях суставов, для восстановления после травм и переломов [2, 11]. ХП были введены в медицинский оборот в XIX веке Фишером, Бёдекером и Леддерхосом [25]. В настоящее время к ним относят препараты, обладающие хондростимулирующим, симптом-модифицирующим действием (уменьшают боль, способствуют улучшению функции суставов и позвоночника) и структурно-модифицирующим эффектом (задерживают или приостанавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса). ХП способствуют регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки, участвуя в обменных процессах суставного хряща [15], улучшают фосфорно-кальциевый обмен [32]. Ингибируя ферменты, разрушающие структуру и функции суставного хряща, они стимулируют синтез гликозаминогликанов, нормализуя метаболизм и тормозя процессы дегенерации хрящевой ткани [33].

Назначение ХП показано на любой стадии дегенеративного заболевания суставов. По составу активного вещества их преимущественно подразделяют на содержащие хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин (ГА) и гиалуроновую кислоту (ГК).

Глюкозамин. История открытия глюкозамина (2-амино-дезоксиглюкоза) связана с именем немецкого хирурга, профессора Страсбургского университета Георга Леддерхоса. Вещество было получено в 1876 г. путем гидролиза хитина и соляной кислоты. Спустя 60 лет, в 1939 г., английский биохимик Уолтер Хоурсом представил стереохимию этого соединения [10], после чего к изучению глюкозамина подключились другие исследователи. Основные их усилия были сосредоточены на изучении свойств молекулы, полезных качеств вещества и возможности его применения в клинической практике. С учетом современных знаний глюкозамин представляет собой аминомоносахарид, который эндогенно синтезируется в организме животных и человека путем аминирования

глюкозы. Экзогенный глюкозамин оказывает непосредственное воздействие на хрящевую ткань и хондроциты. Он влияет на экспрессию генов хрящевой ткани, обладает антикатаболической активностью, уменьшает продукцию простагландина E₂ и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В, таким образом ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено в исследованиях *in vitro* [23]. Глюкозамин препятствует активации противовоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина 1β (ИЛ-1β), который продуцируется в больших количествах в суставах при остеоартрозе (ОА). ИЛ-1β является не только мощным противовоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа 2, индуцибельная синтаза оксида азота, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) [16]. Способствует увеличению продукции факторов деградациии матрикса хряща, прежде всего металлопротеиназы (ММР) и дезинтегрин. Глюкозамин снижает экспрессию генов циклооксигеназы 2, индуцибельной синтазы оксида азота и микросомальной простагландин Е синтазы 1, синтез простагландина E₂ после стимуляции ИЛ-1β, способен контролировать воспалительный каскад. Установлено, что длительное введение глюкозамина сульфата уменьшает разрушение хряща и экспрессию ММР-3 мРНК в моделях *in vitro*. Эти эффекты в исследованиях *in vitro* продемонстрированы для большинства солей глюкозамина и продуктов на их основе [15].

Хондроитин. Слово «хондроитин» имеет греческие корни и переводится как «источник хрящевой ткани». Впервые он был выделен учеными из хрящевой ткани еще в 1861 году [34]. В более чистом виде был получен спустя 30 лет. А вот на то, чтобы его классифицировать, ушло значительно больше времени. Разделение хондроитина на несколько видов произошло только в середине прошлого столетия. Благодаря современным технологиям ученым удалось досконально исследовать физико-

химические и биологические свойства хондроитина, его связь с другими веществами, влияние на многочисленные процессы в организме. Установлено, что в состав хондроитина входят гексуроновая и уксусная кислоты, а также гексозамин. Ввиду своего строения и свойств этот природный полисахарид является основой костной и хрящевой тканей, напрямую влияя на функциональное состояние опорно-двигательной системы [16].

В хрящевой ткани хондроитин представлен в виде сульфатированного глюкозаминогликана. Хондроитинсульфаты (ХС) вместе с кератан-, дерматан- и гепарансульфатами, а также гепарином относятся к группе соединений, которые имеют общее название – сульфатированные гликозаминогликаны (ГАГ). Они представляют собой линейные полимеры, состоящие из последовательно соединенных дисахаридных единиц, каждая из которых содержит гексозамин и уроновую кислоту или галактозу [34]. Физико-химические свойства одних и тех же типов гликозаминогликанов, выделенных из разных типов соединительной ткани позвоночных, могут различаться между собой главным образом за счет степени и места сульфатирования данных соединений. Классическим примером являются хондроитин-4 (ХС-4) и хондроитин-6 (ХС-6) сульфаты. Это изомеры, отличающиеся только локализацией в их молекуле сульфатной группы: у ХС-4 она присоединена к 4-му атому углерода в молекуле галактозамина, а у ХС-6 – соответственно, к 6-му. Сами ХС-4 и ХС-6 также могут быть гетерогенны по структуре [21]. Из-за сложного строения синтезировать ХС пока не представляется возможным, поэтому основным источником его получения является сырьё животного происхождения (хрящевые ткани крупного рогатого скота и разных видов рыб, костный мозг, сухожилия и кожные покровы). От вида сырья, из которого выделяют хондроитин, во многом зависит его чистота и биодоступность [1, 25].

Гиалуроновая кислота, или гиалуронат, – природный линейный полисахарид,

рид с высокой молекулярной массой, выделенный в 30-е годы прошлого столетия из стекловидного тела бычьего глаза (от греч. *hyalos* — стекловидный и англ. *uronic acid* — уроновая кислота). Дальнейшие исследования показали, что ГК не содержит сульфатных групп, а представлена фрагментами дисахарида, который состоит из D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилированного глюкозамина [18].

Несколько позже Кендал и Хейдльбергер сообщили о выделении биополимера, идентичного гиалуронату, из культуральной жидкости гемолитического стрептококка [28].

Дальнейшие исследования в отношении гиалуроновой кислоты были направлены на поиск новых источников сырья, разработку способов ее получения, выделения, очистки и применения в биомедицинской и фармацевтической промышленности. Этим вопросам посвящено огромное количество публикаций в научных журналах. Доказана возможность промышленного получения гиалуроната из различных органов млекопитающих (петушиные и куриные гребни, синовиальная жидкость и стекловидное тело жвачных животных, пуповина человека), а также из культур некоторых микроорганизмов (стрептококки, стрептомицины, коринебактерии и др.) [15].

К настоящему времени спектр применения гиалуроната и его лекарственных форм охватывает косметологию, хирургию, ортопедию, травматологию, дерматологию и т.д. [24]. Это стало возможным после установления биологической роли биополимера, который, как оказалось, образует основу протеогликана — главного компонента клеточного матрикса гиалинового хряща, необходимого для обеспечения его механических свойств, нормального осуществления метаболических процессов пролиферации и дифференциации [5]. Известно, что в организме человека в сутки распадается и синтезируется около 5 г гиалуроновой кислоты.

Гиалуронаты являются эффективным смазочным средством при медленных движениях и прекрасными амортизаторами

при быстрых [9]. Вязкость синовиальной жидкости в суставах зависит от молекулярной массы гиалуронатов. В ходе движения гиалуронаты попадают в лимфатическую систему суставной капсулы и в общий кровоток, а в итоге абсорбируются печенью, где деградируют до воды и углекислого газа [12].

Классификация хондропротекторов. Хондропротекторы — биологические препараты, оказывающие хондростимулирующее действие, дают так называемые симптом-модифицирующий (уменьшают боль и способствуют улучшению функции суставов и позвоночника) и структурно-модифицирующий (задерживают и приостанавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса) эффект [8].

В медицинских источниках ХП чаще классифицируют по поколениям, активному веществу и лекарственной форме.

Существует три поколения хондропротекторов: животные и растительные экстракты и концентраты, богатые глюкозамином и хондроитином (1-е поколение); препараты, содержащие очищенный глюкозамин или хондроитин, которые быстрее и проще усваиваются, реже вызывают аллергию (2-е поколение); комбинированные средства, которые сочетают глюкозамин, хондроитин, препараты серы и другие компоненты (3-е поколение). Состав ХП нового поколения нередко дополняется противовоспалительными средствами (ибупрофен, диклофенак), жирными кислотами (улучшают эластичность хряща и защищают его клетки от разрушения), витаминами (для лучшего усвоения действующих веществ и защиты клеточных мембран) и микроэлементами (для построения устойчивой хрящевой ткани) [36].

По активному веществу ХП подразделяются на препараты, содержащие хондроитин, глюкозамин и гиалуроновую кислоту.

Выпускаются ХП в форме капсул, таблеток, порошка для приготовления растворов для перорального применения, растворов для внутримышечных или внутри

суставных инъекций, жидких заменителей синовиальной жидкости.

Хондропротекторы улучшают синтез макромолекул хрящевых клеток, коллагена, гликопротеинов. Обеспечивают синтез гиалуроновой кислоты, которая делает синовиальную жидкость вязкой, улучшая ее смазывающие и амортизирующие свойства. Тем самым она обеспечивает нормальное, безболезненное движение сочленений. ХП подавляют действие ферментов, разрушающих клетки хряща, растворяют фибрины, липиды, тромбы, которые застряли в кровеносных сосудах в зоне позвонков, снижают боль и воспаление в районе межпозвоночных дисков.

На сегодняшний день ХП выпускаются преимущественно в виде растворов для инъекций либо в таблетках. По мнению некоторых исследователей более эффективными являются инъекционные средства [30].

В практике ветеринарной медицины ХП используются достаточно широко. Так, для животных рекомендован препарат «Страйд», в состав которого входит гиалуроновая кислота, хондроитин, глюкозамин и метилсульфонилметан. В ветеринарии используется также Гелакан, содержащий в качестве действующих веществ гидролизат коллагена, глицерин, пролин, витамины и

минералы. Препарат «Хондрокап» содержит витаминно-минеральные компоненты, коллаген и антиоксиданты [33]. АктиВЕТ Макси в качестве действующих веществ содержит метилсульфонилметан, D-глюкозамин, коллаген, хондроитин, гиалуроновую кислоту, кальция аскорбат, экстракт босвелии [29]. Ветеринарные препараты «Хиовет», «Бонхарен» и «Хионат» являются аналогами, так как все они в своём составе содержат гиалуроновую кислоту. В качестве действующих веществ в препарате «Суставет» используется глюкозамин, хондроитин, желатин, метионин и глюкоза. В состав препарата «Хондротон» входит хондроитин сульфат, цинк, медь, марганец и метионин [11].

Таким образом, обзор литературы показывает, что болезни суставов у животных имеют широкое распространение и негативно сказываются на продуктивности, долголетию и качестве их жизни. Как лечебно-профилактические средства при данной патологии широко и с большой эффективностью применяются хондропротекторы. Они позволяют приостановить дегенеративно-дистрофические процессы в суставе, не оказывая патологического действия на организм, тем самым продлить возможность животным двигаться без боли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин, В. В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза / В. В. Бадюкин // РМЖ «Ревматология». – 2009. – Т. 17. – № 21. – С. 83–87.
2. Борисов, М. С. Диагностика, лечение, профилактика закрытых и открытых повреждений суставов и сухожилий у животных : автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук : 16.00.05 / М. С. Борисов // МГАВМиБ им. К.И. Скрябина. – М., 2001. – 41 с.
3. Виденин, В. А. Осложнения операционных ран у животных : дис. ... д-ра ветеринар. наук : 16.00.05 / В. А. Виденин. – В., 2005. – 481 л.
4. Диденко, В. А. Хондропротекторы: механизм действия, показания и противопоказания, список препаратов / В. А. Диденко // Здоровье А-Я. – 2016. – С. 6–10.
5. Захарченко, О. В. Опыт применения противовоспалительных препаратов и хондропротекторов при лечении артритов у лошадей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL:<http://vetapтека.sumu.ua/a105468-opyt-primeneniya>. – Дата доступа: 21.01.2022.
6. Золотовская, И. А. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (4). – С. 65–71.
7. Зоткин, Е. Г. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит / Е. Г. Зоткин, И. С. Дыдыкина, А. М. Лула // РМЖ. – 2020. – № 7. – С. 33–38.

8. Имамединова, Г. Р. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиции доказательной медицины / Г. Р. Имамединова, Н. В. Чичасова // РМЖ. – № 24 (22). – 2016. – С. 1481–1488.
9. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локации / М. А. Страхов [и др.] // Поликлиника. – 2013. – № 2. – С. 54–60.
10. История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике / И. С. Дыдыкина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 16. – С. 26–34.
11. Клиническая фармакология хондропротекторов / А. В. Арльт [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3. – С. 129.
12. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у пациентов с старческой астенией / А. В. Наумов [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – № 91(12). – С. 42–58.
13. Консервативное лечение остеоартроза крупных суставов у собак : материалы Московского междунар. ветеринарного конгресса. – М., 2019. – С. 202–212.
14. Лечебная эффективность ветеринарного препарата «АктиВет Макси» при артритах у собак / М. П. Кучинский [и др.] // Эпизоотология Иммунология Фармакология Санитария. – Минск. – 2021. – № 2. – С. 71–78.
15. Лечение экспериментально индуцированного остеоартрита у лошадей с помощью внутривенной комбинации полисульфата пентозана натрия, N-Ацетил глюкозамин и гиалуронат натрия / Т. J. Koenig [и др.] // Ветеринарная хирургия. – 2014. – № 43 (5). – С. 612–622.
16. Литературный обзор клинических исследований хондроитина сульфата [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://wirud.ru/2017/10/25/клинические-исследования-хондроитин/> – Дата доступа: 09.03.2022.
17. Мазуров, В. И. Болезни суставов: руководство для врачей / В. И. Мазуров / под ред. С. И. Рябова. – СПб., 2008. – Гл. 1. – С. 27–31.
18. Мыльникова, Ю. В. О возможности получения гиалуроновой кислоты на основе биотехнологического сырья / Ю. В. Мыльникова, А. М. Юдина, Е. Ф. Семенова // Актуальные проблемы науки XXI века : материалы I Всероссийской науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Смоленск, 25 апреля 2013 г. / Вестник Смоленской медицинской академии. – Смоленск : Медицинская академия, 2013. – С. 164.
19. Остеоартрозы у собак // *Journal of Small Animal Practice*, Российское издание. – 2011. – Т. 1. – № 1. – 44 с.
20. От знания механизма действия – к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита / И. С. Дыдыкина [и др.] // РМЖ. – 2020. – № 7. – С. 8–14.
21. Отдаленная эффективность и безопасность хондроитин сульфата (структур) у больных коксартрозом / Е. И. Шмитд [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79. – № 1. – С. 65–67.
22. Патологическая физиология и патологическая анатомия животных : учеб. пособие / А. В. Жаров [и др.]. – СПб. : Лань, 2017. – 416 с.
23. Поворознюк, В. В. Глюкозамин и хондроитин в лечение остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований / В. В. Поворознюк // Регулярные выпуски «РМЖ». – 2006. – № 4. – С. 290.
24. Постников, Е. И. Эффективность Гиалутидина при лечении артрита у собак / Е. И. Постников // JSAP. Российское издание. – 2011. – Т. 2. – № 5. – С. 48–49.
25. Родичкин, П. В. Клиническая фармакология хондропротекторов / П. В. Родичкин, Н. С. Шаламанов // Обзор. по клин. фарм. и лек. средств. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 18–27.
26. Скелетные соединительные ткани / С. Ю. Виноградов [и др.] // Травматология и ортопедия / Тихоокеан. гос. мед. ун-т. – Владивосток, 2021. – С. 1–25.
27. Стокер, А. Безопасность и терапевтическая эффективность не денатурированного коллагена II типа (UC-II) по сравнению с глюкозамином и хондроитином в лечении суставов лошадей проверена исследованиями в США / А. Стокер // Журнал ветеринарной фармакологии и терапии. – 2009. – Т. 32, № 6. – С. 577–584.
28. Характеристика различных методов получения гиалуроновой кислоты / О. В. Савоськин [и др.] // Научное обозрение. Биологические науки. – 2017. – № 2. – С. 125–135.
29. Характеристика синовиальной жидкости в норме и при некоторых патологических процессах / А. А. Котелкина [и др.] // *Acta medica Eurasica*. – 2017. – № 4. – С. 24–30.

30. Хондропротекторы для собак – залог активности питомцев [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sobakada.ru/sobaki/bolezni-i-lechenie/hondroprotektory-zalog-aktivnosti-pitomtsev-15806>. – Дата доступа: 31.03.2022.

31. Шакуров, М. Ш. Основы общей ветеринарной хирургии: учеб. пособие / М. Ш. Шакуров, С. В. Тимофеев, Ю. И. Филиппов. – 2-е изд. – СПб. : Лань, 2016. – 252 с.

32. Шаламанов, Н. С. Хондропротекторы в спортивной практике / Н. С. Шаламанов, П. В. Родичкин // Теория и практика физической культуры. – 2011. – № 8. – С. 46–49.

33. 6 лучших хондропротекторов для собак [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://kotsobaka.com/sobaki/bolezni-i-lechenie-/hondroprotektory.html>. – Дата доступа: 12.01.2022.

34. Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis / E. Timothy [et al.]. – JAMA. – 2000. – № 11. – Vol. 283. – P. 23–30.

35. Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses / S. Laverty [et al.]. – Arthritis Rheum. – 2005. – № 52 (1). – P. 181–91.

36. Wallel, A. F. Chondroitin Sulfate and Glucosamine: a review of the Safety Profile / A. F. Wallel, H. Tarek // JANA. – 2001. – № 4. – Vol. 3. – P. 116–119.



▶ для стимуляции
и нормализации
половой функции

▶ при патологических
состояниях,
сопровождающихся
снижением
иммунореактивности
организма и нарушением
обмена веществ

ПРЕПАРАТ ВЕТЕРИНАРНЫЙ МИКРОВИТ SA

ПРИМЕНЯЕТСЯ
КРУПНОМУ
РОГАТОМУ
СКОТУ И
СВИНЬЯМ



WWW.BIEVM.BY

▶ для профилактики
эмбриональной смертности,
гипоксии плода, послеродовых
осложнений, сокращения
сервис-периода,
восстановления процесса
овуляции у коров, повышения
резистентности организма