

Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани

Торшин И.Ю.^{1,2}, Громова О.А.^{1,2}, Нечаева Г.И.³, Рейер И.А.^{1,2}, Загородний Н.В.^{4,5}

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²Центр хранения и анализа больших данных Национального центра цифровой экономики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва;

³ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

⁴Клиника эндопротезирования суставов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва; ⁵кафедра травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

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

³Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; ⁴Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10;

⁵Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель исследования — провести анализ ролей недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) при развитии заболеваний хряща и связочного аппарата.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты анализа литературы по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей между хондроитина сульфатом (ХС) и патологией соединительной ткани (СТ). Проведен анализ 922 публикаций по взаимосвязи ДСТ и ХС и 2249 публикаций по молекулам — рецепторам ХС. Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных.

Результаты и обсуждение. Генетическая предрасположенность к нДСТ значительно усугубляется на фоне неадекватного питания, приводящего к дефициту определенных микронутриентов, поддерживающих реконструктивные процессы в СТ. Представлены результаты систематического анализа перспективности использования препаратов на основе стандартизированных субстанций ХС у пациентов с нДСТ. ХС является материалом для реконструкции СТ. ХС повышает активность факторов роста и снижает воспалительную деструкцию СТ (ингибирование секреции гистамина, провоспалительных хемокинов, Толл-подобных рецепторов и каскада NF-κB через воздействие на рецептор CD44).

Заключение. Фармакологические эффекты ХС указывают на важность использования стандартизированных форм ХС в терапии пациентов с нДСТ.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; фармацевтически стандартизированный хондроитина сульфат; молекулярная фармакология.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ, Рейер ИА. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):154–162. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162

Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate

Torshin I.Yu.^{1,2}, Gromova O.A.^{1,2}, Nechaeva G.I.³, Reier I.A.^{1,2}, Zagorodniy N.V.^{4,5}

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

²Center for Big Data Storage and Analysis, National Center for Digital Economy, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

³Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk; ⁴Arthroplasty Clinic, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia; ³12, Lenin St.,

Omsk 644099, Russia; ⁴10, Priorov St., Moscow 127299, Russia; ⁵6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia

Objective: to analyze the roles of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in the development of cartilage and ligamentous apparatus diseases.

Material and methods. This paper presents the results of analyzing the literature on fundamental and clinical studies of relationships between chondroitin sulfate (CS) and connective tissue (CT) disease. A total of 922 publications on the relationship between CT dysplasia and CS and 2249 publications on CS receptor molecules were analyzed. These arrays of publications were analyzed using topological and metric approaches to data analysis.

Results and discussion. The genetic predisposition to UCTD is substantially aggravated by inadequate nutrition that leads to deficiency of certain micronutrients that support CT reconstructive processes. The paper presents the results of a systematic analysis of prospects for the use of

drugs based on standardized CS substances in patients with UCTD. CS is a material for CT reconstruction. CS increases the activity of growth factors and reduces CT inflammatory destruction (inhibition of the secretion of histamine, pro-inflammatory chemokines, Toll-like receptors, and the NF- κ B cascade through exposure to the CD44 receptor).

Conclusion. *The pharmacological effects of CS indicate the importance of using standardized CS forms in the treatment of patients with UCTD.*

Keywords: *undifferentiated connective tissue dysplasia; pharmaceutically standardized chondroitin sulfate; molecular pharmacology.*

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

For reference: *Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):154–162. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162*

Основная функция соединительной ткани (СТ) – структурная поддержка всех органов и тканей. Хрящевая и костная ткани являются наиболее прочными разновидностями СТ. Другие типы СТ формируют сумки для органов, связки, сухожилия и стенки сосудов. Повсеместная распространенность СТ в организме (масса всех СТ составляет до 50% массы тела) обуславливает исключительную важность состояния СТ для здоровья организма [1].

Дисплазии СТ (ДСТ) представляют собой генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и гелеобразного вещества СТ. Развиваясь на фоне сниженной активности ферментов метаболизма СТ, ДСТ оказывают существенное влияние на развитие и течение ряда патологий [2].

Выделено много синдромов ДСТ: синдром расстройства вегетативной нервной системы, бронхолегочный синдром, синдром иммунологических нарушений, косметический, клапанный, вертеброгенный синдромы, синдром патологии стопы, астенический синдром, синдром гипермобильности суставов, синдромы остеопатии, диспластической полиневропатии, протрузии и релаксации тазового дна и т. д. [3]. Разновидности ДСТ, ассоциированные с генетическими дефектами в COL11A1, COL2A1, в других коллагенах встречаются весьма редко (не более 1 случая на 10 тыс. человек населения) [4].

Под недифференцированной ДСТ (нДСТ) понимается разнородная группа заболеваний, патофизиология которых связана со структурно и функционально абнормальными изменениями СТ, приводящими к нарушениям морфологии и функций практически всех систем органов [4, 5]. Дебют нДСТ в молодом и в зрелом возрасте приводит к расширению аорты, аневризмам, разрывам и расслоению сосудов [4], нарушению геометрии левого желудочка [6], дисморфизму желудка и кишечника [7] нарушениям связочного аппарата суставов, грыжам позвоночника [8], к более раннему началу остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА) [9] и, в целом, существенно ускоряет процессы старения [10]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) нДСТ кодируется как «M35.8 Другие уточненные системные поражения соединительной ткани» [4].

Вследствие широкой распространенности нДСТ (от 8 до 20%) [11, 12] ее диагностика и лечение заслуживают пристального внимания врачей. В основе патогенеза ДСТ лежит нарушение морфофункциональных характеристик компонентов межклеточного вещества (так называемой «внеклеточной матрицы» – ВКМ), состоящего из: 1) протеингликановой гелеобразной среды, образованной хондро-

тина сульфатом (ХС), дерматансульфатами (ДС), гиалоурнаном; 2) волокон (коллагеновых, эластиновых); 3) клеток (фибробласты, хондроциты, остеоциты). Хотя этиопатогенез ДСТ и нДСТ включает соответствующие генетические факторы, до сих пор не было проведено исчерпывающего анализа относительных ролей генетических факторов и факторов окружающей среды (обеспеченность макро- и микронутриентами, экологическая обстановка, двигательная нагрузка, психоэмоциональный фон) в формировании данной патологии [13].

Подчеркнем нутриентную природу нДСТ. Фундаментальные исследования, проводимые в Московском центре Института микроэлементов ЮНЕСКО (www.trace-elements.ru) в течение последних 20 лет, указали на важность повышения обеспеченности рядом микронутриентов для успешной терапии нДСТ-ассоциированных патологий. Например, ионы магния необходимы для поддержания активности десятков белков, вовлеченных в метаболизм СТ [14, 15], и магнийсодержащие препараты эффективны в терапии пролапса митрального клапана [16]. Систематический анализ показал, что железо и медь необходимы для поперечной сшивки волокон коллагена и эластина, марганец – для синтеза ХС-протеингликанов гелеобразной основы СТ [17]. Более высокие уровни железа, меди и марганца в СТ плаценты статистически значимо ассоциированы с меньшим числом осложнений беременности и патологических изменений СТ плаценты [18].

Одним из перспективных подходов к формированию микронутриентного фона, противодействующего прогрессированию нДСТ, является использование ХС и глюкозамина сульфата (ГС). Препараты, содержащие ХС/ГС, обладают противовоспалительной активностью и стимулируют синтез протеогликанов [19], поэтому применение ХС/ГС целесообразно в долговременной профилактике формирования осложнений нДСТ.

Цель исследования – провести анализ ролей недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ) при развитии заболеваний хряща и связочного аппарата.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты анализа литературы, посвященной фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей между ХС и патологией СТ. Проведен анализ 922 публикаций, касающихся взаимосвязи ДСТ и ХС (запрос «connective tissue disease AND chondroitin» в базе биомедицинских публикаций PubMed), и 2249 публикаций, имеющих отношение к молекулам – рецепторам ХС (запрос «chondroitin sulfate AND receptor»). Эти массивы публикаций анализировались

с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [20, 21].

Результаты и обсуждение. *Систематический компьютеризированный анализ литературы по взаимосвязи ХС и ДСТ.* В ходе анализа литературы были выделены 98 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по взаимосвязям ХС и ДСТ от контрольной выборки публикаций (900 статей, случайно выбранных из 20 569 статей по запросу «chondroitin NOT connective tissue disease»). Аннотация полученных терминов (генов, белков, молекул метаболома), связанных с запросами «chondroitin NOT connective tissue disease», в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов (Gene Ontology, GO) позволила сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих взаимосвязи между ХС и ДСТ.

Анализ методом метрических сгущений [21] показал, что публикации, посвященные взаимосвязи ХС и ДСТ, сгруппированы в три кластера: «Кластер 1. Молекулярные механизмы воспалительных поражений тканей», «Кластер 2. Коморбидные патологии, связанные с дефицитом ХС» и «Кластер 3. Дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) при дефиците ХС».

Соответствующие молекулярные механизмы повреждения тканей были обусловлены воспалением в ответ на антиген (GO:0002863) и заключались в активации толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR; GO:0034136, GO:0034148); регуляции уровней и активности интерлейкинов (ИЛ): ИЛ1β (GO:2000660), ИЛ2 (GO:0032623), ИЛ4 (GO:0032673), ИЛ6 (GO:0004915), ИЛ10 (GO:2001179) – и хемокинов (хемокиновый рецептор CCR7, GO:0031732, CD40-рецептор, GO:0035631), активации провоспалительного каскада NF-κB (GO:0004704), дегрануляции тучных клеток (GO:0043303). Воспаление при ДСТ затрагивает ак-

тивность инсулиноподобного фактора роста (GO:0042568) и рецептора инсулина (GO:0046626) и взаимосвязано с дефицитом ионов марганца (GO:0006828) и фолатов (GO:0009396). Действительно, долгосрочные осложнения диабета связаны, в частности, с изменениями в структуре соединительной ткани: у пациентов формируется ограниченная подвижность суставов, развиваются болезнь Дюпюитрена, тендосиновит, туннельный синдром и т. д. [22]. Все приведенные выше молекулярные механизмы встречались в 4–27 раз чаще в публикациях по взаимосвязи ХС и ДСТ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Упомянутые патофизиологические процессы приводят к патологиям, связанным одновременно и с ДСТ, и с дефицитом ХС (Кластер 2): патологии с выраженным провоспалительным компонентом (псориаз, псориатический артрит, РА, дегенеративный полиартрит, болезнь Грейвса, болезнь Крона, астма, рассеянный склероз), патологии с компонентом ДСТ на фоне воспаления (кардиомиопатия, билиарный цирроз, диабетическая нефропатия), метаболические нарушения (гипергликемия, холестаза, анемия, гиперхолестеринемия).

ДСТ, ассоциированная с дефицитом ХС, также приводит к дисфункции ЦНС (Кластер 3). Важность ХС для нервной системы подчеркивается в концепции так называемого «четырёхкомпонентного синапса» – функциональной единицы ЦНС, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов (которые, собственно, и осуществляют передачу сигнала), но и «перинейрональные сети» (ПНС), образованные ВКМ и клетками глии [23].

Распределение наиболее информативных терминов (рис. 1) по разделам МКБ-10 показало, что при ДСТ в сочетании с аномалиями метаболизма ХС чаще встречаются диагнозы: Q79.6 Синдром Элерса–Данло, Q87.4 Синдром Марфана, H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии, E76.3 Мукополисахаридоз неуточненный, E76.2 Другие мукополисахаридозы, M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный, L40 Псориаз, L93 Красная волчанка, H30.9 Хориоретинит, см. рис. 1).

С фармакологической точки зрения, экзогенные ХС используются в терапии ОА и проявляют выраженное противовоспалительное действие. ХС ингибируют сигнальный каскад NF-κB, осуществляющий биологические эффекты фактора некроза опухоли α (ФНОα). Избыточная активность NF-κB также стимулирует развитие атеросклероза и является центральным компонентом патофизиологии ДСТ при дефиците ХС. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что ингибирование NF-κB посредством ХС будет тормозить формирование и рост атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления [24].

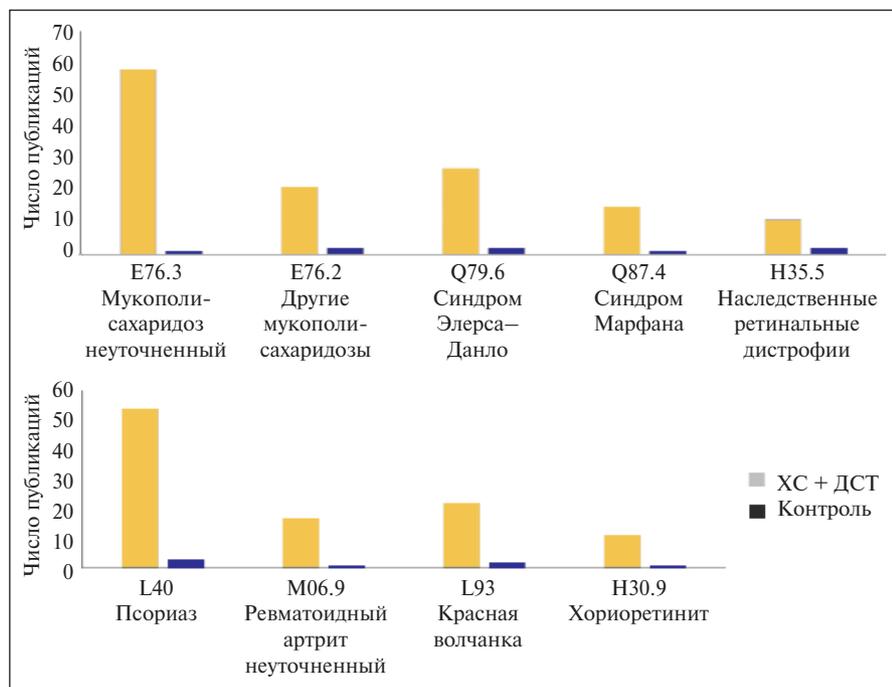


Рис. 1. Результаты рубрикации информативных терминов по разделам МКБ-10
Fig. 1. Results of rubrication of informative terms in the sections of ICD-10

Таким образом, результаты анализа показывают, что ДСТ, возникающая на фоне недостаточности ХС, ассоциирована с хроническим асептическим воспалением. Далее последовательно рассмотрены взаимосвязи между молекулярной биологией СТ и механизмами формирования дисплазий СТ и патологий хрящевой ткани.

Основы молекулярной биологии СТ и механизмы формирования дисплазий. С точки зрения молекулярной биологии СТ представляет собой так называемую ВКМ – сложную сеть, сформированную многочисленными макромолекулами, которые поддерживают структурную целостность ткани. Как уже упоминалось, ВКМ формирует внеклеточную среду для поступления нутриентов к клеткам и состоит из трех принципиальных компонентов: гелеобразной среды, волокон и клеток [13].

Основной компонент ВКМ – гелеобразная среда, формируемая протеогликанами – вытянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов (ГАГ), присоединенных посредством ковалентных связей. Цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду ГАГ – полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронатом. Нити гиалуронана скрепляют структуру геля в единое целое, и этот полисахаридный «гель» может противостоять сжатию и растяжению ВКМ, в то же время обеспечивая быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью и клетками соединительной ткани. Структура геля усилена посредством коллагеновых волокон (состоящих, главным образом, из коллагена I типа), гибких волокон эластина/фибриллинов и сетчатых волокон. В большинстве разновидностей СТ все эти структурные молекулы ВКМ синтезируются фибробластами. В специализированных типах СТ – хряще и кости – действующими клетками являются соответственно хондробласты и остеобласты.

Протеогликианы, формирующие гелеобразную среду ВКМ, классифицируются согласно их глюкозаминогликаным цепям, и основные типы включают ХС-протеогликианы (гены *CSPG1, CSPG2, CSPG3, CSPG4, CSPG5, CSPG6*), гепарансульфатные протеогликианы (например, перлекан, ген *HSPG2*), ДС-протеогликианы. Экспрессия ХС и соответствующих протеогликанов изменяется во время дифференцировки различных типов клеток [25].

Представленная выше общая картина молекулярной структуры СТ позволяет утверждать, что ДСТ может происходить по весьма разным молекулярно-биологическим механизмам, в том числе за счет сниженного синтеза и нарушений сборки коллагена; синтеза абнормального коллагена; чрезмерной деградации коллагена; нарушений структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки; аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами; разрушения ткани посредством аутоиммунных реакций; нарушения синтеза протеогликанов, ХС, ДС, гиалуронана и других компонентов, формирующих гелеобразную среду.

Молекулярные механизмы формирования ДСТ вследствие дефицита ХС. Мутации в генах, кодирующих гликозилтрансферазы, эпимеразы и сульфотрансферазы, которые участвуют в биосинтезе эндогенных ХС и ДС, приводят к патологии СТ (аномалии скелета, пороки сердца, повреждения ЦНС и др.). Например, дефицит активности фермен-

та карбогидратсульфотрансферазы-14-дерматан-4-О-сульфотрансферазы-1 (CHST14/D4ST1) приводит к формированию синдрома Элерса–Данло. Фермент CHST14 катализирует перенос сульфата в положение 4 остатка N-ацетилгалактозамина молекул ДС/ХС. Дефицит активности CHST14/D4ST1 вследствие тех или иных мутаций характеризуется множественными врожденными пороками развития, в том числе черепно-лицевыми (укороченный нос с гипоплазированной перегородкой преддверия носа, «высокое небо», удлинённая уздечка языка, тонкая верхняя губа и гипертелоризм) [26].

Нарушения активности фермента CHST14 и десятков других ферментов метаболизма ХС приводят к прогрессирующим мультисистемным осложнениям, связанным с «хрупкостью» тканей: тонкая, сверхэластичная кожа; подкожные гематомы и атрофические рубцы на месте ушибов; гипермобильность суставов; косолапость; искривления позвоночника. К этим ферментам относятся марганец-зависимые N-ацетилгалактозаминилтрансферазы (гены *GALNT1, GALNT2*, всего 15 генов), которые необходимы для синтеза эндогенного ХС и критически важны для формирования нормальной структуры хряща [27]. Дефицит активности галактозамин-6-сульфатсульфатазы (*GALNS*) снижает ремоделирование эндогенного ХС и приводит к мукополисахаридозу IV типа [28]. Галактозилксилозил глюкоуронозилтрансферазы (гены *B3GAT1, -2, -3*) играют важную роль в биосинтезе ХС, ДС и гепарана сульфата [29]. Нарушения активности любого из этих ферментов метаболизма ХС приводят к ДСТ.

Приведенные выше примеры показывают, что утрата активности ферментов метаболизма эндогенного ХС будет приводить к ДСТ, а сниженная активность ферментов – к формированию тех или иных признаков нДСТ. К практически полной потере активности ферментов приводят мутации в соответствующих генах, а к частичной потере – дефициты микронутриентных кофакторов этих ферментов (в частности, марганца, магния и цинка). Повышение обеспеченности экзогенным ХС может частично компенсировать недостаточный синтез эндогенного ХС.

ХС и активность факторов роста фибробластов (ФРФ). Помимо формирования гелеобразной среды СТ, ХС также участвует в реализации физиологических эффектов других молекул, в том числе факторов роста и хемокинов. ФРФ регулируют эмбриональное развитие и гомеостаз, включая репарацию СТ. В клинической практике так называемые «кислый ФРФ» (*FGF1*) и «щелочной ФРФ» (*FGF2*) используются для ускорения заживления СТ [30].

ФРФ взаимодействуют с цепями эндогенного ХС, входящими в состав рецептора CD44 и ХС-протеогликана *CSPG4*. Эти взаимодействия ФРФ влияют на активность рецепторов ФРФ (*FGFR*) на поверхности клеток-мишеней (фибробластов, хондроцитов и др.). В частности, *FGF1* связывает *CD44* и *CSPG4* на поверхности клетки, что создает локальное «депо» *FGF1* для пролонгированного взаимодействия ФРФ с рецепторами [30]. Экзогенный ХС, взаимодействующий с *CD44*, также может способствовать пролонгации активности ФРФ, что усиливает репаративные процессы в СТ.

ХС и активность хемокинов. Хемокины – сигнальные молекулы, направляющие лейкоциты к очагу воспаления и задающие скорость движения лейкоцитов. Эти

функции хемокинов регулируются при участии ХС, гепарансульфата и ДС. Например, хемокины CXCL1 и CXCL5 осуществляют свои биологические роли при условии связывания ХС (рис. 2). Взаимодействия хемокинов с ХС определяют распределение концентраций хемокинов вдоль траектории их продвижения к очагу воспаления, препятствуя избыточному накоплению хемокинов в очаге [31]. Поэтому эндогенный ХС является важной регуляторной молекулой клеточного ответа на хемокины [32], в том числе в СТ.

ХС участвует в связывании моноцитами хемокина CCL5/RANTES (см. рис. 2). Это взаимодействие осуществляется даже в том случае, когда экспрессия гена рецептора хемокина CCL5 (CCR5) заблокирована. Добавление экзогенного ХС к моноцитам в культуре ингибировало связывание CCL5 клетками. Взаимодействие CCL5 с ХС происходит при участии аминокислотных остатков №10–68 белка CCL5 [33]. Хемокин CCL5 взаимодействует с молекулами ХС среднего размера (до 50 кДа), причем взаимодействие «ХС – CCL5» зависит от характера сульфатирования ХС: в большей степени взаимодействие «ХС – CCL5» осуществляется с хондроитин-6-сульфатом [34]. Таким образом, экзогенный ХС взаимодействует с хемокинами и регулирует их активность, снижая избыточную интенсивность провоспалительного ответа в СТ.

ХС и секреция гистамина. ХС и другие ГАГ не только образуют СТ, но и участвуют в формировании секреторных гранул тучных клеток, накапливающих гистамин. При недостатке ХС гистаминовые гранулы нестабильны и легко распадаются с выбросом гистамина в межклеточное пространство. В частности, ХС подавляет секрецию гистамина, ФНО α и CXCL8 из тучных клеток человека, стимулированных ИЛ33. Тучные клетки человека (линия LAD2) предварительно выдерживали с ХС или ДС, затем стимулировали добавлением ИЛ33 (10 нг/мл). Выдерживание тучных клеток с ХС, который абсорбировался посредством эндоцитоза, приводило к подавлению секреции ФНО α на 60%, а секреции CXCL8 – на 45%. ХС не влиял ни на экспрессию генов, кодирующих ФНО α или CXCL8, ни на ток кальция в тучные клетки, ни на экспрессию рецептора ИЛ33 (ST2) на поверхности клеток [35]. Предположительно ХС взаимодействует с рецепторами белка N-этилмалеимид-чувствительного фактора (SNARE), которые регулируют секрецию гистамина [36]. Хорошо известно, что при нДСТ аллергические заболевания протекают более интенсивно, чаще встречаются атопические поражения кожи. При заболеваниях суставов наличие нДСТ связано с более выраженным вкладом аллергического воспаления [4].

ХС и TLR. Эндогенные ГАГ бигликан и декорин состоят из двух цепей, включающих фрагменты ХС и ДС. Бигликан и декорин взаимодействуют с рецепторами, регулирующими рост, подвижность и иммунные ответы лейкоцитов. В частности, бигликан и декорин взаимодействуют с TLR, при избыточной активации которых формируется хроническое асептическое воспаление СТ [37]. Экзогенные ХС, взаимодействуя с TLR, могут блокировать активацию последних.

ХС и рецептор CD44. CD44 представляет собой рецептор гиалуронана на поверхности клеток, участвующий в репарации СТ и в регуляции подвижности лейкоцитов. Рецептор CD44 является протеогликаном и содержит фрагменты цепей ХС. Кроме того, CD44 взаимодействует не только с гиалуронаном, но и с другими ГАГ. Например, протеогликан версикан, включающий цепи ХС и ДС, связывается с L-селектином, P-селектином и с CD44. Связывание версикана с CD44 ингибируется экзогенным ХС и гиалурановой кислотой [38].

В иммунной системе воздействие воспалительных стимулов на моноциты увеличивает экспрессию CD44 и индуцирует связывание гиалуронана. В частности, посредством рецептора CD44 макрофаги регулируют связывание гиалуронана при воспалительных стимулах. При стимуляции ФНО α , бактериальными липополисахаридами, интерфероном γ макрофаги повышают экспрессию рецептора CD44 и подавляют сульфатирование CD44. Изменения в сульфатировании CD44 ассоциированы с изменениями экспрессии хондроитинсульфотрансфераз CHST3 и CHST7, которые снижены в макрофагах, стимулированных липополисахаридами или интерфероном γ , и увеличены в макрофагах, стимулированных ИЛ4 [39].

Важно упомянуть, что сродство рецептора CD44 к различным ХС зависит от процесса альтернативного

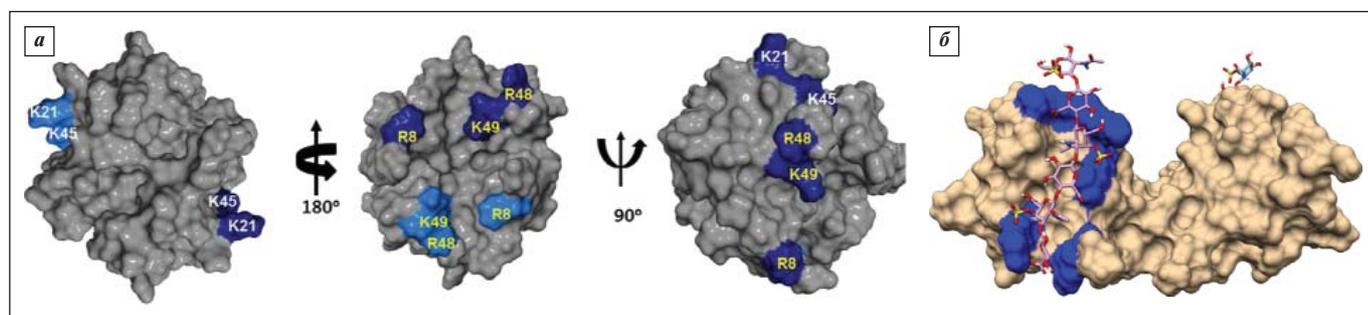


Рис. 2. Поверхности связывания ХС в структуре хемокинов. а – хемокин CXCL1. ХС-связывающие аминокислотные остатки молекулы хемокина окрашены в черный и темно-серый цвета. Остатки α - и β -доменов подписаны белым шрифтом; б – хемокин CCL5 (RANTES), взаимодействующий с фрагментом молекулы ХС (решетчатая модель).

Аминокислотные остатки, контактирующие с ХС, окрашены в черный цвет

Fig. 2. CS binding surfaces in the structure of chemokines. а – the chemokine CXCL1. The CS-binding amino acid residues in the chemokine molecule give black and dark gray colors. The residues of α - and β -domains are labelled in white; б – the chemokine CCL5 (RANTES) interacting with a fragment of the XC molecule (a lattice model). The amino acid residues in contact with CS are black

сплайсинга матричной РНК (мРНК) этого рецептора. Сплайсинг (от англ. splice – склеивать концы чего-либо) представляет собой процесс удаления некодирующих сегментов последовательности из мРНК («интронов») и «склеивания» вместе кодирующих сегментов («экзонов»). В результате сплайсинга формируется так называемая «зрелая мРНК», на основании которой и синтезируется соответствующий белок.

Регуляция сплайсинга чрезвычайно сложна и зависит от комплекса внешних стимулов (ростовые факторы, гемокины, метаболиты и др.). Известно, что при определенных условиях среды вокруг клетки происходит так называемый «альтернативный сплайсинг», в ходе которого на основе одной и той же последовательности «незрелой» мРНК происходит образование нескольких зрелых мРНК, кодирующих структурно различные белки (изоформы белков).

Процесс альтернативного сплайсинга приводит, в частности, к образованию множества различных изоформ рецептора CD44, различающихся по сродству к глюкозаминогликанам. Например, сплайсинг-изоформа CD44RC характеризуется повышенным сродством к гиалуронану и к ХС [40]. В большинстве нормальных тканей клетки экспрессируют только стандартную изоформу рецептора (CD44H), а экспрессия альтернативных изоформ наблюдается в основном в эпителиоцитах. Уровни сплайсинговых изоформ CD44 резко повышаются при РА и ОА в синовии и в активированных макрофагах [41]. При этом синовиальный от пациентов с РА демонстрирует более высокую экспрессию специфических сплайсинговых вариантов CD44, а от пациентов с ОА – большую степень разнообразия сплайсинговых вариантов. В невоспаленном синовии найдены незначительные количества сплайсинговых изоформ CD44 [42].

Изоформы рецептора гиалуроновой кислоты CD44, получаемые в результате альтернативного сплайсинга, действуют как паракринные регуляторы активности ФРФ. Рецептор CD44 связывает ФРФ-2 и стимулирует его связывание с высокоаффинным рецептором FGFR1 [41], тем самым положительно регулируя активность ФРФ-2.

Дисплазии СТ и поражения хрящевой ткани. Различия между быстрым и медленным прогрессированием РА связаны с сывороточными маркерами хрящевого и костного метаболизма. В частности, повышенные уровни олигомерного матричного протеина COMP в сыворотке крови указывают на неблагоприятный прогноз (быстрое разрушение суставов), тогда как повышенные уровни ХС («эпитоп-846») указывают на более благоприятный прогноз течения РА [43]. МРТ-исследования подтвердили, что измерения сывороточных уровней гиалуроновой кислоты и ХС представляют собой неинвазивный метод оценки степени заживления хряща после оперативного вмешательства. ХС сыворотки показал отрицательную ($r=-0,69$), а гиалуронан – положительную ($r=0,46$) корреляцию с гистологической оценкой биопсий хряща [44].

Нарушения метаболизма ХС отмечены при аутоиммунных заболеваниях кожи (красная волчанка, дерматомиозит) [45]. Ткань синовиальной биопсии при волчанке демонстрирует значительное подавление генов, участвующих в гомеостазе внеклеточного матрикса (ХС-протеогликан-2, TGF-связывающий белок-2 и белок активации фибробластов) и значительную активацию генов, индуцируе-

мых интерферонами 1-го типа (IFI27, TLR4 и STAT-1) [46]. Своевременное диагностирование у пациента той или иной фенотипической формы нДСТ предоставляет существенный ресурс для ранней профилактики РА и для снижения потерь хрящевой ткани [47].

Патогенез ОА также ассоциирован с нарушениями метаболизма ХС в соединительной ткани [48]. Показано, что нДСТ приводит к более раннему старту ОА [9]. На взаимосвязь нДСТ и ОА указывают результаты кросс-секционного исследования когорты пациентов ($n=655$, средний возраст – 43 ± 14 лет, 95% ДИ 29–70 лет). В частности, выявлено ядро коморбидности ОА, включающее ожирение, желчнокаменную болезнь, хроническую ишемию мозга, атеросклероз и тромбофлебит [49]. Все эти патологии ассоциированы с нарушениями строения СТ [24, 50].

В настоящее время имеются косвенные клинические данные, указывающие на эффективность применения стандартизированных препаратов ХС для терапии нДСТ. В частности, внутримышечное применение препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) в составе комплексной терапии ОА способствует повышению эффективности терапии. При этом не происходит снижения безопасности терапии и не повышается риск нежелательных побочных эффектов. Метаанализ 8 контролируемых исследований ($n=771$; возраст $53,6\pm 6,2$ года) применения препарата Хондрогард® (первые три инъекции – 100 мг в/м, с 4-й инъекции – по 200 мг в/м, через день, курс – 20–30 инъекций) в комплексной терапии ОА подтвердил статистически значимые ассоциации между применением препарата и снижением боли по визуальной аналоговой шкале (основные группы – снижение на 28,3 балла, контроль – на 11,6 балла; $p=0,042$), статистически значимое снижение индекса Лекена (снижение на 4,3 балла против снижения на 1,4 балла в контроле; $p=0,0349$) и показателей WOMAC (снижение на 338,4 и на 219,8 балла соответственно; $p=0,004$) [51]. Результаты исследований подтверждают регулирующее воздействие ХС на метаболические процессы в хряще, который является одной из разновидностей СТ [52].

Заключение. Экзогенные ХС проявляют специфические фармакологические свойства: 1) прямое противовоспалительное действие (через рецепторы CD44, TLR4, ICAM1, инактивацию сигнальных путей JAK/STAT и NF- κ B); 2) опосредованное противовоспалительное действие (регуляция миграции лейкоцитов через снижение активности провоспалительных гемокинов); 3) снижение секреции гиалуронана; 4) усиление активности ФРФ. Одновременно ХС является материалом для реконструкции соединительнотканной основы не только суставов, но и всех остальных органов. Эти фармакологические эффекты ХС усиливают репаративные процессы в СТ. Фармацевтическая стандартизация препаратов ХС необходима для устранения риска формирования аллергических реакций, отягчающих течение ОА. Недостаточно стандартизированные препараты ХС содержат белковые компоненты, которые могут провоцировать хроническое воспаление и вызывать аллергию (что особенно актуально для субстанций ХС, полученных из рыбы). Представленные в настоящей работе результаты систематического анализа взаимосвязи ХС и нДСТ указывают на важность использования стандартизированных субстанций ХС

1. Яковлев ВМ, Нечаева ГИ. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3):9-13. [Yakovlev VM, Nechayeva GI. Systemic dysplasia of connective tissue: the clinical significance of the problem for internal diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;26(3):9-13 (In Russ.).]
2. Арсентьев ВГ, Баранов ВС, Шабалов НП. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2015. 231 с. [Arsent'yev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennyye zabolevaniya soyedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya prichina poliorgannykh narusheniy u detey* [Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in children]. St. Petersburg: SpetsLit; 2015. 231 p. (In Russ.).]
3. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Доступно по ссылке: <http://mkb-10.com/> (дата обращения 12.01.2021). [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10-go peresmotra (МКБ-10) [International classification of diseases of the 10th revision (ICD-10)]. Available from: <http://mkb-10.com/> (accessed 12.01.2021)].
4. Нечаева ГИ, Мартынов АИ, Акатова ЕВ и др. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва; 2017. [Nechayeva GI, Martynov AI, Akatova EV, et al. *Displaziya soyedinitel'noy tkani: serdechno-sosudistyye izmeneniya, sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu*. Moscow; 2017 (In Russ.).]
5. Филипенко ПС, Малокая ЮС. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. *Клиническая медицина*. 2006;84(12):13-9. [Filipenko PS, Malookaya YuS. The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse. *Klinicheskaya meditsina*. 2006;84(12):13-9 (In Russ.).]
6. Шупина МИ, Терешенко ЮВ, Нечаева ГИ и др. Геометрия левого желудочка у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2020;(7):14-20. [Shupina MI, Tereshchenko YuV, Nechayeva GI, et al. Left-ventricular geometry in young persons with connective tissue dysplasia. *Lechashchiy vrach*. 2020;(7):14-20 (In Russ.).]
7. Beckers AB, Keszthelyi D, Fikree A, et al. Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Aug;29(8):e13013. doi: 10.1111/nmo.13013
8. Young JJ, Hartvigsen J, Jensen RK, et al. Prevalence of multimorbid degenerative lumbar spinal stenosis with knee and/or hip osteoarthritis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Oct 7;9(1):232. doi: 10.1186/s13643-020-01478-4
9. Goode AP, Cleveland RJ, Schwartz TA, et al. Relationship of joint hypermobility with low Back pain and lumbar spine osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Apr 9;20(1):158. doi: 10.1186/s12891-019-2523-2
10. Кононова НЮ, Чернышева ТЕ, Стяжкина СН. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (результаты 5-летнего мониторинга). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):326-30. [Kononova NYu, Chernysheva TE, Styazhkina SN. Is connective tissue dysplasia a predictor of premature aging? (The results of the five-year monitoring). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(2.2):326-30 (In Russ.).]
11. Головской БВ, Усольцева ЛВ, Хоვაева ЯВ, Иванова НВ. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста. *Клиническая медицина*. 2002;80(12):39-41. [Golovskoy BV, Usol'tseva LV, Khovaeva YaV, Ivanova NV. Clinical presentation of connective tissue dysplasia in adults. *Klinicheskaya meditsina*. 2002;80(12):39-41 (In Russ.).]
12. Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ и др. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):137-209. [Martynov AI, Nechayeva GI, Akatova EV, et al. Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;13(1-2):137-209 (In Russ.).]
13. Alberts B, Johnson A, Lewis J. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>
14. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ*. 2008;16(4):230-8. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMZh*. 2008;16(4):230-8 (In Russ.).]
15. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология*. 2008;48(10):57-65. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya*. 2008;48(10):57-65 (In Russ.).]
16. Домницкая ТМ, Дьяченко АВ, Куприянова ОО, Домницкий МВ. Клиническое использование орота магния у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца. *Кардиология*. 2005;3(45):76-81. [Domnitskaya TM, D'yachenko AV, Kupriyanova OO, Domnitskiy MV. Clinical use of magnesium orotate in adolescents with cardiac connective tissue dysplasia. *Kardiologiya*. 2005;3(45):76-81 (In Russ.).]
17. Керимкулова НВ, Торшин ИЮ, Громова ОА и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*. 2012;14(6):51-8. [Kerimkulova NV, Torshin IYu, Gromova OA, et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of the synergistic effects of iron, manganese and copper on connective tissue. *Ginekologiya*. 2012;14(6):51-8 (In Russ.).]
18. Керимкулова НВ, Никифорова НВ, Торшин ИЮ и др. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(5):11-21. [Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Torshin IYu, et al. Pregnancy and childbirth in women with connective tissue dysplasia and iron deficiency anemia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(5):11-21 (In Russ.).]
19. Ли́ла АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрокарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 [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. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 (In Russ.).]
20. Torshin IYu, Rudakov KV. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal*. 2015;25:577-87. doi: 10.1134/S1054661815040252
21. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognit Image Anal*. 2016;26(3):483-96.

22. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Jun;25(2):473-83. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70335-2
23. 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. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 (In Russ.)].
24. Ли́ла АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043 [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043 (In Russ.)].
25. Caterson B, Mahmoodian F, Sorrell JM, et al. Modulation of native chondroitin sulphate structure in tissue development and in disease. *J Cell Sci*. 1990 Nov;97(Pt 3):411-7.
26. Kosho T. CHST14/D4ST1 deficiency: New form of Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr Int*. 2016 Feb;58(2):88-99. doi: 10.1111/ped.12878
27. Watanabe Y, Takeuchi K, Higa Onaga S, et al. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 is required for normal cartilage development. *Biochem J*. 2010 Nov 15;432(1):47-55. doi: 10.1042/BJ20100847
28. Morrone A, Tylee KL, Al-Sayed M, et al. Molecular testing of 163 patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 novel GALNS mutations. *Mol Genet Metab*. 2014 Jun;112(2):160-70. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.03.004
29. Izumikawa T, Kitagawa H. Mice deficient in glucuronyltransferase-I. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010;93:19-34. doi: 10.1016/S1877-1173(10)93002-0
30. Zhen Y, Haugsten EM, Singh SK, Wesche J. Proximity Labeling by a Recombinant APEX2-FGF1 Fusion Protein Reveals Interaction of FGF1 with the Proteoglycans CD44 and CSPG4. *Biochemistry*. 2018 Jul 3;57(26):3807-16. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00120
31. Sepuru KM, Rajarathnam K. Structural basis of chemokine interactions with heparan sulfate, chondroitin sulfate, and dermatan sulfate. *J Biol Chem*. 2019 Oct 25;294(43):15650-61. doi: 10.1074/jbc.RA119.009879
32. Mack M, Pfistering J, Weber C, et al. Chondroitin sulfate A released from platelets blocks RANTES presentation on cell surfaces and RANTES-dependent firm adhesion of leukocytes. *Eur J Immunol*. 2002 Apr;32(4):1012-20. doi: 10.1002/1521-141(200204)32:4<1012::AID-IMMU1012>3.0.CO;2-T
33. Mbemba E, Slimani H, Atemezem A, et al. Glycans are involved in RANTES binding to CCR5 positive as well as to CCR5 negative cells. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Feb 9;1510(1-2):354-66. doi: 10.1016/s0005-2736(00)00368-0
34. Deshauer C, Morgan AM, Ryan EO, et al. Interactions of the Chemokine CCL5/RANTES with Medium-Sized Chondroitin Sulfate Ligands. *Structure*. 2015 Jun 2;23(6):1066-77. doi: 10.1016/j.str.2015.03.024
35. Gross AR, Theoharides TC. Chondroitin sulfate inhibits secretion of TNF and CXCL8 from human mast cells stimulated by IL-33. *Biofactors*. 2019 Jan;45(1):49-61. doi: 10.1002/biof.1464. Epub 2018 Dec 6.
36. Lorentz A, Baumann A, Vitte J, Blank U. The SNARE Machinery in Mast Cell Secretion. *Front Immunol*. 2012 Jun 5;3:143. doi: 10.3389/fimmu.2012.00143. eCollection 2012.
37. Frey H, Schroeder N, Manon-Jensen T, et al. Biological interplay between proteoglycans and their innate immune receptors in inflammation. *FEBS J*. 2013 May;280(10):2165-79. doi: 10.1111/febs.12145. Epub 2013 Feb 21.
38. Kawashima H, Hirose M, Hirose J, Nagakubo D. Binding of a large chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan, versican, to L-selectin, P-selectin, and CD44. *J Biol Chem*. 2000 Nov 10;275(45):35448-56. doi: 10.1074/jbc.M003387200
39. Ruffell B, Poon GF, Lee SS, et al. Differential use of chondroitin sulfate to regulate hyaluronan binding by receptor CD44 in Inflammatory and Interleukin 4-activated Macrophages. *J Biol Chem*. 2011 Jun 3;286(22):19179-90. doi: 10.1074/jbc.M110.200790. Epub 2011 Apr 6.
40. Chiu RK, Carpenito C, Dougherty ST, et al. Identification and characterization of CD44RC, a novel alternatively spliced soluble CD44 isoform that can potentiate the hyaluronan binding activity of cell surface CD44. *Neoplasia*. 1999 Nov;1(5):446-52. doi: 10.1038/sj.neo.7900045
41. Jones M, Tussey L, Athanasou N, Jackson DG. Heparan sulfate proteoglycan isoforms of the CD44 hyaluronan receptor induced in human inflammatory macrophages can function as paracrine regulators of fibroblast growth factor action. *J Biol Chem*. 2000 Mar 17;275(11):7964-74. doi: 10.1074/jbc.275.11.7964
42. Croft DR, Dall P, Davies D, et al. Complex CD44 splicing combinations in synovial fibroblasts from arthritic joints. *Eur J Immunol*. 1997 Jul;27(7):1680-4. doi: 10.1002/eji.1830270713
43. Mansson B, Carey D, Alini M, et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest*. 1995 Mar;95(3):1071-7. doi: 10.1172/JCI117753
44. Gomoll AH. Serum levels of hyaluronic acid and chondroitin sulfate as a non-invasive method to evaluate healing after cartilage repair procedures. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):118. doi: 10.1186/ar2730
45. Kim JS, Werth VP. Identification of specific chondroitin sulfate species in cutaneous autoimmune disease. *J Histochem Cytochem*. 2011 Aug;59(8):780-90. doi: 10.1369/0022155411411304
46. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1579-88. doi: 10.1002/art.22578
47. Alarcon GS, Willkens RF, Ward JR, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: followup analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):403-14. doi: 10.1002/art.1780390308
48. Bollet AJ. Connective tissue polysaccharide metabolism and the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv Intern Med*. 1967;13:33-60.
49. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(1) (В печати). [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Perspectives of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and microelement status. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(1) (In press) (In Russ.)].
50. Martinez-Calatrava MJ, Largo R, Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S12-6. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.014
51. Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эф-

фективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(4):5-16. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical trials of the effective-

ness of treatment of osteoarthritis with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(4):5-16. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066 (In Russ.)]. 52. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Антирасторбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у

лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив.* 2020; 92(12):75-9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020;92(12):75-9. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200448 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена по теме гранта Российского фонда фундаментальных исследований / Российского научного фонда № 20-07-00537. Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.

The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research / Russian Science Foundation Grant No. 20-07-00537. The investigation has not been sponsored. 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. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Нечаева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-2255-128X>

Рейер И.А. <https://orcid.org/0000-0002-7928-053X>

Загородний Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>