

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Лиля А.М.³, Шостак Н.А.⁴, Рудаков К.В.^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия; ²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ⁴кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2; ²119991, Москва, Ленинские горы, 1; ³115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении

Патогенез саркопении сложен и связан с нарушением синтеза мышечного белка, усилением апоптоза миоцитов, повышенным системным воспалением и др.

Проведен систематический анализ 31 992 статей, посвященных саркопении, представленных в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, для уточнения комплекса коморбидных взаимодействий саркопении с остеоартритом, остеопорозом и другими заболеваниями и обоснования назначения препаратов хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) таким пациентам. Сформулированы молекулярные механизмы влияния ХС и ГС на патофизиологию саркопении. Взаимодействуя с рецептором CD44, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный фактор NF-κB, активность которого повышена при атрофии мышц. Кроме того, ХС/ГС представляют собой «строительный материал» для регенерации соединительной ткани вокруг миоцитов.

Таким образом, высокоочищенные препараты ХС/ГС целесообразно использовать для замедления прогрессирования саркопении.

Ключевые слова: саркопения; хондроитин сульфат; глюкозамин сульфат; воспаление; фактор некроза опухоли α.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):117–124.

Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Lila A.M.³, Shostak N.A.⁴, Rudakov K.V.^{1,2}

¹Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁴A.I. Nesterov Department of Intermediate-Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119991; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁴1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The pathogenesis of sarcopenia is complex and associated with impaired muscle protein synthesis, enhanced myocyte apoptosis, increased systemic inflammation, etc.

The authors have carried out a systems analysis of 31 992 articles on sarcopenia, which are presented in the biomedical database PubMed, to clarify a set of comorbid interactions of sarcopenia with osteoarthritis, osteoporosis, and other diseases and to justify the use of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) in these patients. The molecular mechanisms of action of CS and GS on the pathophysiology of sarcopenia have been formulated. By interacting with CD44 receptor, the CS/GS molecules inactivate the proinflammatory factor NF-κB, the activity of which is enhanced in muscle atrophy. In addition, CS/GS provides building material for the regeneration of connective tissue around the myocytes.

Thus, the highly purified drugs CS /GS should be used to slow sarcopenia progression.

Keywords: sarcopenia; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; inflammation; tumor necrosis factor-α.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117–124.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124

Саркопения как разновидность деградации мышечной ткани может возникать вследствие разных причин (гиподинамия, остеоартрит и остеопороз, патологический климакс, опухолевые заболевания, сердечно-сосудистая недос-

таточность и др.) и сопровождается процессами старения. В патогенезе саркопении участвуют системное воспаление, нарушение синтеза мышечного белка, повышенный апоптоз миоцитов, депрессия митохондрий в тканях скелетных

мышц, резистентность к инсулину [1]. Долговременная терапия пациентов с саркопенией должна включать комплексную поддержку мышечной ткани (кинезиотерапия, диета, прием определенных микронутриентов, таргетная лекарственная терапия).

Максимальная безопасность длительной терапии обеспечивается использованием жизненно необходимых микронутриентов, тонко модулирующих состояние метаболизма, протеома и транскриптома мышечных клеток. К таким препаратам относятся высокоочищенные формы хондроитина сульфата (ХС)¹ и глюкозамина сульфата (ГС)², оказывающие широкий круг противовоспалительных и регенеративных эффектов [2, 3]: ингибирование белков метаболизма провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, транскрипционного фактора NF-κB (осуществляющего эффекты цитокина фактора некроза опухоли α, ФНОα), других провоспалительных цитокинов, различных матриксных металлопротеиназ (ММП). ХС/ГС также проявляют вазодинамические и антидиабетические свойства [4]. Хемо-транскриптомный анализ показал долговременное позитивное воздействие ГС на транскрипцию (синтез мРНК) генов и перспектив использования ГС у пациентов с несколькими коморбидными заболеваниями [5].

Для применения тех или иных препаратов у пациентов с саркопенией важно оценить механизмы их патогенетического действия при этом заболевании. Массив публикаций, посвященных саркопении и атрофии мышц, весьма обширен: только по запросу «саркопения» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 6818 ссылок. Данные о воздействии различных факторов на мышечную массу отражены в 25 174 публикациях (запрос «skeletal muscle mass NOT sarcopenia»), т. е. суммарно представлено 31 992 публикации. В настоящем исследовании для анализа публикаций использованы современные методы искусственного интеллекта [6]: топологический [7–9] и метрический [10–12] подходы к распознаванию. Изучен весь комплекс коморбидных взаимодействий саркопении с остеоартритом, остеопорозом и другими заболеваниями и получено фундаментальное обоснование назначения препаратов ХС и ГС таким пациентам.

Метод систематического анализа

В качестве контрольной выборки использованы 31 992 публикации, случайно выбранные из 306 048 источников, найденных по запросу «skeletal muscle NOT sarcopenia» в базе данных PubMed. В результате анализа текстов были отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие патофизиологию саркопении (см. таблицу).

Анализ списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что саркопения ассоциирована с физиологическим старением (особенно у пациентов старше 80 лет) и смертностью, неадекватным питанием и анорексией. Саркопения проявляется как снижение уровня физической подготовки тела (скорость ходьбы, число падений, сила сжатия кисти, индекс скелетной мускулатуры, индекс массы мышц, кахексия). Саркопения коморбидна с нарушениями метаболизма кости (остеопороз, остеопения, переломы, дефицит кальция, витамина D), болезнями печени (цирроз, саркопеническое ожирение), хронической патологией почек, ревматоидным

артритом, опухолевыми заболеваниями, патологией простаты и деменцией. Патофизиология саркопении связана с эндокринными нарушениями (недостаточность витамина D, тестостерона, эстрогенов) и воспалением (NF-κB, курение).

Интересно, что нарушение регуляции оси «скелетные мышцы – кишечник» является одним из важных факторов патогенеза саркопении. Состояние кишечной микробиоты влияет на функцию и метаболизм мышц через сигнальные пути миостатин/активин, IGF1/PI3K/AKT/mTOR, NF-κB и FOXO [13].

Также важным для противодействия саркопении является устранение переизбытка. В эксперименте специфический апоптоз мышечных волокон и передача сигналов провоспалительного цитокина ФНОα при саркопении ослаблялись при пожизненном ограничении потребляемых калорий. Уменьшение потребления калорий на 40% по сравнению с контролем (стандартная диета) препятствовало повышению уровня ФНОα с возрастом и активизации NF-κB и апоптоза миоцитов [14].

Дальнейший анализ показал, что взаимодействия ХС и ГС с патофизиологией саркопении многогранны и включают: нормализацию процессов О-глюкозаминацилирования белков и метаболизма эндогенных ХС; противовоспалительное действие ХС/ГС (в том числе на фоне курения). Ниже рассмотрены результаты фундаментальных и клинических исследований эффектов ХС/ГС, позволяющих сдерживать развитие саркопении.

Саркопения и О-глюкозаминацилирование белков

В физиологических условиях в мышцах и в других тканях осуществляется внутриклеточная модификация определенных белков, известная как О-глюкозаминацилирование. В этом процессе происходит перенос N-ацетил-D-глюкозамина от молекулы УДФ-N-ацетил-D-глюкозамина на аминокислотные остатки серина/треонина внутриядерных, цитоплазматических и митохондриальных белков. Данный процесс поддерживается ферментом О-глюкозамин-N-ацетилтрансферазой (OGT), а обратный процесс дегликозилирования белков – ферментом О-глюкозамин-N-ацетилгидролазой (OGA). О-глюкозаминацилирование белков в клетках участвует в модуляции сигнальных путей Akt/GSK3, Akt/mTOR, миогенин, PGC-1α, экспрессии генов и функций цитоскелета в скелетных мышцах и других органах.

В эксперименте установлено, что О-глюкозаминацилированные белки в скелетной мышце делятся на три класса: 1) белки, участвующие в передаче сигнала и транслокации белков из цитоплазмы в ядро (регуляторная субъединица p85 фосфоинозитид-3-киназы, протеинфосфатаза 2A, MAP киназа MAP3K8); 2) белки гликолиза и другие белки энергетического метаболизма (мышечно-специфическая енолаза, фруктоза-бисфосфатазная альдолаза, специфичная для мышц, триозофосфатизомераза, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа митохондрий, креатинкиназа) и 3) сократительные белки (тяжелая цепь миозина, актин). В экспериментальной модели мышечной атрофии у крыс отмечено снижение уровня О-глюкозамин-

¹Хондрогард.

²Сустагард Артро.

Ключевые слова, достоверно ассоциированные с патофизиологией саркопении

| Ключевое слово (английское) | Ключевое слово (русское) | v_1 | v_2 | $D_{инф}$ | α |
|-----------------------------|---|-------|-------|-----------|----------|
| Aging | Старение | 0,249 | 0,042 | 1488,9 | 6 |
| Aged >80 years | Старше 80 лет | 0,143 | 0,033 | 774,89 | 12 |
| Mortality | Смертность | 0,135 | 0,032 | 729,77 | 17 |
| Appendicular muscle | Мышцы, приводящие в движение конечности | 0,089 | 0,023 | 471,04 | 32 |
| Rheumatoid arthritis | Ревматоидный артрит | 0,084 | 0,002 | 64,79 | 53 |
| Falls | Падения | 0,054 | 0,007 | 334,9 | 55 |
| Malnutrition | Неадекватное питание | 0,050 | 0,010 | 293,01 | 67 |
| Cancer | Опухолевые заболевания | 0,114 | 0,055 | 232,8 | 85 |
| Gait speed | Скорость походки | 0,043 | 0,003 | 275,32 | 103 |
| Vitamin D | Витамин D | 0,039 | 0,011 | 274,25 | 104 |
| Grip strength | Сила сжатия кисти | 0,056 | 0,016 | 274,56 | 105 |
| Osteoporosis | Остеопороз | 0,032 | 0,005 | 193,88 | 107 |
| Sarcopenic obesity | Саркопеническое ожирение | 0,039 | 0,002 | 192,5 | 118 |
| Skeletal muscle index | Индекс скелетной мускулатуры | 0,042 | 0,008 | 170,77 | 129 |
| Fracture | Переломы | 0,033 | 0,010 | 162,43 | 131 |
| Comorbidity | Коморбидность | 0,022 | 0,003 | 136,61 | 152 |
| Cirrhosis | Цирроз печени | 0,020 | 0,003 | 122,13 | 165 |
| Liver disease | Болезни печени | 0,029 | 0,011 | 112,03 | 182 |
| Calcium | Кальций | 0,060 | 0,020 | 17,91 | 203 |
| Prostate | Простата | 0,027 | 0,005 | 15,97 | 234 |
| Osteopenia | Остеопения | 0,013 | 0,001 | 82,81 | 241 |
| Smoking | Курение | 0,022 | 0,009 | 68,16 | 294 |
| Anorexia | Анорексия | 0,016 | 0,005 | 67,6 | 299 |
| Physical performance | Физическая подготовка | 0,059 | 0,030 | 64,99 | 314 |
| Muscle mass index | Индекс массы мышц | 0,026 | 0,009 | 60,3 | 381 |
| Testosterone | Тестостерон | 0,023 | 0,007 | 8,14 | 413 |
| Cachexia | Кахексия | 0,028 | 0,010 | 57,6 | 414 |
| Estrogen | Эстрогены | 0,017 | 0,005 | 7,23 | 457 |
| Inflammation | Воспаление | 0,007 | 0,001 | 43,61 | 478 |
| Chronic kidney disease | Хроническая патология почек | 0,014 | 0,003 | 42,03 | 619 |
| Endocrine factors | Эндокринные факторы | 0,034 | 0,013 | 4,54 | 759 |
| Bioelectrical impedance | Биоимпеданс | 0,031 | 0,014 | 41,72 | 854 |
| NF-kappa-b | NF-kB | 0,004 | 0,001 | 18,85 | 1038 |
| Dementia | Деменция | 0,009 | 0,001 | 40,06 | 1131 |

Примечание. v_1 , v_2 – встречаемость ключевого слова в выборке абстрактов по исследуемой теме и в контрольной выборке абстрактов; $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок абстрактов; α – ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

ацилирования белков на фоне падения силы сокращения мышц [15]. О-глюкозаминилирование белков актина, тяжелой цепи миозина, модулирует сократительные свойства скелетных мышц [16].

Для саркопении характерно нарушение процесса О-глюкозаминилирования, особенно при инсулинорезистентности или на фоне избыточной мышечной нагрузки [17]. Высокое содержание глюкозы и инсулина способствует аномальному О-глюкозаминилированию белков в миотрубках скелетных мышц, включая белок теплового шока HSP70 и тубулин α [18]. Протеомное исследование модели мышечной дистрофии Дюшенна выявило изменения экспрессии 11 мышечно-ассоциированных белков: уровни коллагена VI, дерматопонтина, убиквитин-карбоксил-концевой гидролазы, β -кристаллина, ферритина, фибриногена γ увеличивались в 2–6 раз [19].

Препараты ХС/ГС, особенно ГС, нормализуют активность ферментов О-глюкозаминилирования OGT и OGA. Предотвращая их избыточную активность, ГС способствует нормализации О-глюкозаминилирования мышечных белков, прежде всего миозина и актина.

Саркопения и нарушения метаболизма эндогенного ХС

Структура соединительной ткани зависит от метаболизма внеклеточного матрикса, представляющего собой сложную конструкцию из коллагенов, гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов с различными паттернами сульфатирования. Состояние молекул ХС (сульфатирование, связывание с белками и др.), экспрессируемых различными тканями (хрящ, сухожилие, мышцы и связки мышц), зависит от возраста, наличия остеоартрита, сахарного диабета и другой патологии [20].

Дистрофические изменения мышц сопровождаются постепенным замещением мышечных волокон фиброзно измененной тканью вследствие истощения резерва клеток-предшественников мышц и чрезмерного накопления патологического внеклеточного матрикса, образованного ХС и дерматансульфатом с нарушенным сульфатированием. Иммуноокрашивание образцов мышц с мышечной дистрофией Дюшенна и контрольных образцов показало, что окрашивание антителами к гепарансульфату имело одинаковую интенсивность как в нормальной, так и в дистрофической ткани. Напротив, при иммуноокрашивании антителами к ХС и дерматансульфату обнаружено выраженное диффузное прокрашивание внеклеточного матрикса в образцах дистрофических мышц [21].

Достаточное количество ХС в мышцах – важное условие для регенерации мышц и предотвращения их дистрофии. Регенерация мышц сопровождается слиянием миобластов с образованием многоядерных миотрубочек (миофибриллы), осуществляющих процессы сокращения-расслабления. Уровень внеклеточного ХС в дифференцирующихся миобластах (линия миотрубочек C2C12) резко снижается на стадии обширного образования синцитиальных миотрубочек. Принудительное снижение уровня ХС во внеклеточном матриксе усиливает миогенную дифференцировку *in vitro*. Характерное для регенерации уменьшение уровня ХС во внеклеточном матриксе происходит, по-видимому, посредством клеточного механизма, включающего активизацию фермента гиалуроназы HYAL1, стимулирующего деградацию гиалуронана и ХС.

Инъекция гиалуроназы в экспериментах у мышей стимулировала регенерацию миофибрилл на модели MDX (повреждения мышц, вызванные кардиотоксином), уменьшая дистрофические изменения в мышцах [22].

Протеогликаны на основе ХС присутствуют в системе поперечных канальцев скелетных мышц и образуют структурную матрицу, поддерживающую форму мышцы. ХС-протеогликановая матрица противостоит осмотическому давлению, присутствующему в мышечных клетках, препятствуя разрушению Т-каналцев миотрубочек [23].

Усиление синтеза ХС-протеогликанов происходит во время регенерации скелетных мышц. Например, в ходе регенерации мышцы цыплят через 4 дня после травмы наблюдается обильный синтез протеогликанов на основе ХС, которые воспроизводят синтез эмбриональных изоформ мышечных белков (рис. 1). Через 25 дней после травмы синтез этих ХС-протеогликанов значительно снижается [24].

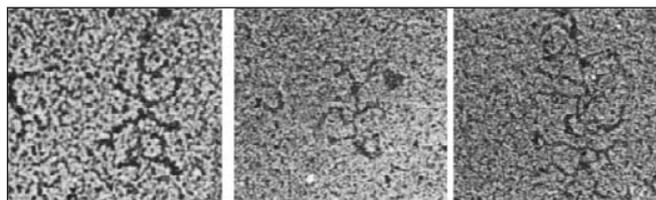


Рис. 1. Активный синтез ХС-протеогликанов при регенерации мышечной ткани: примеры срезов грудных мышц цыплят. Темные пятна – окраска ХС цитохромом С

Препараты ХС/ГС способствуют деградации избытка аномально сульфатированных эндогенных ХС [3], синтезируемых в мышцах, пораженных саркопенией. ХС/ГС оказывают непосредственное действие на повышение экспрессии фермента гиалуроназы HYAL1. Увеличивая активность рецептора CD44, ХС/ГС стимулируют выработку гиалуроназы, что приводит к деградации гиалуронана и аномально фосфорилированного ХС [4]. Как было отмечено выше, под влиянием гиалуроназы уменьшаются дистрофические изменения в мышцах и усиливается миогенез. Кроме того, при активизации рецептора CD44 препаратами ХС/ГС также проявляется отчетливое противовоспалительное действие.

Провоспалительные механизмы саркопении

Потеря мышечной массы во время атрофии скелетных мышц характеризуется хроническим воспалением, окислительным стрессом, митохондриальной депрессией миоцитов и усилением апоптоза миоцитов. Сам процесс старения настолько неразрывно связан с хроническим воспалением, что старение может рассматриваться как всеобъемлющее хроническое воспаление (так называемое воспаление-возраст, от англ. inflammaging) [1].

Депрессия митохондрий при саркопении сопровождается появлением гигантских митохондрий с нарушенной морфологией, сниженным синтезом АТФ, повышенным выбросом активных форм кислорода (АФК) в миоцит, которые стимулируют развитие апоптоза. Утилизация гигантских митохондрий затруднена из-за их большого размера. АФК, вырабатываемые такими митохондриями, усиливают повреждение других митохондрий, вызывая апоптоз миоцита посредством повышения продукции транскрипционных факторов NF- κ B и FOXO. Эти транскрипционные факторы

стимулируют экспрессию мышечно-специфических убиквитин-лигаз (атрогин 1, MuRF1), деградирующих внутриклеточные белки миоцита. Накопление маркера клеточного старения липофусцина в лизосомах, происходящее при переработке гигантских митохондрий, нарушает процесс аутофагии, усиливая апоптоз [1].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО α , участвуют в регуляции метаболизма скелетных мышц. В нормальных условиях провоспалительные цитокины необходимы для баланса анаболизма – катаболизма и нормального миогенеза. При саркопении избыточная экспрессия ФНО α , интерлейкина (ИЛ) 6 и других провоспалительных цитокинов приводит к дальнейшему усилению деградации скелетных мышц. Действие провоспалительных цитокинов проявляется в увеличении прежде всего экспрессии кальпаинов, убиквитин-лигаз E3, каскада NF- κ B. Провоспалительные цитокины также подавляют функции инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF1), снижая активность киназы АКТ, которая является центральной точкой регулирования метаболизма углеводов, липидов и белков [25, 26].

Избыточное воспаление при ревматоидном артрите сдвигает баланс анаболизма и катаболизма мышц в сторону саркопении, обычно называемой ревматоидной кахексией. В экспериментальной модели кахексии, вызванной антиген-индуцированным артритом (АИА), наблюдались значительно меньшие прирост массы тела и диаметр поперечного сечения мышц (рис. 2), а также повышенные уровни СРБ и инфильтрации макрофагов на фоне увеличения выработки провоспалительных ИЛ1 β и NF- κ B, способствующих запуску избыточного протеолиза мышечной ткани [27].

Сравнительное исследование пожилых (n=35) и молодых (n=17) пациентов показало, что меньший объем мышц в пожилом возрасте связан с силой мышечного сокращения и более высоким уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ1, 6, 10, 12, 13, ФНО α и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов [28].

Описанные выше механизмы воспаления, ассоциированные с прогрессированием саркопении, можно затормозить при использовании препаратов ХС/ГС. Активизация рецептора CD44 молекулами ХС/ГС нивелирует эффекты провоспалительного сигнального белка NF- κ B. Это осуществляется за счет ингибирования киназы ИКК, которая, в свою очередь, подавляет фактор NF- κ B, так что последний не может перемещаться в клеточные ядра миотрубочек и усиливать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции [3–5].

Саркопения, курение и воспаление

Курение, особенно многолетнее, представляет собой важный фактор риска инфаркта миокарда, хронической обструктивной болезни легких, саркопении и других заболе-

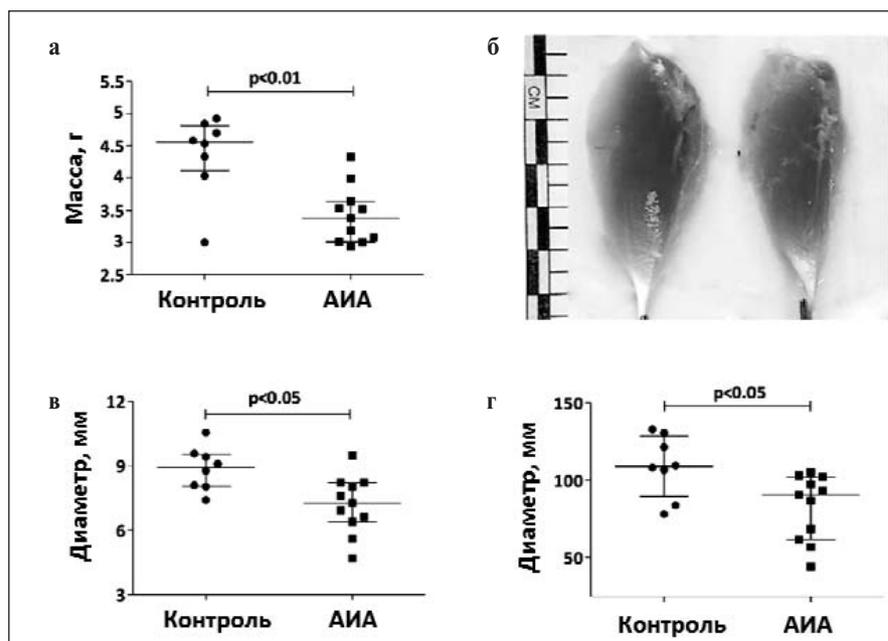


Рис. 2. Изменения структуры передней большеберцовой мышцы в модели ревматоидной кахексии: а – масса мышцы Tibialis Anterior (ТА); б – образцы здоровой мышцы (контроль, слева) и мышцы с АИА (справа). Отмечается уменьшение размера пораженной мышцы. Вид сзади, масштаб – 1 см; в – диаметр поперечного сечения ТА; г – площадь поперечного сечения ТА

ваний, характеризующихся хроническим воспалением. Курение сопровождается хроническим и прогрессирующим снижением функций иммунной системы, окислительным стрессом, повышением уровня фактора NF- κ B, провоспалительных цитокинов и ММП. В мышечной ткани эти процессы стимулируют катаболические сигнальные пути, которые и приводят к саркопении. Регулярные физические нагрузки оказывают иммунорегулирующее действие путем усиления активности противовоспалительных сигнальных путей (рис. 3) [29].

Воздействие сигаретного дыма на миотрубочки скелетных мышц приводит к повышенной продукции фактора NF- κ B, повреждению миоцитов и расщеплению белков мышц посредством убиквитин-лигазы MuRF1, специфичной для мышц. Ингибирование NF- κ B предотвращает вызванную курением деградацию миозина миотрубочек и, как следствие, уменьшение их диаметра [30].

Таким образом, при воздействии сигаретного дыма передача сигналов от провоспалительных цитокинов с участием фактора NF- κ B сопровождается усилением атрофии скелетной мускулатуры. NF- κ B регулирует множество генов, в том числе стимулирует гены, кодирующие провоспалительные цитокины (например, ИЛ6), усиливающие процесс деградации мышечных белков. И, напротив, ингибирование NF- κ B способствует сохранению мышечной ткани [31].

Противовоспалительные эффекты ХС/ГС, способствующие предотвращению саркопении

Ингибирование описанного выше сигнального пути ФНО α /NF- κ B замедляет дистрофические изменения в мышцах. Так, на модели ожирения у мышей антиоксидант кверцетин защищает скелетные мышцы от воспаления и последую-

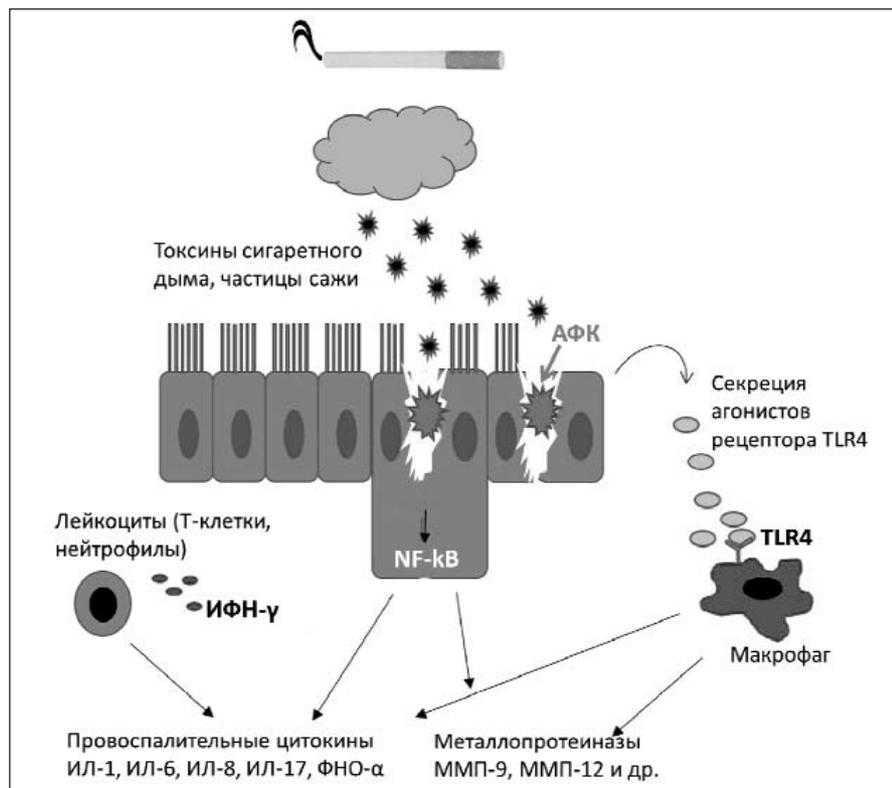


Рис. 3. Индуцируемые курением окислительный стресс и воспаление. TLR4 – толл-подобный рецептор 4; ИФН – интерферон

шей атрофии именно посредством ингибирования NF-κB в миофибриллах [32], а также посредством усиления синтеза гемоксигеназы 1 [33]. Каротиноиды тормозят атрофию волокон АФК и снижением повреждения мышечных волокон АФК и снижением активности NF-κB, участвующего в регуляции ИЛ6 и других провоспалительных цитокинов [34]. Успешность использования тестостерона для борьбы с саркопенией также объясняется тем, что тестостерон уменьшает воспаление, вызванное избыточной активностью NF-κB [35]. Поэтому специфическое ингибирование NF-κB молекулами ХС/ГС также будет сдерживать прогрессирование саркопении. Как отмечено выше, ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM-1 на поверхности миоцитов. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT и миграцию лейкоцитов. Результаты метаанализов указывают на высокую эффективность ХС и ГС в лечении остеоартрита (в ряде случаев более выраженную, чем у нестероидных противовоспалительных препаратов). Также ХС/ГС тормозят развитие инсулинорезистентности – еще одного фактора риска саркопении [3, 4].

Мышечные стволовые клетки, которые экспрессируют рецептор CD44, стимулируют регенерацию мышц у пациентов с остеоартритом. При иммуногистохимии и просвечивающей электронной микроскопии образцов мышц у пациентов с остеоартритом наблюдалось значительное количество CD44-положительных сателлитных мышечных клеток, образующих синцитий. Перинуклеарная и цитоплазматическая экспрессия фактора роста кости BMP2 в синцитий миосателлитных клеток коррелировала с повышенной регенерацией мышц [36].

TLR4, ключевой медиатор врожденных и адаптивных иммунных реакций, характеризуется повышенной экспрессией при старении, что сопровождается увеличением уровня белка NF-κB, снижением чувствительности к инсулину, объема и силы мышц [37].

Хроническое заболевание почек способствует воспалению мышц за счет повышения уровня TLR4, который усиливает воспалительные сигналы ФНОα и NF-κB. Пациенты с тяжелой формой недиабетической хронической почечной недостаточности (n=29) характеризовались повышенной экспрессией TLR4, NF-κB, p38 MAPK, а также гена *TNFA* (кодирует ФНОα), регулируемого NF-κB [38].

В опытах на собаках фармакокинетическое исследование с использованием изотопной метки ¹³C показало, что при пероральном приеме ГС (500 мг/сут, 2 нед) он поступает в сустав, поддерживая функцию хондроцитов и целостность хряща. В суставном хряще наблюдалось увеличение содержания изотопной метки ¹³C на 2,3% по сравнению с контролем. При изучении других тканей самый высокий процент накопления метки

¹³C обнаружен в печени [39], которая, по-видимому, является депо ГС.

ГС (*per os* 1500 мг/сут, 12 нед) уменьшал боль и улучшал мышечную силу благодаря тренировкам с отягощением у пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=36, возраст 50–70 лет). Тренировки в сочетании с приемом ГС увеличивали максимальную работу концентрических мышц на 0,24 Дж/кг по сравнению с плацебо (95% доверительный интервал 0,06–0,42; p=0,01) [40].

Динамику саркопении можно проследить по саркопеническому индексу, который рассчитывается по лабораторным показателям гормонов соматомедина-С и кортизола. Использование саркопенического индекса позволяет оценить стадию саркопении, ее прогноз, эффективность комплексного лечения, включающего активный двигательный режим, снижение потребления насыщенных жиров и простых сахаров и увеличение потребления качественного белка, повышение обеспеченности организма ГС/ХС, витаминами D, С, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами, тиоктовой кислотой, магнием и другими микронутриентами [41]. Дополнительно следует оценивать уровни тестостерона, гормона роста, ИФР1, дигидроэпиандростерона, 25(OH)D, которые при саркопении снижаются [42], а также уровни провоспалительных факторов ИЛ6, СРБ, ФНОα, кортизола, креатинина, которые при саркопении повышаются.

Заключение

Адекватные физические нагрузки, диета с достаточным количеством микронутриентов поддерживают анаболические процессы в мышцах. Возраст сам по себе не запускает процессы катаболизма мышц, превышающие

восстановительные способности организма. Однако ряд факторов (сочетанный дефицит многих микронутриентов, избыточное потребление простых сахаров и продуктов их гликирования, курение, алкогольное или жировое поражение печени, гиподинамия, стресс) создает условия для аномального усиления катаболизма мышц. ХС/ГС не только являются важным «строительным материалом» хряща, но и оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффект. Взаимодействуя с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1, молекулы ХС/ГС инактивируют провоспалительный фактор NF- κ B, повышенная активность которого является одной из причин прогрессирования саркопении.

Примером качественных субстанций ХС и ГС³ являются концентрированные до 99% действующего вещества высокоочищенные субстанции с оптимальным индексом сульфатирования⁴. Ожидать положительных результатов применения ХС/ГС в комплексной терапии саркопении следует при условии курсового назначения парентеральных форм (2 курса в год) или длительного применения пероральных форм в адекватных дозах, а также при высоком качестве фармацевтических субстанций, используемых при производстве препаратов.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 17-07-00935, 17-07-01419.

³Производство «Биоиберика С.А.У. Испания».

⁴Препараты Хондрогард, Сустагард Артро (ЗАО «ФармФирма «Сотекс»).

ЛИТЕРАТУРА

- Marzetti E, Calvani R, Cesari M, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Oct;45(10):2288-301. doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.024. Epub 2013 Jul 8.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
- Ли́ла АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin Iyu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология.* 2018;12(2):36–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):36–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология.* 2018;12(4):129–36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):129–36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
- Торшин ИЮ, Гусев ЕИ, Громова ОА и др. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(11):79–86. [Torshin IYu, Gusev EI, Gromova OA, et al. World experience in studying the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: impact on cognitive potential and some mental disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;111(11):79–86. (In Russ.)].
- Torshin IY. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2013;23(2):319–27.
- Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017;27(1):16–28.
- Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2015;25(4):577–87.
- Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(2):274.
- Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016;26(3):483–96.
- Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017;27(2):184–99.
- De Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, et al. Skeletal muscle-gut axis: emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018 Dec;64(4):351–362. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02511-4. Epub 2018 Jul 18.
- Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber specific apoptosis and TNF-alpha signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *FASEB J.* 2005 Apr;19(6):668–70. doi: 10.1096/fj.04-2870fje. Epub 2005 Jan 21.
- Cieniewski-Bernard C, Bastide B, Lefebvre T, et al. Identification of O-linked N-acetylglucosamine proteins in rat skeletal muscle using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics.* 2004 Jun;3(6):577–85. doi: 10.1074/mcp.M400024-MCP200. Epub 2004 Feb 24.
- Hedou J, Bastide B, Page A, et al. Mapping of O-linked beta-N-acetylglucosamine modification sites in key contractile proteins of rat skeletal muscle. *Proteomics.* 2009 Apr;9(8):2139–48. doi: 10.1002/pmic.200800617.
- Lambert M, Bastide B, Cieniewski-Bernard C. Involvement of O-GlcNAcylation in the Skeletal Muscle Physiology and Physiopathology: Focus on Muscle Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Oct 16;9:578. doi: 10.3389/fendo.2018.00578. eCollection 2018.
- Walgren JL, Vincent TS, Schey KL, Buse MG. High glucose and insulin promote O-GlcNAc

- modification of proteins, including alpha-tubulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Feb; 284(2):E424-34. doi: 10.1152/ajpendo.00382. 2002. Epub 2002 Oct 22.
19. Carberry S, Zweyer M, Swandulla D, Ohlndieck K. Proteomics reveals drastic increase of extracellular matrix proteins collagen and dermatopontin in the aged mdx diaphragm model of Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Med.* 2012 Aug;30(2):229-34. doi: 10.3892/ijmm.2012.1006. Epub 2012 May 18.
20. Hitchcock AM, Yates KE, Costello CE, Zaia J. Comparative glycomics of connective tissue glycosaminoglycans. *Proteomics.* 2008 Apr;8(7):1384-97. doi: 10.1002/pmic.200700787.
21. Negroni E, Henault E, Chevalier F, et al. Glycosaminoglycan modifications in Duchenne muscular dystrophy: specific remodeling of chondroitin sulfate/dermatan sulfate. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014 Aug;73(8):789-97. doi: 10.1097/NEN.000000000000098.
22. Mikami T, Koyama S, Yabuta Y, Kitagawa H. Chondroitin sulfate is a crucial determinant for skeletal muscle development/regeneration and improvement of muscular dystrophies. *J Biol Chem.* 2012 Nov 9;287(46):38531-42. doi: 10.1074/jbc.M111.336925. Epub 2012 Sep 24.
23. Davis AK, Carlson SS. Proteoglycans are present in the transverse tubule system of skeletal muscle. *Matrix Biol.* 1995 Oct;14(8):607-21.
24. Carrino DA, Oron U, Pechak DG, Caplan AI. Reinitiation of chondroitin sulphate proteoglycan synthesis in regenerating skeletal muscle. *Development.* 1988 Aug;103(4):641-56.
25. Sharma B, Dabur R. Role of Pro-inflammatory cytokines in regulation of skeletal muscle metabolism: A systematic review. *Curr Med Chem.* 2018 Nov 28. pii: CMC-EPUB-94873. doi: 10.2174/0929867326666181129095309.
26. Perez-Baos S, Prieto-Potin I, Roman-Blas JA, et al. Mediators and Patterns of Muscle Loss in Chronic Systemic Inflammation. *Front Physiol.* 2018 Apr 24;9:409. doi: 10.3389/fphys.2018.00409. eCollection 2018.
27. Little RD, Prieto-Potin I, Perez-Baos S, et al. Compensatory anabolic signaling in the sarcopenia of experimental chronic arthritis. *Sci Rep.* 2017 Jul 24;7(1):6311. doi: 10.1038/s41598-017-06581-6.
28. Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Systemic inflammation, body composition, and physical performance in old community-dwellers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Feb;8(1):69-77. doi: 10.1002/jcsm.12134. Epub 2016 Aug 8.
29. Madani A, Alack K, Richter MJ, Kruger K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res.* 2018 Apr 24;11:155-167. doi: 10.2147/JIR.S141149. eCollection 2018.
30. Kaisari S, Rom O, Aizenbud D, Reznick AZ. Involvement of NF-kappaB and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv Exp Med Biol.* 2013;788:7-17. doi: 10.1007/978-94-007-6627-3_2.
31. Thoma A, Lightfoot AP. NF-kB and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1088:267-279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3_12.
32. Le NH, Kim CS, Park T, et al. Quercetin protects against obesity-induced skeletal muscle inflammation and atrophy. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:834294. doi: 10.1155/2014/834294. Epub 2014 Dec 28.
33. Kim Y, Kim CS, Joe Y, et al. Quercetin Reduces Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Muscle Atrophy by Upregulation of Heme Oxygenase-1. *J Med Food.* 2018 Jun;21(6):551-559. doi: 10.1089/jmf.2017.4108. Epub 2018 Mar 23.
34. Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Feb 15; 458(2):141-5. doi: 10.1016/j.abb.2006.11.025. Epub 2006 Dec 6.
35. Urban RJ, Dillon EL, Choudhary S, et al. Translational studies in older men using testosterone to treat sarcopenia. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:27-42; discussion 42-4.
36. Scimeca M, Bonanno E, Piccirilli E, et al. Satellite Cells CD44 Positive Drive Muscle Regeneration in Osteoarthritis Patients. *Stem Cells Int.* 2015;2015:469459. doi: 10.1155/2015/469459. Epub 2015 Jun 1.
37. Ghosh S, Lertwattanarak R, Garduno Jde J, et al. Elevated muscle TLR4 expression and metabolic endotoxemia in human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 Feb;70(2):232-46. doi: 10.1093/gerona/glu067. Epub 2014 May 20.
38. Verzola D, Bonanni A, Sofia A, et al. Toll-like receptor 4 signalling mediates inflammation in skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Feb;8(1):131-144. doi: 10.1002/jcsm.12129. Epub 2016 Oct 18.
39. Dodge GR, Regatte RR, Noyszewski EA, et al. The Fate of Oral Glucosamine Traced by (13)C Labeling in the Dog. *Cartilage.* 2011 Jul; 2(3):279-85. doi: 10.1177/1947603510391780.
40. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 Aug; 92(8):1185-93. doi: 10.1016/j.apmr.2011.03.009.
41. Ундрицов ВМ, Ундрицов ИМ, Серова ЛД. Возрастные изменения мышечной системы. В кн.: Шабалин ВН, редактор. Руководство по геронтологии. Москва: Цитадель Трейд; 2005. С. 486—99. [Undritsov VM, Undritsov IM, Serova LD. Age-related changes in the muscular system. In: Shabalin VN, editor. *Rukovodstvo po gerontologii* [Guide to gerontology]. Moscow: Tsitadel' Treid; 2005. P. 486—99.]
42. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. *Smena paradigmy* [Vitamin D. Paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p.]

Поступила 15.11.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.