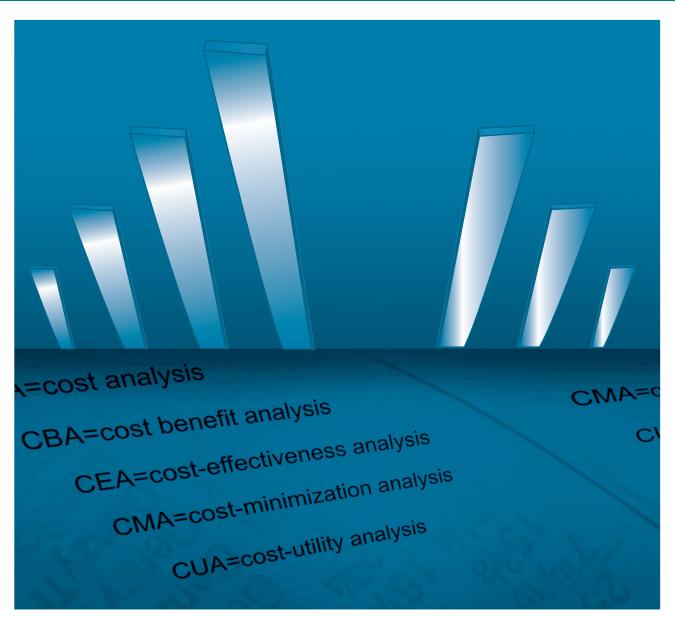
**ISSN 2070-4909 (print)** 

# **ISSN 2070-4933 (online)** Фармакоэкономик Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



#### **FARMAKOEKONOMIKA**

**Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology** 2020 Vol. 13 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Доступность генной терапии in vivo. Проблемы и решения
- Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения
- Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе?



скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95;

коммерческих целях

ISSN 2070-4909 (print) ISSN 2070-4933 (online)

# Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе?

Лила А. М.<sup>1</sup>, Торшин И. Ю.<sup>2</sup>, Громова О. А.<sup>2,3</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
- «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (Каширское шоссе, д. 34A, Москва 115522, Россия)
- <sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН) (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)
- <sup>3</sup> Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

#### **РЕЗЮМЕ**

Хондроитина сульфат (XC) и глюкозамина сульфат ( $\Gamma$ C) используются в терапии остеоартрита и проявляют выраженное противовоспалительное действие. XC/ $\Gamma$ C ингибируют сигнальный каскад NF-kB, осуществляющий биологические эффекты фактора некроза опухолей- $\alpha$  ( $\Phi$ HO- $\alpha$ ). Избыточная активность NF-kB также стимулирует и развитие атеросклероза. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что ингибирование NF-kB посредством XC/ $\Gamma$ C может замедлять формирование и рост атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, атеросклероз, воспаление, Хондрогард, Сустагард Артро.

Статья поступила: 15.05.2019 г.; в доработанном виде: 04.06.2020 г.; принята к печати: 10.06.2020 г.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### Финансирование

Работа выполнена по гранту РФФИ 18-07-01022.

#### Для цитирования

Лила А. М., Торшин И. Ю., Громова О. А. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*. *Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 184–191. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043.

### Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis?

Lila A. M.<sup>1</sup>, Torshin I. Yu.<sup>2</sup>, Gromova O. A.<sup>2,3</sup>

- <sup>1</sup> V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology (34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)
- <sup>2</sup> Federal Research Center "Informatics and Management of the Russian Academy of Sciences" (44-2 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia)
- <sup>3</sup> Moscow State University (1 Leninskie gory, Moscow 119991, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

#### **SUMMARY**

Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) are used in the treatment of osteoarthritis and exhibit a pronounced anti-inflammatory effect. CS/GS inhibit the NF-kB signaling cascade, which realizes the biological effects of tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ). Excessive activity of NF-kB also stimulates the development of atherosclerosis. The results of experimental and clinical studies show that inhibition of NF-kB by CS/GS will inhibit the formation and growth of atherosclerotic plaques also reducing levels of other markers of inflammation.



#### **KEY WORDS**

Chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, atherosclerosis, inflammation, Chondroguard, Sustaguard Artro.

Received: 15.05.2019; in the revised form: 04.06.2020; accepted: 10.06.2020.

#### **Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

The authors contributed equally to this article.

#### **Funding**

The study was funded by the RFBR grant 18-07-01022.

#### For citation

Lila A. M., Torshin I. Yu., Gromova O. A. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (2): 184–191 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043.

#### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) используются в терапии остеоартрита
- XC/ΓС ингибируют сигнальный каскад NF-kB, осуществляющий эффекты фактора некроза опухолей (ΦΗΟα)

#### Что нового дает статья?

- Избыточная активность NF-kB стимулирует и развитие атеросклероза
- XC/ΓС снижают уровни различных медиаторов воспаления (ИЛ1β, ИЛ-6, СРБ, ЦОГ-2, ССL2) и ЛПНП
- ▶ Ингибирование NF-кВ посредством ХС/ГС будет тормозить формирование и рост атеросклеротических бляшек

#### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Антиатеросклеротические эффекты ХС/ГС относятся только к субстанциям и препаратам с высокой степенью фармацевтической стандартизации
- Показана перспективность исследований различных молекул ХС и ГС при атерогенном коморбидном фоне на клеточных культурах, модельных животных и т.д.
- Необходимо переосмыслить положительный опыт 70-х годов 20-го века по использованию ХС ГС у пациентов с атеросклерозом в сочетании с остеоартритом, особенно с неблагоприятным наследственным анамнезом и генетическими полиморфизмами гена АроЕ

#### Highlight

#### What is already known about this subject?

- Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulphate (GS) are used in the therapy for osteoarthritis
- CS/GS inhibit NF-kB signaling cascade that exerts the effects of the tumor necrosis factor (TNFα)

#### What are the new findings?

- The excessive activity of NF-kB also stimulates the development of atherosclerosis
- CS/GS decrease the levels of different inflammatory mediators (IL1β, IL-6, CRP, COX-2, CCL2) and LDL
- ➤ The inhibition of NF-kB by means of CS/GS will suppress the formation and growth of atherosclerosis plaques

#### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Antiatherosclerotic effects of CS/GS are provided only by substances and drugs with a high degree of pharmaceutical standardization
- The authors showed the potential of the study of different molecules of CS/GS on cell cultures, model animals, etc. in the atherogenic comorbid background
- ▶ It is necessary to revise the positive experience obtained in 1970s on the application of CS/GS in patients with atherosclerosis in combination with osteoarthritis, especially, with unfavorable hereditary anamnesis and genetic polymorphisms of ApoE gene

#### ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Среди пациентов с патологией суставов, и, в первую очередь, страдающих остеортритом (ОА), наиболее частыми коморбидными состояниями являются метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, патология сердечно-сосудистой системы, а также атеросклероз, характеризующийся образованием бляшек на стенках артерий. В патогенезе атеросклероза, как и ОА, большое значение придается низкоинтенсивному воспалению (lowgrade inflammation), с которым связывают прогрессирующее отложение липидов на эндотелии артерий и формирование атеросклеротических бляшек. Окклюзия сосудов, часто возникающая после разрыва бляшки, может привести к инфаркту миокарда и к инсульту. Поэтому снижение активности хронического воспалительного процесса является важным в профилактике и лечении как ОА, так и атеросклероза.

Эндогенные хондроитинсульфатные (ХС) гликозаминогликаны, синтезирующиеся в организме из глюкозамина — важнейшие компоненты соединительной ткани. Нарушения структуры и функции ХС-гликозаминогликанов играет важную роль в патофизиологии

атеросклероза. В частности, накопление липидов в атеросклеротических бляшках происходит посредством взаимодействий липопротеинов с молекулами внеклеточного матрикса эндотелиальных клеток, в т.ч. протеогликанами на основе ХС (версикан, бигликан и декорин). Паттерны патологического (избыточного или недостаточного) сульфатирования ХС способствуют формированию ключевых белковых взаимодействий, связанных с развитием атеросклероза [1].

Хотя ХС гликозаминогликаны синтезируются в организме, экзогенно вводимые ХС и глюкозамина сульфат (ГС) также проявляют специфические фармакологические свойства. Фармацевтические стандартизированные ХС и ГС, поступая в организм, оказывают выраженное противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, способствуя репарации эндогенных ХС в составе хряща и в синовиальной жидкости. Поэтому ХС/ГС чаще всего применяются в качестве хондропротекторов при остеоартрите (ОА). Однако фармакологические эффекты ХС/ГС не ограничены только хондропротекцией: систематический анализ клинических исследований ХС/ГС показал возможность их использования в терапии цистита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и др. [2].

В настоящей работе показано, что XC/ГС могут являться важными компонентами в комплексных программах профилактики атеросклероза, особенно у пациентов с ОА. Принимая во внимание участие каскада NF-kB в патофизиологии атеросклероза, а также возможность XC/ГС ингибировать сигнальный путь NF-kB, становится очевидным возможное клиническое применение этих препаратов при атеросклерозе. Кроме того, с XC/ГС связывают и другие важные кардиопротекторные эффекты, в т.ч. возможное торможение процессов рестенозирования [3] и ингибирование сигнальных каскадов активации тромбоцитов [4].

#### ATEPOCKЛЕРОЗ И АКТИВНОСТЬ KACKAДA NF-KB (ЯДЕРНЫЙ ФАКТОР КАППА-Б) / ATHEROSCLEROSIS AND ACTIVITY OF THE NF-KB CASCADE (NUCLEAR FACTOR KAPPA-B)

Передача сигналов через каскад NF-kB в клетках эндотелия и в моноцитах играет ключевую роль в прогрессировании атеросклероза. Активация передачи сигналов через каскад NF-kB (например, с помощью регуляторной PHK «LncRNA H19») способствует формированию атеросклеротических бляшек [5]. И наоборот, селективное ингибирование передачи сигналов NF-kB в клетках эндотелия за счет повышения экспрессии белка-ингибитора I-kBmt тормозит развитие атеросклероза у мышей с делецией гена аполипопротеина E (ApoE —/—) [6].

Известно, что вещества, ингибирующие активность NF-kB, проявляют антиатеросклеротические свойства. Например, у мышей с делецией «АроЕ —/—» регулярный прием экстракта чая «пуэр» способствовал торможению развития атеросклероза посредством снижения активации NF-kB [7]. Было показано, что выделенный из чая «пуэр» изофлавон пуерарин (7-гидрокси-3- (4-гидроксифенил)-1-бензопиран-4-он (8-D-глюкопиранозид)) участвует в непосредственном ингибировании воспалительного ответа при атеросклерозе посредством модуляции сигнального пути NF-kB [8].

Ингибирование NF-kB циннамальдегидом замедляет развитие атеросклероза у мышей с делецией АроЕ—/— на фоне диеты с высоким содержанием жиров. У мышей линии «АроЕ —/—», получавших атерогенную диету, уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и общего холестерина в сыворотке были повышены, а уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — снижен. Ингибирование NF-kB достоверно снижало повышенные уровни ЛПНП, содержание провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, оксида азота, МСР-1, активность продукта перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и приводило к повышению уровня ЛПВП в сыворотке крови. Позитивная биохимическая динамика ингибирования NF-kB сопровождалась снижением площади атеросклеротических бляшек [9].

Важно отметить, что ингибирование NF-kB эффективно тормозит атеросклеротические процессы, вызванные гипоксией, а также при использовании диеты с высоким содержанием жиров. Например, изучение эффектов упоминаемого выше селективного ингибирования NF-kB посредством I-kBmt показало, что даже при неблагоприятном сочетании факторов риска (гипоксия + атерогенная диета) ингибирование NF-kB сопровождалось 3-кратным увеличением просвета сосуда [6].

Ингибирование активности сигнального каскада NF-kB важно также для устранения эпигенетических нарушений (абнормальное метилирование ДНК, нарушение динамики свертывания/развертывания хроматина и посттрансляционных модификаций гистонов), ассоциированных с повышенным риском формирования и тяжести атеросклероза. В частности, ингибирование NF-kB способствует нормализации таких эпигенетически управляемых процессов, как: (1) транспорт холестерина внутрь клеток; (2) синтез/секреция провоспалительных цитокинов; (3) деление макрофагов и (4) реакция лимфоцитов на бактериальные липополисахариды [10].

# ИНГИБИРОВАНИЕ NF-KB KAK OCHOBHOЙ MEXAHU3M ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ XC/ГС / NF-KB INHIBITION AS THE MAIN MECHANISM OF THE PHARMACOLOGICAL ACTION OF CS/GS

Реализация фармакологических эффектов XC/ГС обусловлена специфическими взаимодействиями XC/ГС с таргетными белками, основным из которых является рецептор CD44. Активация CD44 молекулами XC/ГС ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-кВ и приводит к снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также C-реактивного белка. Кроме того, активация CD44 снижает избыточную активность матриксных металлопротеиназ, приводящих к деградации соединительной ткани и повышает активность хондроитинсульфатных гликозилтрансфераз CHPF, CSGALNACT1, CSGALNACT2, которые способствуют реконструкции соединительных структур [2].

Важность ингибирования NF-кВ молекулами XC/ГС через рецептор CD44 обусловлена тем, что именно этот сигнальный путь опосредует эффекты плейотропного провоспалительного цитокина  $\Phi$ HO- $\alpha$ . Ингибирование эффектов  $\Phi$ HO- $\alpha$ , приводящее к нормализации активности T-лимфоцитов, является одним из наиболее перспективных направлений в терапии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний [11].

С молекулярной точки зрения, белок NF-kB представлен двумя субъединицами, которые ингибируются белком-регулятором  $I_{\kappa}$ -B $\alpha$ . При хроническом воспалении белок  $I_{\kappa}$ -B $\alpha$  фосфорилируется ферментом-киназой IKK, что приводит к деградации  $I_{\kappa}$ -B $\alpha$  на протеасоме и к активации NF-kB. XC/ГС, активируя рецептор CD44, препятствуют деградации белка  $I_{\kappa}$ -B $\alpha$  и, тем самым, тормозят эффекты NF-kB. Помимо сигнального пути NF-kB, XC/ГС воздействуют на: (1) сигнальный путь JAK/STAT, осуществляющий эффекты многих провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6 и др.); (2) синтез IgA в кишечнике (повышение барьерного иммунитета в слизистой оболочке); (3) регуляцию трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и др. [12].

## TOPMOЖЕНИЕ ATEPOCKЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПОСРЕДСТВОМ XC / INHIBITION OF ATHEROSCLEROTIC PROCESSES BY CS

Удаление гена АроЕ является общепринятой моделью наследственной семейной формы атеросклероза (гиперлипопротеинемия, тип III, гипертриглицеридемия) с наиболее тяжелым течением. Низкая активность гена АроЕ приводит к раннему развитию деменции (в т.ч. к лобно-височной дегенерации), болезни Альцгеймера, ускоренному старению мозга, демиелинизации центральных и периферических нервных путей. Определение негативных генетических полиморфизмов генов семейства АроЕ является исключительно важным для прогноза смертности от широкого круга атеросклероз-ассоциированных заболеваний на уровне популяционных исследований у людей. Семейство белка АроЕ экспрессируется в печени и в ЦНС не только лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, но и клетками нервной системы.

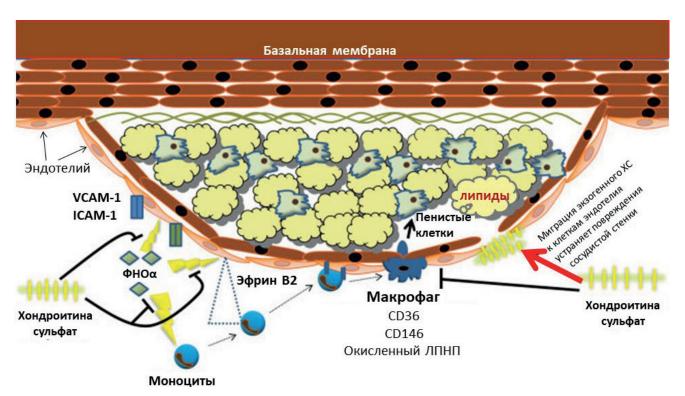


Рисунок 1. Роли хондроитинсульфатов в атерогенезе.

Figure 1. Roles of chondroitine sulfates in atherogenesis.

Белки семейства АроЕ используются для доставки холестерина и других липидов от глии к нейронам головного мозга, к местам миелинизации: они необходимы для формирования и восстановления миелиновой и нейрональной мембраны в ЦНС и в периферических нервах. В экспериментальной работе у мышей с делецией гена АроЕ было показано, что добавление ХС снижает интенсивность атерогенеза, вызванного гипоксией мозга, посредством модулирования воспалительного ответа. Эндотелиальная экспрессия I-kBmt у мышей ApoE-ECI-kBmt снижает прогрессирование атеросклеротических процессов, вызванных гипоксией. Хотя применение разновидности низкомолекулярного ХС (использовалась молекула LNA-LMWCS, low molecular weight chondroitin sulfate) не приводило к существенному снижению числа атеросклеротических бляшек, дотации экспериментальным животным XC (300 мг/кг per os) достоверно снижали общую площадь атеросклеротических поражений сосудов (XC - 0,18 мм<sup>2</sup>, плацебо -0.56 мм<sup>2</sup>) и максимальную площадь бляшки (XC – 0.09 мм<sup>2</sup>, плаце- $60 - 0.24 \text{ мм}^2$ ) [15]. Несмотря на то, что столь обнадеживающие результаты использования ХС получены в эксперименте на ограниченном количестве животных (30 мышей с удаленным геном АроЕ, 15 – ХС, 15 – контроль), они представляют несомненный научно-практический интерес и предполагают необходимость возобновления исследований, подобных тем, которые были проведены в 1970-х годах, но уже на новом технологическом уровне.

Также весьма желательны исследования по изучению эффектов XC у пациентов с патологическими генетическими полиморфизмами АроЕ (с болезнью Альцгеймера, хронической ишемией мозга и др.). В исследовании [15] было показано, что XC снижает провоспалительный ответ, вызванный фактором некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и включающий повышение экспрессии молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и эфрина B2 в эндотелиальных клетках сосудов, а также экспрессии рецепторов CD36 и CD146 в моноцитах/макрофагах, связывающих окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП). В результате наблюдалось торможение всасывания окисленных ЛПНП и преобразование пенистых клеток в атеросклеротические бляшки. XC также способ-

ствует миграции эндотелиальных клеток и восстановлению монослоя поврежденного эндотелия (рис. 1).

У мышей с делецией гена аполипопротеина Е эффекты ХС на рост атеросклеротических бляшек были сопоставимы с эффектами розувастатина. Начиная с 8-недельного возраста, животных держали на атерогенной диете в течение 16 недель, на фоне которой давали тестируемые соединения (розувастатин кальция, ХС или плацебо). Согласно данным Ү. Хіао и соавт. (2016), уровни ЛПНП, ФНО-а, ИЛ-6 и СРБ в плазме в группе животных, получавших ХС, были значительно ниже, чем в контрольной группе (розувастатин), также было отмечено снижение транслокации NF-kB в ядро клетки. Общая площадь атеросклеротических бляшек в аорте у животных, получавших ХС, была всего на 15-20% больше, чем в группе, получавших розувастатин, при этом в составе атеросклеротических бляшек у животных первой группы отмечалось меньшее содержание макрофагов, липидов, более низкие уровни СРБ, ИЛ-6, а также повышенное количество гладко-мышечных клеток [16]. Авторы делают вывод о необходимости дальнейших исследований эффективности сочетанного применения ХС и статинов в условиях эксперимента и клинических исследованиях, так как потенциально такое сочетание может способствовать снижению дозы последних, тем самым минимизируя риски нежелательных эффектов этих препаратов для лечения атеросклероза [16].

Использование XC в дозе 1 г/кг/сут. внутрибрюшинно в течение 6 дней у животных с моделью атеросклероза в сочетании с ожирением также продемонстрировало положительный эффект. В частности, применение XC способствовало модуляции процессов воспаления и атерогенеза, приводило к уменьшению общей площади атероматозных бляшек на бифуркациях артерий на 62,5%, снижению содержания ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови на 70% и ФНО- $\alpha$  – на 82%. При воздействии XC на культуру коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированных ФНО- $\alpha$ , показано достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов и NF-kB (на 33%, P <0,01) [17].

Martinez-Calatrava M.J. и соавт. (2010) показали, что ХС/ГС эффективны в модели атеросклероза в сочетании с хроническим

артритом у кроликов [18], а согласно данным G. Herrero-Beaumont и соавт. (2008), профилактическое применение XC в дозе 100 мг/кг/сут. приводило к снижению концентрации CPБ, ИЛ-6, CCL2, ЦОГ-2, NF-kB и толщины интимы и степени повреждения аорты [19].

## TOPMOЖЕНИЕ ATEPOCKЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПОСРЕДСТВОМ ГС / INHIBITION OF ATHEROSCLEROTIC PROCESSES BY GS

Согласно результатам исследования М. J. Martinez-Calatrava и соавт. (2010), ХС/ГС продемонстрировали свою эффективность в модели атеросклероза в сочетании с хроническим артритом [18]. В эксперименте атеросклероз был индуцирован механическим повреждением сосудов на фоне гиперлипидемической диеты, а хронический артрит - внутрисуставными инъекциями овальбумина. ГС per os в дозе 500 мг/кг/сут. назначали профилактически, начиная с момента воспроизведения обеих моделей. Применение ГС приводило к снижению уровня С-реактивного белка, ИЛ-6, белка хемоаттрактанта моноцитов ССL2, активированного NF-kB и циклооксигеназы-2 в моноцитах. Атеросклеротические поражения сосудов были менее выражены при применении ГС по сравнению с контролем, что отражалось в толщине интимы и в отсутствии поражений аорты. Применение ГС также способствовало торможению гистологически подтверждаемому повреждению синовиальной ткани, что указывает одновременно на антиатерогенный и хондропротекторный эффекты ГС [20].

Пероральное введение глюкозамина улучшает эндотелиальную функцию сосудов, модулируя окислительно-восстановительные процессы в клетках. Влияние перорального введения глюкозамина, назначаемого в дозе 3000 мг/сут. в течение 4 недель, на показатели вазодилатации и уровни глутатиона эритроцитов было изучено у 20 добровольцев. Установлено, что прием ГС значительно увеличивал вазодилатацию (от 7,0±2,3% до 8,7±2,3%; p=0,022), чего не наблюдалось в контрольной группе. Прием ГС также способствовал значительному увеличению уровней общего глутатиона в эритроцитах (от 212,9±46,2 до 240,6±49,4 моль/л; p=0,006), что сопровождалось улучшением функции эндотелия сосудов [21].

Как было отмечено выше, в 70-х годах XX века уже были получены данные о положительных антиатерогенных эффектах ХС у пациентов с атеросклерозом. Так, в клиническом исследовании у 60 пациентов с ИБС, рандомизированных в две группы (1-я группа, n=30, принимала XC и нитраты, 2-я группа, n=30 – только нитраты), было показано, что назначение ХС препятствовало образованию пенистых клеток из макрофагов при атеросклерозе [22]. На основании результатов 6-летнего наблюдения 260 пациентов с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что долговременное применение XC способствовало уменьшению ранних коронарных событий после ИМ, а также поздней смертности: у 70% пациентов контрольной группы острый приступ стенокардии развивался в среднем через один месяц, а 14 из 130 пациентов умерли в течение шести лет наблюдения, тогда как в группе пациентов, получавших ХС, только у 13 (10%) из них наблюдались приступы стенокардии, умерли четыре пациента [23]. Несколько лет спустя в другом клиническом исследовании у 48 пациентов с атеросклерозом, проживавших в доме престарелых в Японии, были получены сходные терапевтические эффекты влияния применения ХС на смертность у пациентов с ИБС и атеросклерозом [24]. Пациенты получали 4,5 г/сут. смеси 4- и 6-сульфатированного ХС в течение 64 месяцев: фиксировалось снижение уровня холестерина низкой плотности, увеличение время образования тромба на 150%, а также снижение результирующей массы тромба по сравнению с группой контроля.

Однако значительно более многочисленные позитивные результаты применения XC и ГС в качестве структурно-модифицирую-

щих препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита сузили научные исследования и свели их только к области ревматологии и ортопедии. Современные данные о высокой значимости коморбидной патологии с воспалительным компонентом [25] и постгеномные исследования ХС и ГС указывают на возможные новые аспекты научных исследований [26]. В частности, постгеномные исследования экзогенных ХС и ГС - молекул-аналогов физиологического метаболома человека во многом раскрывают не только молекулярные маршруты их фармакологического действия, но и отвечают на вопрос, «почему в 70-х годах были получены положительные результаты применения ХС при атеросклерозе?». Установлено, что молекулы XC и ГС оказывают влияние на десятки белков, цитокинов, клеточных рецепторов, транскрипцию генов [27]; исследуется возможность нанесения хондротинсульфатов на поверхность стентов и прием XC во время «терапевтического окна профилактики рестеноза» – в период первых трех месяцев после установки стента [4]; влияние молекул ХС/ГС на нейрогенез, боль, нейропротекцию [1,28]; противоопухолевый иммунитет [29]; торможение развития саркопении [30]; обмен углеводов и продукцию инсулина [31]; синергичный эффект при совместном использовании ХС/ГС с нестероидными противовоспалительными препаратами [32]. Несмотря на то, что до настоящего времени терапевтическое использование ХС/ГС ограничено по существу только остеоартритом [4], после проведения клинических исследований показания могут быть существенно расши-

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе в век постгеномной фармакологии? Наверное, да. Накопление липидов в атеросклеротических бляшках опосредовано взаимодействием липопротеинов с молекулами внеклеточного матрикса эндотелия, в т.ч. с эндогенными хондроитинсульфатными протеогликанами. Экзогенно вводимые фармацевтически стандартизированные субстанции ХС и ГС, проявляющие выраженное противовоспалительное действие, обладают и отчетливыми антиатерогенными свойствами. Ингибируя NF-kB посредством взаимодействия с рецептором CD44, XC/ГС замедляют развитие атеросклеротических процессов посредством торможения биологических эффектов провоспалительных цитокинов, и, в первую очередь, ФНО-а. Результаты фундаментальных исследований свидетельствуют о том, что ХС/ГС обладают способностью снижать содержание различных медиаторов воспаления (ИЛ-1β, ИЛ-6, СРБ, ЦОГ-2, ССL2) и ЛПНП, тем самым сдерживая формирование и рост атеросклеротических бляшек.

Все приводимые в настоящей статье данные о противовоспалительных и антиатерогенных эффектах ХС/ГС относятся к фармацевтическим субстанциям, препаратам с высокой степенью фармакологической стандартизации действующего вещества. Например, стандартизированным препаратом на основе микрокристаллических субстанций с высокой степенью фармацевтической стандартизации ХС является Хондрогард (99,9% чистоты ХС, фармацевтическая субстанция СЅ-Bioactive® Биоиберика, С.А.У. Испания, Европейский сертификат качества) и Сустагард Артро (99,9% чистоты ГС, фармацевтическая субстанция Биоиберика, С.А.У. Испания, Европейский сертификат качества) [33]. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют об отчетливых противовоспалительных эффектах препаратов [2-4,22-24]. Важно подчеркнуть, что цитируемые в настоящей статье исследования последних пяти лет, проведенные в США, Европе, Южной Корее, Китае, а также в России указывают не только на перспективность исследований различных моле-



кул XC и ГС при атерогенном коморбидном фоне на клеточных культурах, нокаутированных модельных животных и т.д. Эти исследования позволяют нам переосмыслить и, возможно, после клинических исследований возвратиться к положительно-

му прошлому опыту по использованию XC и ГС у пациентов с атеросклерозом в сочетании с ОА, особенно у пациентов с генетическими полиморфизмами гена АроЕ, а также другими коморбидными состояниями.

#### ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Karangelis D. E., Kanakis I., Asimakopoulou A. P., Karousou E., Passi A., Theocharis A. D., Triposkiadis F., Tsilimingas N. B., Karamanos N. K. Glycosaminoglycans as key molecules in atherosclerosis: the role of versican and hyaluronan. *Curr Med Chem.* 2010; 17 (33): 4018-26. DOI: http://dx.doi.org/10.2174/092986710793 205354
- 2. Лила А. М., Громова О. А., Торшин И. Ю., Назаренко А. Г., Гоголев А. Ю. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология*, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9 (3): 88–97. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
- 3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Назаренко А.Г., Золотовская И.А. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход. *РМЖ*. 2019; 27 (8-1): 33–40.
- 4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 36–43. DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43.
- 5. Pan J.X. LncRNA H19 promotes atherosclerosis by regulating MAPK and NF-kB signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Jan; 21 (2): 322–328. PMID: 28165553.
- 6. Song D., Fang G., Mao S.Z., Ye X., Liu G., Miller E.J., Greenberg H., Liu S.F. Selective inhibition of endothelial NF-kB signaling attenuates chronic intermittent hypoxia-induced atherosclerosis in mice. *Atherosclerosis*. 2018 Mar; 270: 68–75. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29407890.
- 7. Xiao Y., He M., Liang X., She J., He L., Liu Y., Zou J., Yuan Z. Pu-erh Tea Ameliorates Atherosclerosis Associated with Promoting Macrophage Apoptosis by Reducing NF-kB Activation in ApoE Knockout Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Aug 23; 3197829. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2018/3197829.
- 8. Ji L., Du Q., Li Y., Hu W. Puerarin inhibits the inflammatory response in atherosclerosis via modulation of the NF-kB pathway in a rabbit model. *Pharmacol Rep.* 2016 Oct; 68 (5): 1054-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.007.
- 9. Li W., Zhi W., Zhao J., Li W., Zang L., Liu F., Niu X. Cinnamaldehyde attenuates atherosclerosis via targeting the lkB/NF-kB signaling pathway in high fat diet-induced ApoE(-/-) mice. *Food Funct*. 2019 Jul 17; 10 (7): 4001–4009. DOI: http://dx.doi.org/10.1039/c9fo00396g.
- 10. Khyzha N., Alizada A., Wilson M.D., Fish J.E. Epigenetics of Atherosclerosis: Emerging Mechanisms and Methods. *Trends Mol Med.* 2017 Apr; 23 (4): 332–347. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.02.004.
- 11. Davignon J. L., Rauwel B., Degboé Y., Constantin A., Boyer J. F., Kruglov A., Cantagrel A. Modulation of T-cell responses by anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Res Ther.* 2018 Oct 12; 20 (1): 229. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1725-6.
- 12. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011; 19 (6): 299–306. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10787-011-0098-0.
- 13. Navarro S. L., White E., Kantor E. D., Zhang Y., Rho J., Song X., Milne G. L., Lampe P. D., Lampe J. W. Randomized trial of glucosamine

and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015; 10 (2):e0117534. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117534.

- 14. Calamia V., Ruiz-Romero C., Rocha B., Fernandez-Puente P., Mateos J., Montell E., Verges J., Blanco F.J. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (4): R138. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar3077.
- 15. Melgar-Lesmes P., Sanchez-Herrero A., Lozano-Juan F., de la Torre Hernandez J.M., Montell E., Jimenez W., Edelman E.R., Balcells M. Chondroitin Sulphate Attenuates Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice Involving Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Thromb Haemost*. 2018 Jul; 118 (7): 1329–1339. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1657753.
- 16. Xiao Y., Li P., Cheng Y., Zhang Q., Wang F. Effect of alpha-linolenic acid-modified low molecular weight chondroitin sulfate on atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Nov; 1860 (11 Pt A): 2589–2597. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.032.
- 17. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J. L., Montell E., Verges J., Edelman E.R., Balcells M. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016 Feb; 245: 82-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.
- 18. Martinez-Calatrava M.J., Largo R., Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun; 18 Suppl 1: S12-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.014.
- 19. Herrero-Beaumont G., Marcos M.E., Sanchez-Pernaute O., Granados R., Ortega L., Montell E., Verges J., Egido J., Largo R. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008 Jun; 154 (4): 843-51. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.113.
- 20. Largo R., Martinez-Calatrava M.J., Sanchez-Pernaute O., Marcos M.E., Moreno-Rubio J., Aparicio C., Egido J., Herrero-Beaumont G. Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jul; 297 (1): H268–76. DOI: http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00142.2009.
- 21. Katoh A., Kai H., Harada H., Niiyama H., Ikeda H. Oral Administration of Glucosamine Improves Vascular Endothelial Function by Modulating Intracellular Redox State. *Int Heart J.* 2017 Dec 12; 58 (6): 926–932. DOI: http://dx.doi.org/10.1536/ihj.16-534.
- 22. Morrison LM. Response of ischemic heart disease to chondroitin sulfate-A. *J Am Geriatr Soc* 1969; 17 (10): 913–923.
- 23. Morrison L. M., Enrick N. Coronary heart disease: reduction of death rate by chondroitin sulfate A. *Angiology* 1973; 24 (05): 269–287.
- 24. Nakazawa K., Murata K. Comparative study of the effects of chondroitin sulfate isomers on atherosclerotic subjects. *Z. Alternsforsch.* 1979; 34 (02): 153–159.
- 25. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Наумов А.В., Сорокина М.А., Рудаков К.В. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018; 12 (4): 129–136. DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
- 26. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Y., Montell E. Molecular Effects of Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis and Herniated Discs. *J Rheumatol Arthritic Dis.* 2018; 3 (2): 1–11.

- 27. Торшин И.Ю., Громова О.А., Наумов А.В., Лила А.М. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. *РМЖ*. 2019; 1 (1): 2–9.
- 28. Громова О. А., Торшин И. Ю., Семенов В. А., Стаховская Л. И., Рудаков К. В. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология*, *нейропсихиатрия*, *психосоматика*. 2019; 11 (3): 137–143. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
- 29. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лила А. М., Романов И. С., Назаренко А. Г. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 4 (1): 4–10.
- 30. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лила А. М., Шостак Н. А., Рудаков К. В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при

- саркопении. *Неврология*, *нейропсихиатрия*, *психосоматика*. 2019; 11 (1): 117–124. DOI: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
- 31. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лила А. М., Наумов А. В., Рудаков К. В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4): 75-83. DOI: DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.201 9.4.190309.
- 32. Торшин И.Ю., Лила А.М., Громова О.А., Наумов А.В., Громов А.Н. Об антикоагулянтных и антиагрегантных свойствах молекулы глюкозамина сульфата. *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 135–141. DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-135-141.
- 33. Хондрогард. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-N (000042)-(РГ-RU). Государственный Реестр Лекарственных Средств [Электронный ресурс] URL: https://www.grls.rosminzdrav.ru. Дата доступа: 16.02.2020.

#### **REFERENCES:**

- 1. Karangelis D. E., Kanakis I., Asimakopoulou A. P., Karousou E., Passi A., Theocharis A. D., Triposkiadis F., Tsilimingas N. B., Karamanos N. K. Glycosaminoglycans as key molecules in atherosclerosis: the role of versican and hyaluronan. *Curr Med Chem.* 2010; 17 (33): 4018-26. DOI: http://dx.doi.org/10.2174/092986710793 205354.
- 2. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nazarenko A.G., Gogolev A.Yu. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated disc. *Nevrologiya*, *neiropsikhiatriya*, *psikhosomatika*. 2017; 9 (3): 88–97. (in Russ). DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
- 3. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Lila A. M., Nazarenko A. G., Zolotovskaya I. A. Prevention of restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: possible pathogenetic approach. *RMZh.* 2019; 27 (8-1): 33–40.
- 4. Gromova O. A., Torshin I. Y., Lila A. M., Naumov A. V., Reier I. A., Karateev A. E. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12 (2): 36-43. (In Russ.) DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43.
- 5. Pan J.X. LncRNA H19 promotes atherosclerosis by regulating MAPK and NF-kB signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Jan; 21 (2): 322–328. PMID: 28165553.
- 6. Song D., Fang G., Mao S.Z., Ye X., Liu G., Miller E.J., Greenberg H., Liu S.F. Selective inhibition of endothelial NF-kB signaling attenuates chronic intermittent hypoxia-induced atherosclerosis in mice. *Atherosclerosis*. 2018 Mar; 270: 68–75. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29407890.
- 7. Xiao Y., He M., Liang X., She J., He L., Liu Y., Zou J., Yuan Z. Pu-erh Tea Ameliorates Atherosclerosis Associated with Promoting Macrophage Apoptosis by Reducing NF-kB Activation in ApoE Knockout Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Aug 23; 3197829. DOI: http://dx.doi.org/10.1155/2018/3197829.
- 8. Ji L., Du Q., Li Y., Hu W. Puerarin inhibits the inflammatory response in atherosclerosis via modulation of the NF-kB pathway in a rabbit model. *Pharmacol Rep.* 2016 Oct; 68 (5): 1054-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.007.
- 9. Li W., Zhi W., Zhao J., Li W., Zang L., Liu F., Niu X. Cinnamaldehyde attenuates atherosclerosis via targeting the lkB/NF-kB signaling pathway in high fat diet-induced ApoE(-/-) mice. *Food Funct*. 2019 Jul 17; 10 (7): 4001–4009. DOI: http://dx.doi.org/10.1039/c9fo00396g.
- 10. Khyzha N., Alizada A., Wilson M.D., Fish J.E. Epigenetics of Atherosclerosis: Emerging Mechanisms and Methods. *Trends Mol*

- Med. 2017 Apr; 23 (4): 332–347. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.02.004.
- 11. Davignon J. L., Rauwel B., Degboé Y., Constantin A., Boyer J. F., Kruglov A., Cantagrel A. Modulation of T-cell responses by anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Res Ther.* 2018 Oct 12; 20 (1): 229. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1725-6.
- 12. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011; 19 (6): 299–306. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10787-011-0098-0.
- 13. Navarro S. L., White E., Kantor E. D., Zhang Y., Rho J., Song X., Milne G. L., Lampe P. D., Lampe J. W. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One.* 2015; 10 (2):e0117534. DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0117534.
- 14. Calamia V., Ruiz-Romero C., Rocha B., Fernandez-Puente P., Mateos J., Montell E., Verges J., Blanco F.J. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (4): R138. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/ar3077.
- 15. Melgar-Lesmes P., Sanchez-Herrero A., Lozano-Juan F., de la Torre Hernandez J.M., Montell E., Jimenez W., Edelman E.R., Balcells M. Chondroitin Sulphate Attenuates Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice Involving Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Thromb Haemost.* 2018 Jul; 118 (7): 1329–1339. DOI: http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1657753.
- 16. Xiao Y., Li P., Cheng Y., Zhang Q., Wang F. Effect of alphalinolenic acid-modified low molecular weight chondroitin sulfate on atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Nov; 1860 (11 Pt A): 2589–2597. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.032.
- 17. Melgar-Lesmes P., Garcia-Polite F., Del-Rey-Puech P., Rosas E., Dreyfuss J. L., Montell E., Verges J., Edelman E. R., Balcells M. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis*. 2016 Feb; 245: 82-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.
- 18. Martinez-Calatrava M. J., Largo R., Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun; 18 Suppl 1: S12-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.014.
- 19. Herrero-Beaumont G., Marcos M.E., Sanchez-Pernaute O., Granados R., Ortega L., Montell E., Verges J., Egido J., Largo R. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008 Jun; 154 (4): 843-51. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.113.

- 20. Largo R., Martinez-Calatrava M.J., Sanchez-Pernaute O., Marcos M.E., Moreno-Rubio J., Aparicio C., Egido J., Herrero-Beaumont G. Effect of a high dose of glucosamine on systemic and tissue inflammation in an experimental model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Jul; 297 (1): H268–76. DOI: http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00142.2009.
- 21. Katoh A., Kai H., Harada H., Niiyama H., Ikeda H. Oral Administration of Glucosamine Improves Vascular Endothelial Function by Modulating Intracellular Redox State. *Int Heart J.* 2017 Dec 12; 58 (6): 926–932. DOI: http://dx.doi.org/10.1536/ihj.16-534.
- 22. Morrison L. M. Response of ischemic heart disease to chondroitin sulfate-A. *J Am Geriatr Soc*. 1969; 17 (10): 913–923.
- 23. Morrison L. M., Enrick N. Coronary heart disease: reduction of death rate by chondroitin sulfate A. *Angiology* 1973; 24 (05): 269–287.
- 24. Nakazawa K., Murata K. Comparative study of the effects of chondroitin sulfate isomers on atherosclerotic subjects. *Z. Alternsforsch.* 1979; 34 (02): 153–159.
- 25. Torshin I.Y., Gromova O.A., Lila A.M., Naumov A.V., Sorokina M.A., Rudakov K.V. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12 (4): 12–136. (In Russ.) DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-129-136.
- 26. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Y., Montell E. Molecular Effects of Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis and Herniated Discs. *J Rheumatol Arthritic Dis.* 2018; 3 (2): 1–11.
- 27. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Naumov A. V., Lila A. M. Chemical transcriptome analysis of glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. *RMZh*. 2019; 1 (1): 2–9 (In Russ.).

- 28. Gromova O. A., Torshin I. Y., Semenov V. A., Stakhovskaya L. I., Rudakov K. V. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (3): 137–143 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-137-143.
- 29. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Lila A. M., Romanov I. S., Nazarenko A. G. Systematic analysis of studies of the antitumor effects of chondroprotective glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2019; 4 (1): 4–10. (In Russ.)
- 30. Gromova O. A., Torshin I. Y., Lila A. M., Shostak N. A., Rudakov K. V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (1): 117–124 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-1-117-124.
- 31. Gromova O.A., Torshin I.Iu., Lila A.M. et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. Consilium *Medicum*. 2019; 21 (4): 75–83. (In Russ.) DOI: http://dx.doi.org/10.26 442/20751753.2019.4.190309.
- 32. Torshin I.Y., Lila A. M., Gromova O. A., Naumov A. V., Gromov A. N. On the anticoagulant and antiaggregatory properties of a glucosamine sulfate molecule. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):135-141. (In Russ.) DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-135-141.
- 33. Chondrogard. Instructions for medical use. LP-N (000042) (RG-RU). State Register of Medicines [Electronic resource] URL: https://www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 02.16.2020.

#### Сведения об авторах:

Лила Александр Михайлович — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР имени В. А. Hacoновой. Scopus Autor ID: 6602550827; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6068-3080; eLIBRARY ID: 367966; Researcher ID: W-3334-2017-7287-8555.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф-м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018. PИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

#### About the authors:

Aleksandr M. Lila – MD, Dr Sci Med, Professor, Director, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Scopus Autor ID: 6602550827; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6068-3080; eLIBRARY ID: 367966; Researcher ID: W-3334-2017-7287-8555.

Ivan Yu. Torshin – MD, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences; Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University. Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Olga A. Gromova – MD, Dr Sci Med, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.