

УДК 616.7

ГИДРОЛИЗАТЫ КОЛЛАГЕНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СУСТАВОВ

Николаева Т.И., Шеховцов П.В.

ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики
Российской академии наук», Пушино, e-mail: irkupav@gmail.com

В представленном обзоре рассмотрена роль коллагеновых гидролизатов в лечении и профилактике заболеваний суставов. Коллаген является основным структурным белком костей, хрящей, связок, сухожилий в суставах. Гидролизированный коллаген, как источник специфических аминокислот, может быть строительным материалом для образования фибрилл коллагена в соединительных тканях. Ферментативный гидролиз хрящей цыплят позволил получить комплекс гидролизата коллагена типа II и гликозаминогликанов. В клинических исследованиях были проверены гидролизаты кожного коллагена, хрящевого коллагена типа II, а также хрящевого неденатурированного коллагена типа II. Применение коллагеновых гидролизатов в течение продолжительного времени (5–6 мес.) позволило улучшить функционирование коленного сустава у пациентов не только с легкой формой, но и с тяжелой формой остеоартроза. Нутрицевтики из гидролизатов коллагена типа II в комплексе с витамином С более эффективно влияют на образование фибрилл коллагена, протеогликанов в хрящевой матрице и таким образом могут повлиять на увеличение подвижности суставов.

Ключевые слова: гидролизаты коллагена типа II, гликозаминогликаны, хрящевая ткань, сустав, нутрицевтики

HYDROLYSATES OF COLLAGEN CONCERNING PREVENTION AND HEALING JOINT DISEASES

Nikolaeva T.I., Shekhovtsov P.V.

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Pushchino, e-mail: irkupav@gmail.com*

The present submitted survey examines the role of collagen hydrolysates concerning treatment and prevention joint diseases. Collagen is the basic structural protein of bones, cartilages, ligaments, tendons in joints. Hydrolyzed collagen, as the source of specific amino acids, can be construction material for formation collagen fibrils in connective tissues. Enzymatic hydrolysis of chicken cartilage allows for obtaining the complex of hydrolyzed collagen of the II type and glycosaminoglycans. Hydrolysates of dermal collagen, cartilage collagen of the II type and also cartilage undenaturated collagen of the II type were verified during clinical studies. The usage of collagen hydrolysates during the long-term period (5-6 months) allowed for improvement of knee joint functioning in patients that have not only mild, but severe osteoarthritis. Nutraceuticals made on the basis of the II type hydrolyzed collagen in combination with vitamin C efficiently influence on the formation of collagen fibrils, proteoglycans in cartilage matrix and thus are able to influence on the enhancement of joint mobility.

Keywords: hydrolysates of type II collagen, glycosaminoglycans, cartilage tissue, joint, nutraceuticals

Болезни хрящей: артриты и артрозы суставов, разрушения межпозвоночных дисков в позвоночнике являются распространенными хроническими заболеваниями. Фармакологическими средствами (стероидными и другими препаратами) болезни опорно-двигательного аппарата с трудом поддаются лечению. Применяемые лекарства направлены преимущественно на уменьшение боли и повышение подвижности суставов. Поэтому медицинские учреждения и пациенты ищут нестандартные методы устранения нарушений здоровья. В последние годы наряду с традиционной фармакотерапией развивается полифармацевтика и биофармацевтика. Клиническая нутрициология представляет одно из новых направлений биофармацевтики. По определению, принятому в США и Великобритании, нутрицевтиком является пища с фармацевтическими свойствами. Одна из проблем рационального поиска природных лекарственных средств, спо-

собных оказывать биофармацевтическое и полифармацевтическое действие, может быть решена разработкой нутрицевтиков из компонентов соединительных тканей. Широкое распространение приобрели нутрицевтические средства, содержащие гидролизат коллагена, глюкозамин, хондроитин сульфат, гиалуроновую кислоту, витамин С и другие вещества. Гликозаминогликаны – хондропротекторы – давно применяются при болезнях опорно-двигательного аппарата. В данном обзоре мы рассматриваем коллаген, как основной белок соединительных тканей, фибриллы которого укрепляют матрикс тканей в суставах. Применяя коллагеновые гидролизаты, пациенты могут предотвратить или облегчить симптомы болезней. Целью представленного обзора является анализ нутрицевтиков, полученных на основе гидролизатов коллагена, а также оценка эффективности их действия в профилактике и лечении заболеваний суставов.

Структура соединительных тканей суставов

Такой сложный орган как сустав состоит из костей, хрящей, связок, сухожилий, стекловидного тела. Хрящевая ткань локализована в тех участках опорно-двигательного аппарата, которые испытывают наибольшую механическую нагрузку. Изменения в суставах при болезнях начинаются прежде всего в гиалиновом хряще, а затем распространяются на кость и другие ткани. Соединительные ткани суставов образованы из специализированных клеток и внеклеточного матрикса (ВКМ). Матрикс содержит коллагеновые и эластиновые фибриллы, протеогликаны и гликопротеины. Механическая прочность матрикса определяется жесткой структурой коллагеновых и эластиновых фибрилл. Коллаген является основным структурным белком соединительных тканей. Фибриллы формируются из коллагенов типов I, II, III и их комплексов с минорными коллагенами типов IX, X, XI, XII, XIV. В хрящах преобладает коллаген типа II [1]. Фибриллы коллагена типа VI соединяют основные фибриллы между собой. Коллагеновые фибриллы в матриксе образуют трехмерную сеть. Протеогликаны и гибкие фибриллы малого диаметра, но содержащие большое количество ковалентных поперечных связей, придают эластичность тканям. Протеогликаны и гликопротеины заполняют пространство между фибриллами и клетками. Гликопротеины, связываясь с рецепторами на поверхности хондроцитов, осуществляют взаимодействие матрикса с клетками. Протеогликаны образуются из комплексов агреканов, связующего белка и гиалуриновой кислоты. В состав агреканов входят гликозаминогликаны: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, кератан-сульфат. Специфическая структура матрикса обеспечивает как биомеханические свойства хряща, так и способствует его питанию путем диффузии. Известно, что кровеносная система в гиалиновых хрящах отсутствует [1]. Тем не менее внутритканевая вода, ее большое количество и растворенные в ней вещества обеспечивают интенсивный обмен веществ. Протеогликаны, обладая катионными и анионными свойствами, регулируют физико-химические свойства матрикса. Изменение содержания коллагеновых белков, протеогликанов, гликозаминогликанов, ионов металлов, воды нарушает структуру хрящевой ткани, приводит к болезням. Патологические процессы при артрозах сопровождаются пониженными концентрациями коллагена и гликозаминогликанов [5]. Ослаблена структура коллагеновых

фибрилл в суставах при наследственном заболевании гипермобильность суставов, при котором также истончается кожа [2]. Нарушения структуры матрикса и размеров коллагеновых фибрилл в таких разных тканях, как хрящи и кожа, происходят в отсутствие коллагена типа VI, дефиците солей и витаминов [2]. Восполнение недостающих компонентов матрикса в организме человека можно проводить применением лечебных средств профилактического действия, а также нутрицевтиков. Лекарствами-хондропротекторами являются гиалуриновая кислота и сульфатированные гликозаминогликаны. Их выделяют из протеогликановых комплексов, содержащихся в тканях позвоночных животных и гидробионтов. Заложенные природой в организме человека и животных макромолекулы соединительных тканей могут быть лекарствами полифармацевтического и биофармацевтического действия.

Получение гидролизатов коллагена и нутрицевтиков на их основе

Несмотря на то что коллаген является основным белком суставов, коллагеновые нутриенты относительно недавно стали применять для лечения артритов и артрозов. В организм человека коллаген поступает с пищей после ее тепловой обработки. Денатурированным видом коллагена является лекарственный и пищевой желатин. Коллагеновые белки и желатин под действием ферментов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут расщепляться до аминокислот и полипептидов. Большая длина молекул и фибрилл коллагена, имеющих относительно высокую молекулярную массу, препятствует их эффективному перевариванию. Гидролизаты коллагена, содержащие набор аминокислот и полипептидов, более доступны для усвоения в организме человека. Поступающие в кровь аминокислоты накапливаются в соединительных тканях и клетках. Гидролизированный коллаген, как источник специфических аминокислот, может быть строительным материалом для биосинтеза матрикса этих тканей. Из экстрактов кожной ткани получали фармацевтический желатин. Для того, чтобы повысить усвоение желатина, дополнительно проводили его ферментативный гидролиз [4].

Актуальной задачей является получение гидролизатов коллагена с большим содержанием свободных аминокислот и полипептидов низкой молекулярной массы. Ферментативный гидролиз коллагена представляет необходимый этап создания нутрицевтиков эффективного действия и получения нутриентов с регулируемыми характеристиками.

Степень гидролиза (DH) является наиболее значимой характеристикой глубины гидролиза. Индекс DH коррелирует с распределением длин молекулярных цепей и с молекулярной массой пептидов. Молекулярные параметры гидролизатов варьируют в зависимости от вида животного и условий гидролиза ткани. Более тонкая кожа рыб (треска и другие виды) способствует образованию гидролизатов коллагена более высокой степени гидролиза, если сравнивать с гидролизатами гидробионтов (трепанги) [6–8]. Исследовали гидролиз тканей под влиянием разных ферментов, времени действия фермента, а также в зависимости от температуры, pH, соотношения фермент/субстрат. Оптимизация условий ферментативного гидролиза позволяет повышать степень гидролиза коллагена. В работе [7] совместное действие ферментов (щелочная протеаза и папаин) привело к увеличению индекса DH, если сравнивать действие этих ферментов по отдельности.

Гидролизат коллагена из кожи крупного рогатого скота «Колламин-80» был получен под влиянием ферментов поджелудочной железы свиней [3]. «Колламин-80» содержит аминокислоты, дипептиды, трипептиды и полипептиды. На основе «Колламин-80» в России были разработаны нутрицевтики «Коллаген УЛЬТРА» (ООО «Алина Фарма», Московская обл., Чеховский р-н, пос. Любучаны) и «Коллаген-С» (ООО «АРТ Современные научные технологии», Московская обл., Солнечногорский р-н, д. Голиково). Их основным компонентом является гидролизат коллагена типов I и III. В состав нутриентов входит витамин С. «Хонда drink» (ЗАО «Эвалар», г. Бийск Алтайского края), состоящий из гидролизата кожного коллагена, витаминов С и В₂, глюконата марганца, дополнен гликозаминогликанами. Однако используемый во всех нутрицевтиках гидролизат кожной ткани не содержит полноценного набора аминокислот, специфичных для фибрилл хрящей и суставов. На основании различия по аминокислотному составу коллагенов типов I, II и III мы предполагаем, что нутриенты из коллагенов кожи могут слабее влиять на образование прочных фибрилл в тканях опорно-двигательной системы.

Из хрящей цыплят, применяя протеолитические ферменты папаин, фицин и бромелайн, в США были получены гидролизаты коллагена типа II [9]. Молекулярная масса пептидов изменяется от 50 до 10000 Д. Наряду с коллагеном типа II гидролизат «BioCell Collagen II» содержит гликозаминогликаны: гиалуроновую кислоту, хондроитин-сульфат. На основе этих гидролизатов были разработаны нутрицевтики с набором

других компонентов: JointFlex Complete, Flex-a-Min, Flex-A-Min Triple Strength (Arthritis Research Corporation, USA).

Эксперименты в культуре клеток

Показано, что в хондроцитах *in vitro* после 11 дней культивирования в среде с гидролизатом коллагена типа II количество аминокислот возрастает в 2,5 раза по сравнению с контролем (среда без гидролизата коллагена) [10]. Стимуляция коллагенообразования из аминокислот в клетках регулируется ферментами, на активность которых влияют витамины и катионы металлов. Синтез коллагена и его фибриллообразование – сложный многоэтапный процесс. Биосинтез протекает в специализированных клетках (хондроциты в хрящах), а фибриллообразование – вблизи поверхности клеток. Реакции гидроксирования позволяют модифицировать молекулы коллагена. Катализируют гидроксирование ферменты: пролил-4-гидроксилаза и лизил-5-гидроксилаза с целью превращения пролина в оксипролин, а лизина в оксилизин. Ферменты активны в том случае, если железо находится в двухвалентной форме, что обеспечивается аскорбиновой кислотой (витамин С). Особенностью фибрилл коллагена высокой степени прочности является большое содержание аминокислотных остатков с альдегидными группами. В норме из лизина и оксилизина образуются их альдегидные формы аллизин и оксиаллизин, которые участвуют в образовании прочных ковалентных связей между молекулами коллагена. Поэтому нутрицевтики из гидролизатов коллагена в комплексе с аскорбиновой кислотой (витамин С) более эффективно влияют на фибриллообразование.

Хрящ суставов аккумулирует аскорбиновую кислоту. В хондроцитах аскорбиновая кислота и дигидроаскорбат перемещаются, соответственно, через натрий-зависимый транспорт витамина С (SVCT-2) и транспорт глюкозы GLUT 1 [11]. *In vitro* аскорбат и аскорбиновая кислота стимулировали в хондроцитах суставов синтез коллагена типов I, II, протеогликанов и агреканов [11]. Исследование *in vivo* на мышах линии STR/ort (у которых развили остеоартрит) показало, что длительный приём гидролизата коллагена может снижать дегенеративность хрящевой ткани, поражённой остеоартритом, и задерживать его развитие [11].

Клинические исследования

После клинических испытаний хондропротекторов наблюдали как положительные, так и отрицательные результаты от применения хондроитин-сульфата и гиалуроновой

кислоты [5]. Установлено также незначительное влияние этих хондропротекторов на снижение боли у пациентов. Противоречивость наблюдаемого различия, по-видимому, обусловлена разным источником и методом получения хондропротекторов. Если наряду с гликозаминогликанами в состав лекарства входят коллагеновые белки, лекарство может обладать стимулирующим действием. Недостаток коллагеновых белков восполняется приемом нутрицевтиков.

Проверяли влияние фармацевтического гидролизата коллагена (ФГК) на обмен веществ у больных остеоартритом [4]. Пациенты с остеоартритом коленного сустава принимали ежедневно по 10 г ФГК или 12 г лактозы (плацебо) на протяжении 24 недель. Клинические исследования в медицинских центрах трех стран выявили улучшение функций суставов и преимущество лечения ФГК над плацебо лишь в Германии. Ни в США, ни в Великобритании не были получены статистически достоверные результаты.

Определена специфичность соединительной ткани для получения гидролизатов коллагена и более эффективного лечения суставов. После применения гидролизата коллагена типа II в течение 24 недель в группе спортсменов – здоровых людей, но с внутрисуставной болью – наблюдали увеличение подвижности суставов, снижение болевого синдрома и уменьшение зависимости от анальгетиков [12]. У пациентов с первичным остеоартрозом при тех же условиях приема гидролизата коллагена происходило улучшение функционирования коленного сустава по оценке визуальной аналоговой шкалы и WOMAC. У пациентов с симптомами лёгкого остеоартроза коленного сустава, которые применяли гидролизат коллагена (10 г/день) с кальцием (300 мг/день) и витамином С (60 мг/день) в течение 14 недель, по изометрическим и изокинетическим тестам повышалась функциональная подвижность колена. Также более высокие результаты наблюдали у пациентов с тяжёлыми формами остеоартроза.

Неденатурированный коллаген типа II применяли для лечения ревматоидного артрита. Исследование выполнено в Гарвардском университете в 1993 г. Получены результаты, что неденатурированный коллаген типа II может повлиять на подвижность суставов и сокращение в них боли, а также улучшить функциональное состояние больных остеоартритом [13]. Потенциальный механизм действия неденатурированного коллагена типа II, вероятно обусловлен «переобучением» Т-клеток к иммунной устойчивости [14]. Поступающий в ЖКТ неповреждённый коллаген типа II повторно создаёт антигенные

взаимодействия с древовидными клетками и регуляторными Т-клетками в лимфе кишечной ткани. Регуляторные Т-клетки секретируют цитокины, такие, как интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста, которые ингибируют иммунный ответ на антиген (коллаген типа II) [14]. Цитокины могут повлиять на снижение иммунного ответа к коллагену типа II внутри ВКМ суставного хряща и таким образом предотвратить противовоспалительную острую реакцию на суставной хрящ в условиях артрита. Учитывая комплементарный механизм действия неденатурированного коллагена типа II в дополнение к его эффективности, он может быть рассмотрен как комплексно действующая добавка и может приниматься по 40 мг ежедневно.

Нутрициология в профилактике болезней суставов

В настоящее время задачами лечения больных артритом и артрозом является повышение подвижности суставов и снижение боли. Подвижность суставов определяется оптимальными размерами коллагеновых фибрилл и протеогликанов. Известно, что в хрящах обновление матрикса происходит через год [1]. Поэтому длительное и систематическое применение комплекса из специфических аминокислот и гликозаминогликанов в гидролизатах коллагена типа II позволяет восстановить и укрепить структуру тканей суставов человека. Рекомендуемая доза – 10 г гидролизата коллагена в день [4, 14]. Нутрицевтики на основе гидролизата коллагена эффективно влияют как на раннюю стадию болезней суставов, так и на профилактику таких болезней. Хронические болезни человека вследствие дисплазии соединительной ткани (ДСТ) закладываются на эмбриональной стадии развития и/или на этапах роста детей и подростков. Нутрицевтические добавки из аминокислот коллагена помогают ослабленным детям в укреплении хрящевой, костной и других соединительных тканей [2]. Применением нутрицевтиков из гидролизатов коллагена в комплексе с гликозаминогликанами, витаминами и катионами металлов можно стимулировать в клетках биосинтез макромолекул и структуру ВКМ, нарушенных в результате болезней. Если действие современных лекарств направлено на снижение воспалительных и болевых симптомов в период болезни или ее обострения, то нутрицевтики имеют преимущество в профилактике заболеваний.

Заключение

Принимая во внимание, что коллаген является основным структурным белком

костей, хрящей, связок, сухожилий в суставах, рассмотрена роль коллагеновых гидролизатов в лечении и профилактике заболеваний суставов. Для получения гидролизатов с высоким содержанием аминокислот эффективен биокаталитический подход и оптимизация ферментативного гидролиза. Представленные в обзоре данные показывают, что коллагеновые гидролизаты могут облегчить симптомы болезней суставов. Однако роль питания в снижении развития заболевания остаётся слабо изученной. Исследования по лечению и профилактике болезней соединительных тканей с помощью нутрицевтиков находятся на начальной стадии развития. Было получено и испытано всего лишь несколько видов гидролизата коллагена. Более того, определена специфичность гидролизата коллагена типа II из хрящевой ткани для улучшения функционирования суставов. Поскольку увеличение подвижности суставов может регулироваться размерами фибрилл коллагена и протеогликанов, потребуется определить взаимосвязь между составом коллагеновых гидролизатов и структурой матрикса. Если фармакологический метод основан на исследовании одна молекула/одна цель, то нутрициология является более целостным видом методологии: многие ингредиенты/множественные цели. Нутрициология, как раздел современной биофармацевтики, представляет ее новое направление, исследует возможные механизмы и способы для предупреждения заболеваний человека.

Список литературы

1. Лазерная инженерия хрящей. / Багратишвили В.Н., Соболь Э.Н., Шехтер А.Б. – М: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 488 с.
2. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб: ЭЛБИ, 2009. – 704 с.
3. Патент РФ №2181009. 10.08.2000
4. Moskowitz R.W. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2000. Vol. 30. – P. 87–99.
5. Paulsen S. Review of nutritional supplements for the treatment of cartilage degeneration. <http://www.paleopronov.com/image/data/Clinical-Studies/dodrops/ReviewOfNutritionalSupplementsForTheTreatmentOfCartilageDegeneration.pdf>.
6. Liu Z.-Y., D. Chen D., Su Y.-C., and Zeng M.-Y. Optimization of hydrolysis conditions for the production of the angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides from sea cucumber collagen hydrolysates. // *J. Aquat. Food Prod. Technol.* – 2011. Vol. 20. – P. 222–232.
7. Liu F., Liub C., Lorenac D. et al. Evaluation of the antioxidant activity of collagen peptide additive extracted from cod skin. // *J. Environ. Protect. Ecology*. – 2012. Vol.13. P. 1836–1841.
8. Yu P. and Chen H.. Optimization of conditions for enzymatic production collagen hydrolysates from a long-value acaudinamolpadioides and their activities. // *J. Food Biochem.* – 2013, Vol. 38. – P. 227–235.
9. Uniated States Patent №6025327. 2000.
10. Oesser S. and Seifert J. Stimulation of type collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. // *Cell Tissue Res*. 2003, Vol. 311. – P. 393–399.
11. Ameye L.G. and Chee W.S.S. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779427>.
12. Henrotin Y., Lambert C., Couchourel D. et al. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? – a narrative review from the lessons taken with five products. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035558>.
13. Trentham D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J. et al. Full text of Harvard study effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. // *Science*. 1993, Vol. 261. pp. 1727–1730.
14. Lopez H.L. Osteoarthritis supplement nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: Focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. // *Amer. Acad. Physic. Med. Rehab.* 2012, Vol. 4. pp. S155–S168.

References

1. Lazernaja inzhenerija hrjashhej. / Bagratishvili V.N., Sobol' Je.N., Shehter A.B. – M: FIZMATLIT, 2006. 488 p.
2. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej. – SPb: JeLBI, 2009. 704 p.
3. Patent RF №2181009. 10.08.2000
4. Moskowitz R.W. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2000. Vol. 30. pp. 87–99.
5. Paulsen S. Review of nutritional supplements for the treatment of cartilage degeneration. <http://www.paleopronov.com/image/data/Clinical-Studies/dodrops/ReviewOfNutritionalSupplementsForTheTreatmentOfCartilageDegeneration.pdf>.
6. Liu Z.-Y., D. Chen D., Su Y.-C., and Zeng M.-Y. Optimization of hydrolysis conditions for the production of the angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides from sea cucumber collagen hydrolysates. // *J. Aquat. Food Prod. Technol.* 2011. Vol. 20. pp. 222–232.
7. Liu F., Liub C., Lorenac D. et al. Evaluation of the antioxidant activity of collagen peptide additive extracted from cod skin. // *J. Environ. Protect. Ecology*. – 2012. Vol.13. P. 1836–1841.
8. Yu P. and Chen H.. Optimization of conditions for enzymatic production collagen hydrolysates from a long-value acaudinamolpadioides and their activities. // *J. Food Biochem.* 2013, Vol. 38. pp. 227–235.
9. Uniated States Patent №6025327. 2000.
10. Oesser S. and Seifert J. Stimulation of type collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. // *Cell Tissue Res*. 2003, Vol. 311. pp. 393–399.
11. Ameye L.G. and Chee W.S.S. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779427>.
12. Henrotin Y., Lambert C., Couchourel D. et al. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? – a narrative review from the lessons taken with five products. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035558>.
13. Trentham D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J. et al. Full text of Harvard study effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. // *Science*. 1993, Vol. 261. pp. 1727–1730.
14. Lopez H.L. Osteoarthritis supplement nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: Focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. // *Amer. Acad. Physic. Med. Rehab.* 2012, Vol. 4. pp. S155–S168.

Рецензенты:

Брусков В.И., д.х.н., профессор, заведующий Лабораторией изотопных исследований, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», г. Пущино;

Кичигина В.Ф., д.б.н., заведующая Лабораторией системной организации нейронов, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 16.12.2014.