

Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Лиля А.М.^{3,4}, Лиманова О.А.^{2,5}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Хондропротекторы глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) проявляют комплексное противовоспалительное действие и поэтому могут использоваться в терапии многих заболеваний, коморбидных остеоартриту (ОА).

Цель исследования — систематический анализ взаимосвязи молекулярной патофизиологии тендовагинита и потенциальных механизмов патогенетического действия ХС/ГС при этом заболевании.

Материал и методы. Проведена систематизация текстов 15 097 публикаций посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации.

Результаты и обсуждение. Получена карта молекулярной патофизиологии тендовагинита, включающая 15 молекулярных механизмов и 27 коморбидных заболеваний. Выделены механизмы, посредством которых ХС/ГС могут противодействовать развитию тендовагинита: ингибирование эффектов провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ8, γ -интерферона, фактора некроза опухолей α , а также воспалительного белка макрофагов MCP1, инфламмасомы NLRP3, сигнальных путей NF- κ B и JAK/STAT, O-глюкозаминирования белков протеома.

До настоящего времени не проводилось рандомизированных клинических или когортных (неинтервенционных) исследований эффектов ХС/ГС у пациентов с тендовагинитом и коморбидными заболеваниями. Однако в доклинических исследованиях ГС и ХС при лечении тендинопатий проявляли обезболивающие свойства, уменьшали хроническое воспаление, отек, улучшали вызревание коллагеновых пучков и, следовательно, механические свойства соединительной ткани сухожилий и связок.

Заключение. Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на перспективность использования при тендовагините препаратов ХС/ГС на основе фармацевтических субстанций с высокой степенью стандартизации.

Ключевые слова: тендовагинит; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; интеллектуальный анализ данных; системная биология.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):64–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71

Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Lila A.M.^{3,4}, Limanova O.A.^{2,5}

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow;

²Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁵8, Sheremetevsky Prosp., Ivanovo 153012, Russia

The chondroprotectors glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS) show a complex anti-inflammatory effect and therefore may be used in the therapy of many diseases concurrent with osteoarthritis.

Objective: to carry out a systematic analysis of the relationship between the molecular pathophysiology of tenosynovitis and the potential mechanisms of pathogenic action of CS/GS in this disease.

Material and methods. The texts of 15 097 publications were systemized using the current methods for topographic big data analysis, which had been developed as part of topological and metric approaches to recognition/classification problems.

Results and discussion. The investigators created a map showing the molecular pathophysiology of tenosynovitis and including 15 molecular

mechanisms and 27 comorbidities and identified mechanisms, through which GS/CS could prevent the development of tenosynovitis, such as inhibition of the effects of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-8, γ -interferon, and TNF- α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein, NLRP3 inflammasome, NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways, and O-glucosamination of proteome proteins.

To date, no randomized clinical or cohort (non-interventional) studies of the effects of CS/GS have been conducted in patients with tenosynovitis and comorbidities. However, preclinical studies of GS and CS in the treatment of tendinopathies showed that the drugs had analgesic properties, alleviated chronic inflammation and edema, and improved the maturation of collagen bundles and therefore the mechanical properties of connective tissue in the tendons and ligaments.

Conclusion. The experimental and clinical studies indicate that pharmaceutical-grade GS/CS preparations of high standardization are promising in treating tenosynovitis.

Keywords: tenosynovitis; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; data mining; systems biology.

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

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, Limanova OA. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):64–71. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-64-71

Тендовагинит — воспаление синовиальной оболочки фиброзного влагалища сухожилия мышцы. Асептический тендовагинит возникает при продолжительной микротравматизации и перенапряжении сухожилий вследствие травм, особенностей профессиональной или спортивной активности. Инфекционный тендовагинит развивается при поражении фиброзных влагалищ сухожилий патогенными стафилококками, стрептококками, микобактериями и другими микроорганизмами.

Лечение тендовагинита и других тендинопатий включает в себя покой, использование ортезов легкой степени фиксации, выбор уровня физической активности по принципу «без боли», разработку объема движений суставов, растяжку укороченных мышц, поперечный массаж, специальную тренировку ослабленных мышц, физиотерапевтические процедуры (криотерапия, лазеротерапия, электрофорез, магнитотерапия). В качестве фармакотерапии используются противоотечные и противовоспалительные средства, в том числе глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а в случае инфекционного компонента — антибиотики [1].

Причиной тендовагинита могут являться не только травмы сухожилий или инфекционные заболевания, но и ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА), которые способны стимулировать его развитие вследствие системного хронического воспаления. Фармацевтически стандартизированные хондроитина сульфат¹ (ХС) и глюкозамина сульфат² (ГС) повсеместно используемые в терапии ОА, проявляют ярко выраженные противовоспалительные свойства, подтверждаемые результатами хемореактомных [2], хемотранскриптомных [3] и протеомных [4–6] исследований. Поэтому ХС/ГС могут быть полезны и в терапии тендовагинита.

Цель исследования — систематический анализ взаимосвязи молекулярной патофизиологии тендовагинита и потенциальных механизмов патогенетического действия ХС/ГС при этом заболевании.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы, посвященной молекулярной и клеточной патофизиологии тендовагинита. По запросу «tendovaginitis OR tenosynovitis OR trigger finger OR tendinopathy» в базе данных биомедицинских публикаций Pubmed было найдено 15 097 ссылок, по запро-

су «glucosamine OR chondroitin» — 42 442 ссылки. В то же время по запросу «(tendovaginitis OR tenosynovitis OR trigger finger OR tendinopathy) AND (glucosamine OR chondroitin)» было обнаружено всего 15 ссылок. Поэтому сначала мы провели систематический компьютеризированный анализ 15 097 публикаций с целью выявления основных механизмов молекулярной патофизиологии тендовагинита. Затем на основании выявленных механизмов проанализировали, как ХС/ГС могут оказывать патогенетическое воздействие на тендовагинит. Анализ литературы осуществлен посредством современных методов анализа больших данных [7, 8], развиваемых в рамках топологического и метрического подходов [9] к задачам распознавания/классификации [10].

Результаты. В ходе систематического компьютеризированного анализа литературы были выделены более 520 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по патофизиологии тендовагинита от публикаций в контроле. В качестве контрольной выборки использовались 15 000 случайно выбранных статей из 19 999 743 источников, найденных по запросу «(human OR animal OR cell OR tissue OR medicine OR biology) NOT tendovaginitis NOT tenosynovitis NOT «trigger finger» NOT tendinopathy NOT chondroitin NOT glucosamine».

Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP [11] позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [12]. Экспертный анализ полученного списка рубрик GO выявил 15 наиболее информативных из них, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по ХС/ГС, чем в контроле (в 10–500 раз чаще; $p < 0,05$ для каждого из 15 терминов). В результате была получена своего рода «карта» молекулярной патофизиологии тендовагинита, включающая 15 молекулярных механизмов и 27 коморбидных заболеваний (рис. 1).

Анализ метрической диаграммы на рис. 1 показывает, что наиболее информативные ключевые слова естественным образом группируются в два кластера: кластер 1 — «Хроническое воспаление» и кластер 2 — «Нарушения метаболизма». При этом молекулярные механизмы патофизиологии тендовагинита, на которые могут воздействовать ХС/ГС, в частности рецептор интерлейкина (ИЛ) 1, деакти-

¹Хондрогард®.

²Сустагард® Артро.

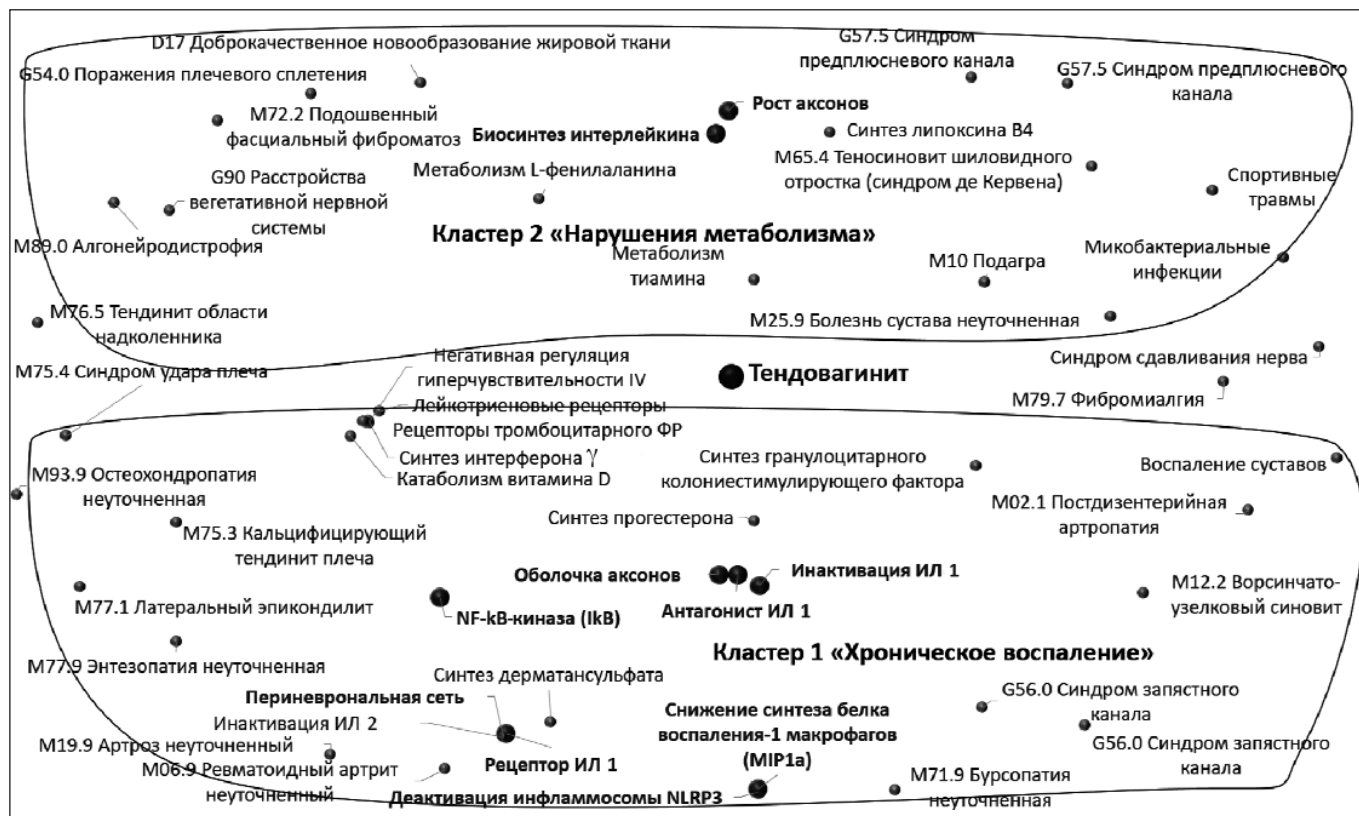


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» патофизиологии тендовагинита (в соответствии с международной номенклатурой GO). Выделены патофизиологические механизмы, на которые могут воздействовать молекулы ХС и ГС. Также приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы и биологические процессы. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще отмечается совместное употребление двух соответствующих терминов)

вазия инфламмосомы NLRP3, оболочка аксонов, NF-κВ-киназа и др., расположены преимущественно в кластере 1. Отметим, что на развитие воспаления также влияет недостаточный синтез в почках активных форм витамина D [13], что стимулирует хроническое воспаление и нарушения фосфорно-кальциевого обмена, приводящие к кальцификации соединительной ткани.

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 и по отдельным симптомам показал, что с тендовагинитом достоверно ассоциированы специфические диагнозы по МКБ-10 (рис. 2). Эти диагнозы указывают на дополнительные механизмы патофизиологии тендовагинита и коморбидных ему заболеваний: *инфекции* (A54 Гонококковая инфекция, M02.1 Постдизентерийная артропатия, микобактерии) [14], *травма* (M75.4 Синдром удара плеча), *нарушения обмена кальция* (M75.3 Кальцифицирующий тендинит плеча, катаболизм витамина D) и *уратов* (M10 Подагра). Тендовагинит, очевидно, ассоциирован с *патологией суставов* (M25.9 Болезнь сустава неуточненная, M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный, M93.9 Остеохондропатия неуточненная), *нейродистрофическими* (M89.0 Алгонейродистрофия, M77.9 Энтезопатия неуточненная, G56.0 Синдром запястного канала), *G57.5 Синдром предплюсневых каналов*, *M71.9 Бурсопатия неуточненная*, *M79.7 Фибромиалгия*) и *фибротическими* (M72.2 Подошвенный фасциальный фиброматоз, M72.9 Фибробластические нарушения неуточненные) заболеваниями.

Таким образом, в результате проведенного анализа были выделены 15 наиболее информативных молекулярно-биологических терминов, достоверно отличающих публикации по тендовагиниту от публикаций в контроле. Дополнительные поиски в базе данных Pubmed с использованием соответствующих этим терминам ключевых слов позволили выявить связь между патофизиологией тендовагинита и фармакологическими эффектами ХС/ГС.

Обсуждение. В результате систематического анализа литературы были выделены наиболее важные, на наш взгляд, механизмы патогенетического воздействия ХС/ГС на тендовагинит: блокирование эффектов провоспалительных ИЛ, прежде всего ИЛ1β, и фактора некроза опухолей (ФНО) α, включая влияние на структуру соединительной ткани связок. Участие ХС/ГС в поддержании структуры аксонов, соединительнотканых перинеурональных сетей и др. было рассмотрено нами ранее [15].

Провоспалительные ИЛ в патофизиологии тендовагинита и эффекты ХС/ГС. На модели повреждения сухожилий животных показано, что уровни провоспалительных ИЛ1β, ИЛ6, а также ФНОα повышаются в ранней фазе заживления повреждений сухожилий, а затем постепенно снижаются. Если заживление не происходит быстро, то наблюдается хронизация воспаления [16].

ИЛ1β является одним из основных медиаторов воспаления и иммунитета и синтезируется многими клетками организма (активированными макрофагами, кератиноцита-

ми, стимулированными В-клетками и фибробластами). Активность ИЛ1 β играет главную роль в нейровоспалении, и ее блокада является стандартной терапией при аутоиммунных заболеваниях и лимфомах. Важно отметить, что с избыточной активностью ИЛ1 β связано развитие ОА, РА и тендовагинита [17]. Чрезмерные механические нагрузки мышц и сухожилий на растяжение усугубляют тендовагинит за счет усиления деполимеризации F-актина, повышающей воспалительную активность инфламмосомы NLRP3. Параллельно в клетках мышц и сухожилий нарастает окислительный стресс, усиливаются синтез и секреция провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ФНО α и ИЛ6 [18].

Цитокин ИЛ1 β существенно отличается от цитокина ИЛ1 α по биологическим эффектам. Молекула ИЛ1 β сразу синтезируется в активной форме, а образование ИЛ1 β проходит в два этапа. На первом этапе при активации Toll-подобных рецепторов возникает неактивный белок-предшественник ИЛ1 β , который на втором этапе расщепляется каспазой 1 или матриксными металлопротеиназами (ММП). Активированная молекула ИЛ1 β (рис. 3) взаимодействует с рецептором IL1R, сигнал от которого передается при участии сигнальных путей IRAK/TRAF, NF- κ B, JAK/STAT и JNK/p38-MAPK.

Экспериментальные исследования на моделях тендиновитина у крыс показали, что блокада рецептора IL1R тормозит развитие заболевания. По сравнению с группой животных, получавших блокатор рецептора IL1R, в группе плацебо (физиологический раствор) отмечались укорочение длины сухожилий (до $7,81 \pm 0,44$ мм, при ингибировании IL1R — $8,34 \pm 0,52$ мм; $p < 0,05$) и также более выраженные гистопатологические изменения (инфильтрация сухожилий клетками воспаления, дезорганизация коллагена соединительной ткани, деформации ядер и др.). Края сухожилий были более четкими и ровными в группе животных, получавших блокатор рецептора IL1R [19].

Блокада передачи сигнала от рецептора IL1R также тормозит развитие тендинопатии. Например, ацетилсалициловая кислота ингибировала воспаление и образование рубцов при заживлении поврежденных сухожилий посредством регуляции сигнального пути JNK/STAT-3, активируемого передачей сигналов ИЛ1 β [20].

В другом экспериментальном исследовании было показано, что глюкозамин и ХС могут сдерживать экспрессию

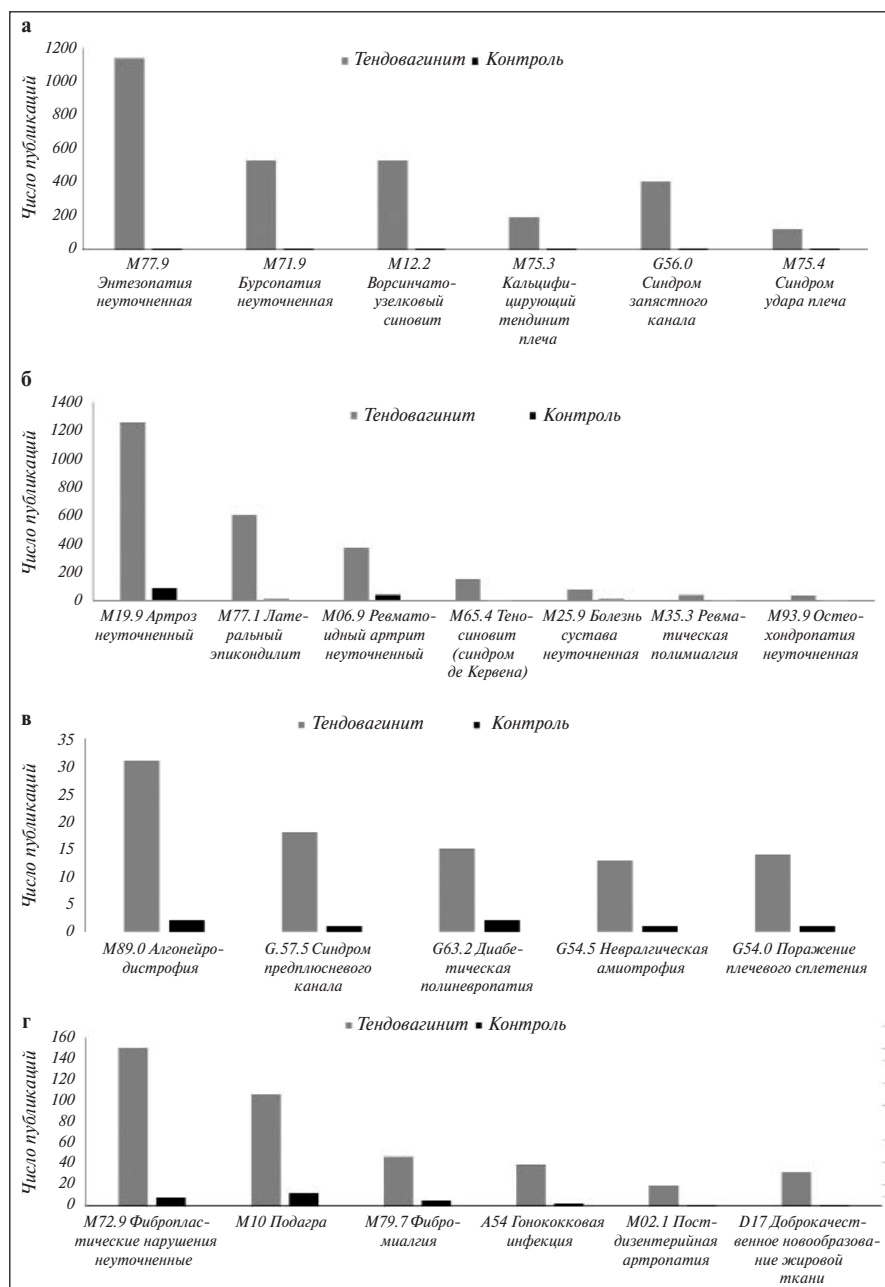


Рис. 2. Результаты рубрикации публикаций по тендовагиниту в соответствии с диагнозами МКБ-10. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования, не имеющие отношения к патофизиологии тендовагинита (а–г)

и активность ИЛ1 β . ГС и ХС ингибировали индуцированную ИЛ1 β экспрессию гена циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и продукцию простагландина E₂ в клетках сухожилий в культуре [21]. Глюкозамин подавляет синтез ИЛ8, индуцированный ИЛ1 β [22], защищает клетки пульпозного ядра межпозвоночного диска, обработанные ИЛ1 β , предотвращая их апоптоз [23], и др.

Глюкозамин ингибирует экспрессию ИЛ1 β , сохраняя целостность митохондрий и нарушая сборку инфламмосомы NLRP3, избыточная активность которой способствует развитию метаболических, нейродегенеративных и инфекционных заболеваний. Глюкозамин подавляет экспрессию NLRP3 и ИЛ1 β , уменьшая активацию NF- κ B и блокируя

образование в митохондриях макрофагов активных форм кислорода (АФК), активированных липополисахаридами (ЛПС). В модели поражения перитонеальной связки у мышей, воспроизведенной посредством введения взвеси кристаллов мочевой кислоты в связку, пероральный прием ГС уменьшал инфильтрацию перитонеальными нейтрофилами и концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ИЛ6, МСР1 и ФНО α [24].

Влияние ГС на *активность ИЛ1 β* было наиболее полно изучено в синовиоцитах. Полногеномные исследования на клетках в культуре позволили установить комплексную картину блокады биологической активности ИЛ1 β молекулами хондропротекторов. В частности, в синовиоцитах человека *глюкозамин подавляет индуцированную ИЛ1 β экспрессию 187 генов* (включая гены, кодирующие провоспалительные цитокины). Важно подчеркнуть, что глюкозамин сдерживал экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, ИЛ24 и ФНО α . Эксперименты с аллоксаном (ингибитор О-глюкозаминтрансферазы) показали, что ГС-опосредованная модификация О-глюкозаминирования участвует в подавлении экспрессии генов ФНО α и ИЛ8, но не генов ИЛ6 и ИЛ24 [25]. Таким образом, ГС подавляет эффекты ИЛ1 β с помощью как зависимых, так и не зависимых от О-глюкозаминирования белков протеома механизмов.

Глюкозамин защищает клетки соединительной ткани от повреждающего воздействия ИЛ1 β . Хотя глюкозамин не оказывал заметного стимулирующего влияния на транскрипцию генов первичного хрящевого матрикса (агрекан, коллаген типа II) или генов, участвующих в синтезе гликозаминогликана, он оказался мощным ингибитором широкого спектра воздействия ИЛ1 β на транскрипцию генов. Из 2813 генов, транскрипция которых была изменена стимуляцией ИЛ1 β ($p < 0,0001$), глюкозамин блокировал ответ 2055 генов (приблизительно 73%), в том числе кодирующих провоспалительные цитокины, белки биосинтеза простагландина E $_2$, MMP3, MMP9, MMP10, MMP12 и ADAMTS1 [26].

Тендовагинит и ХС/ГС: торможение сигналов от рецептора ФНО α . Сигнальный путь NF- κ B является одним из целевых путей, ингибирование которых перспективно в терапии тендинопатий [27]. Изучение биопсий ахиллова сухожилия, полученных у пациентов с симптомами тендинопатии или травмы связок, показало повышенную экспрессию клеточных маркеров CD14+ (липополисахаридный рецептор макрофагов) и CD68+ (маркер активированных моноцитов) на фоне активации сигнальных путей NF- κ B, интерферона γ и STAT6 [28]. Блокирование передачи сигналов от толл-подобного рецептора TLR4 тормозило активацию этих провоспалительных каскадов [29].

Сигнальный путь NF- κ B опосредует воздействие самых разных провоспалительных факторов на сухожилия. Например, *высокий уровень холестерина у мышей, активируя передачу сигналов по каскаде NF- κ B*, ингибирует экспрессию генов синтеза соединительной ткани в стволочных клетках сухожилий. У мышей, в рационе которых было значительное содержание насыщенных жиров, высокий уровень хо-

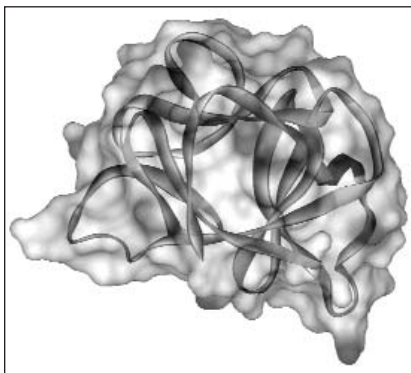


Рис. 3. Пространственная структура активной формы ИЛ1 β (на основе PDB 2M1B)

лестерина увеличивал концентрацию АФК, снижал экспрессию коллагена I и тенотулина [30].

ОА, РА и многие заболевания, представленные на «карте» (см. рис. 2), ассоциированы с нарушениями процессов регуляции воспаления, которые осуществляются в сигнальном каскаде NF- κ B при участии киназы I κ B. Напомним, что одним из основных механизмов хондропротективного действия экзогенных ХС/ГС является активация рецептора CD44, приводящая к ингибированию каскада NF- κ B через сохранение взаимодействия белка NF- κ B с киназой I κ B [5, 6].

Транскриптомный анализ ранней тендинопатии ротаторной манжеты выявил увеличение передачи сигналов по каскаду NF- κ B, включая повышенную экспрессию регуляторной субъединицы киназы I κ B (ген *IKKB*), активирующей фактор NF- κ B. Инактивация гена *IKKB* в фибробластах сухожилий уменьшала проявления хронической тендинопатии у мышей и улучшала восстановление после хирургического вмешательства [31].

Экспериментальные исследования многократно подтвердили ингибирующее действие ХС/ГС на активность сигнального пути NF- κ B не только в хондроцитах и синовиоцитах, но и во многих других типах клеток. Например, ХС ослабляет воспалительные реакции в макрофагах [32], ингибируя активность в них фактора NF- κ B, индуцированную липополисахаридными агонистами толл-подобных рецепторов типа TLR2/4 [33]. Посредством ингибирования фактора транскрипции NF- κ B ГС *тормозит ЛПС-индуцированную экспрессию ЦОГ2 в макрофагах* [34, 35], снижает воспаление в кишечнике при экспериментальном колите у мышей [36], ослабляет воспалительное повреждение легких, вызванное сигаретным дымом [37], и др. Поэтому, ингибирование NF- κ B посредством ХС/ГС важно для нейтрализации негативных эффектов провоспалительного цитокина ФНО α в самых разных тканях.

Поскольку сигнальный путь NF- κ B принципиально необходим для реализации биологических эффектов ФНО α , то ингибирование NF- κ B посредством ГС (при приеме *per os*) улучшало баллы при оценке артрита и гистопатологические баллы в моделях мышей с РА, что сопровождалось снижением уровней ФНО α и ИЛ6 в сыворотке крови по сравнению с таковыми в контрольной группе [38].

Хотя основным молекулярным механизмом действия ХС/ГС на NF- κ B является, по всей видимости, активация рецептора CD44, возможны и другие целевые механизмы. Например, в эксперименте производное глюкозамина НК-4 оказывало противовоспалительное действие, *подавляя связывание субъединицы c-Rel в составе фактора NF- κ B с сайтами связывания NF- κ B* на целевой геномной ДНК [39]. Активация транскрипционной активности субъединицы c-Rel в составе фактора NF- κ B происходит *при участии О-глюкозаминирования*, которое усиливается в условиях гипергликемии и оксидативного стресса. Субъединица c-Rel фактора NF- κ B активируется О-глюкозаминированием по остатку серин-350, который участвует в связывании ДНК. Блокирование О-глюкозаминирования этого остатка отменяет c-Rel-опосредованную экспрес-

сию генов, кодирующих провоспалительные цитокины ИЛ2, IFN γ и CSF2 в ответ на активацию рецептора Т-клеток [40].

Цитокины ИЛ1 β , ФНО α , ХС/ГС и патология соединительной ткани при тендовагините. Повышенные уровни ИЛ1 β , ФНО α стимулируют разрушение структуры соединительной ткани сухожилий и связок. Дезорганизованная структура волокон соединительной ткани негативно влияет на прикрепление клеток, экспрессию генов и предрасполагает сухожилия к дальнейшим дегенеративным изменениям посредством усиления провоспалительного ремоделирования [41]. Анализ гликозаминогликанов в биоптатах сухожилий, полученных у пациентов с хроническим тендинитом (n=53), выявил острое воспаление и фиброз, в отличие от биоптатов, взятых *post mortem* в отсутствие патологии сухожилий [42].

Избыточный апоптоз фибробластов связок является одной из основных причин тендинопатий. Ингибирование рецептора CD44 индуцирует апоптоз, воспаление и избыточную экспрессию MMP, приводящую к деградации соединительной ткани при тендинопатии. В клиническом исследовании, включавшем пациентов с тендинопатией длинных головок бицепсов, количество апоптотических клеток в сухожильной ткани положительно коррелировало с тяжестью тендинопатии. Блокирование сигнальных путей CD44 в первичных тенонитах крысы вызывало апоптоз, повышение уровней медиаторов воспаления ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ЦОГ2 и фосфорилированного NF- κ B, MMP1, MMP3, MMP9, MMP13, разрушающих соединительную ткань сухожилий и связок [43].

И наоборот, как было отмечено выше, активация сигнального пути рецептора CD44 посредством ХС/ГС оказывает антиапоптотическое и противовоспалительное действие на фибробласты и тенонциты. Активируя рецептор CD44, экзогенные ХС/ГС стимулируют деградацию экзогенных и эндогенных хондроитинсульфатных протеогликанов и обновление соединительнотканной основы различных тканей. Например, расщепление ХС-протеогликанов посредством генной терапии хондроитиназой ABC, сопровождаемое модуляцией фенотипа макрофагов, приводило к улучшению реабилитации животных при ушибе спинного мозга [44].

Поддерживая регенерацию структуры соединительной ткани, ХС/ГС способствуют снижению хронического воспаления. В случае ГС данный эффект связан с модуляцией функции нейтрофилов. ГС ингибирует высвобождение гранулированного фермента лизоцима из фагоцитирующих нейтрофилов, подавляет нейтрофильный хемотаксис [45]. При этом ГС тормозит синтез белка-адгезина ICAM1, который синтезируется под действием провоспалительных цитокинов, и уменьшает адгезию нейтрофилов к клеткам. Снижение синтеза ICAM1 посредством ГС происходило через ингибирование активации и внутриядерной транслокации NF- κ B [46, 47], а также через подавление фосфорилирования белка STAT1 в сигнальном каскаде ИЛ1 β [48].

Интересно, что в эксперименте была установлена *возможность существования эпигенетических эффектов ГС*, что соответствует долговременному влиянию ГС на процессы воспаления. ГС в 4 раза снижал экспрессию ИЛ1 β в культуре хондроцитов человека. Средний процент эпигенетического метилирования сайта «-256 CpG» в промоторе ИЛ1 β составил 65% в интактном контроле и уменьшался до 36% при воздействии на клетки ИЛ1 β . При использовании ГС уровни метилирования повышались до 44% и приближались к таковым в контроле [49].

К сожалению, до настоящего времени не было проведено рандомизированных клинических или неинтервенционных исследований эффектов ХС/ГС у пациентов с тендовагинитом и коморбидными заболеваниями. Однако систематический обзор нутрицевтиков при лечении тендинопатий показал, что в доклинических исследованиях ГС и ХС проявляли обезболивающие свойства, уменьшали хроническое воспаление, отек, улучшали вызревание коллагеновых пучков и, следовательно, механические свойства соединительной ткани сухожилий и связок [50].

Закключение. Ингибирование провоспалительных процессов с помощью хондропротекторов ХС/ГС не ограничивается контролем воспаления только в хондроцитах или только в синовиоцитах. Поэтому комплексное противовоспалительное действие ХС/ГС важно при лечении не только ОА, но и тендовагинита. Компьютерный анализ 15 097 публикаций позволил описать 15 молекулярных механизмов патофизиологии тендовагинита. ХС/ГС могут воздействовать по меньшей мере на 5 из этих 15 механизмов (воспалительный белок макрофагов MCP1, инфламасома NLRP3, сигнальные пути NF- κ B и JAK/STAT, O-гликозаминирование белков протеома), тормозя эффекты провоспалительных цитокинов ИЛ1, ИЛ8 и ФНО α .

Таким образом, в настоящей работе показана перспективность дальнейшего изучения и возможности использования ХС/ГС при тендовагините. Курсы лечения хондропротекторами весьма длительны и могут проводиться на протяжении нескольких лет. В условиях столь продолжительной фармакотерапии весьма важно использовать хондропротекторы, полученные из качественного сырья с высокой степенью очистки и стандартизации. Примером препаратов на основе таких субстанций являются Хондрогард (99,9% чистоты, на основе микрокристаллического ХС, фармацевтическая субстанция Биоиберика, С.А.У. Испания, Европейский сертификат качества) и Сустагард Артро (на основе фармацевтической микрокристаллической субстанции ГС, 99,9% чистоты, производство Биоиберика, С.А.У. Испания, Европейский сертификат качества) [51]. Результаты всех процитированных в настоящей статье работ были получены в экспериментальных исследованиях со стандартизированными субстанциями ХС/ГС (более 99% ХС/ГС).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арьков ВВ, Бадтиева ВА, Семенова ЕС. Этапная реабилитация пациентов с травмами голеностопного сустава. Методические рекомендации (пособие для врачей). Москва: Клиника спортивной медицины ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстанови-

тельной и спортивной медицины департамента здравоохранения города Москвы»; 2015. 31 с. [Ar'kov VV, Badtieva VA, Semenova ES. *Etapnaya reabilitatsiya patsientov s travmami golenostopnogo sustava. Metodicheskie rekomendatsii (posobie dlya vrachei)* [Stage-by-stage

rehabilitation of patients with ankle injuries. Guidelines (manual for doctors)]. Moscow: Klinika sportivnoi meditsiny GbuZ «Moskovskii nauchno-prakticheskii tsentr meditsinskoi reabilitatsii, vosstanovitel'noi i sportivnoi meditsiny departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy»; 2015. 31 p.]

2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129–34.
[Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129–34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134
3. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля 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
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
5. 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):17–24.
[Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):17–24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-17-24
6. Лиля 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. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
7. Torshin IYu, 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.
8. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013; 23(2):319–27.
9. Torshin IYu, 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.
10. Torshin IYu, 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.
11. Zitnik M, Sosic R, Maheshwari S, Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection, Aug 2018. <http://snap.stanford.edu/biodata>
12. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1): D330–D338. doi: 10.1093/nar/gky1055.
13. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с.
[Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. *Smena paradigmny* [Vitamin D. Paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p.]
14. Simner PJ, Hyle EP, Buckwalter SP, et al. Tenosynovitis caused by a novel nontuberculous Mycobacterium species initially misidentified as a member of the Mycobacterium tuberculosis complex. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12): 4414–8. doi: 10.1128/JCM.00967-14. Epub 2014 Sep 24.
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):137–43.
[Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11(3):137–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
16. Morita W, Dakin SG, Snelling SJB, Carr AJ. Cytokines in tendon disease: A Systematic Review. *Bone Joint Res*. 2017 Dec;6(12): 656–664. doi: 10.1302/2046-3758.6.12. BJR-2017-0112.R1.
17. Mobasher A, Shakibaei M. Is tendinitis an inflammatory disease initiated and driven by pro-inflammatory cytokines such as interleukin 1beta? *Histol Histopathol*. 2013 Aug;28(8):955–64. doi: 10.14670/HH-28.955. Epub 2013 Mar 6.
18. Chen Q, Zhou J, Zhang B, et al. Cyclic Stretching Exacerbates Tendinitis by Enhancing NLRP3 Inflammasome Activity via F-Actin Depolymerization. *Inflammation*. 2018 Oct;41(5): 1731–1743. doi: 10.1007/s10753-018-0816-5.
19. Eskildsen SM, Berkoff DJ, Kallianos SA, Weinhold PS. The use of an IL1-receptor antagonist to reverse the changes associated with established tendinopathy in a rat model. *Scand J Med Sci Sports*. 2019 Jan;29(1):82–88. doi: 10.1111/sms.13310. Epub 2018 Oct 15.
20. Wang Y, He G, Tang H, et al. Aspirin inhibits inflammation and scar formation in the injury tendon healing through regulating JNK/STAT-3 signalling pathway. *Cell Prolif*. 2019 Jul;52(4):e12650. doi: 10.1111/cpr.12650. Epub 2019 Jun 21.
21. Grzanna MW, Au RY, Au AY, et al. Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination Inhibits Proinflammatory COX-2 Expression and Prostaglandin E2 Production in Tendon-Derived Cells. *J Med Food*. 2020 Feb;23(2): 139–146. doi: 10.1089/jmf.2019.0022. Epub 2019 Sep 5.
22. Hua J, Sakamoto K, Kikukawa T, et al. Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes. *Inflamm Res*. 2007 Oct;56(10):432–8. doi: 10.1007/s00011-007-7020-7.
23. Jiang L, Jin Y, Wang H, et al. Glucosamine protects nucleus pulposus cells and induces autophagy via the mTOR-dependent pathway. *J Orthop Res*. 2014 Nov;32(11):1532–42. doi: 10.1002/jor.22699. Epub 2014 Aug 2.
24. Chiu HW, Li LH, Hsieh CY, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta expression by preserving mitochondrial integrity and disrupting assembly of the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep*. 2019 Apr 3;9(1):5603. doi: 10.1038/s41598-019-42130-z.
25. Someya A, Ikegami T, Sakamoto K, Nagaoka I. Glucosamine Downregulates the IL-1beta-Induced Expression of Proinflammatory Cytokine Genes in Human Synovial MH7A Cells by O-GlcNAc Modification-Dependent and -Independent Mechanisms. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165158. doi: 10.1371/journal.pone.0165158. eCollection 2016.
26. Gouze JN, Gouze E, Popp MP, et al. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R173. doi: 10.1186/ar2082.
27. McHugh J. Targeting NF-kappaB in tendinopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):251. doi: 10.1038/s41584-019-0206-x.
28. Dakin SG, Newton J, Martinez FO, et al. Chronic inflammation is a feature of Achilles tendinopathy and rupture. *Br J Sports Med*. 2018 Mar;52(6):359–367. doi: 10.1136/bjsports-2017-098161. Epub 2017 Nov 8.
29. Akbar M, Gilchrist DS, Kitson SM, et al. Targeting danger molecules in tendinopathy:

- the HMGB1/TLR4 axis. *RMD Open*. 2017 Jul 28;3(2):e000456. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000456. eCollection 2017.
30. Li K, Deng G, Deng Y, et al. High cholesterol inhibits tendon-related gene expressions in tendon-derived stem cells through reactive oxygen species-activated nuclear factor-kappaB signaling. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):18017-18028. doi: 10.1002/jcp.28433. Epub 2019 Mar 1.
31. Abraham AC, Shah SA, Golman M, et al. Targeting the NF-kappaB signaling pathway in chronic tendon disease. *Sci Transl Med*. 2019 Feb 27;11(481). pii: 11/481/eaav4319. doi: 10.1126/scitranslmed.aav4319.
32. Tan GK, Tabata Y. Chondroitin-6-sulfate attenuates inflammatory responses in murine macrophages via suppression of NF-kappaB nuclear translocation. *Acta Biomater*. 2014 Jun;10(6):2684-92. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.025. Epub 2014 Feb 21.
33. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-kappaB activity induced by interaction of pathogenic and damage associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jan;25(1):166-174. doi: 10.1016/j.joca.2016.08.012. Epub 2016 Sep 7.
34. Rafi MM, Yadav PN, Rossi AO. Glucosamine inhibits LPS-induced COX-2 and iNOS expression in mouse macrophage cells (RAW 264.7) by inhibition of p38-MAP kinase and transcription factor NF-kappaB. *Mol Nutr Food Res*. 2007 May;51(5):587-93. doi: 10.1002/mnfr.200600226.
35. Kim JA, Ahn BN, Kong CS, Kim SK. Anti-inflammatory action of sulfated glucosamine on cytokine regulation in LPS-activated PMA-differentiated THP-1 macrophages. *Inflamm Res*. 2011 Dec;60(12):1131-8. doi: 10.1007/s00011-011-0377-7. Epub 2011 Aug 30.
36. Bak YK, Lampe JW, Sung MK. Effects of dietary supplementation of glucosamine sulfate on intestinal inflammation in a mouse model of experimental colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;29(5):957-63. doi: 10.1111/jgh.12485.
37. Wu YL, Lin AH, Chen CH, et al. Glucosamine attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting ROS-sensitive inflammatory signaling. *Free Radic Biol Med*. 2014 Apr;69:208-18. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.01.026. Epub 2014 Jan 28.
38. Azuma K, Osaki T, Wakuda T, et al. Suppressive effects of N-acetyl-D-glucosamine on rheumatoid arthritis mouse models. *Inflammation*. 2012 Aug;35(4):1462-5. doi: 10.1007/s10753-012-9459-0.
39. Shin JA, Hwang JS, Kim SY, et al. A novel glucosamine derivative exerts anti-inflammatory actions via inhibition of nuclear factor-kappaB. *Neurosci Lett*. 2013 Aug 29;550:162-7. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.053. Epub 2013 Jul 3.
40. Ramakrishnan P, Clark PM, Mason DE, et al. Activation of the transcriptional function of the NF-kappaB protein c-Rel by O-GlcNAc glycosylation. *Sci Signal*. 2013 Aug 27;6(290):ra75. doi: 10.1126/scisignal.2004097.
41. Schoenenberger AD, Foolen J, Moor P, et al. Substrate fiber alignment mediates tendon cell response to inflammatory signaling. *Acta Biomater*. 2018 Apr 15;71:306-317. doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.004. Epub 2018 Mar 10.
42. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, et al. Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jun;53(6):367-76. doi: 10.1136/ard.53.6.367.
43. Wu PT, Su WR, Li CL, et al. Inhibition of CD44 induces apoptosis, inflammation, and matrix metalloproteinase expression in tendinopathy. *J Biol Chem*. 2019 Dec 27;294(52):20177-20184. doi: 10.1074/jbc.RA119.009675. Epub 2019 Nov 15.
44. Bartus K, James ND, Didangelos A, et al. Large-scale chondroitin sulfate proteoglycan digestion with chondroitinase gene therapy leads to reduced pathology and modulates macrophage phenotype following spinal cord contusion injury. *J Neurosci*. 2014 Apr 2;34(14):4822-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4369-13.2014.
45. Hua J, Sakamoto K, Nagaoka I. Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2002 Apr;71(4):632-40.
46. Chen JT, Chen CH, Horng CT, et al. Glucosamine sulfate inhibits proinflammatory cytokine-induced icam-1 production in human conjunctival cells in vitro. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006 Dec;22(6):402-16. doi: 10.1089/jop.2006.22.402.
47. Chen JT, Chen PL, Chang YH, et al. Glucosamine sulfate inhibits leukocyte adhesion in response to cytokine stimulation of retinal pigment epithelial cells in vitro. *Exp Eye Res*. 2006 Nov;83(5):1052-62. doi: 10.1016/j.exer.2006.05.010. Epub 2006 Jul 5.
48. Chen JT, Liang JB, Chou CL, et al. Glucosamine sulfate inhibits TNF-alpha and IFN-gamma-induced production of ICAM-1 in human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):664-72. doi: 10.1167/iovs.05-1008.
49. Imagawa K, de Andres MC, Hashimoto K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes-implications for osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Feb 18;405(3):362-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.007. Epub 2011 Jan 8.
50. Fusini F, Bisicchia S, Bottegoni C, et al. Nutraceutical supplement in the management of tendinopathies: a systematic review. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016 May 19;6(1):48-57. doi: 10.11138/mltj/2016.6.1.048. eCollection 2016 Jan-Mar.
51. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Том 1. Москва; 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. 14th ed. Vol. 1. Moscow; 2018.]

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
2.02.2020/29.02.2020/7.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №20-07-00537. Конфликт интересов отсутствует. 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.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research, Projects No.20-07-00537. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. 0000-0002-7663-710X
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Лиманова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>