

Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики

Дыдыкина И.С.¹, Дибров Д.А.¹, Нурбаева К.С.¹, Коваленко П.С.¹, Коваленко А.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье рассмотрены современные сведения о биологически активных добавках (БАД), подчеркнута их роль в нормализации и/или улучшении функционального состояния органов и систем, в том числе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, снижении риска заболеваний и др. Представлены данные о потреблении и оборотах БАД, определения и классификации этой группы веществ, основные документы, регламентирующие контроль их производства и продвижения в разных странах и в России. В качестве примера БАД, соответствующего правилам надлежащей медицинской практики, рассмотрен неденатурированный коллаген II типа, который вырабатывается из хряща грудины цыплят (UC-II®) и входит в состав препарата Сустафлекс. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа подтверждены клиническими испытаниями. Описаны механизм его действия, доказательство эффективности и безопасности, возможность использования для профилактики и комплексной терапии остеоартрита (ОА) коленных суставов, а также в качестве альтернативного средства лечения ОА.

Ключевые слова: биологически активные добавки; болезни костно-мышечной системы; остеоартрит коленных суставов; механизм оральной толерантности; неденатурированный коллаген II типа (UC-II®).

Контакты: Ирина Степановна Дыдыкина; dydykina_is@mail.ru

Для ссылки: Дыдыкина ИС, Дибров ДА, Нурбаева КС и др. Биологически активные добавки в XXI веке: неденатурированный коллаген II типа как пример препарата для надлежащей медицинской практики. Современная ревматология. 2020;14(2):131–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-131-137

Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice

Dydykina I.S.¹, Dibrov D.A.¹, Nurbaeva K.S.¹, Kovalenko P.S.¹, Kovalenko A.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²8, Trubetskaya St. Build. 2, Moscow 119991, Russia

The paper deals with an update on biologically active additives (BAAs) and emphasizes their role in normalizing and/or improving the functional status of organs and systems, including the gastrointestinal tract microflora, in reducing the risk of diseases, etc. It gives data on the consumption and turnover of BAAs, definitions and classifications of this group of substances, the basic documents governing the control of their production and promotion in different countries and in Russia. Undenatured type II collagen (UC-II®) that is made from the chicken sternal cartilage and is a component of Sustaflex is considered as an example of the BAA that is compliant with good medical practice regulations. The therapeutic properties of UC-II® have been confirmed in clinical trials. The paper describes the mechanism of action of the BAA, evidence for its efficacy and safety, and the possibility of its administration for the prevention and combination treatment of knee osteoarthritis (OA) and its use as an alternative treatment for OA.

Keywords: biologically active additives; musculoskeletal system diseases; knee osteoarthritis; mechanism of oral tolerance; undenatured type II collagen (UC-II®).

Contact: Irina Stepanovna Dydykina; dydykina_is@mail.ru

For reference: Dydykina IS, Dibrov DA, Nurbaeva KS, et al. Biologically active additives in the 21st century: undenatured type II collagen as an example of good medical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):131–137. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-131-137

Биологически активные добавки (БАД) занимают промежуточное место между лекарственными средствами и продуктами питания, используются как дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ, для оптимизации различных видов обмена веществ, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, в том числе микрофлоры желудочно-кишечного тракта, снижения риска заболеваний и др. Изучением БАД занимается фармаконутрициология, которой уделяется большое внимание во всем мире. В нашей стране представители официальной медицины относятся к БАД с настороженностью, прежде всего потому, что продвижение большинства из этих продуктов осуществляется без контроля, с нарушением существующих правил, юридических и этических норм.

Потребление и оборот БАД

В настоящее время США занимают лидирующее место по производству и потреблению БАД: индустрия предлагает около 90 тыс. продуктов, объем рынка – примерно 30 млрд долл. На страны Европы приходится около 24% всех потребляемых БАД, а на Японию – 13%. В США добавки к пище использует почти половина совершеннолетнего населения, а в Японии 78% жителей включают их в свой рацион и считают незаменимым элементом питания [1, 2]. Определенную сложность представляет анализ рынка БАД в странах Востока, так как алиментарная коррекция является одним из фундаментальных принципов традиционной восточной медицины и прочно связана с социально-культурными особенностями населения. Ежегодный прирост мирового рынка БАД на 7% обусловлен постоянно увеличивающимся спросом на эти продукты в таких экономически активно развивающихся странах, как Индия и Китай.

В Российской Федерации рынок БАД с 2001 по 2012 г. вырос в 20 раз. В 2018 г. он составил примерно 50 млрд руб. с тенденцией к увеличению темпов роста продаж в среднем на 4–8% в месяц. При этом наибольший интерес потребители проявляли к группе витаминно-минеральных комплексов и «общеукрепляющих» средств [1, 3].

Пищевое поведение может способствовать как возникновению или обострению хронических, в том числе коморбидных, заболеваний, так и коррекции их течения на фоне медикаментозной терапии. В основе лечения сахарного диабета, остеопороза, большинства сердечно-сосудистых и многих других заболеваний лежат рекомендации по изменению образа жизни и питания. В связи с этим в медицинском сообществе растет интерес к обоснованному и гармоничному поддержанию нутритивного статуса, в частности с помощью БАД [4].

Определения и классификации БАД

Общепринятого международного определения БАД нет. В России в 1999 г. вступили в силу созданные ведущими медицинскими учреждениями страны Методические указания «Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» (МУК 2.3.2.721–98) [5]. В этом документе дано определение БАД как «композиции натуральных или идентичных натуральным биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного прие-

ма с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими или биологическими активными веществами и их комплексами» [5].

В странах Евросоюза (ЕС) в соответствии с директивой 2002/46/ЕС от 10.06.2002 г. о стандартизации правовых норм членов ЕС в отношении БАД к пище принято их следующее определение: «*пищевые продукты, предназначенные для дополнения обычного рациона питания, а не для терапевтических целей*». В маркировке БАД к пище не должно содержаться указаний на возможность их использования для лечения заболеваний [6].

Эксперты Кокрейновского сообщества рассматривают БАД в качестве составляющих концепции дополнительной и альтернативной медицины (complementary and alternative medicine, CAM) – широкого спектра лечебных ресурсов, включающих оздоровительные системы, методы и практики, а также сопутствующие им теории и воззрения, которые отличны от свойственных основной лечебной системе отдельного общества или культуры в данный исторический период. Таким образом, к дополнительной и альтернативной медицине относятся любые виды медицинской помощи, не вошедшие в стандарты или клинические рекомендации, одобренные на государственном уровне.

БАД включают множество веществ и соединений, разнообразных по происхождению, строению и возможностям воздействия на функции организма. Существуют различные классификации БАД в зависимости от их состава и физиологического действия, а также способов получения и формы производства. Для удобства применения БАД на практике в Российской Федерации используются классификации Регистра лекарственных средств (РЛС), в которой БАД подразделяются по составу, форме и происхождению [7]; «Гигиенических требований безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» (СанПин 2.3.2.1078–01) с акцентом на преобладание компонентов БАД [8]; Методических указаний (МУК 2.3.2.721–98) [5], а также District Sales Manager (DSM Group, ЗАО «Группа ДСМ»), которая на всей территории Российской Федерации осуществляет постоянный мониторинг всех секторов фармацевтики, отслеживает продажи в аптеках нелекарственных товаров и отражает интерес потребителей к коррекции тех или иных нарушений в собственном организме [3, 9].

В Методических указаниях 1999 г. [5] выделено три группы БАД: нутрицевтики, парафармацевтики и эубиотики.

Нутрицевтиками называют БАД, которые гармонизируют состав пищи, привнося в него дополнительные необходимые нутриенты: белки, аминокислоты, жиры, углеводы, витамины, минеральные вещества или пищевые волокна, что позволяет корректировать алиментарный статус без внесения существенных изменений в устоявшийся стереотип питания.

Парафармацевтики используются для профилактики, вспомогательной терапии и поддержания функциональной активности органов и систем в границах физиологической нормы. Данная группа БАД позволяет на основе текущих представлений об этиологии и патогенезе различных заболеваний оптимизировать профилактическое и терапевтическое воздействие на различные аспекты патологических процессов.

Дубиотики, или пробиотики, содержат живые микроорганизмы и/или их метаболиты, способные влиять на состав и функции микробиома пищеварительного тракта, который, по мнению экспертов, также играет немаловажную роль в механизмах развития патологических состояний [10]. К пробиотическим относятся живые непатогенные и нетоксигенные микроорганизмы – представители защитных групп нормального кишечного микробиоценоза человека и природных симбиотических ассоциаций, благотворно действующие на организм человека путем поддержания нормального состава и биологической активности микрофлоры пищеварительного тракта, преимущественно родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium* и др. [5].

Нормативные документы и доказательная база БАД

Так как БАД не признаны в полной мере лекарственными средствами, они не подпадают под юридические акты, контролируемые оборот этих веществ. Нет и глобальных документов, в которых были бы четко сформулированы требования и указания, касающиеся разработки, выпуска и контроля БАД. Например, в США мелатонин рассматривается как добавка к пище, в то время как в Австралии он является полноценным рецептурным препаратом. Долгие годы безрецептурные препараты хондроитина и глюкозамина в большинстве стран мира продаются в продуктовых магазинах в качестве БАД, но в нашей стране они зарегистрированы как симптоматические лекарственные средства замедленного действия (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA*) для лечения остеоартрита (ОА), которые можно приобрести только в аптеке.

Отдельные страны, международные организации или члены единого экономического пространства, такие как ЕС, Евразийский экономический союз (ЕАЭС), утверждают нормативные акты и соглашения, создают контролируемые органы, отвечающие за регуляцию, стандартизацию, мониторинг эффективного безопасного и рационального использования лекарственных препаратов и БАД [11].

В настоящее время в странах ЕС для обобщения правовых норм разных государств по отношению к БАД действует директива 2002/46/ЕС, которая содержит определение БАД, правила использования витаминов и минеральных веществ при производстве, правила маркировки и ввода в обращение новой продукции [6]. Кроме того, в соответствии с САС/GL23 (*Codex Alimentarius Commission Guidelines*) [12] и регламентом 1924/2006, утвержденным Европарламентом, введены правила, маркировка и ограничения на заявления о пищевой ценности БАД, запрет и ограничения на недобросовестную рекламу. По условиям регламента заявления производителя БАД должны подкрепляться результатами эпидемиологических и клинических исследований, наличием базы данных [13]. Экспертную оценку доказательности тех или иных исследований уполномочено осуществлять Европейское управление безопасности пищевой продукции (*European Food Safety Authority, EFSA*). Согласно другому регламенту – 1048/2012, все заявления производителя о снижении риска развития заболеваний на фоне использования БАД проходят специальный контроль до поступления БАД в продажу

[14–16]. Для улучшения методологии изучения доказательной базы нутриентов при заболеваниях ECRIN-IA (*European Clinical Research Infrastructure Network Integrating Activity*) предлагает использовать те же способы, что применяются при оценке эффективности лекарственных препаратов, т. е. рандомизированные контролируемые исследования [1, 15].

В США надзор за применением БАД обеспечивает Office of Dietary Supplements, а для удобства мониторинга используется База данных наименований пищевых добавок (*Dietary Supplement Label Database, DSLD*), включающая практически все пищевые добавки, продаваемые в стране. В настоящее время DSLD содержит примерно 72 тыс. БАД, ежемесячно в нее включается около 1000 новых наименований. Существует также База данных ингредиентов пищевых добавок (*Dietary Supplement Ingredient Database*), которая позволяет отслеживать и анализировать их состав и контролировать качество на основе химического анализа [11].

В Российской Федерации производство, регистрация и оборот БАД находятся в ведении Роспотребнадзора, а основными нормативными документами являются Федеральный закон от 02.01.2000 №29 «О качестве и безопасности пищевых продуктов», МУК 2.3.2.721–98 «Определение безопасности и эффективности БАД», СанПиН 2.3.2.1290–03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота БАД», ГОСТ Р 56202–2014 «БАД. Требования к производству в соответствии с принципами надлежащей производственной практики». Таким образом, в России любой БАД перед вводом в торговый оборот должен пройти определенные этапы стандартизации, оценку эффективности и безопасности.

В ревматологии накоплен многолетний опыт использования БАД, в состав которых входят хондроитин или глюкозамин и их комбинация, для лечения ОА – наиболее распространенной формы поражения суставов (мелких, средних, крупных). В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO*) впервые предложило, а в 2019 г. доработало единый пошаговый алгоритм лечения ОА коленных суставов, который успешно внедрен во многих странах мира и в России [17–19]. Однако следует отметить, что в опубликованных в феврале этого года рекомендациях Американской коллегии ревматологов (*American College of Rheumatology, ACR*) по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование глюкозамина, а также метотрексата и гидроксихлорохина не рекомендуется. Хондроитина сульфат условно показан только при ОА кистей [20].

Эффективность и безопасность нативного (ненатурированного) коллагена II типа

Примером надлежащей медицинской практики является изучение эффективности и безопасности БАД нативного (ненатурированного) коллагена II типа, который вырабатывается из хряща грудины цыплят (UC-II®) и входит в состав препарата Сустафлекс. Его отличает высокое европейское качество (полный цикл производства осуществляется во Франции). Терапевтические свойства ненатурированного коллагена II типа под-

тверждены клиническими исследованиями. Так, исследование острой и субхронической токсичности проведено на крысах. Для оценки острой токсичности крысы линии Sprague Dawley получали исследуемый продукт в дозе 5000 мг/кг массы тела и наблюдались в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При исследовании субхронической токсичности у животных использовали дозы 30; 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Все крысы выжили; существенных изменений внутренних органов и массы тела при гистопатологическом исследовании не выявлено [21, 22].

Интерес к коллагену II типа при ОА очевиден. Это основной структурный компонент межклеточного матрикса хряща, который является внеклеточной сигнальной молекулой, регулирует пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов [23]. Мутации в гене коллагена II типа приводят к широкому спектру проявлений: от ахондроплазий, вызывающих антенатальную гибель плода, до преждевременного развития ОА [24]. Установлено, что деградация и уменьшение количества коллагена II типа наблюдаются в хряще при ОА [25].

Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена II типа сложен и связан с феноменом оральной толерантности [26], которая представляет собой отсутствие системного и местного иммунного ответа на перорально введенные «безопасные» антигены (пищевые антигены) и является одной из форм периферической иммунологической толерантности. Периферическая толерантность развивается в лимфатических узлах или других органах и тканях путем инактивации (анергии) или деплеции зрелых лимфоцитов, которые «покинули» центральные органы иммунной системы [27].

Первыми оральную толерантность описали в 1911 г. Wells и Osborne, продемонстрировавшие, что у морских свинок, которые получали большое количество кукурузы, не развивается анафилактическая реакция к зеину, основному белку кукурузы, в отличие от морских свинок с другим рационом. В последующем было выполнено немало исследований, которые показали, что предварительное поступление антигенов в организм *per os*, приводит к подавлению развития реакций гиперчувствительности к этим же антигенам, но введенным парентерально [28]. Хотя подавляющее большинство макромолекул, потребляемых в пищу, разлагаются в желудочно-кишечном тракте, часть антигенов остаются интактными и поглощаются в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать значительные изменения в иммунной системе, — угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета [29].

Точные механизмы развития оральной толерантности до конца неизвестны. Главная роль здесь принадлежит интестинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную зоны. Индуктивная зона включает пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентериальные лимфатические узлы. Эффекторная зона состоит из эпителия кишечника, а также *lamina propria*, в которой расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки,

секретирующие антитела. В индуктивную зону поступают антигены из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или другими путями — посредством диффузии или трансцитоза. В дальнейшем антигены поглощаются дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103+ дендритные клетки *lamina propria*, которые фагоцитируют антигены, а затем мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы. Там CD103+ дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая вызывает экспрессию кишечных хоминговых рецепторов $\alpha\beta\gamma$ -интегринов и С-С-хемокинового рецептора типа 9 (CCR9) на антиген-специфических Т-клетках и способствует зависимости от трансформирующего фактора роста β дифференцировке наивных CD4+Т-клеток в Foxp3+ индуцированные регуляторные Т-клетки (Т-рег). Т-рег мигрируют в *lamina propria*, где подавляют развитие иммунного ответа, путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-рег могут оказывать и системный эффект, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровотоки [30–36].

Проведен ряд исследований на животных моделях, добровольцах и пациентах с ОА коленных суставов I–II стадии по Kellgren–Lawrence, целью которых было изучение эффективности и безопасности неденатурированного коллагена II типа (UC-II®) с учетом предполагаемого механизма действия.

На модели ОА у крыс было продемонстрировано, что применение неденатурированного коллагена после воздействия повреждающего фактора приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышает выносливость к весовой нагрузке у крыс, уменьшает формирование остеофитов и разрушение хряща [36]. В другой работе, также проведенной на крысах, было показано, что прием неденатурированного коллагена II типа в течение 13 дней способствует значимому снижению уровня маркера хрящевой деструкции СТХ-II в плазме и моче, а также повышению порога болевой чувствительности [37].

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 55 здоровых добровольцев, которые не страдали ОА, но имели дискомфорт в коленных суставах при значительной физической нагрузке, оценивались безопасность и эффективность неденатурированного коллагена II типа (UC-II®). Случайным образом все добровольцы были разделены на две группы: 1-я группа (n=27) в течение 4 мес получала (UC-II®) в дозе 40 мг, 2-я группа (n=28) — плацебо. Эффективность терапии оценивали по объему движений в коленных суставах, а также по времени возникновения дискомфорта в них при нагрузке. В 1-й группе отмечено статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах на фоне нагрузки по сравнению с группой плацебо (p=0.011). Кроме того, выявлено значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с первоначальными показателями (p=0,002). Промежуток между началом физической нагрузки и возникновением дискомфорта в коленных суставах также увеличился (p=0,019). Статистически значимых различий с группой плацебо не обнаружено. За время приема препарата НР не зарегистрировано [38].

D.C. Crowley и соавт. [39] сравнивали эффективность комбинации хондроитин + глюкозамин и неденатурирован-

ного коллагена II типа у больных ОА. 52 пациента были рандомизированы в две группы: в 1-й группе назначали неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг/сут, во 2-й – 1200 мг/сут хондроитина сульфата в комбинации с 1500 мг/сут глюкозамина хлорида в течение 3 мес. При использовании неденатурированного коллагена II типа зарегистрировано более выраженное снижение индекса WOMAC, чем при приеме комбинации хондроитина и глюкозамина (33 и 14% соответственно). Статистически значимое улучшение по индексу WOMAC было продемонстрировано как через 1 мес, так и через 2 и 3 мес лечения ($p < 0,005$), в то время как в группе хондроитин + глюкозамин значимое улучшение было отмечено только через 1 ($p < 0,005$) и 2 ($p < 0,05$) мес. В группе, получавшей неденатурированный коллаген II типа, наблюдалось также более существенное повышение толерантности к физическим нагрузкам, чем в группе хондроитин + глюкозамин. Значимых различий в частоте НР между группами не выявлено.

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность неденатурированного коллагена II типа (UC-II®) в дозе 40 мг, плацебо и комбинации глюкозамина хлорида (1500 мг/сут) и хондроитина сульфата (1200 мг/сут). В исследовании был включен 191 пациент с ОА коленных суставов, длительность лечения составила 6 мес. Основным показателем эффективности считали изменение индекса WOMAC, дополнительными – изменение функционального индекса Лекена, боли по визуальной аналоговой шкале, показателей WOMAC. На фоне приема UC-II® было выявлено статистически значимое снижение общего индекса WOMAC по сравнению с плацебо ($p = 0,002$) и комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина ($p = 0,04$). Прием неденатурированного коллагена также ассоциировался со значимыми изменениями всех трех показателей индекса WOMAC: боли ($p = 0,0003$ по сравнению с плацебо; $p = 0,016$ по сравнению с комбинацией хондроитина и глюкозамина); скованности ($p = 0,004$ против плацебо; $p = 0,044$ по сравнению с хондроитином и глюкозамином); оценки двигательных функций ($p = 0,007$ против плацебо). Профиль безопасности во всех группах был сопоставим [40].

На основании проведенных исследований, подтвердивших безопасность неденатурированного коллагена II типа, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) зарегистрировало неденатурированный коллаген II типа (UC-II®) как пищевую добавку для применения с целью профилактики и комплексной терапии ОА коленных суставов.

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка Сустафлекс. Она является оригинальным продуктом, в ее состав входит неденатурированный коллаген II типа (UC-II®) в дозе 40 мг, витамин С (аскорбиновая кислота 80 мг), витамин D₃ (холекальциферол 5 мкг), медь (меди бисглицинат 1 мг), марганец (марганца цитрат 2 мг). Сустафлекс выпускается в капсулах, его принимают 1 раз в сутки. В настоящее время это единственный препарат, содержащий уникальную комбинацию неденатурированного коллагена II типа (UC-II®), витамина С, витамина D₃ и минералов, участвующих в синтезе эндогенного коллагена II типа. Прием 1 раз в сутки обеспечивает высокую комплаентность, а небольшая капсула удобна при употреблении. Препарат отличается высокое качество. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа в дозе 40 мг подтверждены клиническими исследованиями.

БАД Сустафлекс обладает «хондропротективными» свойствами, отвечает требованиям надлежащей медицинской практики и демонстрирует абсолютно новый подход к профилактике ОА коленных суставов.

З а к л ю ч е н и е

Таким образом, качественные БАД являются перспективными средствами лечения хронических заболеваний, могут применяться как безопасная альтернативная, а также комплексная терапия, в частности при ОА. Однако остаются нерешенными вопросы единых международных соглашений, определения и классификации БАД. Нет и единого мнения о методологии проведения клинических исследований, которые позволили бы уточнить и конкретизировать рекомендации, показания и противопоказания для использования БАД в ревматологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Петренко АС, Пономарева МН, Суханов БП и др. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 1. Вопросы питания. 2014;(3):32-8. [Petrenko AS, Ponomareva MN, Sukhanov BP, et al. Legal regulation of the circulation of biologically active food additives in the European Union and certain European countries. Part 1. *Voprosy pitaniya*. 2014;(3):32-8. (In Russ.)].
- Manson J, Bassuk S. Vitamin and mineral supplements what clinicians need to know. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):859-60. doi: 10.1001/jama.2017.21012
- ЗАО «Группа ДСМ». Фармацевтический рынок России. Итоги 2018 года: аналитический отчет. 2018. [JSC «DSM Group». Russian pharmaceutical market. Results of 2018: analytical report. 2018.] Available from: <https://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>
- Позняковский ВМ, Суханов БП. Биологически активные добавки в современной нутрициологии. Техника и технология пищевых производств. 2009;(2):44-9. [Poznyakovskii VM, Sukhanov BP. Biologically active additives in the modern nutrition. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv*. 2009;(2):44-9. (In Russ.)].
- Тутельян ВА, Аксюк ИН, Батурич АС. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. Методические указания. 1999. [Tutel'yan VA, Aksyuk IN, Baturin AK. *Pishchevye produkty i pishchevye dobavki. Opredelenie bezopasnosti i effektivnosti biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche. Metodicheskie ukazaniya* [Food and nutritional supplements. Determining the safety and effectiveness of dietary supplements. Methodical instructions]. 1999.]
- European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Official Journal of the*

- European Union. 2002;(183):51-7.
7. Вышковский ГЛ. Энциклопедия лекарств 2020 регистра лекарственных средств России. Москва: ВЕДАНТА; 2019. [Vyshkovskii GL. *Entsiklopediya lekarstv 2020 registra lekarstvennykh sredstv Rossii* [Encyclopedia of medicines 2020 of the Russian register of medicines]. Moscow: VEDANTA; 2019.]
8. СанПиН 2.3.2.1078–01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». 2001. [Sanitary rules and regulations 2.3.2.1078–01 «Hygienic requirements for food safety and nutritional value». 2001.]
9. Гаммель ИВ, Суворова ОВ, Запорожская ЛИ. Современные аспекты классификации и регулирования оборота биологически активных добавок к пище. Медицинский альманах. 2017;46(1):94-8. [Gammel' IV, Suvorova OV, Zaporozhskaya LI. Modern aspects of classification and regulation of turnover of biologically active food additives. *Meditsinskii al'manakh*. 2017; 46(1):94-8. (In Russ.).]
10. Lynch SV, Siew C, Shanahan F, et al. Translating the gut microbiome: ready for the clinic? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;16(11):656-661. doi: 10.1038/s41575-019-0204-0. Epub 2019 Sep 27.
11. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*. 2018 Jan 4; 10(1). pii: E41. doi: 10.3390/nu10010041
12. Codex Alimentarius Commission. Codex Alimentarius Commission Guidelines for Use of Nutrition and Health Claims CAC/GL 23. 1997.
13. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) № 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*. 2007;(12):3-18.
14. The European Parliament and the Council of the European Union. Commission Regulation (EU) № 1048/2012 of 8 November 2012 on the authorisation of a health claim made on foods and referring to the reduction of disease risk. *Official Journal of the European Union*. 2012;(310):38-40.
15. Петренко АС, Пономарева МН, Суханов БП и др. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 2. Вопросы питания. 2014;83(4):52-7. [Petrenko AS, Ponomareva MN, Sukhanov BP, et al. Legal regulation of the circulation of biologically active food additives in the European Union and certain European countries. Part 2. *Voprosy pitaniya*. 2014;83(4): 52-7. (In Russ.).]
16. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, et al. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Netw Open*. 2018 Oct 5; 1(6):e183337. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2018.3337
17. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
18. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6): 641-53. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm The European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and ESCEO osteoarthritis experts. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641-53. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-641-653
19. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec; 49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
20. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb; 72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
21. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01. <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf>
22. Schauss AG, Merkel DJ, Glaza SM, Sorenson SR. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation. *Food Chem Toxicol*. 2007 Feb;45(2):315-21. Epub 2006 Aug 30. doi: 10.1016/j.fct.2006.08.011
23. Xin W, Heilig J, Paulsson M, Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation. *Connect Tissue Res*. 2015;56(4):307-14. doi: 10.3109/03008207.2015.1026965. Epub 2015 Apr 29.
24. Kannu P, Bateman J, Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations. *J Paediatr Child Health*. 2012 Feb;48(2):E38-43. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01979.x
25. Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res*. 2002;4(1):30-5. Epub 2001 Oct 5. doi:10.1186/ar380
26. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int J Res Orthop*. 2018 Sep;4(5): 684-9.
27. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Feb;38(1):27-37. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.003. Epub 2017 Oct 26.
28. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May; 5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
29. Rezende RM, Weiner HL. History and mechanisms of oral tolerance. *Semin Immunol*. 2017 Apr;30:3-11. doi: 10.1016/j.smim.2017.07.004. Epub 2017 Jul 31.
30. Jaansson E, Uronen-Hansson H, Pabst O, et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans. *J Exp Med*. 2008 Sep 1;205(9): 2139-49. doi: 10.1084/jem.20080414. Epub 2008 Aug 18.
31. Sun CM, Hall JA, Blank RB, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med*. 2007 Aug 6; 204(8):1775-85. Epub 2007 Jul 9.
32. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T-cells. *Immunity*. 2004 Oct;21(4):527-38. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.011
33. Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011 May;241(1):241-59. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x
34. Kim KS, Hong SW, Han D, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science*. 2016 Feb 19;351(6275):858-63. doi: 10.1126/science.aac5560. Epub 2016 Jan 28.
35. Kim KS, Surh CD. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol*. 2015;850:93-118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0_8
36. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native

chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Dec;25(12):2080-90. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.013. Epub 2017 Sep 6.
37. Di Cesare Mannelli L, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013

Aug 1;14:228. doi: 10.1186/1471-2474-14-228
38. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Oct 24;10(1):48. doi: 10.1186/1550-2783-10-48
39. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of

the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi:10.7150/ijms.6.312
40. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.03.2020/21.04.2020/29.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФП «Оболenskoe» (OBL Pharm). Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The paper has been sponsored by the pharmaceutical enterprise «Obolenskoe» (OBL Pharm). The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дыдыкина И.С. <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>
Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>
Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Коваленко П.С. <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>
Коваленко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-3333-0220>