https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190621

Обзор

Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine)

А.П. Переверзев✉[1], О.Н. Ткачева[1], Д.В. Ермакова[2], Ю.В. Котовская[1], О.Д. Остроумова[1,3]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉acchirurg@mail.ru

Аннотация

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека и сопровождаются формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности. Наиболее состоятельной в настоящий момент принята теория так называемого инфламэйджинга (inflammaging от англ. inflammation – воспаление и aging – старение), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов и заболеваний, в том числе остеоартрита – одного из наиболее распространенных и актуальных заболеваний среди пожилых пациентов. Лекарственные препараты, которые способствуют замедлению прогрессирования инфламэйджинга и применяются в дополнение к нефармакологическим методам профилактики данного состояния, относятся к группе так называемых антивозрастных, или anti-age-препаратов (anti-age medicine), так как способствуют уменьшению выраженности возраст-ассоциированных проблем и синдромов, а также поддержанию/улучшению функционального статуса пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Одним из таких лекарственных препаратов является Алфлутоп, содержащий комбинацию компонентов, оказывающих противовоспалительное действие как на патологические процессы остеоартрита, так и инфламэйджинга. В данной статье представлен обзор патогенетических механизмов, характерных для воспалительной реакции при старении и остеоартрите, а также точки приложения фармакологического действия компонентов препарата Алфлутоп.

Ключевые слова: остеоартрит, пожилые пациенты, антивозрастные препараты.

Для цитирования: Переверзев А.П., Ткачева О.Н., Ермакова Д.В. и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190621

Review

Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine)

Anton P. Pereverzev✉[1], Olga N. Tkacheva[1], Darya V. Ermakova[2], Yulia V. Kotovskaya[1], Olga D. Ostroumova[1,3]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉acchirurg@mail.ru

Abstract

Aging is a process of changing living systems in time, causing disturbances in their structure and functions, which lead to decrease in the reserve capacity of most systems of the human body and is accompanied by related comorbidities, as well as an increase in mortality. The modern theory of pathogenesis of aging is called inlammaging, originated from the English inflammation – inflammation and aging – aseptic, sterile, mild inflammation that is responsible for processes of aging and age-related comorbidities including osteoarthritis, one of the most common diseases among elderly patients. Drugs, which help to slow down the progression of inflammation and used in combination with non-pharmacological methods of prevention of this condition belong to the group of so-called anti-age medicine, as they reduce the severity of age-related problems and syndromes, as well as contribute to the maintenance/improvement of the functional status of the patient. One of these drugs is Alflutop, which contains a combination of components that have an anti-inflammatory effect on osteoarthritis and inflammaging. This article highlights pathogenetic mechanisms of inflammation caused by aging and osteoarthritis, as well as the points of application of the pharmacological action of the components of the drug Alflutop.

Key words: osteoarthritis, elderly patients, anti-age medicine.

For citation: Pereverzev A.P., Tkacheva O.N., Ermakova D.V. et al. Combination of components for sustenance or improvement of elderly and senior age patients' functional status (anti-age medicine). Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190621

Биологическое старение – процесс изменения живых систем во времени, вызывающий нарушения в их структуре и функции, которые приводят к уменьшению резервных возможностей большинства систем организма человека и сопровождаются формированием сцепленных с ним болезней, а также увеличением смертности [1].

В настоящий момент существует несколько теорий старения:

- генно-регуляторная – предположение о связи процесса старения с отдельными участками ДНК, сокращающимися при старении;
- нейроэндокринная – гипотеза о том, что процесс возрастных изменений происходит из-за трансформации нервной и эндокринной функций и изменений в гомеостазе. В соответствии с данной теорией возрастные изменения, влияющие на нейроны и гормоны, отвечают за регулировку таких эволюционно значимых функций, как размножение, рост и развитие, но также способны оказывать влияние на уровень адаптации к стрессу. Важным компонентом этой теории является гипотеза о гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе как основном регуляторе внутреннего гомеостаза. В пожилом возрасте резко увеличивается секреция гипоталамических гормонов (либеринов) и ряда гормонов гипофиза (гонадотропинов, соматотропина). Однако наряду со стимуляцией одних структур другие при старении снижают свою активность (сокращение количества катехоламиновых рецепторов в периферических тканях, снижение белков теплового шока, количества гормонов роста, тестостерона, эстрогенов и др.), что в итоге приводит к нарушению регуляции функции органов и систем, а также обмена веществ;

Факторы, вовлеченные в процесс инфламэйджинга, и их сигнальные пути [3–9]
Factors involved in the process of inflamaging, and their signaling pathways [3–9]

Фактор	Эффект	Сигнальные пути
Стресс	Апоптоз, пролиферация клеток, атерогенез, воспаление, усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, старение	RAS
Свободные радикалы	Воспаление, старение, апоптоз, секреция TNF и провоспалительных цитокинов, повреждение ДНК, активация перекисного окисления липидов	NF-κB, Notch, TGF-β, sirtuin
Микробиота	Секреция TNF и провоспалительных цитокинов	TLR, NLR, cGAS, AHR
Питание	Выделение провоспалительных жирных кислот, прикрепление липопротеинов очень низкой плотности к эндотелиальным клеткам и лейкоцитам, увеличение цитокинов и оксидативного стресса, стимуляция экспрессии VCAM1	TLR, NLR, cGAS, AHR
Накопление балластных молекул	Отложение в клетках, которые не могут пролиферировать (например, нейронах) продуктов метаболизма (β-амилоид, липофусцин, комплексы тау-протеина и др.), что приводит к гибели клетки, активация процессов воспаления	TLR, NLR, RAGE

Примечание. RAS – семейство белков, экспрессируемых во всех клеточных линиях животных, которые контролируют активность внутриклеточных сигнальных путей (например, PI3K/AKT/mTOR, MAP-киназы и др.); Notch – сигнальная система, участвующая в процессах экспрессии генов; NF-κB – ядерный фактор κB – протеиновый комплекс, регулирующий транскрипцию ДНК, синтез цитокинов и выживаемость клеток; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β – белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку; sirtuin – регулятор молчащей информации – класс белков, влияющих на процессы транскрипции генов, устойчивости организма к стрессу, регуляции циркадных ритмов, митохондриального биогенеза, репарации ДНК; AHR – рецептор ароматических углеводородов – белок – транскрипционный фактор, осуществляющий регуляцию биологических реакций плоских ароматических систем (ароматических углеводородов), например регуляцию активности ферментов цитохрома P450; cGAS – циклическая ГМФ-АМФ-синтаза – цитозольный ДНК сенсор, активирующий ответ интерферона 1-го типа, является частью cGAS-STING ДНК-чувствительного пути (часть врожденной иммунной системы обнаружения цитозольной ДНК); NLR – Nod-подобный рецептор – класс цитоплазматических клеточных рецепторов, относящихся к так называемым паттернраспознающим рецепторам, или PRR (англ. pattern-recognition receptors). Nod-подобные рецепторы вместе с Toll-подобными рецепторами играют важную роль во врожденном иммунитете, регуляции апоптоза и воспалительной реакции; TLR – Toll-подобный рецептор – класс клеточных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, вместе с Nod-подобными рецепторами играют важную роль во врожденном иммунитете, регуляции апоптоза и воспалительной реакции; TNF-α – фактор некроза опухоли α – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ, активирует лейкоциты, ядерный транскрипционный фактор NF-κB; VCAM1 – васкулярная молекула клеточной адгезии 1 – белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, участвует в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток, передаче сигналов; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования белков, опосредует многие физиологические функции, такие как рост нейронов, выживание и регенерация, играет важную роль в воспалительных реакциях, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствует элиминации апоптотических клеток, является главным медиатором врожденного иммунного ответа.

Note. RAS – a family of related proteins which are expressed in all animal cell lineages and control activity of intracellular signaling cascades (such as PI3K/AKT/mTOR, MAP- kinase and others); Notch – a signaling system that modulates gene expression processes; NF-κB – nuclear factor, κB – a protein complex that regulates DNA transcription, cytokines synthesis and cells survival; TGF-β – transforming growth factor β – a protein (cytokines representative) that controls proliferation and cellular differentiation; sirtuin – silent information regulator, a class of proteins influencing gene transcription processes, stress tolerance, circadian rhythms regulation, mitochondrial biogenesis, and DNS reparation; AHR – aromatic hydrocarbon receptor, a protein, transcriptional factor performing regulation of plain aromatic systems (aromatic hydrocarbons) biological reactions, for example, cytochrome P450 enzymes activity regulation; cGAS – cyclic GMP-AMP synthase – a cytosolic DNA sensor activating interferon type 1 reaction, is a part of cGAS-STING DNA pathway (a part of congenital immune system of cytosolic DNA detection); NLR – NOD-like receptor – a class of cytoplasmic cell receptors classified as so-called pattern-recognition receptors (PRR). Nod-like receptors together with Toll-like receptors have an important role in congenital immunity, apoptosis regulation and inflammatory response; TLR – Toll-like receptor – a class of cellular receptors that recognize microorganisms conservative structures and activate cellular immune response together with NOD-like receptors an important role in congenital immunity, apoptosis regulation and inflammatory response; TNF-α – tumor necrosis factor α – an intracellular protein, a multifunctional anti-inflammatory cytokine that is synthesized by monocytes and macrophages. It influences lipids metabolism, coagulation, insulin resistance, endothelium functioning, and stimulates IL-1, IL-6, IL-8, interferon-γ production, activates leukocytes and nuclear transcriptional factor NF-κB; VCAM1 – vascular cell adhesion molecule 1 – protein, a member of the immunoglobulin super family participating in leukocytes and endothelial cells adhesion and in signal transmission; RAGE – receptor for advanced glycation end products of proteins that mediates many physiological functions such as neurons growth, survival and regeneration, plays an important role in inflammatory reactions inducing anti-inflammatory cytokines and chemokines production, contributes to apoptotic cells elimination, is the main mediator of natural immune response.

- иммунная теория старения – предположение о том, что старение косвенно контролируется сетью клеточных и молекулярных иммунных механизмов;
- теломерная – старение организма как следствие укорочения теломер хромосом и др. [2].

Наиболее состоятельной в настоящий момент принята теория так называемого инфламэйджинга (inflammaging от англ. inflammation – воспаление и aging – старение), согласно которой во время старения развивается хроническое асептическое слабовыраженное воспаление, которое лежит в основе патогенеза возраст-ассоциированных синдромов (например, синдрома старческой астении) и заболеваний (остеоартрита – ОА, падений, остеопороза, расстройств равновесия, артериальной гипертензии, нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, Паркинсона, нарушений функции органов малого таза, сенсорных дефицитов и пр.) [3]. Причиной возникновения воспаления являются экзогенные и эндогенные факторы, такие как хронический стресс, повреждение клеточных структур и молекул (в том числе ДНК) свободными радикалами, деятельность патогенных микроорганизмов, накопление клетками в процессе жизнедеятельности дебриса и балластных молекул, а также характер питания и активность микробиоты кишечника [3, 4].

Данные факторы реализуют свои негативные эффекты за счет активации ряда сигнальных путей (см. таблицу).

Активация сигнальных путей приводит к повышению в крови провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α и других, которые рассматриваются рядом авторов как потенциальные маркеры выраженности процесса инфламэйджинга [4].

Показано, что физическая активность, когнитивный тренинг, правильное и разнообразное питание замедляют инфламэйджинг и могут способствовать профилактике или улучшению состояния пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении и другими гериатрическими проблемами, ассоциированными с данным процессом [10, 11]. Однако в ряде случаев нефармакологических медицинских интервенций недостаточно, и необходимо дополнительное назначение лекарственных препаратов (ЛП) – так называемых антивозрастных, или anti-age-препаратов (anti-age medicine), которые способствуют поддержанию/улучшению функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц.

Одним из таких ЛП является инъекционный хондропротектор Алфлутоп – биоактивный концентрат из 4 видов мелкой морской рыбы с комплексным составом: гликозаминогликаны (мукополисахариды) – хондроитинсульфаты, кератансульфат, дерматансульфат, глюкуроновая кислота, 14 аминокислот (аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, серин, треонин, аспарагиновая кислота,

метионин, гидроксипролин, глютаминовая кислота, фенилаланин, лизин, тирозин), глицерофосфолипидные соединения (мио-инозитол фосфат), пептиды, микроэлементы: Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn [12].

Данный препарат показан для применения у пациентов с первичным и вторичным ОА различной локализации, а также остеохондрозом и спондилезом. Эти заболевания являются одними из наиболее часто наблюдаемых в пожилом и старческом возрасте. Так, около 10% мужчин и 18% женщин в популяции лиц старше 60 лет страдают ОА [13–15]. Важно, что данное заболевание способно не только значительно снизить качество жизни, но также повлечь за собой прогрессирование синдрома старческой астении и других гериатрических проблем, так как суставная боль приводит к снижению двигательной активности пожилого человека, что, в свою очередь, может провоцировать или усугублять течение запоров, приводить к социальной изоляции, депрессии, мальнутриции и зависимости пожилого человека от посторонней помощи. Таким образом, наличие у пациента выраженного процесса инфламэйджинга может повышать риски развития других патологий вследствие общих патогенетических и биохимических механизмов.

В основе патогенеза ОА лежит воспаление хрящевой ткани сустава (рис. 1), вызванное, как правило, чрезмерными механическими нагрузками. Это приводит к повреждению хряща и прямо или опосредованно (через сигналы от поврежденного межклеточного матрикса хряща) активирует сигнальные пути (TLR, NLRP, RAGE), приводящие к увеличению продукции цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ЦОГ-2), хемокинов (Growth-related oncogene α, связанный с ростом онкоген α, chemokine ligand 2 – CCL2), образованию активных форм кислорода, деполимеризации гиалуроновой кислоты и запуску перекисного окисления липидов [17–20].

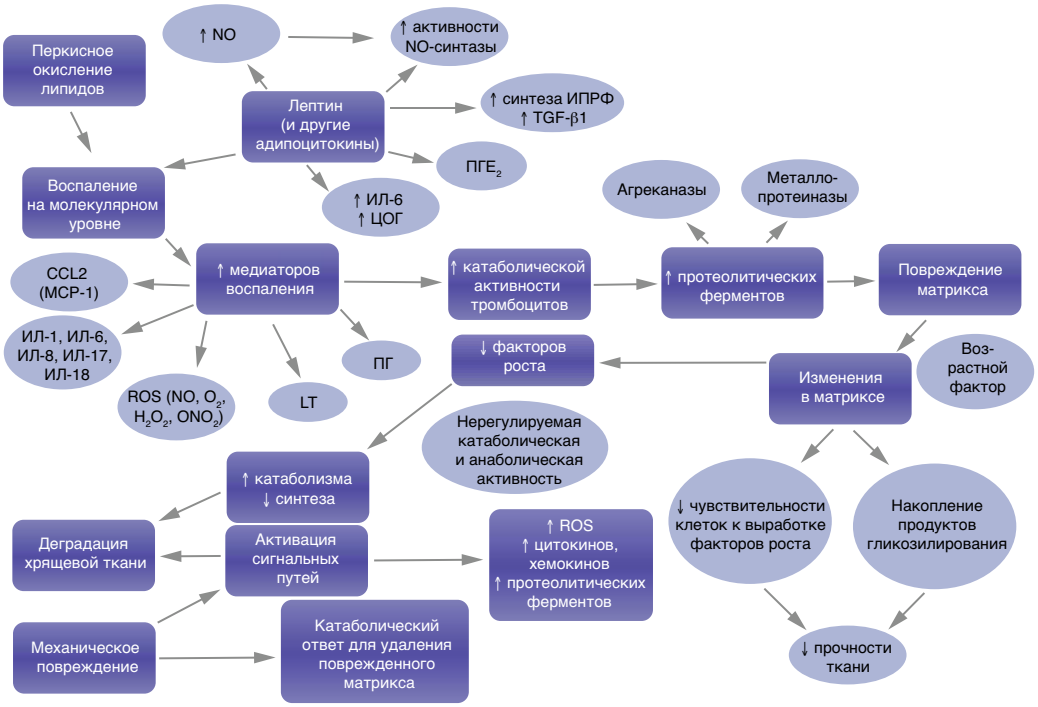
В норме запуск каскада катаболических реакций направлен на разрушение поврежденных тканей с последующим высвобождением факторов роста, которые активируют процессы репарации. Однако хондроциты пожилого человека имеют недостаточную реакцию на стимуляцию факторами роста, и это приводит к продолжающемуся разрушению матрикса хряща из-за несбалансированной катаболической и анаболической активности [16].

Очевидно, что воспаление в хрящевой ткани, наблюдаемое при ОА, имеет много общего с воспалением, лежащим в основе инфламэйджинга, что, по всей видимости, является одной из причин, по которым данная патология столь часто наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста. Более того, хроническое слабое воспаление сустава является предшественником структурной деградации [20], что также очень напоминает развитие и постепенное прогрессирование старости и синдрома старческой астении.

Хондроитина сульфат, а также дерматансульфат и кератансульфат, входящие в состав Алфлутопа, относятся к группе соединений так называемых сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ). В матриксе хряща они соединены с белком и входят в состав протеогликанов. Суммарное количество ГАГ с возрастом снижается. Увеличение количества хондроитина сульфата в области сустава способствует повышению синтеза протеогликанов и коллагена, снижает повреждающее действие NO и ROS [21] (рис. 2). Хондроитина сульфат обладает также противовоспалительным действием за счет ингибирования активности факторов транскрипции NF-κB и снижения синтеза цитокинов [22].

Следует подчеркнуть, что положительные эффекты Алфлутопа при воспалении и инфламэйджинге обусловлены не только наличием в составе ГАГ, но и совокупностью эффектов других компонентов. Так, например, цинк участвует в регуляции экспрессии металлопротеиназ и способен взаимодействовать с ИЛ-6 (белок острой фазы воспаления, высвобождаемый при ОА, который генерирует сигнальный каскад и в конечном итоге приводит к разрушению ткани сустава) и ФНО-α (активатор NF-κB и индуктор апоптоза), что оказывает

Рис. 1. Схематичное изображение патогенеза воспалительной реакции в хряще при остеоартрозе [16].
Fig. 1. Schematic representation of the pathogenesis of the inflammatory reaction in the cartilage in osteoarthritis [16].



Примечание. ИПРФ – инсулиноподобный фактор роста, LT – лейкотриены, ЦОГ – циклооксигеназа, $ПГЕ_2$ – простагландин E_2, CCL2 (MCP-1) – monocyte chemoattractant protein 1/цитокин группы CC-хемокинов, ROS – reactive oxygen species/активные формы кислорода.
Note. IGF – insulin-like growth factor, LT– leukotrienes, COX – cyclooxygenase, PGE_2 – prostaglandin E_2, CCL2 (MCP-1) – monocyte chemoattractant protein 1/cytokine of CC-chemokine group, ROS – reactive oxygen species.

положительное влияние в регулировании иммуновоспалительной реакции [16, 24].

Мио-инозитол фосфаты также могут оказывать противовоспалительное действие при заболеваниях суставов. Так, в экспериментах на животных моделях показано, что D-мио-инозитол-1,2,6-трифосфат обладает противовоспалительным действием как при остром, так и хроническом артритах [25, 26]. Предположительно, противовоспалительное действие мио-инозитола обусловлено снижением концентрации ИЛ-6 [27].

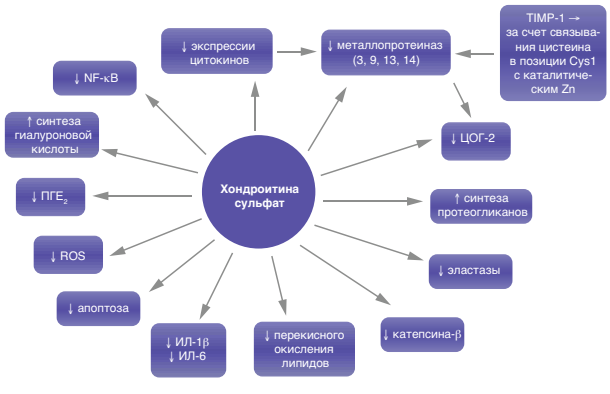
Аминокислоты, входящие в состав Алфлутопа, участвуют в синтезе белков и играют роль в восстановлении поврежденной хрящевой ткани, а также помогают бороться с воспалением за счет содержания изолейцина, лейцина [28].

Совокупность эффектов компонентов Алфлутопа продемонстрирована в ряде исследований *in vitro*. Так, в исследовании (Л. Олариу и соавт.) *in vitro* эффектов препарата Алфлутоп на некоторые внеклеточные сигнальные факторы, которые участвуют в воспалении при ОА, показано, что препарат Алфлутоп ингибирует внеклеточное высвобождение ИЛ-6, особенно при стимуляции клеток форболмиристацетатом и ФНО-α, а также ИЛ-8 и уровень внеклеточного VEGF, которые предотвращают или замедляют прогрессирование воспалительного каскада [29]. В другой работе по изучению *in vitro* хондровосстановительной способности препарата Алфлутоп (Л. Олариу и соавт., 2016) показано, что данный препарат стимулирует пролиферацию клеток и образование внеклеточного матрикса, модулируя внеклеточное высвобождение TGF-β, который через SMAD-зависимый путь индуцирует экспрессию аггрекана в линиях хондрогенных клеток [30].

Таким образом, Алфлутоп не только обладает противовоспалительной активностью и предотвращает деградацию хряща, но также способствует его восстановлению, что наиболее актуально и эффективно на ранних стадиях ОА.

Другими преимуществами данного препарата являются возможность его парентерального (внутримышечного или

Рис. 2. Эффекты компонентов препарата Алфлутоп при воспалении [21, 23].
Fig. 2. The effects of the Alflutop components on inflammation [21, 23].



Примечание. TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1; LIF – leukemia inhibitory factor/↓ дифференцировки; NF-κB – транскрипционный фактор/контроль генов иммунного ответа, апоптоза; MMP – матриксные металлопротеиназы – семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Играют роль в ремоделировании тканей, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, а также задействованы в активации и деактивации хемокинов и цитокинов.
Note. TIMP-1 – tissue inhibitor of metalloproteinase 1; LIF – leukemia inhibitory factor/↓ differentiation; NF-κB – transcriptional factor/control of immune response genes, apoptosis; MMP – matrix metalloproteinases – family of extracellular zinc-dependant endopeptidases able to destroy all types of extracellular matrix proteins. They play a role in tissue remodeling, proliferation, cells migration and differentiation, apoptosis, and take part in chemokines and cytokines activation and deactivation.

внутрисуставного) введения, небольшая по сравнению с энтеральным применением хондроитина сульфата длительность курса терапии и безопасность.

Так, энтеральный прием хондроитина сульфата характеризуется низкой биодоступностью (около 13%). Отчасти это может быть объяснено утилизацией хондроитина сульфата под действием микробиоты. Например, в исследовании D. Ndeh и соавт. продемонстрировано, что бакте-

рия *Bacteroides thetaiotaomicron* – представитель человеческой микробиоты – может активно метаболизировать ГАГ, хондроитина сульфат, дерматансульфат и гиалуроновую кислоту под действием фермента BtCDH, относящегося к семейству полисахаридных лиаз PL29 [31]. Алфлутоп при его внутрисуставном введении в полном объеме оказывается в месте, где наиболее необходим, оказывает свой терапевтический эффект и не подвергается метаболизму со стороны микробиоты [12].

Длительность курса лечения Алфлутопом составляет 20 дней (по 1 мл в день, внутримышечно, в течение 20 дней с возможностью повторения курса через 6 мес).

Для Алфлутопа, согласно инструкции по медицинскому применению, не выявлено межлекарственных взаимодействий, а значит, риск развития нежелательных реакций на фоне данного препарата невысок [12].

Все сказанное особенно актуально для пациентов пожилого возраста, у которых помимо ОА есть синдром мальабсорбции или несколько сопутствующих заболеваний, требующих одновременного приема нескольких ЛП.

Конечно, парентеральное введение ЛП может иметь ряд особенностей, например, специально оборудованное помещение и квалифицированный медицинский персонал, обученный выполнять внутрисуставные инъекции с обязательным соблюдением правил асептики и антисептики для предотвращения инфекционных осложнений. Вместе с тем внутримышечное применение препарата Алфлутоп используется в рутинной амбулаторной и стационарной практике. Стоит отметить, что в недавно завершенном многоцентровом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата Алфлутоп была показана равная эффективность способа назначения по 2 мл №10 через день по сравнению с режимом назначения №20 по 1 мл, ежедневно, внутримышечно. Так, назначение препарата через день может быть более удобным для некоторых групп пациентов, так как повышает приверженность к терапии и таким образом эффективность терапии [32]. Возможно сочетание внутримышечного и внутрисуставного введений препарата.

Таким образом, применение комплексного препарата Алфлутоп способствует не только облегчению болевого синдрома и улучшению состояния хряща, при болях в суставах и спине на начальных и ранних стадиях ОА, но также оказывает положительное действие на процессы воспаления, в том числе ассоциированные с возрастными изменениями в организме (inflammaging), за счет воздействия на вовлеченные сигнальные пути. Данный препарат также опосредованно может способствовать профилактике некоторых гериатрических проблем (запоры, социальная изоляция, депрессия и др.), а потому является ярким представителем антивозрастных препаратов (anti-age medicine).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
[Kishkun A.A. Biological age and aging: the possibilities of determining and ways of correction. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
2. Гериатрия. Национальное руководство. Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. Сер.: Национальные руководства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Geriatrics. National leadership. Pod red. O.N.Tkachevoi, E.V.Frolovoi, N.N.Iakhno. Ser.: Natsional'nye rukovodstva. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol 2018; 14 (10): 576–90.
4. Shijin Xia, Xinyan Zhang, Songbai Zheng et al. An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. J Immunol Res 2016; 2016: 8426874.
5. Minamino T, Yoshida T, Tatenoetal K. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and in ammation in human atherosclerosis. Circulation 2003; 108 (18): 2264–9.
6. Quillard T, Charreau B. Impact of Notch signaling on in ammatory responses in cardiovascular disorders. Int J Mol Sci 2013; 14 (4): 6863–88.
7. Ebersole JL et al. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease. Periodontol 2000. 2016; 72: 54–75.
8. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G et al. Inflammaging and "garb-aging". Trends Endocrinol Metab 2017; 28: 199–212.
9. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med 2014; 69: S4–S9.
10. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policie. Age Ageing 2017; 46: 383–92.
11. Rydwik E, Frändin K, Akner G. Effects of a physical training and nutritional intervention program in frail elderly people regarding habitual physical activity level and activities of daily living. A randomized controlled pilot study. Arch Gerontol Geriatr 2010; 51: 283–9.
12. Государственный реестр лекарственных средств. Available at: grls.rosminzdrav.ru
[Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: grls.rosminzdrav.ru (in Russian).]
13. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R et al. Osteoarthritis. Lancet 2015; 386 (9991): 376–87.
14. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388 (10053): 1545–602.1
15. March L, Smith EU, Hoy DG et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28 (3): 353–66.
16. Jerosch J. E Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Int J Rheumatol 2011; 2011: 969012.
17. Yamazaki K, Fukuda K, Matsukawa M et al. Cyclic tensile stretch loaded on bovine chondrocytes causes depolymerization of hyaluronan: involvement of reactive oxygen species. Arthritis Rheum 2003; 48: 3151–8.
18. Kurz B, Lemke A, Kehn M et al. Influence of tissue maturation and antioxidants on the apoptotic response of articular cartilage after injurious compression. Arthritis Rheum 2004; 50: 123–30.
19. Bar-Or D, Rael LT, Thomas GW, Brody EN. Inflammatory Pathways in Knee Osteoarthritis: Potential Targets for Treatment. Curr Rheumatol Rev 2015; 11 (1): 50–8.
20. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013; 5 (2): 77–94.
21. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани. Научно-практическая ревматология. 2000; 2: 46–55.
[Panasiuk A.F., Larionov E.V. Khondroitinsul'faty i ikh rol' v obmene khondrotsitov i mezhkletochnogo matriksa khriashchevoi tkani. Nauchno-prakticheskaia revmatologiia. 2000; 2: 46–55 (in Russian).]
22. Stabler TV, Huang Z, Montell E et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-kB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. Osteoarthritis Cartilage 2017; 25: 166–74.
23. Бадокин В.В. Клиническая оценка фармакологической активности препарата хондроитина сульфат. Лечащий врач. 2012; 10: 92.
[Badokin V.V. Klinicheskaia otsenka farmakologicheskoi aktivnosti preparata khondroitina sul'fat. Lechashchii vrach. 2012; 10: 92 (in Russian).]
24. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R et al. Nutrient-gene interaction in ageing and successful ageing. A single nutrient (zinc) and some target genes related to inflammatory/immune response. Mechanisms Ageing Development 2006; 127 (6): 517–25.
25. Claxon A, Morris C, Blake D et al. The anti-inflammatorv efectsof D-myo-inositol-1.2.6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation. Agents Actions 1990; 29: 68–70.
26. Kidd BL, Cruwys S, Mapp PI, Blake DR. Role of thesympathetic nervous system in chronic joint pain and inflammation. Ann RheumaticDis 1992; 51: 1188–91.
27. Ostrin EJ et al. Myo-Inositol Reduces Pro-Tumoral IL6 Inflammation in a Mouse Model of Lung Cancer Chemoprevention. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: A4955.
28. Saxena RN, Pendse VK, Khanna NK. Anti-inflammatory and analgesic properties of four aminoacids. Ind J Physiol Pharmacol 1984; 28 (4): 299–305.
29. Олариу Л., Димитриу Б., Бусэ Э., Росоиу Н. In vitro эффект препарата алфлутоп на некоторые внеклеточные сигнальные факторы, участвующие в воспалении при остеоартрите. Вестн. Академии румынских ученых. Статьи по биологическим наукам. 2015; 4 (2).
[Olariu L., Dimitriu B., Buse E., Rosoiu N. In vitro effekt preparata alflutop na nekotorye vnekletochnye signal'nye faktory, uchastvuiushchie v vospalenii pri osteoartrite. Vestn. Akademii rumynskikh uchenykh. Stat'i po biologicheskim naukam. 2015; 4 (2) (in Russian).]
30. Олариу Л., Пятигорская Н., Димитриу Б. и др. In vitro хондровосстановительная способность препарата алфлутоп, доказанная на культурах хондроцитов. Roman Biotech Letters 2016; 22 (6).

31. Ndeh D, Munoz Munoz J, Cartmell A et al. The human gut microbe Bacteroides thetaiotaomicron encodes the founding member of a novel glycosaminoglycan-degrading polysaccharide lyase family PL29. JBC 2018; 293 (46): 17906–16.
[Olariu L., Piatigorskaia N., Dimitriu B. et al. In vitro khondrovosstanovitel'naia sposobnost' preparata alflutop, dokazannaia na kul'turakh khondrotsitov. Roman Biotech Letters 2016; 22 (6) (in Russian).]
32. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лила А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология. 2019. 13 (3): 51–9.
[Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. Mnogotsentrovoe prospektivnoe randomizirovannoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti preparata Alflutop® v al'terniruiushchem rezhime po sravneniiu so standartnym rezhimom. Soobshchenie 1: otsenka effektivnosti preparata pri razlichnykh skhemakh primeneniia. Sovremennaia revmatologiia. 2019. 13 (3): 51–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7168-3636

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештат. специалист-гериатр Минздрава России, президент РАГГ. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4193-688X

Ермакова Дарья Владимировна – студентка ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9821-3319

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ, член расширенного правления Европейского общества гериатрической медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1628-5093

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, член РАГГ. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0795-8225

Anton P. Pereverzev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7168-3636

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4193-688X

Darya V. Ermakova – Student, People's Friendship University of Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9821-3319

Yulia V. Kotovskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1628-5093

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0795-8225

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2019
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019