

ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ГЛЮКОЗАМІНУ НА ХРЯЩ СУГЛОБІВ

І.А.Зупанець, В.О.Туляков*, С.М.Осадченко**

Національна фармацевтична академія України
Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України*
Державний фармакологічний центр МОЗ України**

Ключові слова: механізм розвитку остеоартрозу; хрящ суглобів; дія глюкозаміну

Представлений літературний огляд, присвячений проблемі молекулярних механізмів розвитку остеоартрозу. Відзначена головна роль порушень колагену в розвитку остеоартрозу. Наведені дані про механізм багаторівневого регулювання активності ферментів деградації матриксу хряща суглобів, їх зміни при остеоартрозі. Наведені та обґрунтовані можливі механізми дії препаратів, що модифікують перебіг остеоартрозу на основі глюкозаміну, а також умов оптимізації їх використання. Запропоновані заходи для підвищення ефективності використання препаратів на основі глюкозаміну.

У сучасному світі захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) все більше виходять на перший план і знаходять широке розповсюдження серед населення. Найбільш тяжким захворюванням з цієї групи є остеоартроз — дегенеративно-деструктивне ураження тканин суглобів і їх руйнування з вивільненням та вимиванням із суглоба компонентів матриксу хряща суглобів.

Остеоартроз, який раніше був характерний головним чином для осіб старшого віку, зараз став "більш молодим". У старшій ж групі населення, починаючи з 50-ти років, ризик захворювання на остеоартроз зростає на 0,75% на рік [6].

Патогенез остеоартрозів до теперішнього часу повністю так і не з'ясований, однак зараз уже стали відомі деякі особливості молекулярних механізмів розвитку остеоартрозу.

Матрикс гіалінового хряща складається головним чином із

колагену і протеогліканів, які знаходяться в тісному взаємозв'язку, а властивостями та функціями вони вдало доповнюють один одного [16].

Головна функція колагену — міцнісно-еластична. Молекули колагену, як і в інших фібрилярних білків, мають значну еластичність і міцність на розрив. Фібрили колагену прошивають увесь матрикс хряща суглобів і являють собою його структурний каркас [2].

Функція протеогліканів — пружно-еластична. Фізико-хімічні властивості та гідрофільність протеогліканів сприяють виникненню здатності зв'язувати кількість води, досить значну у порівнянні з власним обсягом. Внаслідок цього молекули протеогліканів набухають, збільшуються в об'ємі і набувають значної пружної міцності на стиснення.

У той час як протеоглікани можуть достатньо легко тимчасово вивільнитися з матриксу хряща суглобів при негараздах, вони

можуть так же легко і швидко ресинтезуватися хондроцитами і реінтегруватися до матриксу хряща [16].

У протилежність цьому, колаген значно стійкіший до зовнішніх впливів, але якщо він вже пошкоджений, його дуже важко відновити. Це робить деградацію колагену початком формування осередків майбутнього дефекту хрящового покриття при остеоартрозі, при якому пізніше відбувається тотальне руйнування суглоба.

Характерно, що при остеоартрозі синтез проколагену підвищений, але слід зауважити, що руйнування колагену відбувається швидше, ніж його відтворення [7, 12].

Особливу роль у розвитку остеоартрозу відіграє розповсюдженість і кількість рецепторів гіалуронату СД-44 у хондроцитах. Ці рецептори беруть активну участь у здійсненні деградації міжклітинного матриксу [18].

Численні дослідження вказують на аномальну відповідь остеоартритичних хондроцитів на механічні навантаження [17]. В нормі при прикладенні циклічних механічних навантажень (стиснення) розвивається гіперполяризація мембран хондроцитів. Разом з тим, через годину після початку навантаження спостерігається значне збільшення обся-

І.А.Зупанець — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації, перший проректор Національної фармацевтичної академії (м. Харків)

В.О.Туляков — кандидат фарм. наук, ст. науковий співробітник відділу проблем лабораторної діагностики та імунології Інституту патології хребта та суглобів ім. М.І.Ситенка АМН України (м. Харків)

С.М.Осадченко — мол. науковий співробітник відділу експертизи лікарських засобів Державного фармакологічного центру МОЗ України (м. Київ)

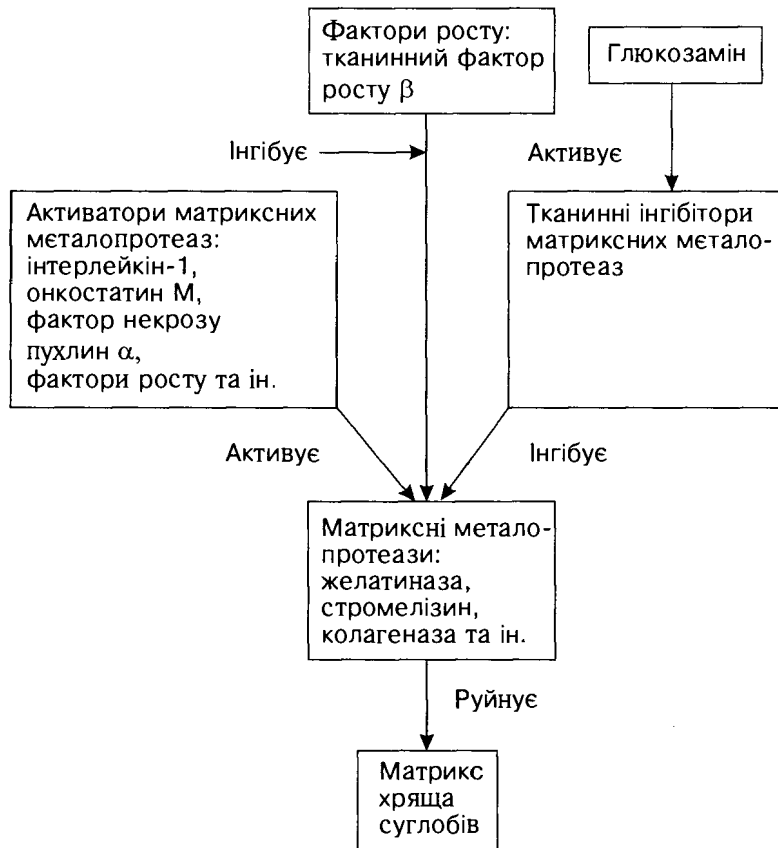


Рис. Схема взаємодії ферментативних систем деградації органічних компонентів матриксу хряща суглобів.

гу біосинтезу агрекану, головного протеоглікану матриксу, і накопичення його в міжклітинному просторі. При зніманні навантаження швидкість синтезу агрекану продовжує залишатися високою і нормалізується протягом 24 год. [14].

У хондроцитів, взятих із остеоартритичного хряща, при циклічному навантаженні замість гіперполяризації відбувається деполяризація клітинних мембран. При цьому цілком відсутні зміни швидкості біосинтезу агрекану. Виражена анаболічна відповідь здорових хондроцитів супроводжується зниженням кількості м-РНК для біосинтезу матриксної металопротеази-3 (ММП-3), однієї з найбільш активних металопротеаз, яка також називається стромелізином [11].

В основі швидкої і сильної відповіді здорових хондроцитів на навантаження може лежати стан епітеліальних натрієвих каналів (ЕНАК). У здорових хондроцитів ЕНАК складається з двох субодиниць, внаслідок чого мо-

же адекватно змінюватись швидкість проходження іонів натрію крізь них до клітин. У остеоартритичних хондроцитів цей пристосувальний механізм не так чітко виражений або не виражений зовсім [19]. Патологічно змінена реакція остеоартротичних хондроцитів може збільшувати прогресування дегенеративних змін у суглобах [20].

Як і всі інші системи організму людини, хрящ суглобів перебуває у стані динамічної рівноваги. Його механічна основа — колаген і протеоглікани — постійно руйнується і водночас синтезується. Якщо синтез макромолекул матриксу хрящової тканини відбувається в хондроцитах, то місцем їх біодеградації є міжклітинний матрикс. Це і є точкою прикладення дії матриксних металопротеаз (ММП), протеолітичних ферментів, в основу яких входить іон металу, найчастіше цинк [8].

ММП — унікальне сімейство ферментів, що продукуються у неактивній формі. З моменту їх активації шляхом відділення пеп-

тидів з кінців молекули, вони можуть руйнувати всі компоненти екстрацелюлярного матриксу. Зараз відома значна кількість ММП, що налічує десятки. До найбільш відомих відносяться ММП-1 (колагеназа), ММП-3, ММП-13.

Активність ММП регулюється багатьма факторами, в тому числі ММП активують інтерлейкіни, особливо інтерлейкін-1 (ІЛ-1), онкостатин М (ОСМ), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), фактори росту тощо [21]. ММП можуть бути активовані також екзогенними протеазами, наприклад, папаїном (рис.).

Противагою активаторам ММП є група тканинних інгібіторів ММП (ТІММП). У людини відомо 4 ТІММП. Приведені до активної форми, вони зворотно блокують протеазну активність ММП. Оскільки ТІММП секретуються у неактивній проферментній формі, можна вважати, що активація ТІММП також здійснюється шляхом відщеплення кінцевих пептидів із подальшою зміною конфігурації їх активних центрів [9]. Активатори ММП можуть водночас бути інгібіторами активності ТІММП, що і має місце у випадку ОСМ і ІЛ-1.

Хондроцити як зони росту, так і зони відпочинку продукують стромелізін і желатиназу. Ці ферменти головним чином локалізовані у мікротрубочках матриксу і на плазматичних мембранах. Їх активність регулюється, зокрема, метаболітами вітаміну Д. Так, 1,25-(ОН)₂-модифікація вітаміну Д активує ферменти в мікротрубочках матриксу, а 24,25-(ОН)₂-модифікація, навпаки, інгібує ці ферменти [10].

Інші постійно присутні в синовіальній рідині ферменти можуть активувати систему ТІММП і таким чином сприяти накопиченню макромолекул матриксу і загоєнню ураженого хряща. Так діє зокрема інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) і тканинний фактор росту-β (ТФР-β) [10]. При порушенні захисної функції протеогліканів і колагену починається запалення. Разом з тим змінюється активність ферментів, що

Фармакодинаміка глюкозаміну та його похідних при лікуванні хряща суглобів

№ п/п	Ефект	Механізм
1	Антиексудативний	Стабілізація мембран, інгібування протеазної активності, зниження продукції гістаміну
2	Антипроліферативний	Посилення резорбції колагену
3	Стимуляція репаративної регенерації	Антипротеолітична дія. Індукція факторів регенерації: лімфокінів, кейлонів
4	Хондропротекторний	Стимуляція метаболізму і зниження катаболізму протеогліканів
5	Стимулювання протизапальної активності сумісно застосованими НПЗЗ	Потенціювання
6	Стимулювання хрящової диференціації регенерату	Посилення резорбції колагену, індукція факторів регенерації

базується на їх поверхневій активації [13].

Присутність високого рівня ІЛ-1 і ФНП- α , які можуть діяти синергічно із іншими цитокінами, базується на активації моноцитарно-макрофагальної системи при синовітах. Ця активація приводить до взаємодії з розчиненими продуктами або до тісного контакту з активованими лімфоцитами. Залучення цих клітин при запаленні пов'язане з поверхневою активацією хемокінових рецепторів, що робить ІЛ-8 та інші ферменти його групи відповідальними за нейтрофілну реакцію, а ММП-1 і ферменти його групи — відповідальними за залучення моноцитів і макрофагів.

У зв'язку з вищенаведеним постає питання про превалюючий механізм дії протиаартрозних препаратів. Більша частина протиаартрозних препаратів або інакше препаратів, що модифікують перебіг остеоартрозів (ПМОА), базується на глюкозаміні. Глюкозамін, одержаний Вреур у 1889 році, може використовуватися як хондропротекторний препарат у вигляді сульфату або гідрохлориду [1]. Історично вперше був виділений та використаний таким чином глюкозамін сульфат. На його основі були створені препарати, які модифікують перебіг остеоартрозу [5].

Однак, сукупність фізико-хімічних властивостей глюкозаміну сульфату, а саме його гігроскопічність, легкість окислення аміногрупи та інше ускладнила його використання. Особливі нарікання викликали також антикоагуляційні властивості сульфато-

ваного глюкозаміну, а також його гепатотоксичність [3], причому якщо фізико-хімічні властивості препарату можна скоригувати в потрібному напрямку шляхом особливих фармацевтичних і технологічних прийомів, то названі останніми недоліки значно знижували придатність глюкозаміну сульфату для масового використання у якості протиаартрозного препарату [4, 5]. Зазначені особливості призвели до того, що в міру розвитку фармакології протиаартрозних засобів інтерес науковців змістився до глюкозаміну гідрохлориду, у якого немає більшої частини зазначених вище недоліків [3].

Глюкозаміну гідрохлорид не нижчий за активністю за глюкозаміну сульфат і має ряд різноманітних фармакологічних ефектів (табл.).

Відомо, що глюкозамін інгібує активність металопротеаз. Механізм цього явища може бути одним із наступних: 1) пряме інгібування ММП внаслідок фізико-хімічної взаємодії з молекулами ММП; 2) інгібування виділення активаторів ММП — ІЛ-1, ОСМ, зокрема шляхом взаємодії з рецептором СД-44; 3) активація ТІММП.

Існують речовини, такі як ретиноева кислота, руйнівну дію на хрящ суглобів якої ТІММП не інгібують. У той же час інші речовини, такі як ТФР- β , одочасно підвищують активність ТІММП і знижують активність МП. Останнє може бути результатом першого.

На наш погляд, найбільш вірогідною є активація глюкозаміном ТІММП. Із урахуванням того факту, що ПМОА, засновані на глюкозаміні, або до складу яких вхо-

дить глюкозамін, найбільш ефективні на ранніх стадіях остеоартрозу, коли ще є можливість стимулювати ТІММП і є що стимулювати; глюкозамін, вірогідно, має здатність стимулювати активність ТІММП.

Пряме і безпосереднє інгібування активності запальних цитокінів передбачає високу проти-запальну активність глюкозаміну, якої немає в інших ПМОА. Таким чином, припущення щодо головної ролі прямого інгібування глюкозаміном активності ММП не обгрунтоване. Зазначений ефект може мати місце, але не слід перебільшувати його внесок до загального результату дії препарату.

ВИСНОВКИ

Якщо припустити, що головний механізм дії глюкозаміну — активація ТІММП, то слід оптимізувати умови його дії таким чином, щоб отримати максимальну користь від його використання. При цьому необхідно використовувати адекватну дозу препарату, оскільки незначна кількість глюкозаміну не може в достатній мірі позитивно вплинути на активність ферментів, а занадто велика концентрація препарату може порушити крихку рівновагу в цій системі і викликати непередбачувані ефекти, зокрема інгібувати активність тих ферментів, які глюкозамін повинен стимулювати. Обов'язковим у даному випадку є необхідність дотримання періодичності прийому препарату і урахування його біодоступності в залежності від способу використання. Тривалість використання глюкозаміну на ос-

нові наведених фактів та викладок мусить бути значною, чітких обмежень терміну не існує. Використання зазначених заходів може допомогти підвищити ефективність використання ПМОА на основі глюкозаміну, а також дозволить покращити результати лікування хворих на остеоартроз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дедух Н.В., Зупанец І.А., Черных В.П., Дроговоз С.М. *Остеоартрозы. Пути фармакологической коррекции.* — Х.: Основа, 1992. — С. 140.
2. Зупанец І.А., Колоусова О.Г., Ивашковский В.И. // *Ортопедия, травматол. и протезир.* — 2000. — № 2. — С. 109-110.
3. Зупанец І.А., Мисюрева С.В. // *Ортопедия, травматол. и протезир.* — 2000. — № 2. — С. 110.
4. Зупанец І.А., Тихонов О.І., Туляков В.О. // *Вісник фармації.* — 1998. — № 1 (17). — С. 24-28.
5. *Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О.Коржа, Н.В.Дедух, І.А.Зупанця.* — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.
6. Arden N.K., Nevitt M.C., Williams E. et al. *The incidence of radiographic hip osteoarthritis in elderly white women / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 258.
7. Billingham R.C., Dahlberg L., Lonescu M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 1534-1545.
8. Cawston T., Carrene S., Catterall J. et al. *Prevention of cartilage turnover by natural inhibitors / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 54.
9. Dayer J.M., Chizzoni C. *Chemokines and synovitis / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 43.
10. Dean D.D., Schwartz Z., Schmitz J. et al. // *Connect. Tissue Res.* — 1996. — Vol. 35, №1-4. — P. 331-336.
11. Millward-Sadler S.J., Wright M.O., Nuki G., Salter D.M. *Alteration of aggrecan and MMP3 mRNA levels in response to mechanical stress in normal but not osteoarthrotic articular chondrocytes / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 9.
12. Nelson F., Dahlberg L., Reiner A. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 99. — P. 1142-1146.
13. Petersson J.F., Borgard T., Svensson B., Saxne T. // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 46-50.
14. Poole A.R. *Early changes in cartilage matrix turnover in osteoarthritis / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 9.
15. Rogachefsky R.A., Dean D.D., Howell D.S., Altman R.D. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1993. — Vol. 1, №2. — P. 105-114.
16. Roos H., Dahlberg L., Hoerrner L.A. et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1995. — Vol. 3. — №1. — P. 7-14.
17. Saamamen A.M., Kiviranta I., Jurvelin J. et al. // *Connect. Tissue Res.* — 1994. — Vol. 30, №3. — P. 191-201.
18. Shariff M., Perry M., Jenkins J., Kirrwan J. *The expression of the hyaluronate receptor CD44 by chondrocytes from non-arthrotic and osteoarthrotic cartilage / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 233.
19. Trujillo E., de la Rosa D.A., Mobaster A. et al. *The epithelial sodium channel (ENAC) in human articular cartilage: Changes in osteoarthrosis / XIV Eur. League Against Rheum. Congr. Speakers Theses.* — Glasgow, 1999. — P. 231.
20. Van den Hoogen B.M., van de Lest C.H., van Weeren P.R. et al. // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37, №6. — P. 671-676.
21. Vignon E., Balblanc J.C., Mathieu P. et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1993. — Vol. 1, №2. — P. 115-120.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 43-19-80.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 22.02.2001 р.

