

# Роль неомыляемых соединений авокадо/сои в лечении остеоартрита (реферат)

## РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре рассматривается механизм действия неомыляемых соединений авокадо/сои (ASU-E, Пиаскледин 300, «Лаборатория Экспансьянс», Франция) при остеоартрите (ОА). В базах данных Pubmed и Scopus произведен поиск информации по следующим ключевым словам: «хрящ», ИЛИ «кость», ИЛИ «синовиальная оболочка» И «авокадо» И «соя» за период с января 1981 г. по декабрь 2016 г. Из 35 найденных статей проанализированы 32 (к анализу были приняты только научные статьи, опубликованные на английском и французском языках). В обзор включены 11 исследований *in vitro* и на животных моделях, в ходе которых изучалась биологическая активность ASU-E. Показано, что ASU-E стимулировал синтез протеогликанов в культурах хондроцитов и подавлял активирующее действие интерлейкина-1 на продукцию металлопротеиназ и медиаторов воспаления. Некоторые из этих эффектов связаны с ингибированием ядерной транслокации ядерного фактора-κB и увеличением выработки трансформирующего фактора роста. Кроме того, ASU-E эффективно модулировал измененный при ОА фенотип остеобластов субхондральной кости и снижал синтез коллагеназ синовиальными клетками. Таким образом, ASU-E оказывал положительное влияние на метаболизм синовиальной оболочки, субхондральной кости и хряща — основных тканей, вовлеченных в патогенез ОА. Полученные результаты позволяют объяснить эффективность ASU-E в лечении ОА при проведении клинических исследований.

**Ключевые слова:** хрящевая ткань, костная ткань, синовиальная оболочка, остеоартрит, авокадо, соя.

**Для цитирования:** Роль неомыляемых соединений авокадо/сои в лечении остеоартрита (реферат). РМЖ. 2020;7:19–24.

## ABSTRACT

### Avocado/Soybean Unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis (report)

This narrative review of the literature covers the mechanisms of action of avocado/soybean unsaponifiable mixture (ASU-E, Piascledine 300 from Laboratoires Expanscience) in patients with osteoarthritis (OA). The search was performed in Pubmed and Scopus between January 1981 and December 2016. Keywords used were (Cartilage OR Bone OR Synovium) AND Avocado AND Soybean. 32 articles out of 35 found have been considered. Only research articles published in English and French have been taken into account. The review has included eleven *in vitro* and animal studies investigating the biological effects of ASU-E. ASU-E stimulated proteoglycans synthesis in chondrocytes cultures and counteracted the effects of interleukin-1 on metalloproteinases and inflammatory mediators. Some of these effects were associated with inhibition of nuclear factor-κB nuclear translocation and stimulation of transforming growth factor synthesis. ASU-E also positively modulated the altered phenotype of OA subchondral bone osteoblasts and reduced the production of collagenases by synovial cells. Thus, ASU-E has positive effects on the metabolic changes of synovium, subchondral bone and cartilage which are the main tissues involved in the pathophysiology of OA. These findings contribute to explain the beneficial effects of ASU-E in clinical trials.

**Keywords:** cartilage, bone, synovium, osteoarthritis, avocado, soybean.

**For citation:** Avocado/Soybean Unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis (report). RMJ. 2020;7:19–24.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний суставов, которым страдают миллионы людей во всем мире, приводящее к значительным экономическим потерям. По определению Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) ОА представляет собой заболевание с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса под воздействием микро- и макроповреждений, которые активируют неадекватные восстановительные процессы, включая провоспалительные реакции иммунной системы. На ранних этапах изменения затрагивают молекулярный уровень (нарушение метаболизма тканей сустава), затем развиваются анатомические и/или физиологические нарушения (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление суставов и нарушение их функции) [1]. Основными симптомами заболевания являются прогрессирующее дегенеративное поражение хрящевой ткани и менисков, воспаление синовиальной оболочки и аномальное ремоделирование субхондральной кости, приводящее к остеоартрозу.

Наиболее яркими структурными изменениями со стороны хрящевой ткани являются ее разволокнение и фрагментация, на поздних стадиях заболевания — обнажение подлежащей кости. При этом на фоне минерализации внеклеточного матрикса и ангиогенеза наблюдается гипертрофическая дифференцировка хондроцитов [2]. Синовиальная оболочка при ОА подвергается ряду изменений, от выраженной гиперплазии выстилающего слоя и появления плотного клеточного инфильтрата (состоящего главным образом из лимфоцитов и моноцитов) до ее утолщения за счет разрастания фиброзной ткани [3, 4]. В результате нарушения метаболизма костных клеток происходит утолщение субхондральной кости [5–7]. В дальнейшем обмен веществ между костной и хрящевой тканями происходит через микротрещины и новообразованные сосуды [8]. Таким образом, схематично патогенез ОА можно представить в виде трех замкнутых патофизиологических порочных кругов: «хрящ — хрящ», «кость — хрящ» и «синовиальная оболочка — хрящ». Аномальная механическая нагрузка приводит к поражению хрящевой ткани и, как следствие, к активации хондроцитов и выделению ими большого количества активных форм кис-

лорода/азота, матричных металлопротеиназ (ММП) (коллагеназ, аггрекеназ) и цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли). Среди цитокинов особенно важную роль играет IL-1, активирующий сигнальный путь NF-κB (ядерный фактор каппа-В) [9] и выполняющий аутокринную и паракринную стимуляционную хондроцитов, что способствует продукции ММП и свободных радикалов, отвечающих за дегенерацию экстрацеллюлярного матрикса. Этот механизм образует порочный круг «хрящ — хрящ». Хондроциты также взаимодействуют с клетками субхондральной кости посредством таких медиаторов, как RANKL (лиганд рецептора — активатора ядерного фактора каппа-В) — фактора, стимулирующего резорбцию костной ткани остеокластами [10]. Кроме того, механическая нагрузка стимулирует выделение остеобластами IL-6, а также факторов роста, например фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [11]. VEGF стимулирует ангиогенез, а IL-6 через каналы и микротрещины может стимулировать вышележащие хондроциты к выделению ММП [12]. Таким образом, создается порочный круг между субхондральной костью и хрящом. Третья петля патогенеза связывает хрящевую ткань и синовиальную оболочку. Костно-хрящевые фрагменты, продукты деградации матрикса, а также провоспалительные медиаторы (простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), оксид азота (NO) или цитокины) запускают воспаление синовиальной оболочки и выработку активированными синовиальными клетками катаболических и воспалительных медиаторов, которые либо непосредственно разрушают хрящ, либо стимулируют хондроциты к выработке катаболических факторов [13].

Таким образом, для лечения ОА необходимы эффективные средства, действующие одновременно на клетки костной и хрящевой ткани, а также синовиальной оболочки. В связи с выявленной взаимосвязью между ОА и метаболическим синдромом, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [14, 15] крайне важна безопасность назначаемого лечения ОА у пациентов с коморбидной патологией. В настоящее время среди фармакологических препаратов для лечения ОА превалируют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол, несмотря на риск серьезных побочных эффектов, особенно при длительном применении и, главным образом, у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией [16]. При этом эффективность парацетамола при ОА является крайне сомнительной [16, 17]. Помимо традиционных методов лечения существует класс препаратов под названием «симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА». В этот класс входят и неомыляемые соединения авокадо и сои (ASU). В настоящее время единственное ASU, изученное в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), состоит из одной трети масла авокадо и двух третей соевого масла и представлено на рынке многих стран как лекарственный препарат Пиаскледин 300 («Лаборатория Экспансьянс», Франция).

Пиаскледин 300 — эффективное средство для «симптоматического лечения ОА тазобедренного и коленного суставов». Активное вещество данного фармацевтического соединения называется «ASU Экспансьянс» (ASU-E) и состоит из уникальной смеси неомыляемых соединений сои и специфических неомыляемых соединений авокадо [25]. Неомыляемые соединения представляют собой набор молекул, растворимых в растительных маслах, которые не превращаются в мыла во время гидролиза масла с использованием сильных оснований. Такую химическую реакцию

называют омылением. Особенности процесса получения ASU-E защищены патентами.

На сегодня при поддержке производителя проведено четыре РКИ, показавших эффективность ASU-E в симптоматическом лечении ОА тазобедренного (ТБС) и коленного (КС) суставов [18–21]. В работе Maheu et al. [20] показано, что применение ASU-E привело как к значительному улучшению функции суставов (определялась по функциональному индексу Лекена) с первого месяца лечения, так и к уменьшению боли (определялась по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) со второго месяца лечения в сравнении с плацебо, причем эффект сохранялся на протяжении 6 мес. Через 6 мес. терапии в группе пациентов, принимавших ASU-E, наблюдалась высокая эффективность лечения (определяемая как число пациентов с улучшением — снижением показателей функционального индекса Лекена на ≥30% и ВАШ на ≥50%) в сравнении с группой плацебо (p<0,01). Метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал улучшение данных показателей при назначении ASU-E уже в течение первых 3 мес. терапии [22]. Blotman F. et al. [21] показали значительное снижение частоты экстренного приема НПВП в группе ASU-E по сравнению с группой плацебо (p<0,001), что является косвенным доказательством симптоматической эффективности ASU-E. В ходе крупномасштабного РКИ с участием 399 пациентов с ОА ТБС доказано, что применение ASU-E в течение 3 лет позволяет уменьшить число случаев рентгенологического прогрессирования заболевания (определялось по ширине суставной щели на рентгенограмме), что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии препарата при ОА ТБС [23]. ASU-E рекомендован Европейской лигой по борьбе с ревматологическими заболеваниями для лечения симптомов ОА КС и ТБС [24].

ASU-E потенциально соответствует стратегии профилактики и лечения ОА, основанной на применении препаратов, воздействующих на три основных вида ткани, участвующих в патогенезе ОА: костной, хрящевой и синовиальной оболочки. **Цель** настоящей публикации — рассмотреть биологическое влияние ASU-E на указанные ткани для объяснения механизма действия данного препарата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В базах данных Pubmed и Scopus произведен поиск информации по следующим ключевым словам (в любом поле): «хрящ», ИЛИ «кость», ИЛИ «синовиальная оболочка» И «авокадо» И «соя» — за период с января 1981 г. по декабрь 2016 г. Из 35 найденных статей проанализированы 32 (к анализу были приняты только научные статьи, опубликованные на английском и французском языках). В обзор включены 11 исследований *in vitro* и на животных, в ходе которых изучалась биологическая активность ASU-E.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Влияние ASU-E на метаболизм хрящевой ткани

#### В КУЛЬТУРЕ ХОНДРОЦИТОВ

Первые испытания ASU-E проводили на хондроцитах, выделенных из суставов кролика и культивированных в монослое. После 24-часовой экспозиции ASU-E (0,1–10 мкг/мл) существенного изменения синтеза коллагена не наблюдалось. Вместе с тем при более длительной инкубации хон-

дрочитов с ASU-E выявлено повышение синтеза коллагена (инкубация от 8 до 14 дней) [26] и выработки коллагеназы (инкубация в течение 48 ч) [27].

В хондроцитах человека ASU-E (10 мкг/мл) усиливал синтез и накопление протеогликанов в экстрацеллюлярном матриксе после 6 дней инкубации, причем эффект был более выражен в хондроцитах больных ОА в сравнении с эффектом в хондроцитах здорового человека [28]. В первичной культуре хондроцитов человека с ОА кратковременное (до 72 ч) воздействие ASU-E (10 мкг/мл) ингибировало спонтанный и индуцированный IL-1 синтез стромелизина-1 (MMP-3), IL-6, IL-8 и PGE<sub>2</sub> [29]. Для изучения эффекта ASU-E при длительном воздействии (12 дней) хондроциты больного ОА культивировали в трехмерных альгинатных гранулах [30]. В данном трехмерном матриксе наблюдалось сохранение прежнего фенотипа хрящевых клеток в течение не менее 12 дней, а вновь синтезированный экстрацеллюлярный матрикс накапливался вокруг сферических хондроцитов. Проведенный эксперимент подтвердил отсутствие воздействия ASU-E в течение 12 дней на жизнеспособность клеток, что показывает отсутствие токсичности у данного препарата. Выявлено дозозависимое повышение синтеза агрекана, при этом ASU-E также ингибировал синтез провоспалительных медиаторов, в т. ч. макрофагального воспалительного белка (MIP)-1, PGE<sub>2</sub>, NO, IL-6, IL-8, и продукцию MMP-3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ASU-E для лечения ОА.

Gabay O. et al. [31] подтвердили эти данные в исследовании на хондроцитах, выделенных из ребер мышей, культивированных в монослое при стимуляции IL-1 $\beta$ . ASU-E (10 мкг/мл) уменьшал стимулированную IL-1 $\beta$  экспрессию генов MMP-3 и коллагеназы-3 (MMP-13), а также выработку PGE<sub>2</sub>. Показано, что ASU-E нейтрализует не только неблагоприятные химические факторы (например, влияние IL-1), но и механический стресс.

Положительное влияние ASU-E на метаболизм хрящевой ткани может объясняться увеличением продукции изоформ 1 и 2 трансформирующего фактора роста (TGF). Так, ASU-E в концентрациях 10 и 25 мкг/мл усиливал синтез обеих изоформ TGF в монослое хондроцитов крупного рогатого скота [32]. Известно, что данные факторы роста стимулируют синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса и нейтрализуют действие IL-1. Было высказано предположение, что ASU-E повышает уровень TGF-1/2, который, в свою очередь, стимулирует выработку агрекана и нейтрализует стимулирующее воздействие IL-1 на продукцию MMP и воспалительных факторов [32]. Кроме того, ASU-E (10 и 25 мкг/мл) усиливает синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI)-1 хондроцитами крупного рогатого скота, что приводит к нейтрализации протеолитического каскада, вызывающего активацию MMP. Учитывая, что TGF- $\beta$ 1 стимулирует экспрессию PAI-1 в большинстве типов клеток, включая хондроциты суставов [33], можно предположить, что наблюдаемое в данном исследовании повышение экспрессии PAI-1 может быть связано с влиянием ASU-E на синтез TGF-1/2. Это указывает на способность ASU-E ингибировать синтез ключевых MMP, участвующих в патогенезе ОА, а также регулировать процесс активации данных ферментов.

#### На животной модели

Первое исследование по оценке возможного хондропротективного действия ASU-E *in vivo* было проведено на модели, в которой суставной хрящ крысы, завернутый

в хлопок, был подкожно имплантирован мышам. Хлопок вызывает гранулематозную реакцию, усиливающую разрушение прилежащего хряща. Вещества, которые замедляют или предотвращают деградацию хряща, возможно, оказывают хондропротективное действие, которое может быть связано или не связано с противовоспалительным воздействием на само гранулематозное повреждение [34]. На данной модели исследовались неомыляемые соединения авокадо (A) (13 мг/кг) и сои (S) (26 мг/кг) по отдельности или в комбинации в соотношении 1:2 (39 мг/кг) по аналогии с ASU-E. Вещества вводили перорально в течение 2 нед. По сравнению с физиологическим раствором неомыляемые соединения A или S при введении по отдельности или в комбинации частично предотвращали потерю гидроксипролина и гликозаминогликанов в хрящевой ткани. Комбинация A+S значительно превышала по эффективности A и S, действовавших по отдельности, что может быть связано с противовоспалительным действием ASU-E на гранулематозную ткань. Действительно, ASU-E уменьшает размер гранулемы, окружающей хрящ, как и содержание в ней жидкости, что указывает на выраженное противовоспалительное действие препарата.

У собак ОА может быть экспериментально индуцирован путем рассечения передней крестообразной связки (ПКС). Рассечение ПКС вызывает нестабильность КС, на фоне которой возникает аномальная нагрузка на поверхность хряща, и, как следствие, дегенерация хрящевой ткани. На данной модели Voileau C. et al. [35] сравнивали влияние ASU-E (10 мг/кг/день) и плацебо на структурные изменения хрящевой ткани и субхондральной кости (пероральное введение препаратов начиналось сразу после оперативного вмешательства и продолжалось 8 нед.). С помощью иммуногистохимического анализа определялся уровень экспрессии синтазы NO (iNOS) и MMP-13. На фоне воспаления под действием iNOS наблюдался интенсивный синтез NO, в то время как MMP-13 являлась ключевым фактором деградации коллагена II типа. По результатам гистологического исследования отмечено уменьшение тяжести поражения хрящевой ткани большеберцовых костей и бедренных мышечелков, а также снижение клеточной инфильтрации синовиальной оболочки. Кроме того, введение ASU-E позволило уменьшить потерю объема субхондральной кости и толщины кальцинированного хряща по сравнению с плацебо [36, 37].

Поскольку КС овцы максимально соответствует КС человека, для изучения эффективности препарата применяли модель ОА у овец. Удаление латеральных менисков КС овец способствовало развитию макроскопических патологических изменений, сопоставимых с изменениями на ранних стадиях ОА человека с эрозированием суставного хряща в латеральном отделе и образованием умеренно выраженных остеофитов. Как показывает гистологическое исследование, через 3 мес. поражается только латеральный отдел, в то время как через 6 мес. — весь сустав. Используя эту модель, M. Cake et al. [38] также показали, что пероральное введение ASU-E (900 мг/день) в течение 6 мес. способствует уменьшению тяжести поражения ОА по результатам макроскопического и гистологического исследований (различие статистически недостоверно). Однако результаты компьютерного гистоморфометрического анализа выявили статистически значимое влияние препарата на поддержание уровня

протеогликана в суставном хряще и снижение субхондрального остеосклероза в латеральном отделе КС [38].

### Влияние ASU-E на воспаление синовиальной оболочки

В ходе трех исследований изучалось влияние ASU-E на клетки синовиальной оболочки человека с ревматоидным артритом (РА) [26, 27, 39]. При проведении данных экспериментов проводилось ферментативное извлечение клеток синовиальной оболочки из образцов, полученных в ходе операций на ТБС больных РА, с последующим культивированием в монослое. Результаты показали, что ASU-E способен, по крайней мере частично, ингибировать отрицательные эффекты IL-1 путем снижения коллагенолитической активности клеток синовиальной оболочки. Cinelli et al. [39] провели сравнение влияния ASU-E на продукцию VEGF и тканевого ингибитора металлопротеаз (TIMP)-1 синовиоцитами больных РА и здоровых людей. При РА применение ASU-E привело к достоверному дозозависимому снижению уровня VEGF в синовиоцитах, а также достоверному повышению уровня TIMP-1 (только для дозы 20 мкг/мл) [39].

### Влияние ASU-E на ремоделирование субхондральной кости

Остеобласты субхондральной кости при ОА характеризуются определенным фенотипом, играющим роль в ее аномальном ремоделировании. В монослое остеобласты, выделенные из утолщенной (склерозированной) субхондральной кости (ССК), расположенной непосредственно под участком пораженного хряща, усиливали активность щелочной фосфатазы (ЩФ), VEGF, IL-6, IL-8, остеопонтина, остеокальцина (ОС), TGF- $\beta$ 1, коллагена I типа и паратиреоидного гормон-родственного пептида (PTHrP) в большей степени, чем остеобласты, выделенные из неутолщенного (несклерозированного) участка субхондральной кости (НСК) [7].

ASU-E (10 мкг/мл) ингибировал продукцию IL-1 $\beta$  и не оказывал действия на остеобласты НСК. Напротив, ASU-E значительно снижал синтез ЩФ, ОС и TGF- $\beta$ 1 остеобластами ССК ( $p < 0,01$ ), но не влиял на уровень PTHrP, IL-1В и IL-6 [40]. Важно, что IL-6 и его растворимый рецептор (IL-6R) усиливали продукцию VEGF и MMP-13 остеобластами как ССК, так и НСК [41], в то время как ASU-E (10 мкг/мл) значительно ингибировал выработку VEGF и MMP-13 клетками обоих типов, обработанными IL-6/IL-6R [41].

### Влияние ASU-E на костно-хрящевое взаимодействие

Изучение процесса костно-хрящевого взаимодействия возможно при совместном культивировании остеобластов и хондроцитов человека. На данной модели изучались остеобласты ССК и НСК (культивированные в монослое) и хондроциты больных ОА (в альгинатных гранулах). Остеобласты и хондроциты были разделены пористой мембраной, проницаемой для растворимых медиаторов.

При совместном культивировании с остеобластами ССК наблюдалось значительное снижение выработки агрекана хондроцитами на фоне активации генов, кодирующих MMP-3 и MMP-13 [41]. Предварительное введение ASU-E (10 мкг/мл) полностью предотвращало ингибирующее действие остеобластов ССК на экспрессию генов агрекана и коллагена II типа, при этом значительно повышался уровень мРНК коллагена II типа по сравнению с контро-

лем (только хондроциты). Через 10 дней инкубации ASU-E предотвращал ингибирование продукции агрекана, индуцированное остеобластами. При этом ASU-E существенно не влиял на экспрессию генов MMP-3, MMP-13, TIMP-1, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3, iNOS и COX-2 хондроцитами [40].

### ОБСУЖДЕНИЕ

При ОА поражаются все суставные ткани, включая мениски, связки, капсулы, синовиальную оболочку и субхондральную кость, поэтому идеальный препарат для лечения ОА должен воздействовать на все указанные ткани. ASU-E широко используется в лечении ОА во всем мире, в исследованиях подтверждено его влияние на симптомы ОА и структурные изменения суставных тканей. В культуре хондроцитов ASU-E повышает синтез и накопление агрекана в экстрацеллюлярном матриксе и ингибирует выработку провоспалительных и прокатаболических медиаторов [31–36]. ASU-E способствует нормализации метаболизма хондроцитов при ОА и нейтрализует отрицательное влияние на него IL-1, что связано в т. ч. с ингибированием ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и увеличением выработки TGF  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 в хондроцитах [32]. Это позволяет обосновать структурные изменения суставов животных [26–31] и человека [23] при применении ASU-E. У животных эффект связан со снижением уровня iNOS и MMP-13 и увеличением уровня TGF-1/2 в синовиальной жидкости, что подтверждается результатами исследований *in vitro* и указывает на модулирование метаболизма хондроцитов ингредиентами или метаболитами ASU-E при проникновении в сустав после перорального приема.

В настоящее время субхондральный остеосклероз рассматривается как важный компонент развития ОА и потенциальная терапевтическая мишень. Предполагается, что субхондральный остеосклероз приводит к дегенерации хряща не только посредством изменения механических свойств субхондральной кости [42], но и из-за высвобождения биохимических факторов, влияющих на метаболизм хрящевой ткани [43]. Многочисленные исследования показали, что фенотип остеобластов ССК и НСК различается [44–47]. Так, остеобласты ССК характеризовались повышенным уровнем ЩФ и продуцировали больше IL-6, IL-8, остеопонтина, ОС, TGF- $\beta$ 1 и коллагена I типа, чем остеобласты НСК [7]. Вследствие измененного фенотипа остеобласты ССК представляют собой потенциальную терапевтическую мишень для лекарственных препаратов, используемых при лечении ОА. ASU-E ингибирует синтез ЩФ и ОС (двух маркеров формирования костной ткани) остеобластами ССК и снижает синтез остеобластами TGF- $\beta$ 1 (фактора роста, который считается одним из ключевых регуляторов локального формирования костной ткани) [48]. Таким образом, согласно полученным результатам ASU-E может оказывать влияние на остеобласты ССК и способствовать поддержанию костного гомеостаза.

Поскольку на ранних стадиях ОА в хрящевой ткани формируются микротрещины, было высказано предположение, что растворимые медиаторы, продуцируемые остеобластами ССК, могут модулировать метаболизм хондроцитов и приводить к дегенерации хрящевой ткани [12]. Для проверки данной гипотезы мы разработали оригинальную модель культивирования остеобластов ССК совместно с хондроцитами в одной среде при отсутствии контакта. Новизна нашей модели заключается в исполь-

# ПОВЕСИТЬ НА ГВОЗДЬ?



## ИЛИ ПОБЕГАТЬ С ВНУКОМ?



### Сохраняет радость любимых занятий



Активирует  
синтез  
собственного  
коллагена II типа\*



4x

Большой запас  
прочности  
от хронической  
боли



2x

Увеличивает  
амплитуду  
движения  
сустава

\*принципиально иной механизм действия, в отличие от традиционных препаратов глюкозамина и хондроитина

[piascledine.ru](http://piascledine.ru)



зовании остеобластов ССК и хондроцитов больных ОА в альгинатных гранулах. Основным фактором дегенерации хрящевой ткани является повышение активности MMP. Примечательно, что остеобласты ССК индуцировали значительное повышение синтеза MMP-3 и MMP-13 хондроцитами, тогда как остеобласты НСК и фибробласты здоровой кожи не оказывали такого воздействия [40]. Это указывает на связь индуцированной остеобластами ССК дегенерации хрящевой ткани с их фенотипом. Помимо активации синтеза MMP остеобластами ССК мы установили, что при совместном культивировании хондроцитов с данными остеобластами наблюдалось снижение содержания агрекана в альгинатных гранулах [40]. Таким образом, фенотип остеобластов ССК определяет выраженное нарушение метаболизма хондроцитов, характеризующееся снижением синтеза матричного компонента и увеличением продукции MMP. Такой дисбаланс между анаболическими и катаболическими факторами может привести к истощению хрящевого матрикса. ASU-E предотвращал ингибирующее действие остеобластов ССК на синтез агрекана, но не оказывал значительного влияния на экспрессию MMP, TIMP-1, COX-2 или iNOS. Эти результаты подтверждают, что ASU-E обладает хондропротективными свойствами, действуя на уровне субхондральной кости, и указывают на новый механизм действия данного потенциально структурно-модифицирующего препарата.

Таким образом, благодаря уникальному составу ASU-E оказывает положительное воздействие на все три

вида ткани — хрящевую, костную и ткань синовиальной оболочки, вовлеченные в патогенез ОА, и способен разорвать три патофизиологических порочных круга, что подтверждают результаты проведенных исследований.

*Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалам статьи Y.E. Henrotin «Avocado/Soybean Unsaponifiables (Piacledine®300) show beneficial effect on the metabolism of osteoarthritic cartilage, synovium and subchondral bone: An overview of the mechanisms». AIMS Medical Science. 2017;5(1):33–52. DOI: 10.3934/medsci.2018.1.33.*

#### Благодарность

Редакция журнала выражает благодарность компании ЗАО «Си Эс Си ЛТД» за помощь в переводе и адаптации текста оригинальной статьи.

#### Литература

1. Kraus V., Blanco F., Englund M. et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *OsteoarthrCartil.* 2015;23:1233–1241.
2. Pesesse L., Sanchez C., Delcour J.P. et al. Consequences of chondrocyte hypertrophy on osteoarthritic cartilage: potential effect on angiogenesis. *OsteoarthrCartil.* 2013;21:1913–1923.
3. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:16–21.
4. Henrotin Y., Pesesse L., Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2014;6:20–34.
5. Henrotin Y., Pesesse L., Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *OsteoporosisInt.* 2012;23:47–51.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Волчаночноподобные дерматологические «маски» анапластической крупноклеточной лимфомы кожи

К.м.н. И.Б. Башкова<sup>1,2</sup>, профессор И.В. Мадянов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>2</sup>ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Чебоксары

<sup>3</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

#### РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется широким спектром клинических проявлений, что диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики СКВ с другими заболеваниями. Особое место при этом занимают свойственные СКВ поражения кожи. Иногда волчаночноподобные изменения кожи могут маскировать дебют других заболеваний, в т. ч. онкогематологических. Пример такого случая приведен в статье.

К ревматологу направлена женщина 40 лет, у которой дерматологом заподозрена СКВ. Из анамнеза известно, что 6 мес. назад во время отдыха в палаточном лагере простудилась. Через 1 мес. появились слизисто-гнойные выделения из носовых ходов, а чуть позже в носовой и ротовой полости — безболезненные язвочки. В последующем у пациентки развился отек правой молочной железы с диффузным уплотнением тканей и покраснением кожи, подобным рожистому воспалению. Наблюдалось умеренное увеличение переднешейных и подмышечных лимфоузлов. Больная была направлена на консультацию к онкологу-маммологу, который на основании ультразвукового и маммографического исследований диагноз «рак молочной железы» отверг и направил пациентку на консультацию к дерматологу. После проведенных исследований дерматолог на основании двустороннего поражения ткани молочной железы, наличия участков эритемы кожи в области туловища, незначительной гиперемии кожи в области щек, увеличения периферических регионарных лимфоузлов, язв слизистых оболочек полости рта и носа, выпадения волос, похудения за время болезни на 7 кг заподозрил у пациентки дебют СКВ. Рекомендованные ревматологом иммунологические исследования диагноз СКВ у пациентки не подтвердили, что явилось основанием для проведения биопсии молочной железы. Совокупность гистологических и иммуногистохимических данных, полученных при исследовании биопсийного материала, позволила диагностировать у пациентки первичную анапластическую крупноклеточную лимфо-