

Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В лечении заболеваний суставов, в том числе остеоартрита (ОА), перспективным является применение стандартизированных экстрактов неденатурированного коллагена II типа (НК-II). Известно, что НК-II участвует в регуловке врожденного и приобретенного иммунитета (уменьшение аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща) и в снижении активности хронического воспаления (модуляция уровней цитокинов и простагландинов). Воздействие НК-II на дискоидиновые рецепторы хондроцитов способствует предотвращению структурных нарушений соединительной ткани хряща. Экспериментальные и клинические исследования показали, что под влиянием стандартизированного НК-II происходят увеличение доли регуляторных CD4+ T-клеток, снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1β, ИЛ6, фактор некроза опухоли α, СРБ, простагландинов в крови, а также матриксной металлопротеиназы 3 и экспрессии NF-κB в хряще. Применение НК-II при ОА приводит к значительному уменьшению боли, увеличению объема движений в суставах, улучшению функции суставов по WOMAC и качества жизни.

Ключевые слова: неденатурированный коллаген II типа; остеоартрит; гипералгезия; цитокины; биоинформатика.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ. Молекулярные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа: экспериментальные и клинические данные. Современная ревматология. 2022;16(5):108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113

Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence

Gromova O.A.¹, Torshin I. Yu.¹, Lila A.M.^{2,3}

¹Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Center "Computer Science and Management", Russian Academy of Sciences, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹44, Vavilov Street, Building 2, Moscow 119333, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Building 1, Moscow 125993, Russia

In the treatment of joint diseases, including osteoarthritis (OA), the use of standardized extracts of undenatured type II collagen (UDC-II) is promising. It is known that UDC-II is involved in the regulation of innate and adaptive immunity (reduction of autoimmune reactions that stimulate cartilage degradation) and in the reduction of chronic inflammation activity (modulation of cytokines and prostaglandins). The effect of UDC-II on discoidin receptors of chondrocytes helps to prevent structural disorders of the cartilage connective tissue. Experimental and clinical studies have shown that under the influence of standardized UDC-II, there is an increase in the proportion of regulatory CD4+ T cells, a decrease in the levels of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL) 1β, IL6, tumor necrosis factor α, CRP, prostaglandins in the blood, as well as matrix metalloproteinase 3 and NF-κB expression in cartilage. The use of UDC-II in OA leads to a significant reduction in pain, an increase in the range of joint motion, an improvement in joint function according to WOMAC and quality of life.

Keywords: undenatured type II collagen; osteoarthritis; hyperalgesia; cytokines; bioinformatics.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM. Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5): 108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-108-113

В терапии ОА широко используются хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат и их комбинации, неомыляемые соединения авокадо/сои, диасереин и др. В последние годы при ОА также применяются коллагены: неденатурированный (нативный) коллаген II типа (НК-II) и денатурированный (гидролизированный) коллаген, т. е. расщепленный на низкомолекулярные пептидные фрагменты [1].

Эндогенный коллаген является важным структурным компонентом хряща и других разновидностей соединительной ткани, составляя до 35% массы всего белка в организме. Массовая доля белков в организме человека равна приблизительно 15–20%, таким образом, при массе тела 70 кг в организме человека на коллаген приходится до 5 кг. Поэтому очевидно, что экзогенный НК-II не может рассматриваться просто как «источник биологического коллагена».

Действительно, при фармакологическом применении НК-II поступает в организм в крайне низких дозах (40–100 мг/сут), что недостаточно для его использования в качестве «строительного материала». В то же время в экспериментальных и клинических исследованиях показана эффективность низких доз НК-II для лечения ОА, что позволяет предположить существование специфических целевых белков и особых молекулярно-физиологических механизмов реализации его фармакологических эффектов.

С помощью систематического компьютерного анализа установлено, что НК-II участвует в регуляции активности провоспалительных цитокинов (связывание хемокинов *CCL2*, *CCL7*, взаимодействие с хемокиновым рецептором *CCR*, снижение выработки цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α , *ФНО α* , и др.). Кроме того, НК-II оказывает влияние на клеточные механизмы иммунитета (дифференцировка *CD8+* Т-клеток, дегрануляция эозинофилов и адгезия лейкоцитов) [2].

НК-II также способствует снижению активности провоспалительных простагландинов (угнетение активности арахидонат-КоА-лигазы, простагландинов, липоксина В4, взаимодействия с лейкотриеновыми рецепторами и рецептором интерлейкина 1, ИЛ1) [2].

Иммунологические свойства НК-II

Молекула белка коллагена представляет собой левозакрученную спираль из трех полипептидных цепей, в которой каждый виток содержит три аминокислотных остатка. В настоящее время механизмы действия НК-II-типа до конца не выяснены.

Известно, что при деструктивных процессах в хрящевой ткани хондроциты подвергаются действию собственного эндогенного коллагена II-го типа, который вызывает дозозависимую индукцию матриксной металлопротеиназы (ММР) 1, ММР3, ММР13, ММР14, цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, белков внутриклеточной передачи сигналов (МАРК-p38, NF- κ B) и др. [3]. Кроме того, избыток эндогенного коллагена II-го типа на поверхности хряща за счет активации клеток иммунной системы может способствовать дальнейшему усилению воспалительных реакций. Антитела к деградированному коллагену II, которые вырабатываются под действием поступающего *per os* экзогенного НК-II, достигая поврежденной поверхности хряща, способствуют его защите с развитием толерантности к фрагментам деградированного эндогенного коллагена II, поддерживающего воспаление в участках повреждения хряща (рис. 1). На сегодняшний

день имеются данные о том, что экзогенный коллаген может участвовать в модуляции гуморального и клеточного иммунного ответа за счет активации иммунных клеток (в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, — GALT), способствуя формированию оральной толерантности [4]. Под оральной толерантностью понимают антигенспецифическую супрессию клеточного и/или гуморального иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем. Показано, что происходит трансформация наивных Т-клеток в Т-регуляторные, которые усиливают секрецию противовоспалительных медиаторов, включая трансформирующий фактор роста β (TGF β), ИЛ4 и ИЛ10, которые играют роль в уменьшении воспаления и замедлении деградации хрящевой ткани [5, 6].

Фармацевтическая субстанция экзогенного НК-II, полученная в результате щадящей обработки природного сырья (хрящи животных и птиц), представляет собой биологически активную форму коллагена, которая может использоваться как источник эпитопов (т. е. антигенных детерминант белков) для выработки специфических аутоантител. Последние могут способствовать снижению провоспалительного иммунного ответа на волокна эндогенного коллагена, образующиеся при деградации хряща. Исходя из общеизвестных основ иммунологии, прием экзогенного НК-II *per os* должен формировать (посредством приобретенного иммунитета, осуществляемого при участии В- и Т-лимфоцитов) системную (оральную, точнее — кишечную) толерантность к пептидам коллагена II-го типа и тем самым приводить к подавлению воспаления, развивающегося в ответ на собственный деградированный коллаген.

Формирование толерантности к эндогенному коллагену вследствие приема субстанции экзогенного НК-II обусловлено взаимодействиями эпитопов НК-II с лимфоидной тканью желудочно-кишечного тракта [4]. Эти взаимодействия способствуют развитию толерантности Т-клеток к коллагену и

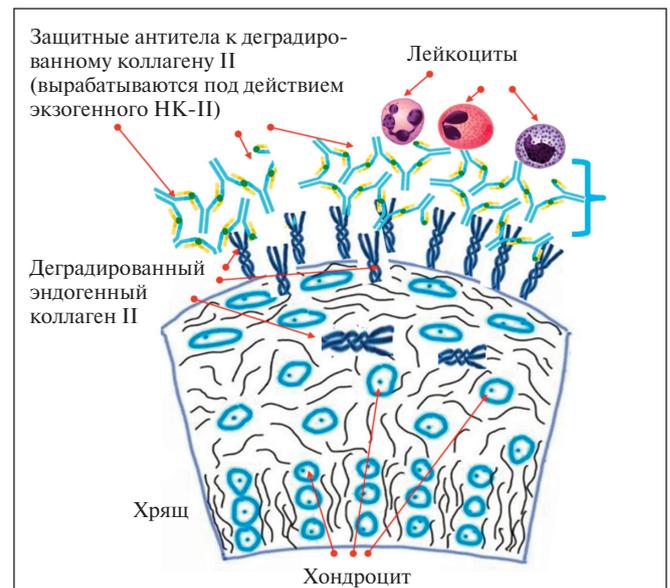


Рис. 1. Предполагаемый иммунологический механизм действия экзогенного НК-II
Fig. 1. Proposed immunological mechanism of action of exogenous UDC-II

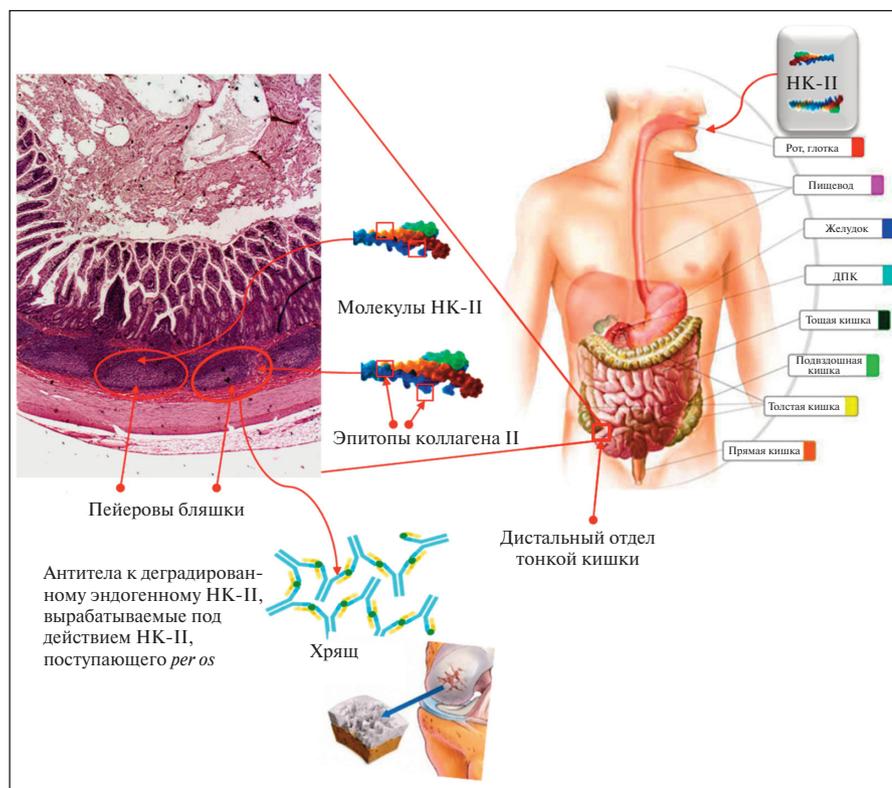


Рис. 2. Возможный путь выработки антител к деградированному эндогенному НК-II при приеме субстанции НК-II

Fig. 2. Possible pathway for the production of antibodies to degraded endogenous UDC-II when taking UDC-II substance

Оценена терапевтическая эффективность НК-II (80, 120 и 160 мг/сут, 150 дней) у лошадей с ОА. У животных, получавших плацебо, не наблюдалось положительной динамики. В то же время у лошадей, получавших НК-II, отмечено значительное улучшение функции сустава ($p < 0,05$), причем эффекты приема НК-II в дозах 120 и 160 мг/сут были соизмеримы [10].

Проведена сравнительная оценка влияния приема НК-II (40 мг/сут, 30 сут) и робенакоксиба (1 мг/кг/сут) на подвижность суставов у собак, страдающих ОА ($n=60$). На 30-й день в обеих группах животных установлено значимое улучшение объема движений в оцениваемых суставах (в группе робенакоксиба – на 32%, в группе НК-II – на 33%), что указывает на сопоставимую эффективность НК-II и исследованного нестероидного противовоспалительного препарата при лечении ОА у собак [11].

Результаты клинических исследований НК-II

В рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), проведенное F. Vakilan и соавт. [12], было включено 39 пациентов, средний возраст которых составил $57,7 \pm 8,7$ года. Пациенты

препятствуют «атаке» Т-клеток на деградирующий суставной хрящ [4]. Взаимодействие между лимфоидной тканью в двенадцатиперстной кишке и эпитопами перорально вводимого неденатурированного коллагена II типа содействует формированию пероральной толерантности к антигену и останавливает системную «атаку» Т-клеток на суставной хрящ. Предыдущие исследования показали, что небольшие дозы неденатурированного куриного коллагена типа II, вводимые перорально, эффективно дезактивируют «атаку» Т-клеток-киллеров. Небольшие дозы НК-II *per os* нейтрализуют реакцию Т-клеток киллеров в отношении хрящевой ткани посредством воздействия трехмерных эпитопов коллагена на пейеровы бляшки в тонкой кишке и в проксимальном отделе толстой кишки (рис. 2) [4].

Результаты экспериментальных исследований НК-II

На модели ОА у мышей НК-II увеличивал долю регуляторных CD4+/CD25+ Т-клеток и экспрессию генов – маркеров регуляторных Т-клеток (белков FBP3, TGF1, CD25) [7]. У крыс с моно-йодацетатной (МИА) моделью ОА НК-II модулировал воспалительную реакцию за счет снижения содержания MMP3 и экспрессии NF-κB ($p < 0,05$) [8]. Прием НК-II в дозе 4 мг/кг приводил к уменьшению сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ИЛ1β (на 8%), ИЛ6 (на 18%), ФНОα (на 26%), а также СРБ (на 32%), ингибированию продукции простагландина E₂ – ПГЕ₂ (на 20%) и экспрессии генов, кодирующих провоспалительные белки ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, COX2, MCP1, NF-κB, MMP3, RANKL ($p < 0,001$) [9] (рис. 3).

были распределены в две группы: в 1-й группе ($n=20$) назначали НК-II (10 мг/сут, 3 мес) в сочетании с ацетаминофеном (1500 мг/сут), во 2-й группе ($n=19$) – только ацетаминофен (1500 мг/сут). Показано, что сочетанный прием НК-II и ацетаминофена был эффективнее монотерапии ацетаминофеном: отмечены более значимое снижение боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), улучшение функции по WOMAC и качества жизни по SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study; $p < 0,05$).

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании также были продемонстрированы эффективность и безопасность приема НК-II у пациентов с ОА коленных суставов. В этом 6-месячном исследовании участвовал 191 пациент в возрасте от 40 до 75 лет. Было сформировано три группы пациентов: в 1-й группе ($n=63$) использовали НК-II (40 мг/сут), во 2-й группе ($n=65$) – комбинацию глюкозамина гидрохлорида (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) и в 3-й ($n=58$) – плацебо. В группе НК-II в сравнении с плацебо выявлено статистически значимое снижение как суммарного индекса WOMAC (-551 мм против -414 мм; 95% доверительный интервал, ДИ от -232 до -42; $p=0,0024$), так и всех его составляющих (боль: -24 против -17 мм; 95% ДИ от -11,1 до -2,8; $p=0,0003$; скованность: -23,8 мм против -17,8 мм; 95% ДИ от -10,4 до -1,6; $p=0,004$; функциональная недостаточность: -22,5 мм против -17,3 мм; 95% ДИ от -9,3 до -1,3; $p=0,007$). У пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами, получавшими комбинированную терапию, наблюдалось более значимое уменьшение боли и скованности по WOMAC: соответственно -24 мм против

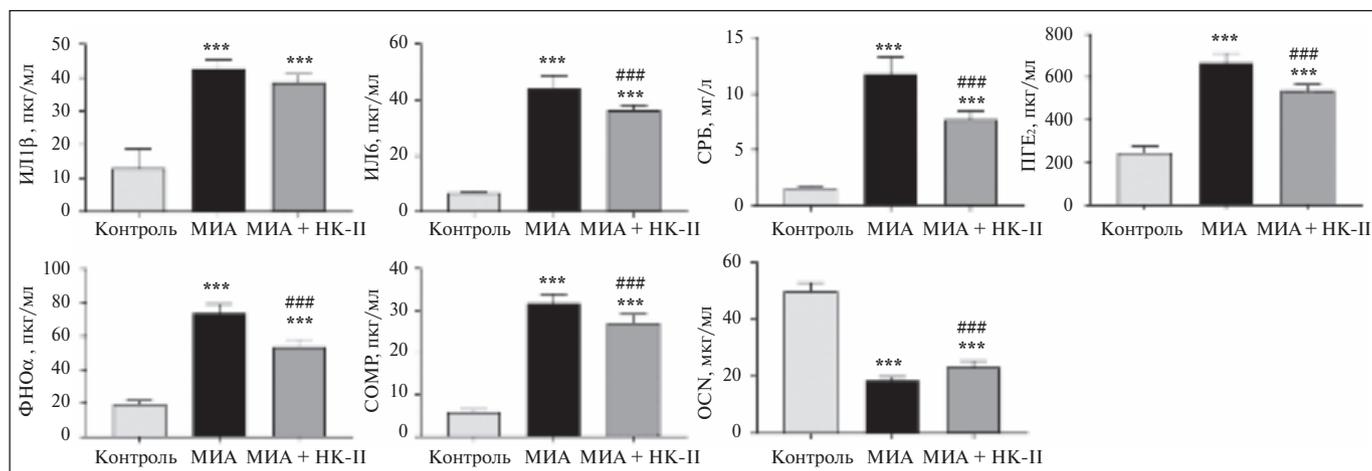


Рис. 3. Влияние приема НК-II на уровни ИЛ1β, ИЛ6, СРБ, ПГЕ₂, ФНОα, олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) и остеокальцина (ОСН) на МИА-модели ОА у крыс. Для сравнения результатов между разными группами использованы тест ANOVA и апостериорный тест Тьюки. *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ по сравнению с группой МИА-модели (адаптировано из [9])

Fig. 3. The effect of NK-II intake on the levels of IL1β, IL6, C-reactive protein (CRP), prostaglandin E₂ (PGE₂), TNFα, cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and osteocalcin (OCN) in the mono-iodoacetate model (MIA) of osteoarthritis in rats. ANOVA test and Tukey's post hoc test were used to compare results between different groups. Statistical significance between groups is shown as *** – $p < 0.001$ compared to control group, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$ compared to MIA group (adapted from [9])

-19,2 мм (95% ДИ от -8,9 до -0,7; $p=0,016$) и -23,8 мм против -19,4 мм (95% ДИ от -8,7 до -0,1; $p=0,044$), в том числе и суммарного показателя: -551 мм против -454 мм (95% ДИ от -190 до -3; $p=0,04$) [13].

Недавно выполненный метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность приема НК-II при ОА: отмечено статистически значимое снижение суммарного индекса WOMAC (взвешенная разность средних – weighted mean difference, WMD=-8; 95% ДИ от -13 до -3; $p=0,002$), скованности по WOMAC (WMD=-0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,08; $p=0,01$) и боли ВАШ (WMD=-16,6; 95% ДИ от -26,2 до -6,9; $p < 0,001$) [14].

Профилактическое применение НК-II

Экспериментальные исследования показали перспективы дальнейшего изучения НК-II с целью его применения для профилактики и лечения ОА. Так, экстракт НК-II замедлял дегенерацию хрящевой ткани у здоровых собак породы Лабрадор-ретривер в период интенсивных тренировок. После 2-недельного приема НК-II (40 мг/сут) или плацебо (мальтодекстрин) все собаки в течение 11 нед выполняли упражнения на выносливость, включавшие две еженедельные пробежки по 5 км с постепенным увеличением дистанции до 8 км, финальный забег – 16 км. Траектории перемещения собак отслеживали посредством специального ошейника с акселерометром и приемником GPS. Двигательная активность на 1 км и средняя скорость движения были выше у собак, получавших НК-II, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,004$). У собак группы НК-II также отмечены более низкие процент нейтрофилов ($p=0,042$), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ($p=0,001$) и уровень ИЛ6 ($p=0,037$) в крови. После бега на расстояние 16 км ($p=0,023$) уровень СОМР, который отражает степень деградации хрящевой ткани, был меньше у собак группы НК-II. В то же время у собак, получавших плацебо, показатели СОМР оказались значительно выше ($p=0,021$) [15].

В РКИ была продемонстрирована эффективность НК-II (40 мг/сут, 120 дней) у здоровых добровольцев ($n=106$; возраст 30–65 лет), которые испытывали дискомфорт в коленных суставах после интенсивной физической нагрузки ($n=55$). При этом у всех участников в анамнезе не было ОА или хронической боли в суставах. В группе принимавших НК-II ($n=27$) установлено статистически значимое увеличение угла разгибания коленного сустава ($p=0,011$) и времени от начала тренировок до ощущения дискомфорта в суставе ($2,8 \pm 0,5$ мин против $1,4 \pm 0,2$ мин при использовании плацебо; $p=0,019$) [16].

Стандартизированные экстракты НК-II нетоксичны, что делает перспективным их применение для долговременной профилактики и лечения ОА. Например, в тестах на острую токсичность у крыс значение LD₅₀ (доза, приводящая к гибели 50% животных) при приеме *per os* НК-II из хряща цыпленка превышало 5000 мг/кг. Индекс первичного кожного раздражения (Primary dermal irritation index, PDII) был равен 1,8, что соответствует незначительному раздражению кожи, а максимальный средний общий балл раздражения глаз по MMTS (Maximum Mean Total Score) составил 7,3 (минимальный показатель) [17]. Хроническая токсичность исследовалась на собаках в течение 150 дней. Не было установлено значительных изменений массы тела, частоты сердечных сокращений, дыхания и показателей анализа крови. НК-II не вызывал мутагенность в тестах на 5 штаммах бактерий *S. typhimurium* и в тестах на клеточной линии лимфомы мыши L5178Y [18].

Перспективы применения НК-II

при нарушениях метаболизма углеводов и жиров

Помимо «хондропротекции» и купирования воспалительных изменений в суставах, в ряде исследований на моделях ОА у животных была показана эффективность НК-II при нарушениях углеводного и жирового обмена.

В частности, на мышцах-самцах линии C57BL6/J, находившихся на диете с высоким содержанием жиров (60% ка-

лорий), были продемонстрированы антиметаболические эффекты НК-II (молекулярная масса пептида – 1050 Да, дозы 100, 200, 300 мг/кг/сут). По сравнению с плацебо прирост массы тела и масса висцеральной жировой ткани были ниже в группах, получавших НК-II ($p < 0,05$). Снижение интенсивности набора массы жировой ткани происходило на фоне уменьшения уровней липидов в плазме крови и в печени вследствие подавления активности ферментов биосинтеза жирных кислот и холестерина: белка 1, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP1), белка SREBP2, синтазы жирных кислот (FAS), ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (HMGCR). Также отмечено усиление суммарной активности ферментов β -окисления и синтеза желчных кислот: рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR α), карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (CPT1), цитохрома CYP7A1, 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) и адипонектина [19].

В исследовании С. Orhan и соавт. [20] было показано, что назначение НК-II крысам в дозе 4 мг/кг/сут значимо увеличивало продолжительность изнуряющего бега ($p < 0,001$), при этом наблюдалось снижение уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови ($p < 0,05$). Прием НК-II предотвращал повышение содержания молочной кислоты и креатининкиназы после физической нагрузки ($p < 0,01$), способствовал увеличению активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз ($p < 0,01$) и глутатионпероксидазы ($p < 0,05$) на фоне снижения уровней малонового диальдегида, ИЛ1 β и ФНО α ($p < 0,001$). Содержание липогенных белков мышц (SREBP1, ACLY, LXR и FAS) при приеме НК-II было ниже, чем в контрольной группе.

Согласно данным R. Fan и соавт. [21], НК-II благоприятно влияет на структуру костной ткани стареющих мышечной линии db/db с гипергликемией за счет уменьшения воспаления и

окислительного стресса. В группе животных, получавших НК-II, установлены более высокие значения минеральной плотности кости (287 ± 73 мг/см³ против 187 ± 32 мг/см³ в контроле), индекса икроножной мышцы ($0,46 \pm 0,07\%$ против $0,18 \pm 0,01\%$ в контроле), диаметра мышечных волокон ($0,0415 \pm 0,005$ мм против $0,0330 \pm 0,002$ мм в контроле) и площади поперечного сечения мышц ($0,0011 \pm 0,00007$ мм² против $0,00038 \pm 0,00004$ мм² в контроле). Прием НК-II уменьшал уровни воспалительного цитокина ИЛ1 β и окислительного стресса.

Результаты исследования F. Rui и соавт. [22] свидетельствуют о возможности НК-II улучшать клиническое течение ОА у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа – СД2 ($n=55$, женщины – 56%; возраст – 60 ± 5 лет, ИМТ – 23 ± 2 кг/м², длительность СД2 – 5 ± 2 года). Через 3 мес приема НК-II в основной группе ($n=28$) по сравнению с контрольной ($n=27$) значительно снизились показатели боли по ВАШ, суммарный индекс WOMAC и все его составляющие ($p < 0,05$), увеличились угол сгибания и разгибания коленного сустава, скорость ходьбы и количество шагов в минуту ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что стандартизированный НК-II способствует увеличению доли регуляторных CD4+ Т-клеток, снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , СРБ, провоспалительных простагландинов в крови и содержания MMP3, NF- κ B в хрящевой ткани.

Применение НК-II связано со значительным уменьшением боли и улучшением функции суставов по WOMAC и качества жизни. Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Шавловская ОА. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. Современная ревматология. 2022;16(4):111-6. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Shavlovskaya OA. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):111-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-111-116
- Klatt AR, Paul-Klausch B, Klinger G, et al. A critical role for collagen II in cartilage matrix degradation: collagen II induces pro-inflammatory cytokines and MMPs in primary human chondrocytes. *J Orthop Res*. 2009 Jan;27(1):65-70. doi: 10.1002/jor.20716.
- Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
- Tong T, Zhao W, Wu YQ, et al. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res*. 2010 May; 59(5):369-77. doi: 10.1007/s00011-009-0109-4. Epub 2009 Oct 28.
- D'Altillio M, Peal A, Alvey M, et al. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs. *Toxicol Mech Methods*. 2007;17(4):189-96. doi: 10.1080/15376510600910469.
- Yoshinari O, Moriyama H, Shiojima Y. An overview of a novel, water-soluble undenatured type II collagen (NEXT-II). *J Am Coll Nutr*. 2015;34(3):255-62. doi: 10.1080/07315724.2014.919541. Epub 2015 Mar 9.
- Sahin K, Kucuk O, Orhan C, et al. Niacinamide and undenatured type II collagen modulates the inflammatory response in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14724. doi: 10.1038/s41598-021-94142-3.
- Orhan C, Juturu V, Sahin E, et al. Undenatured Type II Collagen Ameliorates Inflammatory Responses and Articular Cartilage Damage in the Rat Model of Osteoarthritis. *Front Vet Sci*. 2021 Mar 4;8:617789. doi: 10.3389/fvets.2021.617789. eCollection 2021.
- Gupta RC, Canerdy TD, Skaggs P, et al. Therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009 Dec;32(6):577-84. 2009 doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01079.x.
- Stabile M, Samarelli R, Trerotoli P, et al. Evaluation of the Effects of Undenatured Type II Collagen (UC-II) as Compared to Robenacoxib on the Mobility Impairment Induced by Osteoarthritis in Dogs. *Vet Sci*. 2019 Sep 4;6(3):72. doi: 10.3390/vetsci6030072.
- Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al.

- Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis. *Eurasian J Med.* 2016 Jun;48(2):95-101. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.15030.
13. 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.
14. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana RE. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop.* 2019 Mar;43(3):531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5.
15. Varney JL, Fowler JW, Coon CN. Undenatured type II collagen mitigates inflammation and cartilage degeneration in healthy Labrador Retrievers during an exercise regimen. *Transl Anim Sci.* 2021 May 10;5(2):txab084. doi: 10.1093/tas/txab084.
16. 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.
17. Yoshinari O, Marone PA, Moriyama H, et al. Safety and toxicological evaluation of a novel, water-soluble undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods.* 2013 Sep;23(7):491-9. doi: 10.3109/15376516.2013.781255.
18. Marone PA, Lau FC, Gupta RC, et al. Safety and toxicological evaluation of undenatured type II collagen. *Toxicol Mech Methods.* 2010 May;20(4):175-89. doi: 10.3109/15376511003646440.
19. Woo M, Song YO, Kang KH, Noh JS. Anti-Obesity Effects of Collagen Peptide Derived from Skate (*Raja kenoi*) Skin Through Regulation of Lipid Metabolism. *Mar Drugs.* 2018 Aug 30;16(9):306. doi: 10.3390/md16090306.
20. Orhan C, Sahin E, Er B, et al. Effects of Exercise Combined with Undenatured Type II Collagen on Endurance Capacity, Antioxidant Status, Muscle Lipogenic Genes in Rats. *Animals (Basel).* 2021 Mar 17;11(3):851. doi: 10.3390/ani11030851.
21. Fan R, Hao Y, Liu X, et al. Native Collagen II Relieves Bone Impairment through Improving Inflammation and Oxidative Stress in Ageing db/db Mice. *Molecules.* 2021 Aug 15;26(16):4942. doi: 10.3390/molecules26164942.
22. Rui F, Jiawei K, Yuntao H, et al. Undenatured type II collagen prevents and treats osteoarthritis and motor function degradation in T2DM patients and db/db mice. *Food Funct.* 2021 May 21;12(10):4373-91. doi: 10.1039/d0fo03011b.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.08.2022/9.10.2022/12.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. 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.

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>