

## SUPLEMENTACJA DIETY W CHOROBAK STAWÓW U PSÓW

Jacek Wilczak

Zakład Biochemii i Dietetyki Katedry Nauk Fizjologicznych Instytutu Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

26

Choroby zwyrodnieniowe stawów (OA) są przewlekłą chorobą zapalną, która atakuje całą tkankę stawową. Bazując na etiopatogenezie choroby te można podzielić na zapalne (na tle zakaźnym i immunologicznym) i niezapalne (w wyniku zaburzeń rozwojowych, zmian zwyrodnieniowych, nowotworów, urazów). Prawidłowe zdiagnozowanie przyczyny chorób stawów jest kluczowe dla wprowadzonego postępowania farmakologicznego, które prowadzone łącznie z postępowaniem dietetycznym daje największe szanse na zahamowanie procesów zarówno zapalnych, jak i niezapalnych. W przypadku chorób stawów u zwierząt domowych uważa się, że głównym celem stawianym związkom biologicznie czynnym o właściwościach chondroprotekcyjnych jest przy okazji działania profilaktycznego głównie poprawa objawów behawioralnych lub fizjologicznych związanych

z bólem. Silne działanie przeciwbólowe traktowane jest jako cel mający poprawić komfort życia zwierzętom na różnych etapach rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów.

Choroby zwyrodnieniowe stawów dotyczą średnio 450 psów na 10.000 psów podawanych opiece weterynaryjnej. W populacji psów w USA częstotliwość jej występowania szacuje się na 6,1 %, natomiast niepokojący jest fakt, że w ciągu ostatnich 10 lat zwiększyła się o 66 % liczba zwierząt dotkniętych tą chorobą. Jest to związane zarówno ze wzrostem liczby zwierząt z nadwagą i otyłością oraz ze średnim wydłużeniem życia zwierząt domowych. Dodatkowo dane statystyczne wskazują, że w populacji psów w wieku powyżej 10 lat aż 20 % z nich choruje na chorobę zwyrodnieniową stawów. Choroby zwyrodnieniowe stawów u psów mogą szczególnie wpływać na dobrostan jego opiekuna, a leczenie wiąże się ze znacznymi kosztami finansowymi (1).

Do najpowszechniejszych chorób stawów wśród psów należy choroba zwyrodnieniowa stawów *osteoarthritis* (OA), która jako niezapalna choroba przewlekła i postępująca, prowadzi do uszkodzenia i zwyrodnienia chrząstek stawowych i powstawania zmian rozrostowych. Pierwotne uszkodzenie chrząstki może mieć charakter idiopatyczny lub być wynikiem częściowej spotykanego uszkodzenia na skutek niewłaściwego rozkładu sił mechanicznych, wskutek wrodzonych deformacji oraz nieprawidłowo zbilansowanej diety w fazie intensywnego wzrostu młodego organizmu bądź urazu. W fizjopatologii choroby zwyrodnieniowej stawów coraz więcej dowodów wskazuje, że przyczyną jej powstawania są wzajemne oddziaływania między mechanicznym uszkodzeniem stawu a przewlekłym zapaleniem błony maziowej. Istnieją także dowody na udział w inicjowaniu i utrzymywaniu stanu zapalnego mechanizmów związanych z wrodzoną i nabytą odpowiedzią immunologiczną (2).



Patogeneza choroby jest związana z postępującą utratą funkcjonalności chrząstki stawowej oraz zmianami w kości podchrzęstnej i strukturach okołostawowych, takich jak łąkotki, błona maziowa, więzadła i mięśnie okołostawowe. Zwyródnienie chrząstki prowadzi wtórnie do zmian w kości podchrzęstnej i zapalenia błony maziowej (3). Chrząstka jest wysoce wyspecjalizowaną tkanką łączną, która jest strukturą beznacyniową złożoną z chondrocytów i macierzy zewnątrzkomórkowej. Głównymi składnikami mazi stawowej są woda, kolageny i proteoglikany, a zaopatrzenie chrząstki w składniki odżywcze zależy przede wszystkim od funkcjonalności błony maziowej. To właśnie proces zapalny w obrębie błony maziowej odgrywa kluczową rolę w patogenezie *osteoarthritis*. Uszkodzone chondrocyty uwalniają swoją zawartość do przestrzeni stawowej, co powoduje dalszą propagację procesów zapalnych w błonie maziowej i dlatego też kluczowe znaczenie dla roz-

woju i progresji choroby zwyrodnieniowej stawów ma stan zapalny o niskim stopniu nasilenia generowany przez mediatory uwalniane przez chondrocyty oraz komórki układu immunologicznego. Zarówno w mazi stawowej, jak i błonie stawowej gromadzą się produkty metabolizmu tych komórek, a ich miejscem kumulowania się są przede wszystkim inflammasomy. Są to wewnątrzkomórkowe białkowe kompleksy, których funkcją jest aktywacja kaskady prozapalnej i powstają nie tylko w wyniku odpowiedzi na infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, ale także stres komórkowy i uszkodzenie tkanek. W zdrowej błonie maziowej inflammasomy są w stanie metabolicznie mało aktywnym, natomiast w wyniku działania niektórych czynników dochodzi do ich metabolicznego pobudzenia i rozwijania stanu zapalnego. Przykładowo, takimi czynnikami, które należą do czynników żywieniowych są kryształy fosforanu wapnia oraz podwyższone stężenie kwasu moczowego.

### Dietary supplementation in joint diseases in dogs

*Osteoarthritis in dogs is a disease associated with progressive damage to joint cartilage, which leads to inflammation, pain and loss of joint function. It is one of the most common causes of pain and disability in older dogs. The causes of degenerative joint disease can be seen in genetic predisposition, mechanical damage and overweight and obesity resulting from an improper diet. Osteoarthritis is accompanied by inflammation, the intensity of which can be controlled by the use of both painkillers and anti-inflammatory drugs, as well as an appropriate diet.*

**Keywords:** Osteoarthritis, PUFA, cannabinoids, astaxanthin, polyphenols.



W płynie maziowym stawów kolanowych i biodrowych pacjentów z pierwotną chorobą zwyrodnieniową stawów znaleziono podwyższone stężenia tych metabolitów (4, 5). Wykazano, że poziom kwasu moczowego w płynie maziowym koreluje z poziomem IL-1 $\beta$  i IL-18 oraz ciężkością choroby zwyrodnieniowej stawów. Kryształ fosforanu wapnia oraz hydroksyapatytu są dobrze znanymi aktywatorami inflammasomów, a mechanizm aktywacji obejmuje wypływ jonów potasu, wzmożone powstawanie wolnych rodników i destabilizację lizosomu. Pobudzenie inflammasomu prowadzi do produkcji cytokin zapalnych, takich jak TNF- $\alpha$  i pro-IL-1 $\beta$ . Wykazano, że poziom aktywacji inflammasomów jest ponad pięciokrotnie wyższy w komórkach błony maziowej w czasie rozwijania się choroby zwyrodnieniowej stawów niż w warunkach fizjologicznych (6). Dodatkowo fibroblasty błony maziowej, które są najbardziej licznymi jej komórkami, dalej uwalniają cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , które są głównymi cytokinami degradującymi chrząstkę. Uważa się, że oba czynniki przyczyniają się do nekrozy chondrocytów i stymulują dalsze uwalnianie enzymów rozkładających chrząstkę, takich jak metaloproteinazy, które trawią proteoglikany i kolagen typu II. Konsekwencją tego procesu jest uwalnianie cząsteczek kolagenu i proteoglikanów do przestrzeni stawowej, co w konsekwencji wtórnie stymuluje produkcję dodatkowych cytokin prozapalnych, takich jak IL-18. Po uszkodzeniu chrząstki stawowej uszkodzone chondrocyty uwalniają swoją zawartość i rozprzestrzeniają proces zapalny na otaczającą błonę maziową, dochodzi do uszkodzeń chrząstki wraz z utworzeniem blizn, co łącznie z aktywnym procesem angiogenezy i silnym unerwieniem czuciowym przyczynia się zarówno do promocji procesu zapalnego, jak i silnych dolegliwości bólowych.

W przypadku zakaźnych chorób stawów wywołanych bakteriami, riketsjami postępowanie żywieniowe sprowadza się do zapewnienia diety pełnowartościowej o wysokiej zawartości łatwostrawnego białka i pozostałych składników odżywczych, która dodatkowo nie będzie prowadziła do powstawania nadwagi i otyłości.

## Substancje czynne o udokumentowanym działaniu chondroprofilaktycznym

Głównym czynnikiem determinującym możliwość ochronnego działania

na chrząstkę stawową jest dieta oraz zawarte w niej składniki odżywcze. Wyłącznie pełnowartościowa dieta bazująca na wysokiej jakości składnikach odżywczych jest w stanie utrzymać wysoki stopień odżywienia organizmu, co przełoży się na odpowiednie odżywienie tkanek, w tym tkanki chrzęstnej. Mimo że jest to tkanka słabo ukrwiona, to skład zawartego w niej przesącza w postaci płynu stawowego jest w bezpośredni sposób zależny od stopnia odżywienia organizmu. Ważne jest także utrzymanie prawidłowej masy mięśniowej, która jest podporą dla pracujących stawów. Wśród czynników predysponujących do rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów należy wskazać nadwagę i otyłość oraz wiek. Oprócz interwencji farmaceutycznych i kontroli masy ciała, ćwiczenia fizyczne i fizjoterapia są istotnymi czynnikami w utrzymaniu mobilności i jakości życia pacjentów. Fizjoterapia w chorobie zwyrodnieniowej stawów ma na celu zmniejszenie bólu, optymalizację funkcji mięśni i utrzymanie funkcji stawów. Plany fizjoterapeutyczne zazwyczaj obejmują ćwiczenia fizyczne połączone z metodami terapeutycznymi, modyfikacjami stylu życia i środowiska w celu poprawy ogólnej jakości życia i funkcjonowania pacjenta.

Jednym z elementów profilaktyki i terapii chroniących chrząstkę przed uszkodzeniem są substancje biologicznie czynne, które ogólnie są określane mianem substancji chondroprotektorycznych oraz które stanowią podstawę do konstruowania składów chętnie wykorzystywanych tzw. suplementów diety. I chociaż ich skuteczność jest nadal w większości przypadków przedmiotem licznych kontrowersji, ich popularność wśród opiekunów wzrasta, a wyniki badań naukowych pozwalają umieszczać na liście chondroprotektorycznych coraz więcej nowych substancji czynnych.

## Chlorowodorek glukozaminy i siarczan chondroityny

Chlorowodorek glukozaminy oraz siarczan chondroityny należą do najpopularniejszych substancji o działaniu chondroprofilaktycznym i chondroterapeutycznym i mimo że istnieją sprzeczne dane literaturowe odnośnie ich skuteczności, warto przyjrzeć się mechanizmom ich działania.

Zewnątrzkomórkowa macierz chrząstki zbudowana jest głównie z kolagenu i proteoglikanów. W skład dużych cząsteczek proteoglikanów wchodzi glukozaminoglikany (GAG) i białko. Glukozaminoglikany są to polimery węglowodanowe

zbudowane z kwasu hialuronowego, siarczanu keratyny i siarczanu chondroityny. Pierwsze dwa składniki zawierają N-acetyloglukozaminę jako jeden ze składników węglowodanowych. W przypadku siarczanu chondroityny jest to N-acetylogalaktozamina. Proteoglikany są syntetyzowane przez komórki macierzy, które mają zdolność zatrzymywania wody, zapewniając w ten sposób amortyzację i skuteczność „smarowania” stawów. Glukozamina zmniejsza utratę proteoglikanów, opóźnia degenerację chrząstki i zwięźlenie szpary stawowej oraz łagodzi ból związany z chorobą zwyrodnieniową stawów u zwierząt i pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (7, 8).

Istnieje wiele prac prowadzonych w warunkach *in vivo* oraz prac klinicznych dokumentujących skuteczność i efektywność tych dwóch substancji czynnych. Warto jednak wskazać, że należą one do substancji, których efektywność rozwija się w przeciągu dłuższego okresu stosowania. Dlatego też warto rozważyć suplementację diety tymi substancjami już na wczesnym etapie życia psa, niezależnie od jego wielkości. Przykładowe wyniki badań opisane są poniżej. Glukozamina (175 mg/kg) w połączeniu z siarczanem chondroityny (140 mg/kg) po 3 miesiącach stosowania zmniejsza zwyrodnienie stawów u szcurek z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego wywołaną przecięciem więzadła krzyżowego przedniego (9). Suplementacja diety glukozaminą przez 2 lata i 6 miesięcy zmniejszyła ryzyko choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, zapobiegając zwięźleniu szpar stawowych (7). Co więcej, połączenie ibuprofenu lub piroksykanu (NLPZ) i siarczanu glukozaminy przez 12 tygodni skutkowało niższymi wynikami oceny bólu niż same NLPZ u pacjentów z chronicznym zapaleniem stawów niezależnie od ich płci (10). Badania do tej pory nie wykazały żadnych działań niepożądanych zarówno u ludzi, jak zwierząt, których dieta była suplementowana glukozaminą (11, 12).

Organizm psa może syntetyzować N-acetyloglukozaminę i N-acetylogalaktozaminę z glukozy. Podstawowa hipoteza zakłada, że zmniejszająca się wraz z wiekiem synteza może być kompensowana poprzez doustną suplementację glukozaminy i siarczanu chondroityny, dzięki czemu obie substancje są dostępne dla endogennej syntezy proteoglikanów. U psów zakres, w jakim doustnie podawana glukozamina i siarczan chondroityny dociera do krążenia ogólne-



ADOBE STOCK

Warto zauważyć, że rola TGF- $\beta$  w patogenezie OA nie jest rozstrzygająca. Sygnalizacja TGF- $\beta$  jest wymagana do regulacji homeostazy chondrocytów poprzez sprzyjanie proliferacji chondrocytów przy jednoczesnym hamowaniu ich prze-rostu i dojrzewania chondrocytów. Regu-lacja w dół lub hamowanie sygnalizacji TGF- $\beta$  jest związane z wyższym ryzykiem występowania choroby zwyrodnieniowej stawów (15). Do czynników silnie zmniejszających ekspresję TGF- $\beta$  należą m.in. wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3.

Glukozamina oprócz swoich właściwości przeciwzapalnych wykazuje także właściwości przeciwutleniające. Wolne rodniki tlenowe i azotowe służą jako ważne mediatory w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów oraz mogą być wytwarzane we wczesnym stadium choroby zwyrodnieniowej stawów, prowadząc do uszkodzenia, indukować degradację kolagenu i hamować syntezę proteoglikanów. Przeciwutleniacze takie jak polifenole z oliwek, kurkumina i witamina E – mogą łagodzić ból, przywracać funkcję stawów i spowalniać postęp choroby zwyrodnieniowej stawów – dowodów na takie działanie substancji biologicznie czynnych jest wiele. Z kolei właściwości przeciwutleniające glukozaminy do tej pory nie były przedmiotem licznych badań naukowych, natomiast okazuje się, że jeden z mechanizmów potencjalnego działania glukozaminy skupia się na jej silnych właściwościach przeciwutleniających. Glukozamina zmniejsza przede wszystkim skutki stresu oksydacyjnego w samych chondrocytach. W organizmie chlorowodorek glukozaminy może wiązać się bezpośrednio z aldehydem dimalonowym (MDA), końcowym metabolitem peroksydacji lipidów i blokować późniejsze tworzenie adduktów MDA i wiązań poprzecznych w białkach. Przykładowo, chlorowodorek glukozaminy i siarczan glukozaminy (50–1000  $\mu\text{g/ml}$ ) mogą hamować peroksydację lipidów błony komórkowej indukowanej nadtlaniem wodoru oraz utlenianie białka i DNA w ludzkich chondrocytach w sposób zależny od stężenia (16). Glukozamina w chondrocytach zwiększa poziom glutationu zredukowanego (GSH) oraz zwiększa aktywność enzymów przeciwutleniających, w tym dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (CAT) i peroksydazę glutationową (GPx), czyniąc chondrocyty bardziej opornymi na czynniki utleniające (17). Łącznie, mechanizm zarówno przeciwzapalny, jak i przeciwutleniający powodują, że glukozamina

go wynosi odpowiednio 11 i 5%. Glukozamina transportowana jest przez przewód pokarmowy i włączona zostaje do chrząstki psów. Glukozamina w komercyjnych preparatach pochodzi z muszli krabów, homarów i krewetek. Z kolei oczyszczony siarczan chondroityny jest wytwarzany z chrząstek zwierząt rzeźnych. Badania wykorzystujące model suplementacji diety psa różnymi ilościami glukozaminy i siarczanu chondroityny wykazały, że w celu wykazania pozytywnych efektów u psów z osteoarthritis konieczna jest długa ich suplementacji – minimum 120 dni – w czterech z pięciu badań nie potwierdzono skuteczności doustnej glukozaminą i siarczanem chondroityny, ale inne badania wykazały, że składniki te wywierają efekt zapobiegawczy i zmniejszają ryzyko powstania osteoarthritis, szczególnie u psów starszych się. Najefektywniejsze wyniki uzyskiwano przy stosowaniu połączenia glukozaminy i siarczanu chondroityny w ilościach 61,0 + 48,0 mg/kg m.c. przez okres minimum 120 dni (5).

Biorąc pod uwagę rolę stanu zapalnego w chorobie zwyrodnieniowej stawów, każda substancja wykazująca efekt przeciwzapalny powinna być skuteczna w spowalnianiu postępu tej choroby. Liczne badania wykazały, że glukozamina wykazuje działanie przeciwzapalne w OA. Przykładowo, w badaniach z wykorzystaniem modeli zwierzęcych stwierdzono, że 6-dniowa suplementacja diety glukozaminą w dawkach 20, 40, 80 lub 160 mg/kg/dzień obniżała zależnie od zastosowanej dawki stężenia cytokin prozapalnych IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  i zapobiegała wzrostowi stężenia tlenu azotu w surowicy szczurów z OA (13). Z kolei 15-dniowa suplementacja diety glukozaminą (40, 80 i 160 mg/kg; doustnie) u myszy z eksperymentalnie wywołaną chorobą zwyrodnieniową stawów wykazała, że mieszanina glukozaminy i chitoooligosacharydów wywiera silne działanie przeciwzapalne poprzez obniżenie poziomu cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$  i TNF- $\alpha$ ) i białka C-reaktywnego oraz zwiększanie poziomu IL-2 – cytokiny przeciwzapalnej (14).



powinna być traktowana jako jeden z podstawowych suplementów diety, który w długotrwałym stosowaniu będzie wykazywał działanie ochronne w stosunku do mechanizmów patogenezы OA.

## Metylosulfometan (MSM)

Metylosulfonylometan (MSM) stał się popularnym składnikiem suplementów diety stosowanym do różnych celów, w tym najczęściej jako środek przeciwzapalny. MSM jest naturalnie występującym organicznym związkem siarki, funkcjonującym pod wieloma nazwami, w tym dimetylosulfon, metylosulfon, sulfonylobismetan, organiczna siarka lub dimetylosulfotlenek (DMSO).

MSM został zasugerowany jako suplement w profilaktyce choroby zwyrodnieniowej stawów ze względu na jego działanie plejotropowe, które pomaga w ochronie stawów. Wykazano, że MSM promuje różnicowanie osteoblastów poprzez szlaki aktywujące ich proliferację. Wykazano, że podawanie MSM promuje chondrogenezę w modelach zwierzęcych. Opisano działanie przeciwzapalne MSM poprzez hamowanie aktywności transkrypcyjnej jądrowego czynnika kappa B (NF- $\kappa$ B), który związany jest z uwalnianiem w procesie zapalnym cytokin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych. Zatem hamowanie NF- $\kappa$ B przez MSM powoduje supresję ekspresji interleukiny (IL)-1, IL-6 i czynnika martwicy nowotworu- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) na poziomie mRNA (18). Chondroprotektoryjne i przeciwzapalne działanie MSM oraz włączenie związków siarki pochodzącej z MSM do samej chrząstki sugeruje konieczność stosowania MSM w zapobieganiu lub leczeniu chorób stawów związanych z procesem zapalnym. Istotnym czynnikiem wskazującym na przydatność MS są jego wysokie współczynniki wchłaniania

oraz kumulacji wewnątrz takich komórek jak chondrocyty. MSM wykazuje dość jednorodną dystrybucję tkankową i biologiczny okres półtrwania wynoszący około 12 godzin oraz szybką dystrybucję w organizmie (19). Z tego też powodu, chcąc podtrzymać wysokie stężenie MSM w komórkach i tkankach, należy wskazać na konieczność ciągłej suplementacji diety MSM.

Degradacja chrząstki od dawna uważana jest za główny czynnik zwiększający dolegliwości związane z chorobą zwyrodnieniową stawów. Chrząstka stawowa charakteryzuje się gęstą macierzą zewnątrzkomórkową z niewielkim lub zerowym dopływem krwi, która zwiększa ekstrakcję składników odżywczych z płynu maziowego. Przy minimalnym dopływie krwi i możliwym niedotlenieniu, cytokiny prozapalne, szczególnie IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , biorą udział w destrukcyjnym procesie niszczenia chrząstki. Wyniki badań sugerują, że MSM chroni chrząstkę poprzez swoje hamujące działanie na produkcję IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  i prawdopodobnie normalizujące zmiany metabolizmu komórkowego wywołane niedotlenieniem (20, 21). Dodatkowo MSM w skojarzonej suplementacji diety łącznie z chlorowodorkiem glukozaminy i siarczanem chondroityny skutecznie redukuje stężenie białka C-reaktywnego (CRP)

u szczurów z ostrym i przewlekłym reumatoidalnym zapaleniem stawów wywołanym eksperymentalnie (22). Przeprowadzone badania kliniczne z wykorzystaniem MSM u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów wykazały, że MSM łagodzi ból stawów i poprawia ich ruchomość. Kontrola miejscowego stanu zapalnego w stawach nie tylko wpłynęła na ich stan, ale także poprawiała ogólnoustrojowe funkcje fizyczne, tj. poprawiły się wskaźniki funkcji lokomotorycznych u pacjentów z chorobą zapalną stawów (23). Zarówno kliniczne, jak i przedkliniczne badania na zwierzętach potwierdziły przydatność terapeutyczną MSM w chorobach stawów, takich jak OA, jednak nie ma bezpośrednich dowodów na poparcie profilaktycznego stosowania w chorobach stawów lub stosowania w celu utrzymania prawidłowego stanu stawów u osobników zdrowych.

## Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny n-3

Wyniki badań naukowych jednoznacznie wskazują, że kwas alfa-linolenowy (ALA) oraz jego produkty metaboliczne: kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA) mają korzystny wpływ na redukcję stanów zapalnych związanych z chorobami zapalnymi stawów. Kwasy tłuszczowe n-3 są niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, co oznacza, że organizm nie jest w stanie ich samodzielnie syntetyzować i musi otrzymywać je z zewnątrz, poprzez dietę lub suplementację. EPA i DHA są głównymi formami kwasów tłuszczowych n-3, które występują w tłustych rybach



ADOBE STOCK

oraz krylu. Kwasy te wykazują różnorodne działanie biologiczne, w tym właściwości przeciwzapalne, które są kluczowe w kontekście zapalenia stawów. Głównym mechanizmem przeciwzapalnym EPA i DHA jest wpływ na produkcję mediatorów zapalenia. Kwas arachidonowy, prekursor prozapalnych eikozanoidów, jest metabolizowany przez enzymy COX (cyklooksygenazy) i LOX (lipoksygenazy). EPA i DHA konkurują z kwasem arachidonowym o miejsce w tych enzymatycznych szlakach metabolicznych, co prowadzi do zmniejszenia produkcji prozapalnych mediatorów. Dodatkowo, EPA i DHA są przekształcane w eikozanoidy o niższej aktywności prozapalnej, takie jak lipoksyny i resolwiny, które wykazują działanie przeciwzapalne i pomagają w rozwiązywaniu procesu zapalnego (24). Kolejnym mechanizmem przeciwzapalnym jest wpływ kwasów tłuszczowych n-3 na układ immunologiczny. W zapaleniu stawów dochodzi do nieprawidłowej reakcji układu odpornościowego, który atakuje własne tkanki. EPA i DHA mogą modulować odpowiedź immunologiczną poprzez wpływ na różne komórki układu odpornościowego, takie jak limfocyty, komórki dendrytyczne i monocyty. Poprzez ograniczenie aktywności tych komórek, EPA i DHA zmniejszają produkcję prozapalnych cytokin, takich jak interleukiny IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ . Dodatkowo, EPA i DHA mogą wspomagać produkcję przeciwzapalnych mediatorów, które hamują reakcje zapalne i przyczyniają się do rozwiązania stanu zapalnego. Badania kliniczne przeprowadzone na osobach z różnymi rodzajami zapalenia stawów, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, osteoartroza czy łuszczykowe zapalenie stawów, sugerują, że suplementacja EPA i DHA może przynieść korzyści w łagodzeniu objawów zapalnych. Pacjenci zgłaszali zmniejszenie bólu, obrzęku i sztywności stawów, a także poprawę funkcji stawowej i jakości życia po suplementacji kwasów tłuszczowych n-3. Istnieje również dowód na to, że EPA i DHA mogą zmniejszać aktywność choroby, mierzoną wskaźnikami takimi jak liczba i aktywność zapalnych komórek oraz poziom prozapalnych cytokin (25, 26).

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że dodatek do diety psów oleju rybiego, zapewniającego wzrost poziomu kwasów tłuszczowych n-3 do 3,5 % poprawia stan psów z zapaleniem stawów, a przede wszystkim pozwala na zmniejszenie dawki karprofenu u psów otrzymujących ten lek z powodu OA (27). Zwiększenie zawartości w diecie kwasów

tłuszczowych n-3 przekłada się na wzrost stężenia tych kwasów w surowicy, a to w konsekwencji zapewnia odpowiednią konwersję kwasów tłuszczowych do błon komórkowych. Skutkiem czego poprawę zdolności psów do wstawania z pozycji leżącej i chęci do zabawy po 6 tygodniach stosowania, poprawę w jakości chodu po 12. i 24. tygodniach stosowania oraz zwiększa siłę, z jaką psy z OA obarczają kończyny (28).

Ponadto suplementacja kwasów tłuszczowych n-3, może mieć korzystny wpływ na inne aspekty zdrowia. EPA i DHA są ważne dla prawidłowego funkcjonowania mózgu i układu nerwowego, mogą pomóc w poprawie nastroju i funkcji poznawczych. Istnieją również badania sugerujące, że EPA i DHA mogą wpływać na regulację masy ciała i metabolizmu glukozy, co ma znaczenie w kontekście otyłości, która nie jest czynnikiem sprzyjającym profilaktyce chorób stawów.

Ciekawym wnioskiem są wyniki metaanalizy, dzięki której można stwierdzić z całą pewnością, że stosowanie kwasów tłuszczowych-3 efektywnie zmniejsza odczucie bólu u psów z chorobą zwyrodnieniową stawów, podczas gdy przyjmowanie takich chondroprotetyków jak chondroityna czy glukozaminy nie wykazuje działania przeciwbólowego (26).

### **Kannabinoidy**

Ostatnio układ endokannabinoidowy zyskuje coraz większe zainteresowanie w medycynie weterynaryjnej, szczególnie w dziedzinie choroby zwyrodnieniowej stawów (29). Układ endokannabinoidowy to kompleksowy i ważny system biologiczny obecny w organizmach ssaków, w tym psów. Pełni kluczową rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych, w tym w funkcjonowaniu układu nerwowego, odpornościowego, trawiennego i metabolicznego. Składa się z trzech głównych elementów: endokannabinoidów, receptorów kannabinoidowych i enzymów metabolizujących. Endokannabinoidy to związki chemiczne podobne do kannabinoidów występujących w roślinach konopi. Dwa główne endokannabinoidy to anandamid (AEA) i 2-AG (2-arachidonoylglicerol). Anandamid jest pochodną kwasu arachidonowego, a 2-AG powstaje z fosfolipidów w błonach komórkowych. Endokannabinoidy są syntetyzowane na żądanie i działają jako lokalne modulatory chemiczne przekazujące informacje między komórkami. Z kolei w przypadku receptorów kannabinoidowych, istnieją dwa

główne typy receptorów kannabinoidowych: CB1 i CB2. Receptory CB1 są obecne głównie w mózgu i są odpowiedzialne za większość efektów psychoaktywnych związanych z kannabinoidami. Receptory CB2 występują głównie na komórkach układu odpornościowego i odgrywają rolę w regulacji procesów zapalnych, w tym w procesie ochrony przed rozwojem chorób zapalnych stawów. Receptory kannabinoidowe są białkowymi strukturami wbudowanymi w błonę komórkową, które wiążą endokannabinoidy i inne kannabinoidy, takie jak THC i CBD. Enzymy metabolizujące działają lokalnie w obrębie błony komórkowej, regulując czas trwania ich działania. Układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w regulacji równowagi i homeostazy organizmu. Endokannabinoidy działają jako sygnały zwrotne, które modulują różne funkcje fizjologiczne w odpowiedzi na zmienne warunki środowiskowe. Na przykład, w sytuacji stresowej poziomy endokannabinoidów mogą wzrosnąć, co pomaga zredukować napięcie i stres. Układ endokannabinoidowy jest również zaangażowany w regulację bólu, apetytu, nastroju, snu, pamięci, układu immunologicznego i wielu innych procesów. Niedobór endokannabinoidów lub nieprawidłowa funkcja receptorów kannabinoidowych może przyczynić się do wystąpienia chorób na tle zapalnych, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów. Ze względu na rolę układu endokannabinoidowego w regulacji różnych procesów fizjologicznych, kannabinoidy i ich pochodne są badane pod kątem ich potencjalnych zastosowań terapeutycznych. Na podstawie dotychczasowych wyników badań można założyć, że stosowanie kannabinoidów zewnętrznych, takich jak olejek CBD, może pomóc w łagodzeniu objawów różnych schorzeń, takich jak ból przewlekły i zapalenie.

W modelach przedklinicznych kannabidiol – biologicznie czynny składnik olejku CBD, wywiera działanie przeciwbólowe. W spontanicznym psim modelu choroby zwyrodnieniowej stawów kannabidiol zwiększył mobilność psów i zmniejszył ból, podczas gdy poza zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej podczas suplementacji kannabidiolem nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych (30, 31). Z kolei u szczurów z chorobą zwyrodnieniową stawów podawanie m.in. olejku CBD w sposób zależny od dawki zmniejszało szybkość wyładowań aferentnych w stawie. Ponadto zaobserwowano wzrost progu cofania łapy i obciążenia. Kannabidiol zmniejszył



również miejscowy stan zapalny poprzez zmniejszenie liczby leukocytów we krwi (32). Wykazano, że transdermalny żel na bazie kannabidiolu stosowany przez 4 dni w sposób zależny od dawki zmniejszał obrzęk stawów, ocenę postawy kończyn, pogrubienie błony maziowej i ból zwierząt doświadczalnych. Ponadto w rdzeniu kręgowym i zwojach korzeni grzbietowych zmniejszeniu uległo stężenie czynników prozapalnych (TNF- $\alpha$ ) dzięki czemu uzyskano efekt przeciwbólowy (33). Badanie *in vitro* fibroblastów błony maziowej pobranych od zwierząt chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wykazało, że kannabidiol zwiększa wewnątrzkomórkowy poziom wapnia, zmniejsza żywotność komórek i produkcję IL-6, IL-8. Efekt został wzmocniony przez wstępne zahamowane wydzielania TNF- $\alpha$ , co może sugerować, że kannabidiol preferencyjnie „celuje” w prozapalne fibroblasty mazi stawowej, co sugeruje potencjalną aktywność chondroprotekcijną (34).

Kannabidiol jest dobrze tolerowanym i bezpiecznym naturalnym związkiem wykazującym działanie przeciwbólowe w różnych zwierzęcych modelach bólu, a także w badaniach klinicznych. W przypadku jednoczesnego podawania z tetrahydrokannabinolem (THC), kannabidiol może zmniejszyć skuteczną dawkę i zmniejszyć negatywne skutki uboczne tetrahydrokannabinolu (35). Ponadto kannabidiol wykazuje potencjał działania przeciwzapalnego. W badaniach *in vitro* nad zapaleniem stawów kannabidiol promował apoptozę chondrocytów, ale z silniejszym wpływem na komórki aktywowane przez stan zapalny, co może być pozytywnym wynikiem wskazującym na działanie chondroterapeutyczne (34). Przewlekła kuracja kannabidiolem pozwala na osiągnięcie długotrwałych efektów terapeutycznych, bez znaczących skutków ubocznych i rozwoju tolerancji. Szczególnie ważne jest przedłużone działanie przeciwzapalne, które może oddziaływać bardziej bezpośrednio na przyczynę powstawania bólu i tym samym zapewniać długotrwały efekt przeciwbólowy. Z kolei ostra kuracja kannabidiolem może nie wystarczyć do zwalczania przyczyny bólu, ale zapewnić efekt przeciwbólowy utrzymujący się nawet do kilku godzin (w zależności od modelu choroby, dawki i drogi podania).

Kannabidiol jako aktywny składnik olejków CBD jest substancją o dużym potencjale terapeutycznym, ale obecnie jest jeszcze niedostatecznie zbadany. Krótkoterminowe badania CBD na lu-

dziach ilustrują niską toksyczność i łagodne skutki uboczne. Nie wiadomo jednak, jakie efekty przyniosą wszelkiego rodzaju popularne suplementy diety zawierające olejek CBD. Problemem jest także fakt, że farmakologia kannabidiolu nie jest tak jasna, jak THC, gdzie znany jest dokładny mechanizm działania. Z kolei w porównaniu z THC, kannabidiol ma mniej niepożądanych skutków ubocznych i są one łagodniejsze. Wyniki te dają nadzieję na pomyślne zastosowanie kannabidiolu i olejków CBD w praktyce weterynaryjnej przy terapii OA.

## Kolagen hydrolizowany

Kolagen jest najobficiej występującym białkiem w macierzy pozakomórkowej i tkankach łącznych wszystkich kręgowców. Pozyskiwanie kolagenu polega głównie na ekstrakcji z tkanek bogatych w kolagen pochodzenia zwierzęcego, takich jak chrząstka, skóra i kości. W zależności od procesu produkcyjnego można otrzymać różne produkty pochodne kolagenu o zupełnie innej strukturze, składzie i właściwościach, takie jak: nienaturywny kolagen natywny (nierozpuszczalny) lub rozpuszczalny kolagen natywny w postaci hydrolizowanego kolagenu będącego źródłem krótkich peptydów i aminokwasów. Struktura molekularna kolagenu podawanego doustnie determinuje jego mechanizm działania na stany zapalne stawów. Początkowo postulowano, że suplementacja kolagenem może sprzyjać syntezie tkanki łącznej, głównie dlatego, że kolagen stanowi jej główny składnik. W rzeczywistości wykazano, że niektóre peptydy z hydrolizowanego kolagenu są wchłaniane i gromadzone w tkance chrzęstnej. Ponadto modele zwierzęce choroby zwyrodnieniowej stawów uzyskały obiecujące wyniki w zakresie zachowania struktury chrząstki w wyniku długotrwałego przyjmowania zhydrolizowanego kolagenu (36). Ponadto badania naukowe z wykorzystaniem modeli zwierzęcych choroby zwyrodnieniowej stawów pozwoliły uzyskać obiecujące wyniki w zakresie zachowania struktury chrząstki w wyniku długotrwałego przyjmowania zhydrolizowanego kolagenu (37). Jeśli chodzi o natywny kolagen (zarówno rozpuszczalny, jak i nierozpuszczalny), najczęściej badany jest kolagen typu II, który oceniano początkowo w reumatoidalnym zapaleniu stawów, a następnie w chorobie zwyrodnieniowej stawów (38). Wykazano, że natywny kolagen typu II wywołuje odpowiedź immunolo-



giczną zwaną tolerancją doustną, co jest zupełnie innym mechanizmem w porównaniu z mechanizmem opisanym dla kolagenów hydrolizowanych (39). Zgodnie z tym mechanizmem działania natywny kolagen typu II zmniejszałby reakcje autoimmunologiczne przeciwko endogennemu kolagenowi na poziomie chrząstki stawowej.

W oparciu o budowę molekularną kolagenu opisano różne mechanizmy jego wykorzystania jako składnika do produkcji suplementów diety. Natywny kolagen (nierozpuszczalny lub rozpuszczalny) jest odporny na proteiny i dlatego nie jest trawiony w przewodzie pokarmowym. W przeciwieństwie do tego, zarówno żelatyna, jak i hydrolizowane kolageny nie mają potrójnej helisy, w wyniku czego utracony jest mechanizm działania w wyniku działania enzymów proteolitycznych. Żelatyna jest prawdopodobnie najczęstszą postacią na rynku, ale nie opisano żadnej biologicznej funkcji dla





zdrowia stawów. Ma jednak doskonałe właściwości fizyczne i mechaniczne, takie jak niska rozpuszczalność i odpowiednia obsługa, głównie dzięki temu, że składa się z mieszaniny peptydów o różnej masie cząsteczkowej. Z kolei hydrolizowane kolageny składają się z aminokwasów i peptydów o różnej długości (w tym dipeptydów i tripeptydów), które są odporne na proces hydrolizy. Dzięki temu peptydy z hydrolizowanych kolagenów mają wysoką biodostępność, co pozwala im przedostać się do krwioobiegu, akumulując się w tkance chrzęstnej i poprzez stymulację chondrocytów indukują syntezę białek mazi stawowej. Różnice w mechanizmach działania opisanych dla kolagenów natywnych i hydrolizowanych mogą nawet teoretycznie uzasadniać potencjalną kombinację obu typów kolagenów w celu zbadania komplementarnych efektów.

Wydaje się, że jedną z najefektywniejszych form działania wykazuje kolagen

natywny, który wykazuje specyficzny mechanizm działania określany mianem tolerancja pokarmowej, a uczestniczy w nim układ odpornościowy. Pokarmowa tolerancja została zdefiniowana jako aktywne hamowanie specyficznych odpowiedzi immunologicznych na antygeny pojawiające się po raz pierwszy w przewodzie pokarmowym (40). Proces ten reprezentuje mechanizm immunologiczny odpowiedzialny za unikanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko nieszkodliwym antygenom, takim jak białka pokarmowe lub mikroorganizmy komensalne. Proces pokarmowej tolerancji jest inicjowany w tkance limfocytowej związanej z jelitami (GALT), ale ma wpływ na odporność ogólnoustrojową. W skrócie, antygeny są wychwytywane przez komórki prezentujące antygen, które migrują do krezkowych węzłów chłonnych odprowadzających jelita, gdzie inicjują aktywację i różnicowanie limfocytów T (Treg). Te swoiste

dla antygeny limfocyty Treg kontrolują odpowiedź immunologiczną, indukując wydzielanie cytokin, takich jak TGF- $\beta$ , IL-10 i IL-4, jednocześnie zmniejszając stężenia cytokin prozapalnych.

W przypadku chorób stawów o charakterze zapalnym mechanizm działania kolagenu natywnego przedstawia się następująco: aminokwasy i peptydy z hydrolizowanych kolagenów są wchłaniane docierając do krążenia ogólnoustrojowego i chrząstki stawowej, stymulując syntezę makrocząstek mazi stawowej. Natywne elementy kolagenu typu II przechodzą przez ścianę jelita, głównie przez komórki M. Epitopy są przekazywane do komórek dendrytycznych, które po aktywacji stymulują różnicowanie limfocytów Treg w kępkach Peyera lub w krezkowych węzłach chłonnych. Treg wydostają się z węzłów chłonnych do krążenia ogólnoustrojowego i docierają do chrząstki stawowej. W chrząstce stawowej Treg hamują kaskadę zapalną spo-



wodowaną uwalnianiem m.in. autoantygenu powstających w wyniku procesu zapalnego toczonego się w chrząstce.

Badania oceniające zastosowanie natywnego kolagenu typu II w chorobie zwyrodnieniowej stawów wykazały pozytywne wyniki w zakresie łagodzenia bólu i poprawy funkcji stawów. Przykładowo, w randomizowanym badaniu kontrolowanym metodą podwójnie ślepej próby, odnotowano poprawę w zakresie bólu i funkcji stawów po 6 miesiącach podawania natywnego kolagenu typu II (40 mg/dzień) w porównaniu ze standardową suplementacją diety siarczanem chondroityny (1200 mg/dzień) i glukozaminą (1500 mg/dzień) (41).

W przypadku kolagenów hydrolizowanych z racji różnych metod hydrolizy właściwości biologiczne mogą być różne i niejednoznaczne. Biodostępność aminokwasów i peptydów z hydrolizowanych kolagenów jest kluczowym aspektem wyjaśniającym działanie tego składnika na poziomie chorego stawu. Wykazano, że peptydy odporne na hydrolizę mają niższą masę cząsteczkową i wykazują wyższą absorpcję jelitową, a stężenia dipeptydów pochodzących z kolagenu, takich jak prolina-hydroksyprolina i tripeptydów, takich jak prolina-hydroksyprolina-glicyna, wykryto we krwi po godzinie od spożycia (42). Następnie peptydy te docierają do chrząstek stawowych, gdzie się kumulują. W samej chrząstce peptydy kolagenowe wywierają różne efekty biologiczne, które mogą być zależne od profilu peptydowego i aminokwasowego hydrolizowanego kolagenu. Badania wykazały, że peptydy kolagenowe stymulują syntezę makrocząstek mazi stawowej, takich jak proteoglikany i kolagen typu II, indukują proliferację i różnicowanie chondrocytów, zwiększają aktywność osteoblastów i zmniejszają aktywność osteoklastów. Wszystkie te efekty sugerują, że hydrolizowany kolagen może promować naprawę chrząstki, działając jako silny chondroprotetyk w chorobie zwyrodnieniowej stawów (36).

## Rola fizjoterapii oraz aktywności fizycznej w terapii chorób zwyrodnieniowych stawów

Ponieważ choroby zwyrodnieniowe stawów powodują postępującą utratę funkcji chrząstki stawowej, zapalenie błony maziowej, powstawanie osteofitów i przebudowę kości podchrzęstnej w następstwie tego dochodzi do sztywności stawów, bólu i ograniczenia zakresu ruchu. Mimo

tego typu przeszkód uważa się, że ciągła aktywność fizyczna i fizjologiczne mechaniczne obciążenie stawów stanowią kluczowe działania dla zdrowia stawów i regeneracji chrząstki. Zmniejszona aktywność najczęściej skutkuje upośledzeniem funkcji mięśni okołostawowych, uruchamiając w ten sposób kaskadę reakcji zwiększających stan zapalny. Skuteczne interwencje fizjoterapeutyczne przeciwdziałają temu, zwiększając siłę mięśni, kontrolę nerwowo-mięśniową, zakres ruchu, stabilność stawów i sprawność. Wykazano, że aktywność fizyczna, nawet prowadzona u osobników z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową stawów, poprawia mobilność i odczucie bólu. Fizjoterapia weterynaryjna jest bardzo młodą specjalnością. Zalecenia fizjoterapeutyczne dotyczące choroby zwyrodnieniowej u psów są często ekstrapolowane z badań klinicznych z chorobą zwyrodnieniową u ludzi lub modeli zwierzęcych. Wiele badań dotyczących fizjoterapii u psów koncentruje się na nieoperacyjnym lub pooperacyjnym leczeniu chorób ortopedycznych, takich jak choroba więzadła krzyżowego lub dysplazja stawu biodrowego związana z wtórnymi zmianami OA. Fizjoterapia wsparta umiejętnie dobranymi metodami fizycznymi: terapią laserową o niskim natężeniu, ultradźwiękami, terapią falą uderzeniową czy wszelkimi formami elektrostymulacji mięśni i nerwów w chwili obecnej stanowi efektywne wsparcie zarówno farmakologicznego, jak i dietetycznego postępowania ze zwierzęciem z chorobami zwyrodnieniowymi stawów.

## Podsumowanie

Wszystkie wymienione substancje biologicznie czynne podawane w postaci suplementów diety wykazują chondroprofilaktyczne właściwości i jako takie powinny stanowić nieodzowny element diety zwierząt zarówno już cierpiących z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów, jak i tych w stosunku do których ryzyko wystąpienia takiej choroby jest przewidywalne. Fizjoterapia łącznie z postępowaniem dietetycznym i farmakologicznym poprawia komfort życia zwierząt chorych. ●

## Piśmiennictwo

- Anderson K. L., O'Neill D. G., Brodbelt D. C., Church D. B., Meeson R. L., Sargan D., Summers J. F., Zulch H., Collins L. M.: Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care. „Sci Rep”, 2018, 8, 5641.
- Kulkarni P., Martson A., Vidya R., Chitnavis S., Harsulkar A.: Pathophysiological landscape of osteoarthritis. „Adv Clin Chem”, 2021, 100, 37-90.

- Martel-Pelletier J., Barr A. J., Cicuttini F. M., Conaghan P. G., Cooper C., Goldring M. B., Goldring S. R., Jones G., Teichtahl A. J., Pelletier J.-P.: Osteoarthritis. „Nat Rev Dis Primers”, 2016, 2, 16072.
- Corr E. M., Cunningham C. C., Helbert L., McCarthy G. M., Dunne A.: Osteoarthritis-associated basic calcium phosphate crystals activate membrane proximal kinases in human innate immune cells. „Arthritis Research & Therapy”, 2017, 19, 23.
- Denoble A. E., Huffman K. M., Stabler T. V., Kelly S. J., Hershfield M. S., McDaniel G. E., Coleman R. E., Kraus V. B.: Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. „Proceedings of the National Academy of Sciences”, 2011, 108, 2088-2093.
- Matsui K., Tsutsui H., Nakanishi K.: Pathophysiological roles for IL-18 in inflammatory arthritis. „Expert Opinion on Therapeutic Targets”, 2003, 7, 701-724.
- Durmuss D., Alayli G., Bayrak I. K., Canturk F.: Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. „Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation”, 2012, 25, 275-284.
- Igarashi M., Sakamoto K., Nagaoaka I.: Effect of glucosamine on expression of type II collagen, matrix metalloproteinase and sirtuin genes in a human chondrocyte cell line. „International Journal of Molecular Medicine”, 2017, 39, 472-478.
- Terencio M. C., Ferrándiz M. L., Carceller M. C., Ruhí R., Dalmau P., Vergés J., Montell E., Torrent A., Alcaraz M. J.: Chondroprotective effects of the combination chondroitin sulfate-glucosamine in a model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection in ovariectomized rats. „Biomedicine & Pharmacotherapy”, 2016, 79, 120-128.
- Selvan T., Rajiah K., Nainar M. S.-M., Mathew E. M.: A Clinical Study on Glucosamine Sulfate versus Combination of Glucosamine Sulfate and NSAIDs in Mild to Moderate Knee Osteoarthritis. „The Scientific World Journal” 2012, e902676.
- Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M.: Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? „Arthritis Research & Therapy”, 2012, 14, 201.
- Al-Saadi H. M., Pang K.-L., Ima-Nirwana S., Chin K.-Y.: Multifaceted Protective Role of Glucosamine against Osteoarthritis: Review of Its Molecular Mechanisms. „Scientia Pharmaceutica”, 2019, 87, 34.
- Aghazadeh-Habashi A., Kohan M. H. G., Asghar W., Jamali F.: Glucosamine Dose/Concentration-Effect Correlation in the Rat with Adjuvant Arthritis. „Journal of Pharmaceutical Sciences”, 2014, 103, 760-767.
- Li Y., Chen L., Liu Y., Zhang Y., Liang Y., Mei Y.: Anti-inflammatory effects in a mouse osteoarthritis model of a mixture of glucosamine and chitoooligosaccharides produced by bi-enzyme single-step hydrolysis. „Sci Rep”, 2018, 8, 5624.
- Shen J., Li S., Chen D.: TGF- $\beta$  signaling and the development of osteoarthritis. „Bone Res”, 2014, 2, 1-7.
- Mendis E., Kim M.-M., Rajapakse N., Kim S.-K.: Sulfated glucosamine inhibits oxidation of biomolecules in cells via a mechanism involving intracellular free radical scavenging. „European Journal of Pharmacology”, 2008, 579, 74-85.
- Calamia V., Ruiz-Romero C., Roch, B., Fernández-Puente P., Mateos J., Montell E., Vergés J., Blanco F. J.: Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. „Arthritis Res Ther”, 2010, 12, R138.
- Toguchi A., Noguchi N., Kanno T., Yamada A.: Methylsulfonylmethane Improves Knee Quality of Life in Participants with Mild Knee Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. „Nutrients”, 2023, 15, 2995.
- Magnuson B. A., Appleton J., Ames G. B.: Pharmacokinetics and Distribution of [35S]

Methylsulfonylmethane following Oral Administration to Rats. „J. Agric. Food Chem.”, 2007, 55, 1033-1038.

20. Caron Joan McIntyre, Caron Jane McIntyre: Methyl Sulfone Blocked Multiple Hypoxia – and Non-Hypoxia-Induced Metastatic Targets in Breast Cancer Cells and Melanoma Cells. „PLOS ONE”, 2015, 10, e0141565.
21. Ahn H., Kim J., Lee M.-J., Kim Y. J., Cho Y.-W., Lee G.-S.: Methylsulfonylmethane inhibits NLRP3 inflammasome activation. „Cytokine”, 2015, 71, 223-231.
22. Butawan M., Benjamin R. L., Bloomer R. J.: Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. „Nutrients”, 2017, 9, 290.
23. Debbi E. M., Agar G., Fichman G., Ziv Y. B., Kardos R., Halperin N., Elba, A., Beer Y., Debi R.: Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. „BMC Complementary and Alternative Medicine”, 2011, 11, 50.
24. Benabdoune H., Rondon E.-P., Shi Q., Fernandes J., Ranger P., Fahmi H., Bendoricour M.: The role of resolvin D1 in the regulation of inflammatory and catabolic mediators in osteoarthritis. „Inflamm. Res.”, 2016, 65, 635-645.
25. Schmitz G., Ecker J.: The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. „Progress in Lipid Research”, 2008, 47, 147-155.
26. Barbeau-Grégoire M., Otis C., Cournoyer A., Moreau M., Lussier B., Troncy E.: A 2022 Systematic Review and Meta-Analysis of Enriched Therapeutic Diets and Nutraceuticals in Canine and Feline Osteoarthritis. „International Journal of Molecular Sciences”, 2022, 23, 10384.
27. Fritsch D. A., Allen T. A., Dodd C. E., Jewell D. E., Sixby K. A., Leventhal P. S., Breda J., Hahn K. A.: A multicenter study of the effect of dietary

supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on carprofen dosage in dogs with osteoarthritis. „J Am Vet Med Assoc”, 2010, 236, 535-539.

28. Roush J. K., Dodd C. E., Fritsch D. A., Allen T. A., Jewell D. E., Schoenherr W. D., Richardson D. C., Leventhal P. S., Hahn K. A.: Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. „Scientific Reports”, 2010, 6, 236.
29. Valastro C., Campanile D., Marinaro M., Franchini D., Piscitelli F., Verde R., Di Marzo V., Di Bello A.: Characterization of endocannabinoids and related acylethanolamides in the synovial fluid of dogs with osteoarthritis: a pilot study. „BMC Vet Res”, 2017, 13, 309.
30. Verrico C. D., Wesson S., Konduri V., Hofferek C. J., Vazquez-Perez J., Blair E., Dunner K., Salimpour P., Decker W. K., Halpert M. M.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. „Pain”, 2020, 161, 2191-2202.
31. Gamble L.-J., Boesch J. M., Frye C. W., Schwark W. S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E. S., Wakshlag J. J.: Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. „Frontiers in Veterinary Science”, 2018, 3, 5.
32. Philpott H. T., O'Brien M., McDougall J. J.: Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. „Pain”, 2017, 158, 2442-2452.
33. Hammell D. C., Zhang L. P., Ma F., Abshire S. M., McIlwraith S. I., Stinchcom A. I., Westlund K. N.: Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. „European Journal of Pain”, 2016, 20, 936-948.
34. Lowin T., Tingting R., Zurmahr J., Classen T., Schneider M., Pongratz G.: Cannabidiol (CBD)

a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. „Cell Death Dis”, 2020, 11, 1-11.

35. Casey S. L., Atwal N., Vaughan C. W.: Cannabidiol constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. „PAIN”, 2017, 158, 2452.
36. Martínez-Puig D., Costa-Larrión E., Rubio-Rodríguez N., Gálvez-Martín P.: Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. „Nutrients”, 2023, 15, 1332.
37. Nakatani S., Mano H., Sampei C., Shimizu J., Wada M.: Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. „Osteoarthritis and Cartilage”, 2009, 17, 1620-1627.
38. Rezende R. M., Cox L. M., Weiner H. L.: Mucosal tolerance therapy in humans: Past and future. „Clinical and Experimental Neuroimmunology”, 2019, 10, 20-31.
39. Park K.-S., Park M.-J., Cho M.-L., Kwak S.-K., Ju J. H., Ko H.-J., Park S.-H., Kim H.-Y.: Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. „Modern Rheumatology”, 2009, 19, 581-589.
40. Tordesillas L., Berin M. C.: Mechanisms of Oral Tolerance. „Clinic Rev Allerg Immunol”, 2018, 55, 107-117.
41. Lugo J. P., Sayied Z. M., Lane N. E.: 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, 15, 14.
42. Iwai K., Hasegawa T., Taguchi Y., Morimatsu F., Sato K., Nakamura Y., Higashi A., Kido Y., Nakabo Y., Ohtsuki K.: Identification of Food-Derived Collagen Peptides in Human Blood after Oral Ingestion of Gelatin Hydrolysates. „J. Agric. Food Chem.”, 2005, 53, 6531-6536.

Jacek Wilczak, e-mail: jacek\_wilczak@sggw.edu.pl



# VET+RESPONSE

## VETERINARY DIET

profesjonalne WSPARCIE

Doradca klienta: [partner@vetresponse.pl](mailto:partner@vetresponse.pl) +48 539 032 032