

## Дайджест

**Абсорбция, распределение и механизм действия SYSADOA**

Симптоматические медленнодействующие препараты для лечения остеоартрита (SYSADOA), такие как гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и глюкозамин, – состоящие из дисахаридов природные соединения, широко применяющиеся у пациентов с остеоартритом. Гиалуроновая кислота – несulfатированный гликозаминогликан с большим молекулярным весом (>500 кДа), состоящий из повторяющихся дисахаридов – d-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-d-глюкозамина, соединенных β(1→3)- и β(1→4)-связями. Эндогенная гиалуроновая кислота присутствует во многих тканях организма и выполняет различные функции, такие как заполнение пространства, гидратация, лубрификация суставов и облегчение миграции клеток. Кроме того, гиалуроновая кислота принимает активное участие в восстановлении тканей после повреждения и воспаления, а также в заживлении ран (Jiang et al., 2011). Хондроитинсульфат представляет собой сложный гликозаминогликан, образованный перемежающимися дисахаридными последовательностями различной степени сульфатированных остатков d-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-d-галактозамина. У человека хондроитинсульфат чаще всего сульфатирован в позиции 4 или 6 N-ацетил-d-галактозамина (хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат) либо в позиции 2 d-глюкуроновой кислоты. Молекулярный вес хондроитинсульфата зависит от его происхождения и варьирует от 10 до 40 кДа (Volpi, 2011). Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат преимущественно локализованы в экстрацеллюлярном матриксе и необходимы для его взаимодействия с клетками. Глюкозамин (2-амино-2-дезоксид-β-d-глюкопираноза) является эндогенным аминополисахаридом (179 Да), который синтезируется из глюкозы и используется для биосинтеза гликопротеинов и гликозаминогликанов (Dahmer & Schiller, 2008).

Молекулярную организацию здорового суставного хряща можно представить следующим образом. Перичеллюлярный и территориальный матриксы, окружающий хондроцит, содержат коллаген, гиалуроновую кислоту и агрекан. Протеогликан агрекан включает хондроитинсульфатный и кератинсульфатный домены; кроме того, ядро агрекана содержит три глобулярных домена (G-домена). Агреканы закреплены в матриксе связями с гиалуроновой кислотой через связующий белок. Хондроциты на своей поверхности экспрессируют различные рецепторы, необходимые для хондроцитарно-перичеллюлярного взаимодействия, такие как CD44 (интегральный клеточный белок, рецептор гиалуроновой кислоты), TLR4 (толл-подобный рецептор 4), ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1) и RHAMM (рецептор гиалуронан-опосредованной подвижности). В мембране хондроцитов также присутствует гиалуроновая кислота-синтетаза-2, обеспечивающая синтез гиалуроновой кислоты, и гиалуронидаза-2, которая отвечает за расщепление гиалуроновой кислоты.

В последние годы представления о кинетике и динамике гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и глюкозамина значительно расширились, однако значительная часть информации является разрозненной и неструктурированной. Целью настоящей работы было интегрировать и систематизировать знания относительно кишечной абсорбции, суставного распределения и механизма действия гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и глюкозамина.

Биодоступность гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата при пероральном приеме составляет около 5 и 20% соответственно. Биодоступность глюкозамина составляет примерно 45%, за его всасывание отвечает мембранный транспортер GLUT. Биодоступность глюкозамина является неполной вследствие выраженного эффекта первичного прохождения по гепатобилиарному пути в эпителиальных клетках кишечника. SYSADOA, назначенные перорально, накапливаются в суставах.

Пенетрация в клетку хондроитинсульфата и его олигосахаридов является очень ограниченной. По этой причине хондроитинсульфат ингибирует ядерную транслокацию NF-κB и воспалительную реакцию путем связывания с TLR4, CD44 и ICAM-1. Кроме того, связываясь с TLR4, CD44 и, возможно, ICAM-1, хондроитинсульфат способствует высвобождению IRAK-M и MKP-1. Также хондроитинсульфат повышает синтез гиалуроновой кислоты и облегчает связывание ее с CD44. Наконец, хондроитинсульфат способствует поддержанию целостности экстрацеллюлярного матрикса путем повышения экспрессии TGFβ<sub>1</sub>, синтеза гиалуроновой кислоты и коллагена, а также снижает эффект брадикинина.

Основной эффект глюкозамина обусловлен содержащимися в нем O-глюкозаминацетилированными белками, в основном IKKα и IκBβ. Как следствие, глюкозамин снижает ядерную транслокацию NF-κB и препятствует транскрипции провоспалительных генов. Кроме того, сниженная активация NF-κB повышает метилирование промотора провоспалительных генов и уменьшает их транскрипцию. O-Глюкозаминацетилирование ICAM-1 ускоряет протеолиз этой молекулы протеасомами. Наконец, еще одним важным механизмом действия глюкозамина является повышение синтеза гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата.

Различия в механизмах действия глюкозамина и хондроитина объясняют более высокую эффективность их комбинации по сравнению с использованием каждого препарата в отдельности. Кроме того, учитывая механизмы действия SYSADOA, можно прийти к заключению, что гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат будут более эффективными для ранних стадиях остеоартрита, на которых фрагменты ЭЦМ запускают воспалительную реакцию. В то же время глюкозамин должен быть эффективнее на более поздних стадиях заболевания.

du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. Pharmacol Ther. 2014 Jan 21. pii: S0163-7258(14)00025-4.

**Оценка протекторных эффектов глюкозамина и N-ацетилглюкозамина в отношении повреждения ДНК лимфоцитов, вызванного перекисью водорода**

Глюкозамин, образующийся в организме в виде глюкозамин-6-фосфата, является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронан и протеогликины.

В связи с этим гиалуроновая кислота является компонентом клеточных мембран и клеточных поверхностных белков, а также промежуточных структурных молекул, соединяющих клетки. Непосредственно или косвенно глюкозамин играет роль в формировании суставных поверхностей, сухожилий, связок, синовиальной жидкости, кожи, костной ткани, ногтей, клапанов сердца, кровеносных сосудов и слизистой секреции пищеварительных, дыхательных и мочевых трактов. N-Ацетилглюкозамин – производное глюкозы, соединение глюкозамина и уксусной кислоты. N-Ацетилглюкозамин является биополимером бактериальной стенки, мономерной единицей полимера хитина, а также основным компонентом клеточной стенки грибов. При полимеризации с гиалуроновой кислотой N-ацетилглюкозамин образует гиалуронан.

Целью исследования было изучить антигенотоксическую активность глюкозамина и N-ацетилглюкозамина в лимфоцитах периферической крови человека, подвергающихся окислительному стрессу.

Человеческие лимфоциты культивировали в различных концентрациях аминокислот (0; 2,5; 5; 10; 20 и 40 ммоль) и одновременно 25 мкмоль перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) с последующим анализом по методу одноклеточного электрофореза в геле (метод «кометы»). Отдельные клетки анализировали с помощью компьютерной программы TriTek Cometscope, версия 1.5, данные представляли в виде процента ДНК в «хвосте кометы».

По сравнению с контрольной средой (фосфатным буфером) глюкозамин и N-ацетилглюкозамин в изученных концентрациях не проявляли генотоксичности. Глюкозамин во всех концентрациях (2,5; 5; 10; 20 и 40 ммоль) продемонстрировал выраженную протекторную активность (% ДНК в «хвосте» от 16,07±0,7 до 5,47±0,26 (p<0,001) в отношении повреждения ДНК, вызванного H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (% ДНК в «хвосте» 38±0,65), в то время как его аналог, N-ацетилглюкозамин, проявил слабую протекторную активность в концентрации 40 ммоль (% ДНК в «хвосте» 33,4±1,17; p<0,01).

Таким образом, проведенное исследование показало, что глюкозамин в изученных концентрациях оказывает мощный антигенотоксический эффект и это защитное действие может быть обусловлено наличием двух аминогрупп (NH<sub>2</sub>) в его химической структуре. N-Ацетилглюкозамин подобным действием не обладает.

Jamialahmadi K., Soltani F., Nabavi Fard M. et al. Assessment of protective effects of glucosamine and N-acetyl glucosamine against DNA damage induced by hydrogen peroxide in human lymphocytes. Drug Chem Toxicol. Опубликовано онлайн 20 января 2014 г.

Подготовил Алексей Терещенко

# ТЕРАФЛЕКС

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ



**ПОСИЛЕНИЙ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ**



ТЕРАФЛЕКС Аванс  
для лікування загостреного опорно-рухового апарату в постоперативний період

**2-й КРОК  
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ  
І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ  
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс по 3 капсули на добу

**1-й КРОК  
ВПРОДОВЖ  
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Аванс по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі



ТЕРАФЛЕКС  
Лікарське средство для лікування захворювання і травм опорно-рухового апарату

Health Life  
ТЕРАФЛЕКС  
THERAFLEX  
ССТАВ:  
Гиалуроновая кислота 300 мг  
Н-ацетил-D-глюкозамин 400 мг  
60 капсул



\* 150 років. Найважливіше в світі.  
Рішення лікування: вибери. Розширення лікування: МСЗ України № UA 7749-01/01 від 29.12.2012. № UA 4145-01/01 від 12.12.2010. Після застосування обов'язково ознайомитися з інструкцією, що додається, та проконсультуватися з лікарем. Зберігати в місці, недоступному для дітей. Інформація для оптимізації.