

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Ли́ла А.М.², Громов А.Н.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа

Цель исследования — систематический анализ молекулярных механизмов действия хондропротектора Сустагард® Артро, производимого на основе микрокристаллической фармацевтической субстанции глюкозамина сульфата — ГС (Биоиберика, С.А.У., Испания).

Материал и методы. Систематический анализ молекулярных механизмов на основе данных литературы и протеомных баз данных посредством систем машинного обучения.

Результаты и обсуждение. ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопоетина и интерферонов.

Заключение. Полученные результаты указывают на молекулярные механизмы синергизма между глюкозамином и нестероидными противовоспалительными препаратами в терапии патологии хрящевой соединительной ткани.

Ключевые слова: хондропротекция; таргетные белки; молекулярные механизмы; пероральный прием; Сустагард® Артро.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44.

Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.², Gromov A.N.¹

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

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹40, Vavilov St., Moscow 119333; ²34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115552

Objective: to carry out a systems analysis of the molecular mechanisms of action of the chondroprotector Sustaguard® Arthro based on the microcrystalline pharmaceutical substance glucosamine sulfate (GS) manufactured by Bioiberica S.A.U. (Spain).

Material and methods. The systems analysis of the molecular mechanisms was based on literature data and proteomic databases through machine learning systems.

Results and discussion. GS interacts with the receptors CD44, TLR4, and ICAM1 on the surface of chondrocytes, inhibits the proinflammatory transcription factor NF-κB and the cytokine signaling pathway JAK/STAT, and regulates the synthesis of IgA, the migration of leukocytes, and the activity of hematopoietin and interferon receptors.

Conclusion. The findings indicate that there are molecular mechanisms of synergism between glucosamine and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of cartilage tissue pathology.

Keywords: chondroprotection; target proteins; molecular mechanisms; oral administration; Sustaguard® Arthro.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Líla AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(2):38–44.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44

Перспективным направлением терапии дегенеративных заболеваний позвоночника является использование хондропротекторов, которые способствуют восстановлению

баланса между процессами синтеза и деградации компонентов хряща. Нарушение кровоснабжения, повышенная интенсивность системного воспаления, дефицит гиалуроновой

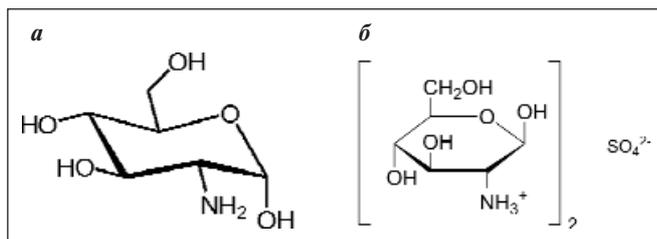


Рис. 1. Химические структуры глюкозамина (а) и ГС (б)

кислоты, глюкозамина и хондроитина сульфата (ХС) приводят к дегенеративной патологии суставов и позвоночника.

ХС и глюкозамин вырабатываются хондроцитами и являются одними из основных структурных компонентов хряща и синовиальной жидкости. Глюкозамин – моносахарид, необходимый для синтеза ХС (рис. 1). Недостаток глюкозамина в синовиальной жидкости ухудшает ее качество и может вызвать так называемый хруст в суставах. Глюкозамина сульфат (ГС) – важный нутриент; рекомендуемый уровень ГС для взрослых, установленный в Российской Федерации в нормах по потреблению микронутриентов, составляет не менее 700 мг/сут. С фармакологической точки зрения ГС является корректором метаболизма костной и хрящевой ткани и относится к группе «Прочие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства» (M01AX по АТХ) [1].

Клиническая эффективность препаратов ГС и ХС обусловлена тем, что эти соединения не только являются «строительным материалом» для синтеза гликозаминогликанов хряща, но и проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие – фармакологические эффекты, которые весьма трудно объяснить только с позиций «строительного материала» [2]. Понимание молекулярных механизмов действия ГС, и ХС принципиально важно для повышения безопасности и эффективности терапии. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов воздействия ГС, результаты протеомных исследований эффектов ГС, данные о фармакокинетике и фармакологической безопасности препаратов на основе субстанции ГС производства Биоиберики, С.А.У. (Испания) [3].

Для оценки реального масштаба воздействия ГС на организм человека следует рассмотреть эффекты молекулы в постгеномной перспективе, т. е. в рамках воздействия на

геном (совокупность всех генов организма), транскриптом (совокупность всех РНК), протеом (совокупность всех белков) и метаболом (совокупность всех метаболитов) [4]. ГС не взаимодействует ни с геномной ДНК, ни с РНК транскрипта, а продукты биотрансформации ГС являются просто отдельными метаболитами из метаболома. Таким образом, фармакологические эффекты ГС опосредуются исключительно взаимодействием с определенными белками протеома (рис. 2).

Проведенный нами анализ протеома человека (NCBI PROTEIN, EMBL [5], UNIPROT [6], Human Proteome Map, HPM [7], BIOCYC-HUMAN и др.) показал, что в протеоме человека присутствуют 40 белков метаболизма ГС и 15 целевых белков ГС, на активность или уровень которых оказывает непосредственное воздействие молекула ГС.

Цель настоящей работы – системно-биологический анализ этих белков и сравнение полученных данных с результатами экспериментальных и клинических исследований.

Материал и методы. Списки из 40 белков метаболизма ГС и 15 целевых белков для исследуемой субстанции ГС, составленные на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM, анализировались посредством метода функционального связывания – одной из информационных технологий современной биоинформатики [4]. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов – белков, ДНК, метаболитов (в том числе витаминов и других микронутриентов) в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии. Так, на основе информации определенной геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, выполняющий строго очерченный круг специфических функций. Как врожденные мутации гена, так и дефицит различных микронутриентных кофакторов белка будут приводить к падению активности тех или иных белков и проявлению той или иной специфической симптоматики.

Метод анализа функциональных взаимосвязей на основе объединения различных уровней информации (данные о моногенных заболеваниях, кофакторах белков, клеточных ролях белков, симптоматике и критериях диагностики заболеваний и т. д.) в различных базах позволяет систематически рассмотреть возможные биологические роли ГС [4]. В целом при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей (рис. 3) каждый белок протеома человека представлен строкой в списке, включающем такие описания белка/гена, как:

- аминокислотная последовательность белка;
- список эссенциальных кофакторов белка;
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка и соответствующего гена;
- список клинических симптомов рассматриваемых моногенных заболеваний;
- список клеточных функций белка (по базе данных Gene Ontology, GO) и др.);

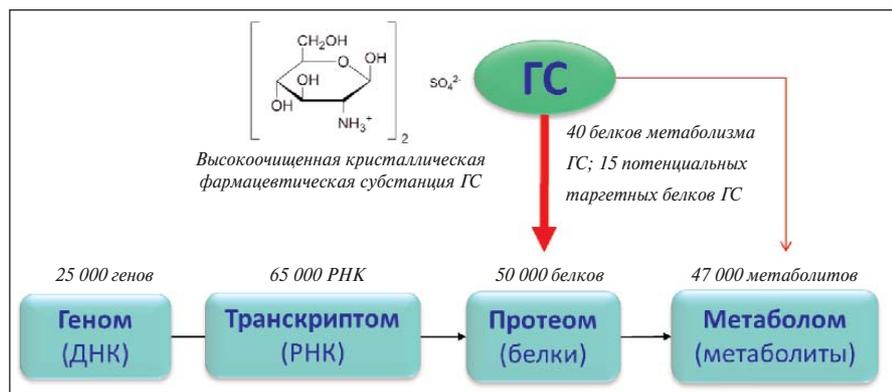


Рис. 2. Эффекты молекулы ГС в перспективе постгеномной фармакологии

Таргетные белки, посредством которых осуществляются основные фармакологические эффекты ГС (по результатам биоинформационного анализа протеома человека и фармакопротеомных исследований)

Ген	Белок	Функция белка	Роль ГС
<i>CD44</i>	Рецептор CD44	Рецептор ХС/гиалуроновой кислоты, деградация ХС и гиалуронана	Активация рецептора CD44
<i>MMP1, MMP3</i>	ММП1, ММП3	Деградация соединительнотканной основы хряща и связок	Ингибитор MMP1, MMP3
<i>MMP24</i>	ММП24	Медиатор воспалительной гипералгезии	Ингибитор MMP24
<i>CD97</i>	Рецептор CD97	Активация лейкоцитов	Ингибитор CD97
<i>LIFR</i>	Рецептор цитокинов LIFR	Рецептор провоспалительного цитокина ИЛ6	Снижает уровень белка
<i>TNFRSF9</i>	Рецептор ФНО α	Рецептор провоспалительного ФНО α	Снижает уровень белка
<i>CSF3</i>	Фактор стимуляции гранулоцитов	Индукция гранулоцитов	Снижает уровень белка
<i>CCL5</i>	Хемокин-рецептор C-C5	Рецептор хемоаттрактантов моноцитов (хемоаттрактанты вызывают передвижение моноцитов по градиенту своей концентрации)	Снижает уровень белка
<i>IL1α</i>	ИЛ1 α	Провоспалительный цитокин	Снижает уровень белка
<i>IL8</i>	ИЛ8	Хемоаттрактант нейтрофилов	Снижает уровень белка
<i>IL17D</i>	ИЛ17 δ	Стимуляция провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ8, CSF	Снижает уровень белка
<i>PENK</i>	Проэнкефалин А	Энкефалин А	Повышает уровень белка
<i>COL6A1</i>	Коллаген α_1 (VI)	Коллаген	Повышает уровень белка
<i>CTGF</i>	Фактор роста соединительной ткани	Рост соединительной ткани	Повышает уровень белка

Примечание. ММП – матриксная металлопротеиназа; ИЛ – интерлейкин; ФНО α – фактор некроза опухоли α .

• список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и др.

Далее в этом списке выделяются гены, соответствующие белкам из списка ГС-зависимых белков и др., и проводятся последующие анализы биологических ролей этих белков на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования применялись методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты. В результате проведенного анализа среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 540 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых известны хотя бы основные биологические роли). Среди этих 20 540 белков найдено 40 белков метаболизма ГС.

Мы выделили 15 таргетных белков ГС, посредством которых осуществляются его основные фармакологические эффекты (см. таблицу).

Анализ аннотаций 15 таргетных белков ГС по международной номенклатуре GO показал, что в данной группе белков достоверно чаще встречаются такие биологические функции, как «Внеклеточное пространство (GO:0005615)» (белки внеклеточного матрикса), «Воспалительный ответ (GO:0006954)», «Интегральная составляющая плазматической мембраны (GO:0005887)», «Позитивное регулирование каскада ERK1 и ERK2 (GO:0070374)» (сигнальный каскад выживания и роста клеток) и др. (см. рис. 3).

В соответствии с результатами биоинформационного анализа протеома и фундаментальных исследований основной молекулярный механизм противовоспалительного действия ГС – ингибирование транслокации внутрь клеточного ядра транскрипционного фактора NF- κ B, который является одним из центральных медиаторов воспаления во всех типах клеток.

Подобно ХС, ГС ингибирует эффекты провоспалительного белка NF- κ B посредством связывания с центральным таргетным белком ГС – рецептором CD44. Взаимодействуя с белком CD44, ГС активирует внутриклеточные сигнальные процессы и влияет на синтез других белков протеома. Основное отличие между фармакологическими эффектами ГС и ХС заключается в том, что ХС осуществляет медленное, пролонгированное действие, а применение ГС



Рис. 3. Аннотации потенциальных таргетных белков ГС по международной номенклатуре GO

позволяет достигать быстрого эффекта (это прежде всего снятие воспаления и обезболивание).

Результатом нашей работы было также установление различий в фармакологических эффектах ГС и ХС. Молекула ГС уже является готовым моносахаридом и не нуждается в переработке на более мелкие единицы. Поэтому молекулы ГС быстро просачиваются в синовиальную жидкость и соединительнотканную структуру хряща и повсеместно активируют рецепторы CD44. Исходно малым размером молекул ГС и объясняется быстрое действие субстанции ГС на воспаление и снятие боли.

ный эффект за счет уменьшения синтеза ФНО α , ИЛ1 β и простагландина E $_2$ в макрофагах, что тормозит резорбцию кости [9].

В эксперименте на культуре остеоартритических хондроцитов микрокристаллический ГС дозозависимо и достоверно ингибирует активность фактора NF-kB и транслокацию обеих типов субъединиц NF-kB (p50 и p65) внутрь клеточного ядра. При этом противовоспалительные эффекты ГС наиболее выражены на фоне стимулирования клеток провоспалительным ИЛ1 β . Параллельно ГС ингибирует экспрессию гена COX2, кодирующего фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ2), синтез самого белка ЦОГ2 и простагландина E $_2$. При этом влияния ГС на синтез белка ЦОГ1 не отмечено [10].

Протеомные исследования позволили установить и другие молекулярные механизмы противовоспалительного действия ГС. Так, ГС снижает экспрессию генов, индуцированных ИЛ1 β (в частности, за счет ингибирования активации фактора транскрипции NF-kB). Фармакопротеомное исследование ГС у здоровых добровольцев выявило изменения в экспрессии 31 белка. В результате приема ГС достоверно изменилась экспрессия белков, вовлеченных во внутриклеточную передачу сигнала (11 из 31, или 35%), поддержку окислительно-восстановительного потенциала, ответную реакцию на стресс (15%), синтез и свертывание белков (25%) [11]. Другое фармакопротеомное исследование эффектов приема ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) здоро-

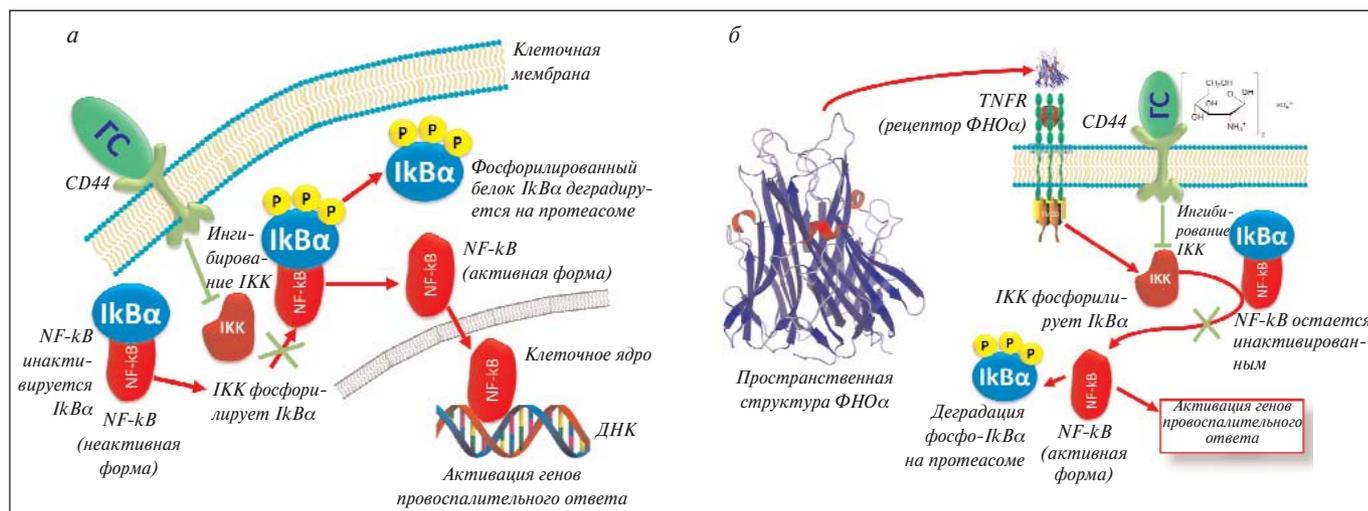


Рис. 4. Молекулярные механизмы противовоспалительного действия ГС: а – ингибирование провоспалительного сигнального пути с участием транскрипционного фактора NF-kB; б – противодействие эффектам провоспалительного цитокина ФНО α (авторский рисунок)

ГС препятствует осуществлению эффектов провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО α ; рис. 4). Дополнительно активация молекулой ГС рецептора CD44 приводит к снижению избыточной активности ММП, в том числе за счет регуляции транскрипции соответствующих генов.

Обсуждение. В эксперименте показано, что ГС и ХС действительно снижают уровни биомаркеров воспаления ИЛ1, ИЛ6 и СРБ [8]. ГС способствует дифференциации остеобластов и может увеличивать активность щелочной фосфатазы, синтез коллагена, секрецию остеокальцина и минерализацию. Кроме того, ГС проявляет противовоспалитель-

ными добровольцами указало на снижение активности провоспалительных цитокиновых сигнальных путей по сравнению с плацебо (P=10 $^{-16}$) [12].

Кроме сигнального пути NF-kB, в фармакопротеомных исследованиях определены и другие сигнальные пути, которые активируются под воздействием ГС и регулируют процессы воспаления: 1) JAK/STAT (сигнальный путь для эффектов различных цитокинов); 2) синтез IgA в кишечнике (первая линия защиты против микроорганизмов в слизистой оболочке кишечника); 3) регуляция трансэндотелиальной миграции лейкоцитов; 4) связывание рецепторов

гематопоэтина/интерферонов [12]; 5) повышение секреции компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани (коллаген, аннексин, тенасцин, агрекан); 6) возрастание уровня факторов роста соединительной ткани (PENK, CTGF); 7) снижение содержания протеаз, деградирующих соединительную ткань (SERPINA3, SERPIN1) [13].

Клинические исследования подтверждают, что пероральный прием ГС способствует уменьшению уровня провоспалительных маркеров в крови. Прием ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) в группе взрослых испытуемых 20–55 лет ($n=18$) с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ 25–32 кг/м²) в течение 28 дней привел к падению уровня СРБ на 23% по сравнению с плацебо ($p=0,048$) [12]. В другом исследовании прием ГС + ХС сопровождался снижением абnormally повышенных уровней СРБ на 28–36% и окислительного стресса на 40–47% ($n=220$) [14]. В популяционном исследовании, включавшем 10 000 взрослых пациентов, регулярное использование ГС + ХС также было ассоциировано со снижением уровня СРБ (на 20%) [15].

Пероральный прием ГС и ХС помогает восстановить структуру хряща (например, сочленяющиеся суставные поверхности при остеоартрите – ОА). Сочетанный прием ГС и ХС снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, усиливает структуру гелевой основы хряща, предотвращает дегенерацию коллагена в суставах (в частности, за счет ингибирования гидролитических ферментов). Эти эффекты ГС/ХС облегчают боль и позволяют частично восстановить функцию сустава у пациентов с ОА [16].

Хондроциты используют ГС в качестве «строительного материала» для синтеза гелевого компонента внеклеточного матрикса. ГС всасывается хондроцитами посредством специальных транспортных каналов типа SLC2A. При избыточной активации хондроцитов провоспалительным ИЛ1 β происходит активация многих механизмов поддержки воспаления. Глюкозамин снижает интенсивность провоспалительного отклика при стимуляции хондроцитов ИЛ1 β . Известны следующие эффекты глюкозамина: а) ингибирование синтеза ЦОГ2 и ИЛ6; б) восстановление синтеза протеогликана, сниженного при воздействии ИЛ1 β ; в) торможение активации провоспалительного сигнального белка NF- κ B и его транслокации в ядро [16].

Эффективность ГС при ОА была оценена в метаанализе, включавшем 19 рандомизированных плацебоконтролируемых испытаний ($n=3159$). Прием ГС приводил к уменьшению симптомов заболевания на 22% (95% ДИ от -48 до +4); в подвыборке исследований, в которых длительность приема ГС составила более 6 мес, отмечено уменьшение симптомов на 36% (95% ДИ от -56 до -17) [17–20].

Поскольку и ГС, и ХС воздействуют на процессы воспаления, их сочетание с другими противовоспалительными средствами может давать синергичный эффект. Так, сочетанный прием ГС с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) способствует улучшению состояния пациентов с умеренным и тяжелым ОА бедренного и/или коленного сустава [21]. В крупномасштабном российском исследовании (38 центров, 4931 пациент 57 \pm 12 лет, 75% женщин) было показано, что при использовании сочетания ГС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) оценка тяжести боли у пациентов с ОА снижалась с 0,7 \pm 0,2 у. е. в начале исследования до 0,2 \pm 0,2 у. е. через 8 нед ($p<0,001$) [22].

Использование НПВП в высоких дозах длительными курсами зачастую осложняется поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушением свертывания крови, патологией почек (отеки). Кроме того, применение НПВП является симптоматическим лечением, так как воздействует только на факторы воспаления. Реконструктивная терапия хряща с использованием ГС/ХС стала массово применяться в течение последних 10–15 лет.

В рандомизированном исследовании было показано, что прием ГС + ХС в течение 6 мес существенно уменьшает симптомы ОА колена (боль, скованность, ограничение подвижности) и сопоставим по эффективности с приемом НПВП (целекоксиб). Пациенты были рандомизированы на получение 500 мг ГС + 400 мг ХС три раза в день или 200 мг целекоксиба ежедневно. Через 6 мес терапии среднее изменение боли по шкале WOMAC составило -186 баллов (95% ДИ от -200 до -171) в группе принимавших ХС + ГС и -187 баллов (95% ДИ от -202 до -172) в группе леченных целекоксибом ($p=0,92$). В обеих группах отмечено уменьшение отека суставов на 50% [23]. Схожие результаты были получены и для других НПВП [24].

При лечении пациентов с ОА височно-нижнечелюстного сустава ГС оказался эффективнее, чем повсеместно используемый НПВП ибупрофен. Оценка эффектов ГС и ибупрофена проводилась у 60 пациентов (средний возраст – 27 \pm 11 лет), 30 из которых получали 400 мг ибупрофена два раза в день, а другие 30 пациентов – 1500 мг/сут ГС. В обеих группах отмечены достоверное уменьшение болевого синдрома ($p<0,0001$) и улучшение подвижности нижней челюсти ($p<0,001$ для ГС и $p<0,03$ для ибупрофена). При этом эффект был более выражен при использовании ГС [25].

Комбинация ГС и ХС способствует снижению уровня простагландина E₂ в синовиальной жидкости. Рандомизированное исследование включало 31 пациента с болезненностью в суставах и смещением диска (по данным магнитно-резонансной терапии – МРТ). Пациентам назначали комбинацию 1500 мг/сут ГС и 1200 мг/сут ХС, в то время как в контрольной группе использовали трамадол (50 мг/сут). Через 8 нед отмечено достоверное снижение уровня простагландина E₂ в группе ХС + ГС [26].

В фармакокинетических исследованиях установлено, что доза ГС 1500 мг является оптимальной. В открытом рандомизированном перекрестном исследовании 12 здоровых добровольцев получали микрокристаллический ГС (однократно, в дозах 750; 1500 и 3000 мг). Время полувыведения глюкозамина составило в среднем 15 ч. Фармакокинетические кривые показали, что после перорального приема ГС быстро всасывается и его фармакокинетика линейна в диапазоне доз 750–1500 мг. При использовании дозы 3000 мг линейная пропорциональность между принимаемой дозой и концентрацией ГС в плазме нарушалась, и концентрация была меньше ожидаемой. Иначе говоря, отклик концентраций ГС в крови при повышении дозы от 1500 до 3000 мг увеличивается не в два раза (как ожидалось бы при линейной пропорциональности), а всего в 1,4–1,6 раза (т. е. при дозах >1500 мг наблюдается плато, или насыщение, всасывания ГС). При использовании стандартной дозы 1500 мг уровень ГС в плазме увеличивался в 30 раз по сравнению с исходным и достигал примерно 10 мкмоль/л [27].

Важно отметить, что терапия глюкозамином (который является производным глюкозы) безопасна с точки зрения

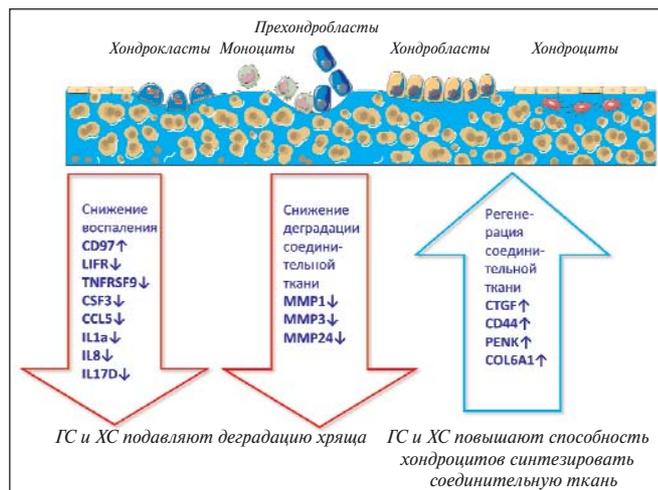


Рис. 5. GS улучшает синтез и снижает деградацию хрящевой ткани (авторский рисунок)

формирования инсулинрезистентности и нарушений липидного профиля. Прием глюкозамина в дозе 1500 мг/сут здоровыми добровольцами (n=19) в течение 12 нед не провоцировал развития глюкозотолерантности [28]. Долгосрочное применение GS при лечении ОА не оказывает нежелательного воздействия на артериальное давление (АД), уровни липидов и глюкозы крови. Прием GS в течение 6–36 мес в рандомизированных контролируемых испытаниях (n=428) не приводил к существенным изменениям АД по сравнению с плацебо (систолическое АД – 5±15 мм рт. ст., диастолическое АД – 5±10 мм рт. ст.). Уровни общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и глюкозы в крови также не изменялись во время курса терапии [29]. Эти данные подтверждают высокую сердечно-сосудистую безопасность GS при долговременном приеме.

Высокоочищенная кристаллизованная субстанция GS (производства Биоиберики, С.А.У., Испания), лежащая в основе препарата Сустагард® Артро (порошок для приготовления раствора для приема внутрь), более эффективна, чем другие формы GS и тем более глюкозамина гидрохлорида. В эксперименте подтверждено, что комбинация кристаллизованного GS и XS из экстракта трахеи быка снижала экспрессию гена ЦОГ2 и синтез простагландина E₂ [30]. Долговременный прием субстанции (12 мес и более) задерживает развитие структурных нарушений суставов, позволяет снизить потребность в обезболивающих средствах и необходимость замены сустава в течение 5 лет после окон-

чания курса терапии [31]. Прием кристаллизованной субстанции GS *per os* (1500 мг/сут, курс – 2,5 года) пациентами (n=407) в возрасте 50–60 лет с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 27 кг/м²) позволил снизить риск развития ОА в 2,4 раза (ОР – 0,41; 95% ДИ – 0,20–0,85; p=0,02) [32].

Заключение. Как и эссенциальные микронутриенты (витамины, омега-3-ПНЖК, селен и др.) [33, 34], глюкозамин входит в метаболит человека. «Выпадение» глюкозамина из диеты или нарушение его всасывания в ЖКТ нарушает состояние метаболизма и будет ускорять различные патофизиологические пути деградации хряща и других видов соединительной ткани (мочевого пузыря, лоханок, кровеносных сосудов, соединительной ткани мозга и др.).

Проведенный систематический анализ позволил выделить ключевые молекулярные механизмы действия препарата Сустагард® Артро на основе высокоочищенной кристаллической субстанции GS. Потенциальные таргетные белки кристаллической субстанции GS (n=15) участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса соединительной ткани, воспалительном ответе, модуляции передачи сигнала от факторов роста. GS взаимодействует с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов и затем ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Кроме того, GS также воздействует на цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA, регулирует миграцию лейкоцитов и активность рецепторов гематопоэтина/интерферонов, увеличивает синтез компонентов хряща (т. е. оказывает разностороннее хондропротекторное действие).

Таким образом, GS, как и XS, при воздействии на хондроциты пациентов с ОА является не только «строительным материалом» хряща. GS, действуя синергично с молекулами XS, повышает синтез компонентов соединительной ткани хряща и в то же время снижает активность процессов деградации этой вновь образованной ткани (рис. 5). При этом GS начинает действовать намного раньше, чем XS, оказывая быстрый противовоспалительный и обезболивающий эффект.

Высокоочищенные и стандартизированные фармацевтические формы GS и XS производства Биоиберики, С.А.У. (Испания) не только эффективны с точки зрения доказательной медицины, но и безопасны в плане побочных эффектов. Как хондропротектор комбинация GS + XS имеет доказательность класса А для лечения ОА коленного и тазобедренного сустава и по эффективности сравнима с НПВП. Отметим, что GS и НПВП дополняют эффекты друг друга, что может существенно улучшать результаты терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jan 31. [Epub ahead of print].
- Lu C, Wang L, Zhu X, et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018 Mar;99:271-277. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.066.
- Terencio MC, Ferrandiz ML, Carceller MC, et al. Chondroprotective effects of the combination chondroitin sulfate-glucosamine in a model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection in ovariectomised rats. *Biomed Pharmacother*. 2016 Apr;79:120-8. doi: 10.1016/j.biopha.2016.02.005.
- Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
- Papatriantafyllou M. Partnerships in European biomolecular research: the EMBL paradigm. *FEBS Lett*. 2017 Dec;591(24): 3939-3941. doi: 10.1002/1873-3468.12926. PMID: 29226317
- The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2018 Mar 16;46(5):2699. doi: 10.1093/nar/gky092.
- Segura V, Garin-Muga A, Guruceaga E, Corrales FJ. Progress and pitfalls in finding the 'missing proteins' from the human proteome map. *Expert Rev Proteomics*. 2017 Jan; 14(1):9-14. doi: 10.1080/14789450.2017.1265450.

8. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299-306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.
9. Kim MM, Mendis E, Rajapakse N, Kim SK. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007 Apr 1; 17(7):1938-42. Epub 2007 Jan 19.
10. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr; 11(4):290-8.
11. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, Fernandez-Puente P, Mateos J, Montell E, Vèrges J, Blanco FJ. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077. Epub 2010 Jul 13.
12. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534. eCollection 2015.
13. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep*. 2014 Jun 10;4:5069. doi: 10.1038/srep05069.
14. Kantor ED, Lampe JW, Navarro SL, et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med*. 2014 Jun;20(6):479-85. doi: 10.1089/acm.2013.0323. Epub 2014 Apr 16.
15. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, et al. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):1002-13. doi: 10.1093/aje/kws186. Epub 2012 Nov 8.
16. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, Busilacchi A, Gigante A. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym*. 2014;109:126-38.
17. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5. Epub 2009 Jun 21.
18. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3029-35. doi: 10.1185/03007990802434932. Epub 2008 Oct 2.
19. Poolsup N, Suthisisang C, Channark P, Kittikuluth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun;39(6):1080-7. Epub 2005 Apr 26.
20. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun;67(6):585-94. doi: 10.1111/ijcp.12115.
21. Gruenwald J, Petzold E, Busch R, et al. Effect of glucosamine sulfate with or without omega-3 fatty acids in patients with osteoarthritis. *Adv Ther*. 2009 Sep;26(9):858-71. doi: 10.1007/s12325-009-0060-3. Epub 2009 Sep 4.
22. Borisenko OV, Belen'kii DA. Impact of combined therapy using glucosamine sulfate and anti-inflammatory agent on pain severity in patients with osteoarthritis: prospective, non-controlled postmarketing study. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(5):65-71.
23. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
24. Зоткин ЕГ, Харитоновна ТВ, Шкиреева СЮ. Возможность клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. *Успехи геронтологии*. 2014;(2):366-75. [Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva SYu. Possibility of clinical application of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthritis in geriatric practice. *Uspekhi gerontologii*. 2014;(2):366-75. (In Russ.)].
25. Haghight A, Behnia A, Kaviani N, Khorami B. Evaluation of Glucosamine sulfate and Ibuprofen effects in patients with temporomandibular joint osteoarthritis symptom. *J Res Pharm Pract*. 2013 Jan;2(1):34-9. doi: 10.4103/2279-042X.114087.
26. Damlar I, Esen E, Tatli U. Effects of glucosamine-chondroitin combination on synovial fluid IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE2 levels in internal derangements of temporomandibular joint. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May 1;20(3):e278-83.
27. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec;13(12):1041-9. Epub 2005 Sep 13.
28. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Jun;12(6):506-11.
29. Palma Dos Reis R, Giacobelli G, Girolami F, et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials. *Open Rheumatol J*. 2011;5:69-77. doi: 10.2174/1874312901105010069. Epub 2011 Nov 29.
30. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May; 13(5):387-94.
31. Bruyere O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S12-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
32. Runhaar J, Deroisy R, van Middelkoop M, et al. The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S42-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.001.
33. Спиричев ВБ, Громова ОА. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;(2):33-8. [Spirichev VB, Gromova OA. Vitamin D and its synergists. *Zemskii vrach*. 2012;(2):33-8. (In Russ.)].
34. Громова ОА, Гоголева ИВ. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. *Трудный пациент*. 2007;5(14):25-30. [Gromova OA, Gogoleva IV. Selenium-impressive results and prospects of application. *Trudnyi patsient*. 2007;5(14):25-30. (In Russ.)].

Поступила 18.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 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.