

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

В. Е. Новиков, А. В. Новикова<sup>1</sup>

Рассмотрены вопросы фармакодинамики и клинического применения препаратов метаболического типа действия, стимулирующих процессы регенерации хрящевой ткани и оказывающих протекторное действие при остеоартрозах. Проведен анализ экспериментальных и клинических исследований основных представителей препаратов группы хондропротекторов.

**Ключевые слова:** хондропротекторы, хондроитин сульфат, глюкозамин, остеоартроз

Среди большого перечня биогенных стимуляторов метаболических процессов, регенерации и репарации особое место занимают средства, проявляющие тропность к хрящевой ткани. За подобное действие и способность предупреждать деструктивные изменения в хряще их называли хондропротекторами [15, 21]. В последние годы препараты хондропротекторов стали активно предлагать для лечения остеоартрозов, порой приписывая им несвойственные фармакологические эффекты. Хондропротекторы поступают на фармацевтический рынок, как в виде лекарственных препаратов, так и в виде биологически активных добавок к пище (БАД). В медицинской литературе по отношению к этой группе препаратов нередко высказываются противоположные мнения, от восторженного до отрицания лечебного действия [7, 21, 41, 56]. Так что же представляют собой протекторы хрящевой ткани, какова их фармакодинамика и клиническая эффективность?

Одной из главных причин повышенного интереса к стимуляторам метаболизма хрящевой ткани в современной клинической медицине является частота заболеваний опорно-двигательного аппарата. Наиболее часто диагностируется остеоартроз, разными вариантами которого страдают до 20 % населения планеты [20]. В РФ остеоартрозом страдает около 15 млн человек [5]. С возрастом частота заболеваний артрозом увеличивается, у лиц старше 50 лет она составляет 27 %, а у лиц старше 60 лет достигает 90 % [9, 39]. Женщины болеют в два раза чаще мужчин, что предположительно связано с дефицитом эстрогенов. Остеоартроз значительно ухудшает качество жизни больных и является одной из основных причин потери трудоспособности и инвалидности [59]. Лечение остеоартрозов до сих пор в основном симптоматическое, включает применение анальгетиков и противовоспалительных средств.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. Е. Новиков) ГОУ ВПО “Смоленская государственная медицинская академия МЗиСР”, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

#### Патогенетические предпосылки к применению хондропротекторов

Основной мишенью действия хондропротекторов позиционируется хрящевая ткань.

Хрящевая ткань состоит из клеток хондроцитов, коллагеновых структур и основного вещества. Важнейшими компонентами основного вещества являются гиалуроновая кислота и сложные протеогликановые комплексы, состоящие из гликозаминогликанов (хондроитин сульфат, кератан сульфат и др.), соединенных с белками. Нити гиалуроновой кислоты пронизывают все пространство хрящевой ткани, та же гиалуроновая кислота обеспечивает “смазку” поверхности хряща.

При остеоартрозе происходит деградация хрящевой ткани, что проявляется, прежде всего, разрушением протеогликановых комплексов и последующим обезвоживанием хряща. Изменяется обмен веществ в хрящевой ткани, нарушается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в сторону преобладания последних. Снижается биосинтетическая активность хондроцитов, следствием чего является снижение синтеза основных макромолекул — протеогликанов и коллагена II типа и повышение синтеза несвойственного нормальной хрящевой ткани коллагена I, III, X типов (короткий коллаген). Матрикс хряща теряет хондроитин сульфат и гиалуроновую кислоту, которые синтезируются клетками хряща — хондроцитами. По современным представлениям в основе развития остеоартроза может лежать множество эндогенных и экзогенных факторов. При этом деструкцию хряща и развитие остеоартроза связывают, в первую очередь, с профессиональной деятельностью человека, травмами суставов, нарушением обмена веществ и избыточной массой тела, а не с возрастным изнашиванием суставов [2, 13, 17].

Наряду с дегенеративными изменениями в развитии и прогрессировании остеоартроза весьма важную роль играет воспаление [8, 10]. В пораженном суставе усиливается продукция “провоспалительных” цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих структур сустава. Ключевое значение в каскаде провоспалительных медиаторов отводится интерлейкину 1β

(ИЛ-1 $\beta$ ), который экспрессируется в пораженном остеоартрозом хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [49, 55]. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов. Повышенная продукция окиси азота запускает апоптоз хондроцитов. Поврежденные хондроциты вырабатывают отличные от нормальной хрящевой ткани коллаген и протеогликаны (короткий коллаген, низкомолекулярные мелкие протеогликаны). Развивается протеогликановая недостаточность матрикса, хрящевая ткань теряет гликозаминогликаны.

Продукты деградации хряща обладают антигенными свойствами. Попадая в синовиальную жидкость, они провоцируют синовиальное воспаление, что приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах и снижению образования эндогенных гиалуроновой кислоты и синовиальной жидкости [47]. Основными клиническими проявлениями остеоартроза являются боли в суставах, последующая деформация суставов и ограничение их подвижности [5].

### Фармакодинамика хондропротекторов

Исходя из патогенетических предпосылок, эффективная фармакотерапия остеоартроза предполагает угнетение инициированных реакций воспаления и нормализацию метаболических процессов в хрящевой ткани. С этой точки зрения лекарственные препараты, используемые в терапии остеоартроза, принято разделять на 2 основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. В качестве симптом-модифицирующих средств применяют преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды. В качестве структурно-модифицирующих (медленно действующих) препаратов предлагаются хондропротекторы [10, 17, 41].

В настоящее время эффективность хондропротекторов изучена и подтверждена во многих экспериментальных [34, 40, 49] и клинических исследованиях [8, 12, 14, 25]. Они являются обязательным компонентом комплексной терапии остеоартроза, рекомендованы с этой целью Европейской антиревматической лигой (EULAR) [29, 37, 46]. Некоторые авторы относят их к базисным средствам лечения остеоартроза [14]. Такой принципиально новый подход к фармакотерапии остеоартроза обусловлен положительным воздействием хондропротекторных препаратов на метаболические процессы хрящевой ткани, стимуляцией регенерации и репаративных возможностей хондроцитов [16, 38]. Их назначение обосновано при любой стадии остеоартроза на срок не менее 6 месяцев [49]. Применение хондропротекторов замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет достичь длительного эффекта. Показана фармако-экономическая целесообразность включения хондропротекторов в комплексное лечение больных остеоартрозом [24].

Применение хондропротекторов при остеоартрозе уменьшает отечность и количество выпота в суставах [42]. Их потенциальное протекторное действие проявля-

ется увеличением анаболической активности хондроцитов и одновременным угнетением дегенеративных эффектов цитокинов на хрящ [43, 51, 59]. Путем коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще, нормализации или стабилизации в нем структурных изменений они замедляют темпы прогрессирования остеоартроза и предупреждают его развитие в неповрежденном суставе. Перечисленные свойства, по-существу, и составляют содержание структурно-модифицирующего (хондропротекторного) действия этой группы препаратов. Хондропротекторы увеличивают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, а матрикса хряща — к негативному влиянию НПВП и глюкокортикоидов при их одновременном применении в составе комплексной фармакотерапии. Они поддерживают эластичность хрящевой ткани [10].

Основные преимущества применения хондропротекторов в клинической практике можно выразить следующими положениями: уменьшают выраженность симптоматики артрозов (ослабление болей, улучшение функции суставов); сочетаются с анальгетиками и НПВП; позволяют снизить дозу НПВП; эффект сохраняется по окончании их применения; отсутствуют серьезные побочные эффекты; замедляют прогрессирование болезни.

Эффект от использования хондропротекторов обычно наступает спустя несколько недель от начала применения. Поэтому их назначают длительное время, обычно в виде повторных курсов на протяжении многих месяцев и даже лет. При этом следует отметить безопасность применения препаратов хондропротекторов [5].

Из препаратов хондропротекторов наиболее изучены и показали клиническую эффективность в многоцентровых исследованиях хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат (гидрохлорид), которые являются структурными аналогами гликозаминогликанов хрящевой ткани. В качестве эффективных препаратов в европейских странах рекомендуются также диацереин, гиалуронат, пиаскледин [26, 29, 46].

### Препараты хондропротекторов

Остановимся на характеристике основных препаратов хондропротекторов, применяемых сегодня в официальной ревматологической практике [21].

*Хондроитин сульфат* ( $C_6H_{14}NO_5$ ) $SO_4 \cdot 2NaCl$ . Хондроитин сульфат наряду с гиалуроновой кислотой и глюкозамин сульфатом относится к естественным компонентам межклеточного вещества гиалинового хряща. Молекула хондроитин сульфата заряжена и обладает полианионными свойствами, благодаря чему участвует в транспорте воды, аминокислот и липидов. Фармакокинетические исследования показали, что биодоступность препарата при введении внутрь составляет около 13–15%, при наружном применении — достигает 20–40% [28, 58]. Максимальная концентрация хондроитина сульфата в крови обнаруживается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости — спустя 4–5 часов. Выводится в основном почками в течение суток. Проявляет высокую тропность к хрящевой ткани, лечебный эффект обычно развивается в течение 3–5 недель от начала приема. После отмены препарата лечебное дей-

вие продолжается еще в течение 2 – 3 месяцев. На фоне применения хондроитин сульфата возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Хондроитин сульфат является основным действующим компонентом многих хондропротекторных препаратов: хонсурид, хондролон, румалон, хондроксид, структур и др. Выпускаются они в различных лекарственных формах для введения внутрь, внутримышечно, наружно. Однако чаще препараты хондроитин сульфата применяют внутрь (системное действие) и наружно (местное действие).

При наружном применении препаратов решающим моментом является проникновение действующего вещества непосредственно в ткани сустава — хрящевой матрикс, синовиальную оболочку или суставную жидкость. Хондроитин сульфат является крупномолекулярным соединением, которые, как известно, трудно проникают через физиологические барьеры. Пенетрацию хондроитина сульфата в ткани сустава можно увеличить с помощью вспомогательных веществ, например, диметилсульфоксида. Показано, что последний выполняет роль проводника для хондроитин сульфата через клеточные мембраны [57]. Для лучшего проникновения мази или геля хондроксида в ткани сустава используют магнитофорез и ультрафонофорез [32].

Клиническую эффективность препаратов, содержащих хондроитин сульфат, связывают с возможностью этого вещества замещать гликозаминогликаны и тем самым восстанавливать протеогликановые комплексы основного вещества хрящевой ткани. Такое действие экзогенного хондроитин сульфата представляется весьма сомнительным. Более правдоподобным механизмом действия хондроитин сульфата является активация функции хондроцитов и как следствие стимуляция синтеза ими протеогликанов с нормальной полимерной структурой (матрикса). Кроме того, препарат угнетает активность ферментов металлопротеиназ — стромелизина, коллагеназы, фосфолипазы  $A_2$ , участвующих в деструкции хряща, и уменьшает синтез медиаторов воспаления. Так, показано, что хондроитин сульфат на 28 % ингибирует синтез металлопротеиназ (стромелизина) хондроцитами [50], а также снижает индуцированную липополисахаридами и ИЛ-1 $\beta$  экспрессию металлопротеиназы [45]. Под его влиянием снижается уровень ИЛ и других медиаторов воспаления в сыворотке [43, 51]. Противовоспалительное действие препарата связывают с торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии провоспалительных цитокинов. В пользу последнего свидетельствует возможность снижения дозы НПВП на фоне лечения хондроитин сульфатом. Препарат активирует синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты синовиоцитами [5], подавляет преждевременную гибель (апоптоз) хондроцитов [40]. Он оказывает существенное влияние на процессы метаболизма различных структур сустава, воздействуя практически на все основные патогенетические механизмы развития остеоартроза [5, 18]. Иными словами, механизм действия хондроитина сульфата сводится к подавлению катаболических и стимуляции анаболических процессов,

что свидетельствует о хондромодифицирующем (хондропротекторном) эффекте препарата.

Терапевтическая активность хондроитин сульфата доказана в многочисленных клинических плацебо-контролируемых исследованиях [42, 48, 53, 54]. Он рекомендован EULAR как симптом-модифицирующий препарат замедленного действия для лечения остеоартроза [46, 60]. Показана эффективность применения препаратов хондроитина сульфата в лечении остеоартроза и остеохондроза. Его применение, в частности, уменьшает боль, как в покое, так и при движении, уменьшает интенсивность и продолжительность утренней скованности, улучшает функцию сустава [27, 53]. При этом препарат хорошо переносится больными, нежелательные явления отмечались лишь у 2 % пациентов и проявлялись гастралгией, обострением хронического холецистита, аллергической реакцией и отечностью голеней. По оценке EULAR хондроитин сульфат является самым безопасным лекарственным средством для лечения остеоартрита, значение его токсичности равно 6 по 100-балльной шкале [46]. Клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами при его длительном применении [44].

*Глюкозамин сульфат (гидрохлорид)*. Глюкозамин представляет моносахарид, является предшественником многих гликозаминогликанов, таких как хондроитин сульфат, керотан сульфат, гиалуронан. Применяется в виде глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Фармакодинамика препаратов глюкозамина близка к препаратам хондроитина сульфата. Так, в эксперименте установлено, что глюкозамин сульфат стимулирует хондроциты и повышает ими синтез протеогликанов (хондропротекторное действие), подавляет продукцию ИЛ-1 $\beta$ , фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), других маркеров воспаления, а также снижает продукцию супероксидных анионов макрофагами и подавляет развитие коллагенового артрита (противовоспалительный эффект) [4, 6, 34, 52]. Применение глюкозамина гидрохлорида предпочтительнее, чем глюкозамина сульфата из-за большей биодоступности (81,3 и 47,8 % соответственно) и большей химической чистоты (99,1 и 80 % соответственно). Кроме того, глюкозамина сульфат является неустойчивым соединением во влажной среде [1].

В экспериментах выявлен синергизм в действии хондроитина и глюкозамина, что проявлялось значительным увеличением продукции протеогликанов хондроцитами при совместном применении этих веществ по сравнению с монотерапией. Так, при монотерапии хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом продукция хондроцитами гликозаминогликанов увеличивалась на 32 %, а при комбинированной терапии — на 96,6 % [49]. Это явилось экспериментальным обоснованием комбинированного использования хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида. Появились комбинированные препараты, содержащие оба этих вещества, например, препараты артра, терафлекс [3, 22, 39].

*Гиалуронан*. Среди хондропротекторов особое место занимают препараты гиалуроновой кислоты, так как их вводят непосредственно в пораженные суставы (внутри-

суставное введение) [11, 29]. К препаратам гиалуроновой кислоты относятся гиалуронан, синокрон, синвиск, остенил, ферматрон. Гиалуроновая кислота в комбинации с коллагеном является основным компонентом протеогликана, который образует твердую среду гиалинового хряща. Присутствуя на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, гиалуроновая кислота придает им уникальные вязко-эластичные свойства. Она также используется хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща. При остеоартрозе концентрация гиалуроновой кислоты снижается, её молекулы укорачиваются, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии с системными хондропротекторами показало клиническую эффективность при лечении больных гонартрозом [29]. Однако такой подход не имеет однозначного мнения и требует дополнительных исследований.

*Пиаскледин.* В европейских странах для лечения остеоартрозов официально рекомендовано лекарственное средство растительного происхождения пиаскледин. В своем составе оно содержит активные вещества из авокадо и сои, которые, как предполагается, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов и оказывают анаболическое действие (стимулируют регенерацию хрящевой ткани).

*Алфлутоп.* Препарат представляет стандартизированный стерильный экстракт из 4-х видов морских рыб, содержит сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы.

Механизм хондропротекторного действия алфлутопа связывают с регуляцией метаболизма функционирующих хондроцитов. Он стимулирует синтез макромолекул матрикса хрящевой ткани (протеогликанов, коллагена II типа), стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению, так как ингибирует гиалуронидазу. В ряде клинических исследований показано повышение концентрации гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости при внутримышечном и внутрисуставном введении алфлутопа [31]. Препарат угнетает биосинтез медиаторов воспаления и оказывает противовоспалительное действие. Двухлетнее наблюдение за больными остеоартрозом, получавшими ежегодно по два курса лечения алфлутопом, показало значительную эффективность препарата в плане сохранения функциональных возможностей пациентов в сравнении с контрольной группой. У 60 % пациентов, получавших алфлутоп, отмечено значительное улучшение, у 35 % — удовлетворительное и только у 5 % — незначительное улучшение. Отсутствие эффекта или ухудшение не наблюдали ни у одного пациента [20, 35]. Фармакопунктура алфлутопом оказывала положительное влияние при дорсалгии [33].

Клинические и инструментальные методы исследования свидетельствуют, что алфлутоп проявляет хондропротекторное и противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию. Препарат показал высокую эффек-

тивность и хорошую переносимость у больных остеоартрозом (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондрозом с периартритами [19, 23, 30, 36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биогенные стимуляторы метаболических процессов хрящевой ткани (хондропротекторы) относятся к медленнодействующим структурно-модифицирующим препаратам, включение которых в комплексную фармакотерапию остеоартроза следует считать обоснованным. Исходя из фармакодинамики (стимуляция функции хондроцитов, процессов регенерации хрящевой ткани, торможение синтеза медиаторов воспаления), их предпочтительнее назначать на сравнительно ранних стадиях болезни, когда есть что “протектировать”. В начальной стадии артроза они наиболее эффективны. Однако не следует преувеличивать терапевтические возможности хондропротекторов. С их помощью невозможно полностью восстановить хрящевую ткань и тем более вырастить новую. Поэтому при глубоких дегенеративно-деструктивных изменениях хряща они малоэффективны.

Многочисленные данные клинических исследований об эффективности хондропротекторов относятся преимущественно к препаратам хондроитин сульфата и глюкозамина. При их совместном применении наблюдается аддитивное действие и повышается эффективность лечения. Хондропротекторы действуют очень медленно и поэтому применяют их длительно. Для получения реального лечебного эффекта требуется не менее 4 – 6 месяцев лечения, а лучше 2 – 3 курса в течение года. Выбор препарата определяется доказательной базой его клинической эффективности, а также индивидуальными особенностями больного, локализацией и особенностями течения заболевания (острота процесса, выраженность симптомов, наличие воспаления и др.).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Алексеева, *Научно-практическая ревматология*, № 4, 83 – 86 (2003).
2. Л. И. Алексеева, Е. С. Цветкова, *Научно-практическая ревматология*, № 2, приложение, 31 – 37 (2009).
3. Л. И. Алексеева, Н. В. Чичасова, Л. И. Белеволенская и др., *Научно-практическая ревматология*, № 4, 77 – 79 (2004).
4. Л. И. Алексеева, Н. В. Чичасова, О. И. Мендель, *Научно-практическая ревматология*, № 2, 45 – 47 (2004).
5. Л. И. Алексеева, Е. П. Шаропова, *РМЖ*, 17(21), 1448 – 1453 (2009).
6. М. Анненфельд, *Научно-практическая ревматология*, № 4, 76 – 80 (2005).
7. Р. Г. Артамонов, *Медицинская кафедра*, 16(5), 136 – 139 (2005).
8. Н. А. Артеменко, М. А. Чвамания, *РМЖ*, 13(7), 403 – 407 (2005).
9. В. В. Бадюкин, *РМЖ*, 17(21), 1461 – 1466 (2009).
10. В. В. Бадюкин, *Consilium medicum*, 11(9), 91 – 95 (2009).
11. В. В. Бадюкин, А. А. Годзенко, Ю. Л. Корсакова, *Лечащий врач*, № 10, 2 – 4 (2007).
12. Н. А. Барсукова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Воронеж (2008).
13. М. А. Берглезов, Т. М. Андреева, *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*, № 4, 79 – 86 (2006).
14. О. П. Борткевич, *Здоров'я України*, № 22, 46 – 48 (2008).

15. А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров, П. П. Денисенко, *Современные лекарственные средства*, Нева, СПб (2006).
16. Н. Н. Везикова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Ярославль (2005).
17. А. Л. Верткин, Л. И. Алексеева, А. В. Наумов и др., *РМЖ*, **16**(7), 476 – 480 (2008).
18. Д. В. Горячев, *РМЖ*, **16**(10), 478 – 480 (2008).
19. В. Н. Дроздов, Е. В. Коломиец, *Фарматека*, № 20, 125 – 128 (2005).
20. А. Б. Зборовский, Е. Э. Мозговая, *Фарматека*, № 19, 1 – 5 (2006).
21. Н. И. Коршунов, *Фарматека*, № 12, 1 – 5 (2008).
22. А. М. Лиля, В. И. Мазуров, О. В. Шидловская и др., *РМЖ*, **13**(24), 1618 – 1622 (2005).
23. Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Л. Н. Денисов, *Научно-практическая ревматология*, № 5, 64 – 66 (2005).
24. О. Ю. Майко, Г. Г. Багирова, *Уральский медицинский журнал*, № 5, 45 – 54 (2008).
25. О. Ю. Майко, Г. Г. Багирова, *Клиническая медицина*, № 4, 47 – 48 (2009).
26. О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева и др., *РМЖ*, **18**(6), 400 – 406 (2010).
27. В. А. Насонова, Л. И. Алексеева, Г. С. Архангельская и др., *Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза*, Москва (2006), с. 5 – 7.
28. В. А. Насонова, Е. Л. Насонов, *Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний*, Литера, Москва (2003).
29. Л. К. Пешехонова, Д. В. Пешехонов, Т. Н. Кузовкина, *РМЖ*, **17**(21), 1486 – 1490 (2009).
30. И. Г. Салихов, Э. Р. Волкова, С. П. Якулова, *Consilium medicum*, **8**(2), 59 – 61 (2006).
31. М. С. Светлова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ярославль (2003).
32. Л. Г. Терешина, *Медицина труда и промышленная экология*, № 3, 39 – 42 (2007).
33. О. А. Тихая, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2007).
34. М. В. Федотова, *Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н. И. Вавилова*, № 8, 32 – 35 (2008).
35. В. Н. Ходырев, Н. И. Знаишева, Г. М. Лобанова, Л. М. Ридняк, *Научно-практическая ревматология*, № 1, 43 – 46 (2003).
36. В. Н. Ходырев, Л. Г. Голикова, *Научно-практическая ревматология*, № 2, 33 – 36 (2005).
37. Н. В. Чичасова, *Consilium medicum*, **7**(8), 634 – 638 (2005).
38. Н. В. Чичасова, *РМЖ*, **17**(3), 3 – 7 (2009).
39. Н. В. Чичасова, Л. И. Алексеева, Л. И. Беневоленская и др., *РМЖ*, **12**(23), 1337 – 1341 (2004).
40. M. Caraglia, S. Beninati, A. Alessandro, et al., *Exp. Mol. Med.*, **37**, 476 – 481 (2005).
41. G. Bana, B. Jamard, E. Verrouil, B. Mazieres, *Adv. Pharmacol.*, **53**, 507 – 522 (2006).
42. D. O. Clegg, J. Reda Domenia, L. Harris Cristal, et al., *The New England Journal of Medicine*, **354**, 795 – 808 (2006).
43. P. S. Chan, J. P. Caron, M. W., *J. Rheumatol.*, **33**, 1329 – 1340 (2006).
44. J. N. Hathcock, A. Shao, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **47**, 78 – 83 (2007).
45. J. Holzmann, N. Brandl, A. Zemmann, et al., *Osteoarthritis Cartilage*, **14**, 519 – 525 (2006).
46. K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doberty, et al., *Ann Rheumatic Diseases*, **62**, 1145 – 1155 (2003).
47. D. Laurence, F. Massicotte, J. Pelletier, J. Martel-Pelletier, *Modern Rheumatology*, **13**, 7 – 14 (2003).
48. B. F. Leeb, M. Schweizer, K. Montag, *J. Smolen, J. Rheumatol.*, **27**, 205 – 211 (2006).
49. L. Lippiello, D. Grande, *Ann. Rheum. Dis.*, **59** (suppl. 1), 266 (2000).
50. J. Monfort, M. Nacher, E. Montell, et al., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **31**, 71 – 76 (2005).
51. J. Monfort, J-P. Pelletier, N. Garcia-Giralt, J. Martel-Pelletier, *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 735 – 740 (2008).
52. J. Register, L. Rovati, R. Deroisy, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, **61**(suppl. 1), THU 0196 (2002).
53. F. Richy, O. Bruyere, O. Ethgen, et al., *Arch. Intern. Med.*, **163**, 1514 – 1522 (2003).
54. G. Rovetta, P. Monteforte, G. Molfetta, G. Balestra, *Drug Exp. Clin. Res.*, **30**(1), 11 – 16 (2004).
55. S. L. Teitelbaum, *Science*, **289**, 147 – 148 (2000).
56. D. Uebelhart, R. Knols, E. D. de Bruin, G. Verbruggen, *Adv. Pharmacol.*, **53**, 475 – 488 (2006).
57. C. Valenta, G. Barbara, B. G. Auner, *Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **58**(Issue 2), 279 – 289 (2004).
58. N. Volpi, *Osteoarthritis Cartilage*, **10**(10), 768 – 777 (2002).
59. N. Volpi, *Curr. Med. Chem.*, **4**(3), 221 – 234 (2005).
60. W. Zhang, R. Moskowitz, G. Nuki, et al., *Osteoarthritis Cartilage*, **16**(2), 137 – 162 (2008).

Поступила 08.06.10

## BIOGENIC STIMULANTS OF METABOLISM IN ARTICULAR CARTILAGE

V. E. Novikov and A. V. Novikova

Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Smolensk, 214019, Russia

The review considers issues of pharmacodynamics and clinical applications of drugs with the metabolic type of action, which stimulate regeneration and provide the protective action on articular cartilage in cases of osteoarthritis. Published data of the experimental and clinical trials of the main chondroprotective agents are analyzed.

**Key words:** Chondroprotective agents, chondroitin sulfate, glucosamine, osteoarthritis