

УДК 636.1:619:616.7-085

А. И. ПОЛОЗ, А. Ю. ФИНОГЕНОВ, Т. В. СОФИЙСКАЯ, М. М. МИСТЕЙКО

СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ЛОШАДЕЙ

Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского НАН Беларуси

Воспалительные и дегенеративные болезни суставов связок, мышечной ткани у лошадей создают серьезные трудности в эффективной эксплуатации этих животных и представляют собой большую проблему в спортивном коневодстве. Сам характер наиболее частых повреждений (растяжений, артропатий) предполагает длительное и интенсивное лечение, освобождение больных животных от соревнований и отсутствие полной уверенности в возможности полного восстановления двигательных функций лошади. В связи с этим достижение высоких результатов часто невозможно без применения специальных средств.

Факторы риска развития артропатий: возраст, размер, ожирение, костно-суставные травмы, как, например, хирургические операции на суставах, вызывают формирование артроза, повышенная активность (особенно в период роста).

Самой распространенной причиной нетрудоспособности лошади является хромота. Причины появления хромоты могут быть самые разнообразные, но наиболее часто она связана с поражением суставов, связок и сухожилий. Артрозу у лошадей наиболее подвержены суставы запястья, скакательный сустав («шпат») и венечный сустав («жабка»). Основные причины – неправильная постановка конечностей (козинец, саблистость и др.) и неадекватные нагрузки при тренинге, особенно в молодом возрасте. Из болезней сухожилий у лошадей наиболее распространен «брокдаун» – частичный разрыв соединительно-тканых волокон сухожилия поверхностного сгибателя пальца.

Воспаление усугубляется появлением в синовиальной жидкости кристаллов солей кальция, при этом происходит декальцинация кости, прилегающей к хрящу. Высвобождающиеся при воспалении гистамин, кинины, простагландины, супероксидные радикалы способствуют выработке ферментов, разрушающих протеогликаны хряща. Так как агрегаты макромолекул протеогликанов, расположенные в межклеточном веществе, удерживают в хряще воду, то потеря их хрящевой тканью ведет к снижению ее гидрофильности, при этом ухудшаются биомеханические свойства сустава, при нагрузке волокна коллагена рвутся, продукты распада волокон и клеток хряща вызывают воспаление. В результате регенерации поврежденных тканей по краям сустава появляются костные разращения – остеофиты, что приводит к артрозу, или, если затронута и кость, прилегающая к хрящу, к остеоартрозу. При повреждении хряща разрушаются также и синовициты и/или хондроциты. Это вызывает выход катаболических ферментов, которые уменьшают содержание гиалуроната в синовиальной жидкости и снижают содержание в хряще коллагена и протелгликана. Эти изменения строения хряща приводят к потере эластичности и прерывают поставку питательных веществ к хрящу в целом.

Процессы регенерации в хряще (суставе) идут очень медленно, тканям необходим «строительный материал» – глюкозамин и хондроитин, из которых и состоят протеогликаны хряща, эти вещества необходимы также и для регенерации соединительной ткани сухожилий.

Собственно синовиальный сустав состоит из гиалинового хряща, синовиальной мембраны, синовиальной жидкости, субхондриального участка кости и окружающих поддерживающих структур. Большинство медленно действующих хондропротекторных агентов воздействуют на гиалиновый хрящ. Также хондропротекторные агенты имеют противовоспалительное действие и могут оказывать влияние на структуру и функцию хряща. *Гиалиновый хрящ* более чем на 95%

состоит из экстрацеллюлярного матрикса и относительного небольшого числа хондроцитов, которые поддерживают ткань сустава путем секреции коллагена и протеогликанов, формирующих экстрацеллюлярный матрикс. Матрикс, в свою очередь, детерминирует тип формируемого хряща и обеспечивает хондроциты необходимым окружением (средой). Взаимосвязь между коллагеном и протеогликанами отвечает за прочность, упругость и эластичность хряща. Свойства гиалинового хряща являются определяющими для нормальной физиологии сустава. Изменения в матриксе, такие как деградация протеогликанов и коллагена, могут быть пусковым механизмом в патогенезе таких суставных заболеваний, как остеоартрит. *Синовиальная мембрана* – внутренний выстилающий слой капсулы сустава. Существует два типа синовицитов в синовиальной мембране. Клетки типа А похожи на макрофагов и имеют как секреторные, так и фагоцитарные свойства. Клетки типа В подобны фибробластам и продуцируют гиалуронан. Оба типа клеток секретируют специфические цитокины. Синовиальная мембрана действует не просто как барьер для синовиальной жидкости, она необходима для нормальной продукции жидкости и ее обмена. *Синовиальная жидкость* функционирует как смазка сустава, отвечает за питание и защиту, и таким образом является важным фактором в здоровье сустава. Активность большинства хондропротекторных агентов направлена непосредственно на синовиальную мембрану, синовиальную жидкость и/или гиалиновый хрящ.

Наряду с широким использованием противовоспалительных препаратов в настоящее время создаются средства, способные замедлить прогрессирование остеоартроза. Эти препараты называются структурно-модифицирующими, их роль заключается в способности предотвратить, замедлить, стабилизировать или подвергнуть обратному развитию остеоартритический процесс не только в хряще, но и во всем суставе. Получены доказательства, что эти препараты стимулируют синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и ингибируют действие протеолитических ферментов, тем самым усиливая анаболические процессы в хряще и подавляя катаболические, что лежит в основе их структурно-модифицирующего действия. Имеются данные об их способности подавлять образование супероксидных радикалов и синтез оксида азота, что, по-видимому, обуславливает также и анальгетический эффект (Н. Шостак, 2003). Термин «хондропротекторные агенты» впервые был использован для описания соединений, которые стимулируют синтетические свойства хондроцитов и синовицитов и снижают действие разрушающих энзимов (металлопротеазы) в суставе.

Гликозаминогликаны (ГА) – это длинные неразветвленные молекулы полисахаридов, преимущественно состоящие из повторяющихся дисахаридных комплексов. Они представлены аминасахарами (D-галактозамином и D-глюкозамином), обычно включают уроновую кислоту. Благодаря обилию сульфатных, а также карбоксильных групп уроновой кислоты, ГА имеют отрицательный заряд, что позволяет им связываться с белками и липидами. При этом образуются протеогликаны и гликолипиды. Именно отрицательный заряд определяет такие физико-химические свойства ГА, как высокая вязкость и резистентность к компрессии, что особенно важно для компонентов суставного хряща, суставной жидкости и других элементов опорно-двигательного аппарата. С другой стороны, их взаимодействие с внеклеточными макромолекулами, белками, компонентами клеточной поверхности обеспечивает структурную организацию соединительно-тканного матрикса. Наибольшую физиологическую значимость имеют такие ГА, как гиалуроновая кислота, хондроитин сульфаты, кератан сульфат, гепарин, гепаран сульфат и дерматан сульфат (CosequinT; Nutramax Laboratories, Baltimore, MD).

Глюкозамин гидрохлорид (ГА) является аминасахаром, который имеет различные физические и биохимические свойства. ГА оказывает стимулирующий эффект на хондроциты, что заставляет их секретировать увеличенное количество нормального коллагена и протеогликанов. Кроме этого, ГА оказывает двоякое действие на течение остеоартроза. Так, было установлено, что ГА обладает антиэнзимным действием. Поскольку ферменты являются одним из главных условий развития дегенеративных процессов в хрящевой ткани, то, уменьшая количество высвобождаемых энзимов, замедляются разрушительные процессы в суставе. Данный аминасахар является естественным метаболитом организма животных и человека. Поскольку ткани сустава имеют высокую адаптивную пластичность, выраженный положительный эффект дает применение ГА в период восстановительной реабилитации после перенесенных септических артритов и как средство вспомогательной терапии в острой фазе их течения.

Глюкозамина гидрохлорид обладает широким спектром фармакологической активности. Его антиэкссудативные свойства не уступают таковым существующих нестероидных противовоспалительных препаратов: ацетилсалициловой кислоты, бутадиона и других наиболее часто используемых средств. В механизме антиэкссудативного действия глюкозамина основная роль принадлежит его влиянию на биологически активные амины (гистамин), стабилизацию мембран, антипротеазному действию, а также отсутствию влияния на серотонин, гиалуронидазу и простагландин E₂. Выраженная антиэкссудативная активность глюкозамина гидрохлорида подтверждена нами в ряде опытов.

Биодоступность ГА улучшается, если он представлен в форме соли – сульфата или гидрохлорида. Впервые ГА был синтезирован Breuer в 1889 г., промышленный метод запатентован в ряде стран: Англии, США, Швейцарии. Противовоспалительные свойства глюкозамина сульфата были исследованы Senin P. et al. в 1983 г., при этом было отмечено отсутствие видовой специфичности и практическую безвредность этой соли ГА. Глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид эффективны, когда даются в чистом виде. Однако N-ацетил глюкозамин в культуре клеток менее эффективен по сравнению с другими продуктами ГА. Все функции ГА направлены на стимулирование метаболизма гиалинового хряща, и он не имеет явного катаболического эффекта на суставной матрикс.

Установлено, что эффект хондропротективных препаратов более выражен в тех случаях, когда еще не сформированы остеофиты, т. е. при локализации дегенеративных изменений только в хряще.

Хондроитин сульфат (ХС) – гликозаминогликан, представленный в некоторых тканях тела, ингибирует разрушение хряща. Существует два типа ХС. Хондроитин-4-сульфат, у которого сульфогруппа расположена у 4-го атома углерода N-ацетилгалактозаминового остатка, извлекается преимущественно из тканей млекопитающих. Хондроитин-6-сульфат, у которого сульфогруппа расположена у 6-го атома углерода, извлекается преимущественно из акульего хряща. Эти два типа ХС неодинаковы и имеют различные молекулярный вес, потенциальную биодоступность и чистоту. Хондроитин-4-сульфат занимает наибольшую долю среди гликозаминогликанов в гиалиновом хряще растущих млекопитающих. Эта форма хондроитина структурно важна, так как она связывается с коллагеном в матриксе хряща, способствуя упругости и влагоудерживающим свойствам хряща. С возрастом хондроциты секретируют меньшее количество хондроитин-4-сульфата и большее количество других гликозаминогликанов (кератин сульфат). Такие изменения в матриксе хряща вовлечены в начало развития и прогрессирование дегенеративных процессов внутри хряща. ХС конкурентно ингибирует действие металлопротеаз в матриксе хряща, тем самым снижая деградацию коллагена и протеогликанов. При оральном введении ХС абсорбируется неизменным более чем на 70%. После орального введения высококачественного ХС происходит значительное увеличение количества гликозаминогликанов в плазме. ХС играет важную роль во многих тканях тела. ХС высвобождается тромбоцитами для нормального контроля за свертываемостью крови. Снижение уровня эндогенного ХС, связанное с заболеванием или возрастом, вовлечено в патологическое образование окклюзивных тромбов в микроваскуляризации органов. Предотвращение образования этих тромбов может быть полезным для синовиальной мембраны и субхондриальных участков кости.

Марганца аскорбат необходимый элемент, который действует на рост и развитие некоторых соединительных тканей. Марганца аскорбат – необходимый кофактор в синтезе гликозаминогликанов, при его добавлении эффективность продукции гликозаминогликанов увеличивается; дефицит марганца является лимитирующим фактором в синтезе хряща и синовиальной жидкости. В виде соли марганца аскорбат хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта.

В последние годы разрабатывается концепция вязкоэластической защиты сустава: упруговязкие свойства синовиальной жидкости зависят от содержания в ней гиалурона. Способность поглощать воду и удерживать ее определяет основное свойство гиалуроновой молекулы. Физиологическая роль гиалурона состоит в обеспечении защиты, смазки и механической стабилизации коллагеновой сети и клеток в тканях сустава и на их поверхности. При артрозе в суставе нарушается реологический гомеостаз, который связан с вязкоэластическими свойствами среды сустава и обеспечивает условия для его нормального функционирования.

Поэтому состав многих препаратов входит *гиалуронат натрия (ГН)*, синтезируемый синовиоцитами – несulfатированный гликозаминогликан. Высокое сродство ГН с водой придает высокую вязкость синовиальной жидкости, также он обеспечивает фильтрующую функцию синовиальной мембраны (регулирует состав синовиальной жидкости), является составной частью гиалинового хряща и играет важную роль в обеспечении хряща питательными веществами. Молекулы гиалуроната представляют собой длинные цепочки, образующие фильтрующую сеть, заполненную обычными клеточными жидкостями. Гиалуронат натрия играет важную роль в физиологии суставов. Нарушение взаимодействия между капсулой сустава, синовиальной жидкостью и хрящом приводит к артриту. Изменения количества и качества гиалуроната натрия играют основную роль и в патогенезе артрита, и в стадии восстановления после артрита.

В настоящее время предлагается много препаратов для лечения заболеваний суставов. Большинство их производится в странах ЕС и ближнего зарубежья. Все препараты в той или иной мере содержат хондропротекторные агенты.

Хиаловет 20 (Hyalovet). Вводится внутривенно, внутриакулярно. Биологически активное вещество – натриевая соль гиалурононовой кислоты, получаемая из петушиных гребешков. В состав препарата входят также натрия хлорид, додекагидрат двуназиевой соли фосфатной кислоты, дигидрат дигидрофосфата натрия, вода для инъекций. Производитель: Германия.

Аубикал. Вводится внутривенно, внутримышечно и подкожно. В своем составе содержит 2-Carbamoylphenoxyessigsaeure Natriumsalt. Производитель: Atarost, Германия.

Артрогликан. Применяется внутрь. В состав входят: хондроитина сульфат, глюкозамина гидрохлорид (сульфат), селенометионин (селеноцистеин), витамин Е, кальция глюконат, сера кормовая. Производитель: Биоцентр «ЧИН», Россия.

Хионат (Леджент, Legend®). Вводится внутривенно, внутриакулярно. В состав входит раствор гликозаминогликана (гиалуроновая кислота), выделенного из оболочки селективных микроорганизмов (капсул *Streptococcus spp.*) и очищенного от белка и нуклеиновых кислот, в физиологическом натриево-фосфатном буфере. Производитель: «Байер», Германия.

Дона. Вводится строго внутримышечно. Состоит из 2 растворов. Раствор А: ампула содержит активное вещество – глюкозамина сульфат, вспомогательные вещества – натрия хлорид, лидокаина гидрохлорид, вода для инъекций. Раствор Б: в ампуле содержится – диэтаноламин, вода для инъекций. Производитель: «РОТТАФАРМ С. р-л.», Милан, Италия.

Препараты серии «Страйд» (Страйд, Страйд-профилактический, Страйд-раствор), Глюкофлекс. Производитель: Компания ТРМ.

Литература

1. Parry D., Flint M. Gillard C., Craig S. A role of glycosaminoglycans in the development of collagen fibrils. *Febs. Letters.* 1982. Vol. 149. N 1–6.
2. Lash J. W., Vasan N. S. Glycosaminoglycans of cartilage in: Hall B. K. (Ed. j) *Cartilage*, Vol. 1; Acad. Press, New York, 1983. P. 215–251.
3. Vuorio E., De Crombrughe B. The family of collagen genes. *Animal Rev. Biochem.* 1990. Vol. 59. P. 837–872.
4. Чугунова Л. А., Шестакова М. С., Шамхалова М. М. Применение гликозаминогликанов в лечении диабетической нефропатии.

A. I. POLOZ, A. J. FINOGENOV, T. V. SOFIYSKAYA, M. M. MISTEJKO

STRUCTURALLY MODIFYING MEANS OF DISEASES OF THE IMPELLENT DEVICE OF HORSES

Summary

The article deals with the reasons and kinds of the diseases of the impellent device of sports horses, the process connected with the development of these diseases, the most active substances and their application which allows to stop the degenerate process and to stimulate the restoration of fabrics and the substances made on their basis.