

**ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ  
КИСЛОТЫ РАЗНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-  
ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Н.Л. Гончар, Е.Е. Тарасова**

Международный государственный экологический институт имени А.Д.Сахарова  
Белорусского государственного университета, fimiain1979t@mail.ru

В последние годы в артрологии на смену терапии, действующей на симптомы болезней («симптом-модифицирующей терапии») формируется концепция «болезнь-модифицирующей терапии». Эта тенденция связана с появлением лекарственных средств, которые не только купируют симптомы болезни, но и способны замедлять прогрессирование, а при определенных условиях и восстанавливать структуру тканей. Лекарственные препараты, обладающие структурно-модифицирующими свойствами, создаются чаще всего на основе гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Эти соединения представляют собой линейные полисахариды, состоящие из последовательно соединенных дисахаридных единиц, каждая из которых включает гексозамин и уроновую кислоту.

Биохимическая вариабельность строения, различия молекулярных масс, плотности зарядов, вероятно большое количество конформационных состояний определяют многочисленные уникальные физико-химические свойства гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов. В живых организмах они трансформируются в различные физиологические функции. Гиалуроновая кислота и сульфатированные гликозаминогликаны вместе с белками составляют основное вещество внеклеточного матрикса суставных хрящей. Гиалуроновая кислота входит также в состав синовиальной жидкости суставов и обеспечивает ее вязкоэластичные свойства.

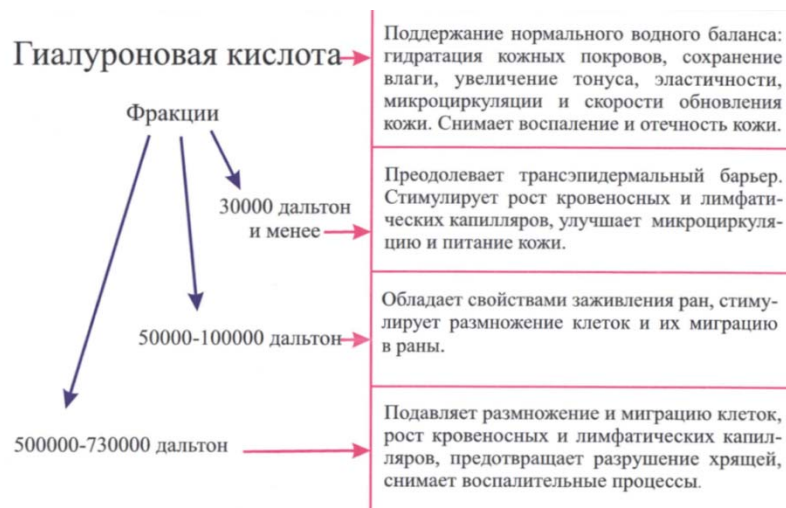
Молекулярно-весовое распределение гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости является одним из интегральных показателей состояния суставных структур. Существует строгая регуляция скорости обновления хрящевого матрикса – тонкий баланс между синтезом и распадом гиалуроновой кислоты, сульфатированных гликозаминогликанов и белков. Нарушения этого баланса составляют основу механизмов патогенеза артропатий.

Некоторые авторы предлагают новое направление биорепарации, основанное на использовании комплексов гиалуроновой кислоты с естественными ключевыми метаболитами. Они позволяют восстанавливать (репарировать) метаболические циклы, баланс между синтезом и распадом гликозаминогликанов, белков хрящевой ткани, другие звенья патологической цепи. Комплексы, названные гиалрипайерами, создаются по инновационной технологии, широко используются в эстетической медицине и апробированы в артрологии. По совокупности свойств и терапевтических возможностей гиалрипайеры составляют новый класс препаратов на основе гиалуроновой кислоты.

*Целью работы* являлось изучение особенностей применения препаратов гиалуроновой кислоты с разной молекулярной массой при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний.

Во взрослом организме дифференцированные клетки не делятся в условиях гомеостаза [3, 4]. Поэтому в здоровом суставе пролиферативная активность хондроцитов низка. Надпороговые концентрации цитокинов смещают установленное реципрокной регуляцией метаболическое и генетическое равновесие и тем самым нарушают гомеостаз. Нарушения гомеостаза побуждают дифференцированные клетки к пролиферации. Переход дифференцированных клеток в клеточный цикл связан с их дедифференцировкой – перепрограммированием генома [5].

Продукты расщепления гиалуроновой кислоты могут играть роль сигнальных элементов, стимулирующих переход дифференцированных клеток к пролиферации. Экспериментально установлено, что свойствами стимуляции пролиферации клеток обладают олигосахариды гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 50 000-100 000 дальтон (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Функции гиалуроновой кислоты и ее олигомеров [6]**

Начальные реакции инициирования остеоартроза осуществляются в основном медиаторами местного значения. Эти «тканевые гомоны» имеют короткое время жизни (период полураспада), и влияют на метаболизм продуцирующих их хондроцитов по аутокринному механизму. При этом развивается своего рода «автокатализ» на молекулярно-клеточном уровне: интерлейкин-1 $\beta$ , синтезированный хондроцитом по действию высокой механической нагрузки, связывается с рецептором на мембране хондроцита и аутокринно активирует гены собственного синтеза ИЛ-1 $\beta$  и металлопротеиназ для разрушения матрикса. Но кроме автокатализа, аддитивности и синергизма действия одних локальных медиаторов разрушения показаны и антагонистические отношения к ним других локальных медиаторов, которые уравнивают активность генов синтеза и генов распада хряща. На эту роль претендуют некоторые продукты распада матрикса, в частности высокомолекулярные и низкомолекулярные олигосахариды гиалуроновой кислоты (рисунок 1).

Основные молекулярно-клеточные аспекты патогенеза остеоартроза суммированы на рисунке 2 [7]. Ключевыми показателями к развитию остеоартроза авторы этой схемы считают:

1. активность  $\beta$ -гиалуронидазы и содержание гиалуронана в синовиальной жидкости;
2. активность ключевых ферментов энергетического метаболизма;
3. скорость потребления кислорода клетками синовиальной жидкости;
4. содержание простагландинов в синовиальной жидкости.

Другие исследователи полагают, что кислородные радикалы являются основным патогенетическим фактором в развитии остеоартроза, третьи «винят» активацию макрофагов или избыточное накопление цитокинов [8].

Приведенные экспериментальные данные показывают, что инициирование остеоартроза мультифакториально. В патогенезе заболевания участвуют множественные физические, химические, биохимические и генетические факторы. Поэтому, несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза остеоартроза, молекулярные и молекулярно-клеточные основы начала болезни и ее прогрессирования во многом остаются нераскрытыми.

Терапевтическая коррекция гипоксических состояний суставных тканей, в особенности хрящевой ткани, представляется важным подходом в клинической практике лечения суставных патологий.

Современная фармакотерапия остеоартроза представлена схематически на рисунке 3. Как видно из схемы, современная фармакотерапия основана на сочетании препаратов «симптом-модифицирующей терапии» и препаратов, имеющих потенциал структурной модификации хряща – «структурно-модифицирующей терапии».

Эксперты ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) и EULAR (Европейской антиревматической лиги) в качестве препарата первого ряда для обезболивания остеоартроза коленных суставов рекомендуют применять неопиоидные анальгетики, наиболее безопасным из которых считается парацетамол в дозе 2,5-4 г в сутки.

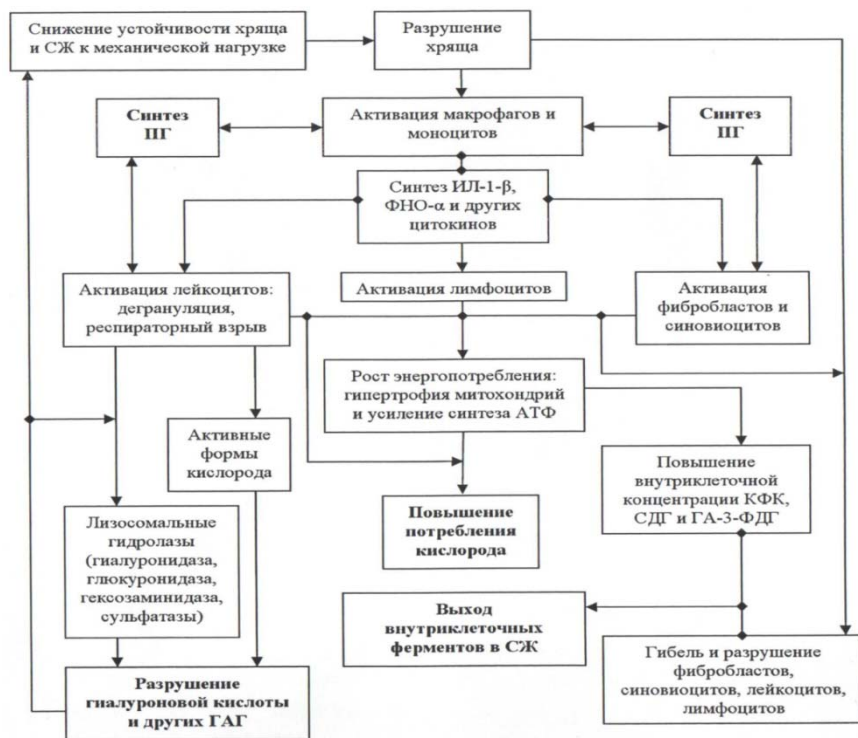


Рисунок 2. – Схема взаимосвязи основных звеньев патогенеза остеоартроза [7]:  
 ГАГ – гликозаминогликаны (мукополисахариды), КФК – креатинфосфокиназа,  
 ПГ – простагландины, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, СЖ – синовиальная жидкость,  
 ФДГ – фтордезоксиглюкоза, ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

Практика показывает, что обезболивание парацетамолом эффективно у 30-50 % больных остеоартрозом, причем степень анальгетического эффекта парацетамола у конкретного пациента непредсказуема.

Согласно рекомендациям EULAR, при неэффективности парацетамола через 7-10 дней от начала лечения, а также при наличии синовита парацетамол следует заменить нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП).



Рисунок 3. – Фармакотерапия остеоартроза [9]

Рекомендации ВОЗ по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава:

1. Неопиоидные анальгетики.
2. Ортопедические мероприятия.
3. ЦОГ-2 селективные НПВП.
4. Хондропротекторы пероральные (препараты глюкозамина и хондроитина).
5. Хондропротекторы внутрисуставные (препараты гиалуроновой кислоты).
6. Препараты авокадо и сои.
7. Неселективные НПВП.
8. Хирургическое лечение.

Данные немногочисленных прямых сравнительных исследований и мета-анализов указывают на схожую эффективность препаратов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы, хотя ряд авторов отмечает преимущество препаратов с поперечно-сшитыми молекулами (гиланы). Вопрос о влиянии препаратов гиалуроновой кислоты с высокой и низкой молекулярной массой на клинические исходы внутрисуставной терапии остеоартроза коленного сустава требует дальнейшего изучения.

Таким образом, молекулярные и молекулярно-клеточные процессы при остеоартрозе весьма сложны и недостаточно исследованы. Поэтому делать однозначные выводы о механизмах инициирования и прогрессирования остеоартроза на основании описанных в литературе экспериментальных результатов преждевременно.

Резюмируя проведенный анализ, можно сделать следующие обобщения:

1. Первичные реакции остеоартроза начинаются с деградации наиболее быстрообмениваемых гликозаминогликанов – гиалуроновая кислота и сульфатированные гликозаминогликаны в синовиальной жидкости и в хрящевом матриксе.
2. Различные провоцирующие (стрессовые) факторы приводят к однотипным структурным изменениям в хрящевой ткани.
3. Каждый тип клеток суставных тканей имеют независимые возможности для инициирования и поддержания ответа на повреждения, приводящие к деградации хряща.
4. В нормальном хряще взрослого человека существует строгая регуляция скорости обновления хрящевого матрикса хондроцитами – баланс между синтезом в клетках структурных макромолекул для обновления хрящевого матрикса и их распадом в хряще.
5. Инициирование и прогрессирование остеоартроза связывают с нарушением этого баланса в сторону ускоренного распада структурных макромолекул матрикса.
6. Баланс зависит главным образом от концентрации различных локальных сигнальных медиаторов с антагонистическими свойствами.
7. Дисбаланс сигнальных медиаторов и переключение генов, направленное на расщепление матрикса, происходит в хондроцитах очевидно в условиях дефицита метаболитов-предшественников для синтеза биополимеров и с целью восполнения этого дефицита.
8. При остеоартрозе выделяют две последовательные стадии: первая стадия восстановительных биосинтезов, когда хондроцит ускоренно синтезирует компоненты матрикса и стремится восстановить его повреждения; вторая стадия деградации, на которой ингибируются синтезы компонентов матрикса и хондроцит переключается на синтезы разрушающих матрикс ферментов.
9. Прогрессирование остеоартроза связано с изменениями популяционного состава хондроцитов, их функциональной направленности и активности.

#### **Список использованных источников**

1. Сравнительная эффективность локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы (результаты двойного слепого рандомизированного исследования) / Н.В. Васькова, О.М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 2. – С. 16-21.
2. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при гонартрозе в реальной клинической практике / Н.В. Васькова, Л.П. Евстигнеева, И.Г. Ивашова, Н.М. Кузнецова, Е.Ю. Ган, О.М. Лесняк // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – № 1. – С. 18-22.
3. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. Long-term effects of in-traarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33(5). – P. 946–950.

4. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Колосов В.А., Иванов П.Л. Гиалуронан в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами – новая страница в лечении суставных патологий // Под общ. ред. Хабарова В.Н. – М. : ООО «Адвансед солюшнз», 2014. – 208 с.

5. Waller K.A., Zhang L.X., Fleming B.C., Jay G.D. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20 // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39(7). – P. 1473–1480. DOI: 10.3899/jrheum. 111427.

6. Homandberg G.A., Ummadi V., Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants // *Inflamm Res.* – 2004. – Vol. 53(8). – P. 396–404.

7. Liu L., Ishijima M., Futami I. et al. Correlation between synovitis detected on enhanced-magnetic resonance imaging and a histological analysis with a patient-oriented outcome measure for Japanese patients with end-stage knee osteoarthritis receiving joint replacement surgery // *Clin Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1185–1190. DOI: 10.1007/s10067-010-1522-3.

8. Henrotin Y., Bannuru R., Malaise M., et al. Hyaluronan derivative HY-MOVIS® increases cartilage volume and type II collagen turnover in osteoarthritic knee: data from MOKHA study // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2019. – Vol. 20(1). DOI: 10.1186/s12891-019-2667-0.

9. Julovi S.M., Ito H., Nishitani K. et al. Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-13 in human arthritic chondrocytes via CD44 and P38 // *J Orthop Res.* – 2011. – Vol. 16. – P. 258–264. DOI: 10.1002/jor.21216.