

Апоптоз как индикатор эффективности лечения остеоартроза



И.А. Зупанец

В период с 17 по 18 марта Дом кино в г. Киеве стал центром проведения очередного ревматологического симпозиума «Обоснование и клиническое применение новых технологий в ревматологии», собравшим ведущих специалистов Украины для обсуждения инновационных возможностей диагностики и лечения заболеваний, протекающих с поражением соединительной ткани. На прошедшем мероприятии интересные данные о практическом применении исследований процесса апоптоза представил заведующий кафедрой клинической фармакологии с фармацевтической опекой Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Игорь Альбертович Зупанец.

Изучение теоретических аспектов патогенеза ревматологических заболеваний имеет важнейшее значение для разработки эффективных методов лечения этой группы нозологий и дальнейшего внедрения их в практическую медицину. Однако следует принимать во внимание тот факт, что проведение как экспериментальных, так и клинических исследований в этой области сопряжено с определенными трудностями. Основные проблемы, возникающие при изучении эффективности лечения остеоартроза (ОА) связаны с отсутствием экспериментальных моделей, адекватных клинической патологии, и сложностью воспроизведения заболевания в эксперименте. Существенную роль играет недостаток высокочувствительных и специфичных методов оценки проводимой терапии, «мягкость» фармакологического воздействия лекарственных препаратов и длительность экспериментального лечения.

Определенные трудности встречаются и на этапе реальной клинической практики. Главным образом они обусловлены

субъективностью методов оценки состояния больных и их ответа на лечение, недостаточной объективностью получаемых данных, отсутствием адекватных референтных фармакологических препаратов, медленным развитием терапевтического эффекта (при назначении веществ из группы хондропротекторов), а также высокой стоимостью самих исследований.

Научная работа в области изучения механизмов развития ОА проводится как за рубежом, так и на территории нашей страны. Анализ результатов, полученных в ходе этих исследований, свидетельствует о ключевой роли апоптоза клеток суставного хряща в патогенезе и оценке эффективности лечения ОА. В то же время немаловажное значение в формировании ОА имеет отсутствие в тканях суставного хряща капиллярной сети и осуществление трофических процессов в нем путем диффузии питательных веществ из синовиальной жидкости (диффузно-нагрузочный механизм питания), что наряду с перегрузкой суставов создает предпосылки для развития этой грозной патологии.

На сегодняшний день под термином «апоптоз» принято понимать запрограммированную клеточную смерть, при которой в отличие от процессов некроза и аутофагии происходит уменьшение размеров клетки, конденсация и фрагментация хроматина, уплотнение цитоплазматической мембраны без выхода клеточного содержимого в окружающую среду. Запуск запрограммированной гибели клеток хрящевой ткани приводит к нарушению процессов биосинтеза гликозаминогликанов, коллагена II типа (основных структурных компонентов суставного хряща) и формированию последующей деструкции хряща с воспалением синовиальной оболочки сустава. В нормальном состоянии апоптозу подвергаются лишь хондроциты самых глубоких слоев суставного хряща, лежащие ниже базофильной линии в кальцифицирующей зоне, что связано с полным отсутствием в них трофики; апоптоз в поверхностной, промежуточной и радиальной зонах наблюдаться не должен.

Явления апоптоза прослеживаются на всех стадиях поражения суставов. Особенно важно то, что апоптоз хондроцитов в промежуточном слое хряща развивается еще до появления первых симптомов ОА, что открывает новые возможности в ранней диагностике этого заболевания. Среди наиболее значимых факторов, провоцирующих запуск запрограммированной гибели хондроцитов, следует выделить постоянную механическую нагрузку, низкий уровень трофики, отсутствие кровообращения и старение хрящевой ткани, а также иммуновоспалительные процессы, воздействие ферментов и медиаторов.

В настоящее время для лечения ОА широко применяются симптоматические средства быстрого (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды и др.) и модифицирующие препараты замедленного (глюкозамин, хондроитин, гиалуроновая кислота) действия. В свою очередь, вещества из группы НПВП различаются между собой по характеру влияния на суставной хрящ. Все НПВП могут быть разделены на хондронейтральные (диклофенак, ибупрофен, мелоксикам, целекоксиб), хондротоксичные (индометацин, пироксикам, фенпрофен, фенилбутазон) и стимулирующие биосинтез суставного хряща (тиапрофеновая кислота, беноксапрофен) лекарственные средства.

Ввиду столь широкого разнообразия фармакологических агентов перед клиницистом зачастую возникает проблема рационального выбора препарата для лечения ОА, решение которой невозможно без достоверной оценки эффективности осуществляемой терапии. Разработка такой методики и стала целью проведенного нами исследования по изучению особенностей апоптоза хондроцитов, базирующегося на использовании TUNEL-метода (TdT-mediated X-dUTP nick end labeling) и специального набора In Situ Cell Death Detection Kit. Метод TUNEL основан на маркировке концов нитей ДНК путем добавления к микропрепарату сустава

реагента TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase – концевой дезоксирибонуклеотидилтрансферазы) и флуохрома FITC-dUTP, который позже выявляется при помощи световой либо флуоресцентной микроскопии.

В ходе изучения влияния наиболее популярных препаратов для лечения ОА на запрограммированную клеточную гибель в условиях моделирования системного кортикостероидного ОА установлено, что на фоне применения ибупрофена число подвергшихся апоптозу хондроцитов было в 1,5 раза, а глюкозамина гидрохлорида и глюкозамина сульфата – в 4 раза меньше, чем в группе диклофенака натрия, считающегося золотым стандартом терапии этого заболевания. При использовании глюкозамина гидрохлорида/сульфата апоптотические клетки в микропрепаратах хряща практически не выявлялись, а при применении парацетамола и ибупрофена они были единичными. В то же время диклофенак натрия продемонстрировал незначительный уровень активности, при этом количество детектируемых апоптотических клеток в суставном хряще соответствовало группе контрольной патологии и было значительно больше, чем при использовании глюкозамина и ибупрофена.

Таким образом, учитывая полученные данные, назначение ибупрофена и глюкозамина в схемах лечения больных ОА считается предпочтительным.

Сегодня на фармацевтическом рынке нашей страны представлен ряд высокоэффективных лекарственных средств на основе этих веществ, производимых компанией Bayer (Германия). Это препараты Терафлекс (содержит хондропротекторы: глюкозамин гидрохлорид 500 мг/натрия хондроитина сульфат 400 мг) и Терафлекс Адванс (хондропротекторы + НПВП: ибупрофен 100 мг/глюкозамина сульфат 250 мг/хондроитина сульфат 200 мг). Следует отметить, что благодаря потенцирующему влиянию глюкозамина на ибупрофен в молекуле Терафлекс Адванс удалось добиться уменьшения эффективной дозировки последнего и, соответственно, снизить вероятность развития побочных эффектов, свойственных всем НПВП (язвенно-генного действия на слизистую желудка и др.), что стало залогом высокой терапевтической активности и благоприятного профиля безопасности этого препарата.

В заключение следует подчеркнуть, что исследование процессов апоптоза хондроцитов не только значительно расширило имеющееся представление о механизмах развития и прогрессирования ОА, но и открыло перспективы для диагностики этого состояния на ранних стадиях его формирования. В то же время благодаря выполненной работе удалось в экспериментальных условиях точно и высокоспецифично оценить хондропротекторные свойства наиболее часто используемых для лечения ОА лекарственных препаратов, а также изучить эффективность и безопасность основного на их применении лечения.

Подготовил **Антон Пройдак**



ТЕРАФЛЕКС

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

**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 Адванс по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

**ПОСИЛЕНИЙ
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ
ЕФЕКТ**

**ПЕРШІ КОМБІНОВАНІ
ХОНДРОПРТЕКТОРИ
З ДОВЕДЕНО ЕФЕКТИВНИМ
СКЛАДОМ^{1,2} ДЛЯ ПОСЛІДОВОГО
ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ**

1. Cheng D, O. Lind D, Li. Chen S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the use in combination for painful knee osteoarthritis. J. Clin. Pharm. Ther. 2006; 31: 354-363.
2. I.A. Zupaneц, С.К. Шибенко Фармакологічне дослідження аналітичної активності Терафлексу та Терафлексу Адванс // Здоров'я України №21/1, лютого 2008. С.76-77
Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 15.02.08, UA/4142/01/01. Реклама лікарського засобу.

ТОВ «Байер»: м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б
Тел.: 8 (044) 220-33-00, факс: 8 (044) 220-33-01
www.bayer.ua

**Bayer HealthCare
Consumer Care**
*Байер Хелс Кер Консьюмер Кер