

УДК 616.71-002-085.322:543.635.53:[633.853.52+634.653]-092

ГОЛОВАЧ І.Ю.
Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПІАСКЛЕДИН В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРИТУ

Резюме. *Остеоартрит сьогодні розглядається не як дегенеративний процес, а як патологічне ремоделювання різних тканин суглоба (кісткової, хрящової, синовіальної), що ініціюється і визначається прозапальними медіаторами з розвитком метаболічної, а пізніше й функціональної дисфункції всіх суглобових структур. Особлива роль у патогенезі остеоартриту належить інтерлейкіну-1, що характеризується різноплановим впливом на метаболізм суглобового хряща і субхондральної кістки, а також родині трансформуючих факторів росту, зокрема трансформуючому фактору росту β . Це робить їх важливою мішенню терапевтичної стратегії при остеоартриті. Розкриття молекулярних механізмів деградації хряща та уточнення причин, що ведуть до персистуючого запалення безпосередньо в тканинах суглоба, послужило підставою для розробки не тільки симптомом-, але й структурно-модифікуючих препаратів, що активно впливають на перебіг і темпи подальшого прогресування захворювання. Згідно з рекомендаціями EULAR 2003 року, тільки 5 препаратів мають симптомомодифікуючі властивості, а саме хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, діацереїн, гіалуронова кислота, а також препарату Піаскледин. Останній препарат становить неабиякий інтерес завдяки суттєвій антицитокіновій активності. У статті наведені експериментальні докази позитивного впливу препарату Піаскледин на концентрацію прозапальних цитокінів, а також результати клінічних досліджень щодо високої ефективності як симптомом-, так і структурно-модифікуючого препарату в лікуванні остеоартриту.*

Ключові слова: *остеоартрит, патогенез, запалення, прозапальні цитокіни, препарат Піаскледин.*

Остеоартрит (ОА) є гетерогенною групою захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними й клінічними ознаками. В основі цього захворювання лежить порушення рівноваги між анаболічними й катаболічними процесами в тканинах суглоба і насамперед у гіаліновому хрящі — основному й первинному плацдармі патологічних змін при даному захворюванні. Крім гіалінового хряща, при ОА спостерігається втягнення й інших тканин суглоба, зокрема синовіальної оболонки, субхондральної кістки, суглобової капсули, внутрішньосуглобових зв'язок і навколосуглобових м'язів [5]. Хоча ОА розглядається як дегенеративне

захворювання суглобів, для нього водночас властиве персистуюче запалення, що призводить до розвитку рецидивуючого вторинного (реактивного) синовіту, остейту, ентезиту, сприяючи прогресуванню морфологічних змін, зокрема структурних змін гіалінового хряща. Втягнення в патологічний процес субхондральної кістки, ентезисів, синовіальної оболонки, прилеглих м'язів підтверджується результатами магнітно-резонансної томографії. Наслідки запалення завершуються форму-

© Головач І.Ю., 2015
© «Міжнародний неврологічний журнал», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

ванням остеофітів і деструкцією суглобової поверхні. Результати останніх досліджень свідчать, що ОА необхідно розглядати швидше не як дегенеративний процес, а як аномальне ремоделювання різних тканин суглоба (кісткової, хрящової, синовіальної), що ініціюється й визначається прозапальними медіаторами з розвитком метаболічної, а пізніше й функціональної дисфункції всіх суглобових структур [22].

Отже, незважаючи на те, що ОА зазвичай описується як незапальне захворювання з метою відрізнити його від істинно запальних захворювань — ревматоїдного артриту та серонегативних спондилоартритів, запалення все частіше й частіше розглядається як провідний фактор розвитку основних симптомів ОА і його неухильного прогресування [5, 11]. Ранкова тугоухомість, скутість, епізоди гострого запалення, що характеризуються припуханням суглобів, місцевим підвищенням температури, запальною дефігурацією суглобів, іноді почервонінням суглобової зони, не є рідкістю в клінічній картині хвороби. У синовіальній оболонці, хрящі й субхондральній кістці при ОА встановлено експресію прозапальних медіаторів, навіть за відсутності класичних ознак запалення [7, 8]. Водночас нестероїдні протизапальні препарати виявилися більш дієвими в лікуванні ОА, аніж анальгетики і парацетамол [16]. Вивчення патогенезу ОА дозволило розцінювати його як хронічне запальне захворювання, при якому важливу роль відіграє дисбаланс цитокінів [3]. На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку й субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: деструктивні (ІЛ-1 β , ІЛ-17, ІЛ-18, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), лейкомічний інгібуючий фактор, онкостатин М), регуляторні (ІЛ-6, ІЛ-8), інгібуючі (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, антагоніст рецепторів ІЛ-1, інтерферон γ), анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту), а також рецептори кісткового морфогенетичного білка (bone morphogenetic protein — BMPs) і хрящового морфогенетичного білка (cartilage-derived morphogenetic proteins — CDMPs), а також фібробластичні фактори росту-2, -4, -8 [7].

Із позицій патогенезу ОА особлива увага звернена на інтерлейкін-1 (ІЛ-1) [8]. При ОА хондроцити експресують рецептори до ІЛ-1, що підвищує їх чутливість до даного цитокіну. Встановлено, що навіть при пікомолярних концентраціях цього цитокіну запускається клітинна відповідь з експресією близько 100 цитокінів, гормонів, факторів росту, таких як ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, і фактора некрозу пухлини α . ІЛ-1 стимулює катаболічні процеси в суглобовому матриксі, гальмує синтез його молекул, що призводить до зростання синтезу матричних металопротеїназ (ММП), особливо колагенази, активатора плазміногену, одночасно ІЛ-1 пригнічує синтез гіалуронової кислоти [6]. Особливе значення має факт, що під впливом ІЛ-1 хондроцити синтезують протеолітичні ферменти — ММП, що зумовлюють деградацію колагену й основної речовини суглобового

хряща. Характерною особливістю хондроцитів при ОА також є і гіперекспресія ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), що індукує синтез простагландинів, які беруть участь у розвитку й підтриманні запалення в суглобових структурах. ІЛ-1 також впливає на плазміноген, сприяючи перетворенню його на активний плазмін, який, у свою чергу, активізує ММП, посилюючи деградацію позаклітинного матриксу. Катаболічна дія ІЛ-1 проявляється у стимулюванні вироблення хондроцитами й синовіоцитами оксиду азоту, здатного також пошкоджувати позаклітинний матрикс [5]. Крім того, оксид азоту, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1, сам активує ІЛ-1. Оксид азоту впливає на апоптоз хондроцитів, який виявився у 2–4 рази вищим у хворих на ОА, ніж у здорових осіб [3]. ІЛ-1 підвищує екскрецію кальцію, активує остеобласти, унаслідок чого знижується інтенсивність формування кісткової тканини. Зменшення під його впливом концентрації остеокальцину призводить до руйнування субхондральної кістки. Усе це свідчить про різноманіття й багатогранність патофізіологічного впливу ІЛ-1, зокрема на катаболізм хряща, субхондральної кістки, та робить його важливою мішенню терапевтичної стратегії при ОА [8].

Важливу роль у патогенезі ОА відіграє також родина трансформуючих факторів росту, зокрема трансформуючий фактор росту β (transforming growth factor β , ТФР- β), що активно продукується остеобластами й хондроцитами. Він моделює (регулює) синтез макромолекул міжклітинної речовини хряща. З одного боку, ТФР- β має анаболічний ефект і постає одним із найпотужніших стимуляторів синтезу макромолекул гіалінового хряща, з іншого — гальмує їх деградацію [20]. Встановлено, що саме ТФР- β відіграє певну роль на всіх етапах хондрогенезу, мезенхімальної конденсації, проліферації хондроцитів і, нарешті, в остаточній диференціації хондроцитів. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР- β , ймовірно, справляє стимулюючий вплив. Водночас у подальшому ТФР- β гальмує термінальне диференціювання хондроцитів, тим самим стабілізуючи фенотип прегіпертрофічних хондроцитів. А це означає зменшення продукції ММП та збільшення пулу змінених/гіпертрофованих хондроцитів. Ці ефекти здійснюються через різні сигнальні шляхи, утім найважливішим є сигнальний шлях Smad 2/3 та Smad 1/5/8 [15]. На рис. 1 схематично показано роль ТФР- β у патогенезі ОА.

Розкриття молекулярних механізмів деградації хряща та уточнення причин, що ведуть до персистуючого запалення безпосередньо в тканинах суглоба, послужило підставою для розробки не тільки симптомомодифікуючих (швидкодіючих), але й структурно-модифікуючих (повільнодіючих) препаратів, що активно впливають на перебіг і темпи подальшого прогресування захворювання [2].

Доцільність такого підходу обумовлена тим, що навіть у хворих із III–IV стадією ОА хондроцити здатні

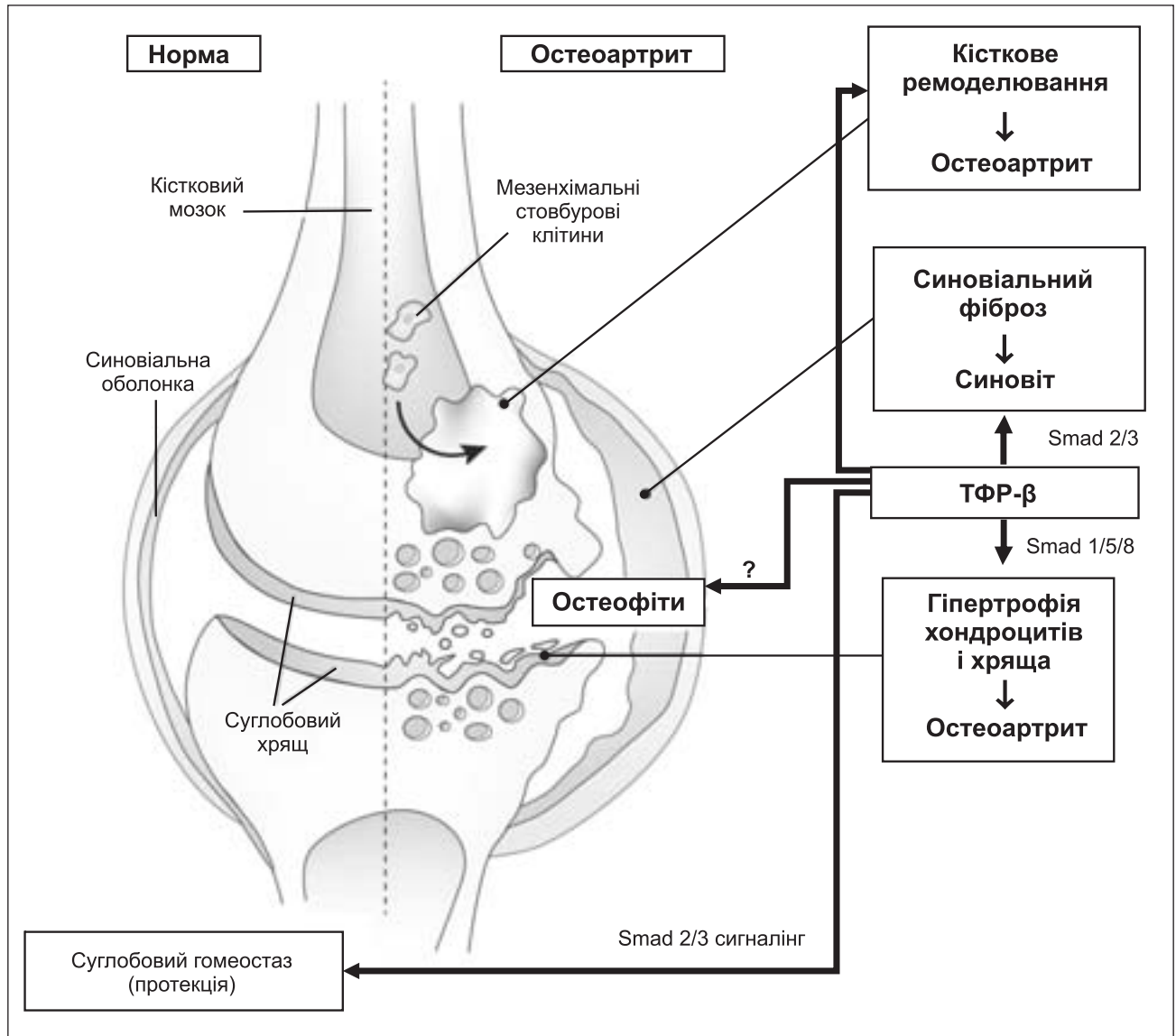


Рисунок 1. Роль ТФР-β у патогенезі остеоартриту (адаптовано нами за [15])

синтезувати міжклітинний матрикс. Ефективна повільнодіюча симптоматична терапія спрямована на стимуляцію хондробластами й хондроцитами синтезу макромолекул проміжної речовини гіалінового хряща, зокрема протеогліканів, зниження активності ММП і прозапальних цитокінів, активацію анаболічних процесів у матриксі хряща й створення умов для формування резистентного хряща. Крім того, такі підходи до лікування збільшують опірність хондроцитів до негативного впливу як прозапальних цитокінів, так і більшості нестероїдних протизапальних препаратів, що мають хондроагресивні властивості. Для зменшення темпів прогресування ОА запропоновані численні препарати з різними механізмами дії, найбільш широке застосування знайшли структурні аналоги хряща, насамперед хондроїтину сульфат і глюкозаміну сульфат. Безсумнівно, цікавим препаратом є діацереїн, терапевтичний потенціал якого опосередковується через інгі-

біцію ІЛ-1. Препарати гіалуронової кислоти не тільки покращують механічну функцію уражених суглобів, але й гальмують подальше прогресування недуги. Згідно з рекомендаціями EULAR 2003 року, що ґрунтуються на думці 23 експертів, тільки 5 препаратів мають симптомомодифікуючі властивості, а саме хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, діацереїн, гіалуронова кислота, а також препарат Піаскледин [19]. Останній препарат становить неабиякий інтерес насамперед завдяки рослинному походженню, по-друге, суттєвій антицитокіновій активності.

Піаскледин 300 (ASU) — оригінальний французький препарат класу SYSADOA, до складу якого входять фітостероли та жирні кислоти, які отримують унаслідок гідролізу олій авокадо та соєвих бобів методом молекулярної дистиляції в пропорції 1 : 2. Олія авокадо та сої містить біологічно активні компоненти — неомілювані ліпіди (фітостероли, β-ситостерол, кампестерол і

стигмастерол) [23]. Фітостероли інгібують абсорбцію холестеролу й перешкоджають його ендogenous біо-синтезу. Також було доведено, що фітостероли і частково β -ситостерол є протизапальними агентами з антиоксидантною й анальгетичною активністю [13]. Стироловий екстракт із різних рослин в експериментах на тваринах довів протизапальну дію. Дані свідчать, що поєднане застосування неомілованих сполук олій авокадо та сої (Піаскледин) викликає виражене інгібування утворення цитокінів порівняно з ізольованим їх застосуванням, а ступінь інгібування залежить від співвідношення цих інгредієнтів. У раніше проведених дослідженнях було показано, що біологічна дія екстрактів авокадо та сої залежить від їх співвідношення. Інкубація препаратів із різним співвідношенням компонентів — 1 : 2 (A1S2), 2 : 1 (A2S1) та 2 : 2 (A2S2) — із культурою людських хондроцитів протягом 72 год за наявності чи відсутності ІЛ-1 β продемонструвала, що Піаскледин у пропорціях 1 : 2 та 2 : 2 викликали вірогідне зниження активності стромелізину, ІЛ-6, ІЛ-8 та простагландину E2 у культурі клітин ($p < 0,05$) із зменшенням експресії ІЛ-6 та ІЛ-8. Комплексне застосування екстрактів авокадо (1 частина) і сої (2 частини) призводило до інгібування синтезу ІЛ-8 і простагландину E2, а застосування тільки екстракту авокадо гальмувало експресію ІЛ-6 [17]. Загалом при одночасному застосуванні екстрактів авокадо та сої спостерігається більш виражене пригнічення продукції цитокінів, ніж при їх ізольованому застосуванні. Отже, Піаскледин частково нівелює ефект ІЛ-1 на хондроцити та руйнівну дію ІЛ-1 β на хрящ [4].

Різнострамовані протизапальні біологічні ефекти Піаскледину 300, що ґрунтуються на його антицитокіновій активності [1]:

- інгібує інтерлейкін-1;
- стимулює синтез протеогліканів;
- підвищує експресію трансформуючих факторів росту (ТФР- β 1 і ТФР- β 2);
- підвищує експресію інгібітору активації плазміногену-1 (PAI-1);
- інгібує стимулюючу дію ІЛ-1 β на експресію ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландину E2;
- пригнічує ІЛ-1 β -стимульований синтез металопротеїнази (колагенази та стромелізину) хондроцитами;
- пригнічує синтез хондроцитами колагенази, стромелізину;
- стимулює синтез колагенових волокон у культурі хондроцитів;
- справляє превентивну дію на розвиток експериментального (посттравматичного) остеоартриту в експериментальних тварин.

Отже, основні симптомо- й структурно-модифікуючі властивості Піаскледин при ОА пов'язані з унікальним впливом на експресію цитокінів. Піаскледин 300 інгібує ІЛ-1 — головний патогенетичний фактор розвитку й прогресування ОА, запобігаючи його впливу на хондроцити й синовіоцити. Піаскледин пригнічують

ІЛ-1 β -стимульований синтез ММП, насамперед колагенази й стромелізину, хондроцитами, експресію ІЛ-6 та ІЛ-8, а також простагландину E2, що обумовлює як антикатаболічну дію на матрикс хряща, так і гальмування вторинного запалення в тканинах суглоба, а саме в синовіальній оболонці, ентезисах, субхондральній кістці й безпосередньо в гіаліновому хрящі [14, 21]. Ще одне експериментальне дослідження культури хондроцитів при ОА продемонструвало стимулюючий вплив Піаскледин на продукцію агрекану й відновлення синтезу агреканів хондроцитами після попередньої їх обробки ІЛ-1 β . Паралельно спостерігалось зниження продукції ММП-3. Дослідники припускають, що Піаскледин може змінювати метаболічні процеси в остеоартрознаму хрящі шляхом гальмування деградації суглобового хряща й сприяння репаративним процесам [18].

Утім вплив на активність цитокінів властивий і іншим симптомомодифікуючим препаратам, зокрема хондроїтину сульфату, глюкозаміну сульфату, діацереїну. На відміну від них Піаскледину 300 притаманні певні фармакологічні особливості. Так, він підвищує експресію трансформуючого фактора росту β 1 і трансформуючого фактора росту β 2, а також інгібітору плазміногену-1 (PAI-1). Трансформуючі фактори росту активно впливають на синтез макромолекул міжклітинної речовини суглобового хряща — протеоглікани й колаген II типу. ТФР- β має суттєвий анаболічний ефект і є одним із найпотужніших стимуляторів синтезу матриксу суглобового хряща, водночас він здатний пригнічувати експресію рецепторів, чутливих до ІЛ-1. Що стосується PAI-1, то він знижує продукцію плазміногену, який опосередковано бере участь у пошкодженні хряща шляхом стимуляції ММП, а також шляхом прямого впливу на хрящ через активацію деградації протеогліканів [1, 14]. Хоча стероли становлять найбільшу фракцію препарату Піаскледин, інші компоненти цього з'єднання, включаючи α - і β -амірин, також можуть справляти протизапальну і, можливо, анаболічну дію.

В експерименті на тваринах продемонстровано, що Піаскледин характеризується превентивним впливом на розвиток посттравматичного ОА у кроликів. Так, встановлено, що концентрації ТФР- β 1 і ТФР- β 2 у синовіальній рідині колінних суглобів собак вірогідно підвищувалися в групах незалежно від дозування Піаскледин [9]. ТФР- β 1 сягав максимальних значень наприкінці 2-го місяця та знижувався після 3-го місяця, водночас концентрація ТФР- β 2 залишалася значно підвищеною наприкінці 3-го місяця (рис. 2).

В іншому дослідженні *in vivo*, проведеному на собаках з індукованим ОА колінного суглоба, тварини 1-ї групи отримували впродовж 8 тижнів перорально Піаскледин у дозі 10 мг/кг маси тіла, 2-ї — плацебо. Результати дослідження засвідчили, що застосування Піаскледин зменшує розвиток ранніх пошкоджень хряща та кістки при ОА, що знайшло підтвердження при гістологічному дослідженні [12]. Ефект, імовірно, проявляється в

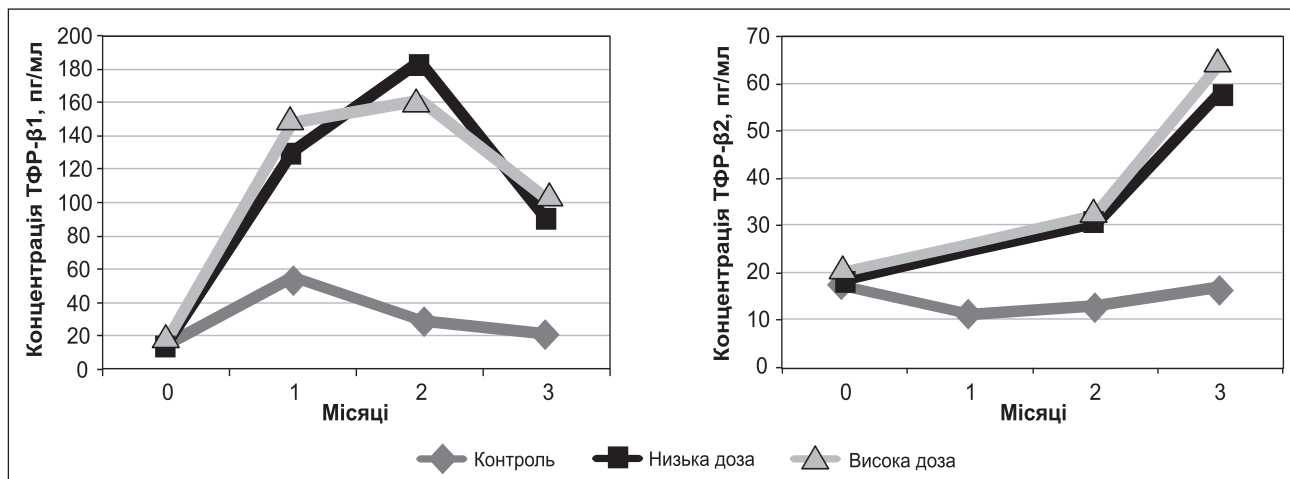


Рисунок 2. Підвищення концентрації ТФР-β1 та ТФР-β2 у синовіальній рідині під впливом Піаскледину 300

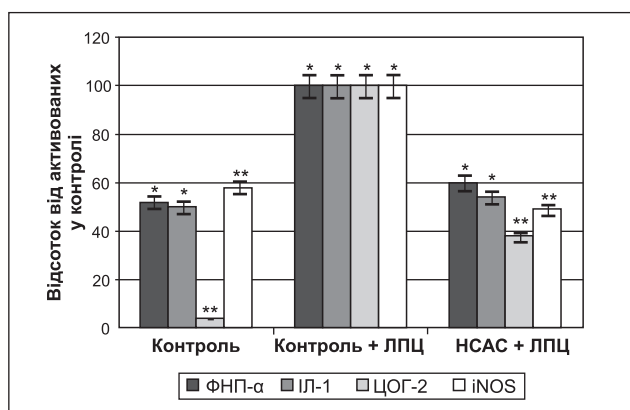


Рисунок 3. Вплив Піаскледину на експресію прозапальних генів бичачих хондроцитів

Примітки: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$.

зменшенні синтезу індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) та MMP-13, які є ключовими медіаторами структурних змін за наявності ОА.

Протизапальні ефекти Піаскледину не обмежуються тільки хондроцитами, а також поширюються на макрофаги/моноцити, тобто на клітини, що є попередниками синовіальних макрофагів. Так, Піаскледин зменшує концентрацію ФНП-α, ІЛ-1, ЦОГ-2 та iNOS до контрольного рівня неактивованих клітин у хондроцитах, моноцитах/макрофагах [10]. Саме цей факт може обґрунтувати протибольовий і протизапальний ефекти Піаскледину 300, що продемонстровано в клінічних дослідженнях. На рис. 3 наведений вплив Піаскледин на експресію прозапальних генів бичачих хондроцитів. Бичачі хондроцити інкубували з Піаскледин протягом 72 год та активували ліпополіцукрами (ЛПЦ) протягом 24 год. Показане кількісне визначення ФНП-α, ІЛ-1, ЦОГ-2 та iNOS.

Особливості фармакодинаміки Піаскледину 300 знайшли своє відображення в його симптомо- і структурно-модифікуючому ефекті при ОА, що підтверджено численними дослідженнями [2, 4].

Отже, за сучасними уявленнями в патогенезі ОА важливу роль відіграє запалення, що втягує всі структури суглоба, і це вимагає проведення активного протизапального лікування, спрямованого на різні ланки імунного запалення. Унікальні антицитокінові властивості Піаскледину 300 дозволяють активно вплинути на основні ланки патогенезу ОА, перешкодити негативному впливу ІЛ-1 на суглобовий хрящ та субхондральну кістку, а також покращити синтез макромолекул міжклітинної речовини суглобового хряща — протеогліканів і колагену II типу за рахунок стимуляції вироблення трансформуючих факторів росту.

Отже, особливий механізм дії Піаскледину 300, його висока ефективність, зручність застосування й добра переносимість дозволяють рекомендувати цей препарат для лікування ОА як ефективний засіб, що має симптомо- і структурно-модифікуючі властивості. Ці дані підтверджені численними контрольованими дослідженнями, які повністю відповідають сучасним вимогам, що висуваються до лікарських препаратів для лікування ОА.

Список літератури

1. Бадюкин В.В. Пиаскледин — хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью // *Consilium Medicum*. — 2007. — № 8. — С. 145-150.
2. Бадюкин В.В. Результаты многоцентрового исследования по оценке эффективности и переносимости Пиаскледина // *Эффективная фармакотерапия*. — 2011. — № 39. — С. 6-12.
3. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания // *Современная ревматология*. — 2013. — № 2. — С. 95-98.
4. Бортьевич О.П. Эффективность препарата Пиаскледин® 300 у лікуванні пацієнтів з остеоартрозом: доведено в дослідженнях, підтверджено європейською практикою // *Український ревматологічний журнал*. — 2015. — № 1 (59). — С. 61-65.
5. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. *Ничего не*

стоит на месте // *Український ревматологічний журнал*. — 2014. — № 2 (56). — С. 4-11.

6. Журавльова Л.В., Олійник М.О. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу // *Український ревматологічний журнал*. — 2015. — № 2 (60). — С. 31-35.

7. Широкова Л.Ю., Носков С.М., Паруля О.М. и др. Роль цитокинов в патогенезе остеоартрозу // *Цитокины и воспаление*. — 2010. — № 4. — С. 16-19.

8. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції // *Український ревматологічний журнал*. — 2012. — № 1 (47). — С. 51-58.

9. Altinel L., Saritas Z.K., Kose K.C. et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soy bean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 211 (2). — P. 181-186.

10. Au R.Y., Al-Talib T.K., Au A.Y., Phan P.V., Frondoza C.G. Avocado soybean unsaponifiables (ASU) suppress TNF-alpha, IL-1beta, COX-2, iNOS gene expression, and prostaglandin E2 and nitric oxide production in articular chondrocytes and monocyte/macrophages // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2007. — Vol. 15 (11). — P. 1249-1255.

11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2013. — Vol. 21. — P. 16-21.

12. Boileau C., Martel-Pelletier J., Caron J. et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13 // *Arthritis Res. Therapy*. — 2009. — Vol. 11. — R41.

13. Bouic P.J. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2001. — Vol. 4. — P. 471-475.

14. Boumediene K., Felisaz P., Bogdanowicz P. et al. Avocado/soybean unsaponifiable enhance the expression of transforming growth beta 1 and beta 2 in cultured articular chondrocytes // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 148-156.

15. Bush J.R., Beier F. TGF-beta and osteoarthritis — the good and the bad // *Nature Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 667-669.

16. Case J.P., Baliunas A.J., Block J.A. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 169-178.

17. Henrotin Y.E., Labasse A.H., Jaspard J.M. et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes // *Clin. Rheum.* — 1998. — Vol. 17. — P. 31-39.

18. Henrotin Y.E., Sanchez C., Deberg M.A. et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30 (8). — P. 1825-34.

19. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62 (12). — P. 1145-1155.

20. Kraan van der P.M., Davidson Blaney E.N., Blom A. TGF-beta signaling in chondrocyte terminal differentiation and osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2009. — Vol. 17 (12). — P. 1539-1545.

21. Kut-Lasserre C., Miller C.C., Ejei A.L. et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture // *J. Periodontol.* — 2001. — Vol. 72. — P. 1685-1694.

22. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64 (6). — P. 1697-1707.

23. Zorn J. New aspects in rheumatism therapy: experiences with a sitosterin preparation in chronic polyarthritis // *Med. Welt.* — 1981. — Vol. 32. — P. 135-138.

Отримано 24.10.15 ■

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» ГУД, г. Киев

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПИАСКЛЕДИН В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

Резюме. Остеоартрит сегодня рассматривается не как дегенеративный процесс, а как патологическое ремоделирование различных тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной), которое инициируется и определяется провоспалительными медиаторами с развитием метаболической, а позже и функциональной дисфункции всех суставных структур. Особая роль в патогенезе остеоартрита принадлежит интерлейкину-1, который характеризуется разноплановым влиянием на метаболизм суставного хряща и субхондральной кости, а также семье трансформирующих факторов роста, в частности трансформирующему фактору роста beta. Это делает их важной мишенью терапевтической стратегии при остеоартрите. Раскрытие молекулярных механизмов деградациии хряща и уточнение причин, ведущих к персистирующему воспалению непосредственно в тканях сустава, послужило основанием для разработки не только симптомо-, но и структурно-модифицирующих препаратов,

активно влияющих на течение и темпы дальнейшего прогрессирования заболевания. Согласно рекомендациям EULAR 2003 года, только 5 препаратов имеют симптомомодифицирующие свойства, а именно хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, диасереин, гиалуроновая кислота, а также препарат Пиаскледин. Последний препарат представляет большой интерес благодаря существенной антицитокиновой активности. В статье представлены экспериментальные доказательства положительного влияния препарата Пиаскледин на концентрацию провоспалительных цитокинов, а также результаты клинических исследований по высокой эффективности как симптомо-, так и структурно-модифицирующего препарата в лечении остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, патогенез, воспаление, провоспалительные цитокины, препарат Пиаскледин.

Holovach I.Yu.

Clinical Hospital «Feofania» of GDA, Kyiv, Ukraine

PATHOGENETIC REASONS FOR USAGE OF UNSAPONIFIABLE COMPOUNDS OF AVOCADO AND SOYBEANS FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

Summary. Osteoarthritis is nowadays considered not as a degenerative process but as a pathological remodeling of various tissues of a joint (bone, cartilaginous and synovial tissue) that is associated with and determined by pro-inflammatory mediators with further development of metabolic and functional dysfunction of all joint structures. Interleukin 1 plays a particular role in the pathogenesis of osteoarthritis. It affects metabolism of articular cartilage and sunchondral bone in different ways. The family of transforming growth factors also plays an important role, namely transforming growth factor β . That is why they are important targets for therapeutic strategy in osteoarthritis. Discovery of molecular mechanisms of cartilage degradation and detailing of the reasons of persistent inflammation in joint tissues led to the development of the agents with symptoms and structure modifying properties that affect the course and rate of progression of the

disease. According to EULAR 2003 recommendations only 5 agents have symptom modifying action, particularly chondroitin sulfate, glucosamine sulphate, diacerein, hyaluronic acid and unsaponifiable compounds of avocado and soybeans oil. The last agent is of great interest due to its anticytolytic action. The paper deals with the experimental proves for positive effects of unsaponifiable compounds of oil of avocado and soybeans on the concentration of pro-inflammatory cytokines as well as the results of clinical studies of high efficiency of the agent with symptoms and structure modifying properties for the treatment of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, inflammation, pro-inflammatory cytokines, unsaponifiable compounds of avocado and soybeans.