

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 4

№4

Том 14

2021

<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата

Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.², Громова О.А.¹¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 119333, Россия)² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Каширское ш., д. 34А, Москва 115522, Россия)Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Долговременное применение хондропротекторных средств хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) в терапии остеоартрита выдвигает повышенные требования к безопасности препаратов – прежде всего, с точки зрения воздействия на печень и почки.

Цель: систематизация информации о воздействиях хондропротекторов на структуру и функцию печени.

Материал и методы. Методами теории топологического анализа текстов проведен интеллектуальный анализ 2319 научных статей по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей ХС и ГС с функцией печени. Поиск статей осуществлялся по ключевому запросу “(chondroitine OR glucosamine) AND (liver OR hepatic OR hepatoc*)” в базе биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE.

Результаты. Систематический анализ указывает на выраженный гепатопротекторный эффект фармацевтических субстанций ХС и ГС с высокой степенью очистки от неорганических и органических примесей. Регулируя процессы воспаления, функцию лимфоцитов, обмен жиров и углеводов в печени, стандартизированные формы ХС и ГС благоприятно влияют на обмен жиров, снижают хроническое воспаление в печени, проявляют противоопухолевые и выраженные гепатопротекторные эффекты на различных моделях интоксикации печени.

Заключение. Результаты анализа позволяют утверждать, что препараты на основе фармацевтических стандартизированных форм ХС и ГС обладают высокой степенью безопасности с точки зрения их воздействия на функции печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гепатопротекция, эффективность и безопасность фармакотерапии, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, топологический анализ данных.

Статья поступила: 08.09.2021 г.; **в доработанном виде:** 11.11.2021 г.; **принята к печати:** 13.12.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 20-12-00175) в Ивановском государственном химико-технологическом университете.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громова О.А. Гепатопротекторные эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (4): 537–547. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112>.

Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate

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

¹ Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

² Nasonov Research Institute of Rheumatology (34A Kashirskoye Hwy, Moscow 115522, Russia)

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

SUMMARY

Background. Long-term use of chondroprotective agents – chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) in the treatment of osteoarthritis puts forward increased requirements for the safety of drugs, primarily in terms of effects on the liver and kidneys.

Objective: systematization of data on the effect of chondroprotectors on liver structure and functions.

Material and methods. Using the methods of the theory of topological text analysis, an intellectual analysis of 2319 publications on fundamental and clinical studies of the relationship of CS and GS with liver function was carried out. The search was performed by a key query “(chondroitine OR glucosamine) AND (liver OR hepatic OR hepatocyt*)” in the PubMed/MEDLINE database.

Results. The systematic analysis indicated a pronounced hepatoprotective effect of CS and GS pharmaceutical substances with a high degree of purification from inorganic and organic impurities. By regulating inflammation processes, lymphocyte function, fat and carbohydrate metabolism in the liver, standardized forms of CS and GS have a beneficial effect on fat metabolism, reduce chronic inflammation in the liver, exhibit antitumor and pronounced hepatoprotective effects on various models of liver intoxication.

Conclusion. The results of this analysis allow us to assert the high safety of drugs based on pharmaceutical standardized forms of CS and GS in terms of liver function.

KEYWORDS

Hepatoprotection, efficacy and safety of pharmacotherapy, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, topological data analysis.

Received: 08.09.2021; **in the revised form:** 11.11.2021; **accepted:** 13.12.2021

Conflict of interests

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

Funding

This work was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (No. 20-12-00175) in Ivanovo State University of Chemistry and Technology.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromova O.A. Hepatoprotective effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (4): 537–547 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.112>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Хондропротекторы на основе глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС) подразумевают длительное употребление (годы)
- ▶ Длительное применение некоторых фармакологических препаратов негативно сказывается на функции печени
- ▶ Целесообразно оценить безопасность длительного применения фармацевтически стандартизированных препаратов на основе ХС/ГС

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые проведен интеллектуальный анализ нескольких тысяч публикаций по ХС/ГС и их воздействию на печень
- ▶ Результаты исследования позволяют утверждать, что ХС/ГС обладают гепатопротекторными свойствами
- ▶ Гепатопротекция с применением ХС/ГС реализуется посредством различных механизмов: снижение воспаления, улучшение обмена жиров и углеводов в печени и др.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Перспективно использование хондропротекторов у пациентов с остеоартритом, сочетающимся с другими патологиями (ожирение, сахарный диабет, неалкогольный жировой гепатит, лекарственный гепатит и др.)
- ▶ Результаты анализа относятся к стандартизированным формам ХС/ГС, не содержащим нежелательных органических или неорганических примесей. Использование нестандартизированных форм ХС/ГС может приводить к побочным эффектам

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Chondroprotectors based on glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS) imply long-term use (years)
- ▶ Long-term use of certain pharmacological drugs adversely affects liver function
- ▶ It is advisable to assess the safety of long-term use of pharmaceutically standardized drugs based on CS/GS

What are the new findings?

- ▶ An intellectual analysis of several thousand publications on CS/GS and their effect on the liver was firstly carried out
- ▶ The results make it possible to assert the existence of hepatoprotective properties of CS/GS
- ▶ Hepatoprotection using CS/GS is realized through various mechanisms: reducing inflammation, improving the metabolism of fats and carbohydrates in the liver, etc.

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

- ▶ The use of chondroprotectors is promising in patients with osteoarthritis combined with other pathologies (obesity, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty hepatitis, drug hepatitis, etc.)
- ▶ The results of the analysis refer to standardized forms of CS/GS, which do not contain unwanted organic or inorganic impurities. Using non-standardized forms of CS/GS might result in adverse reactions

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Остеoarтрит (ОА) достаточно редко является единственным заболеванием у пациента. Как правило, он ассоциирован не только с ожирением, но и с другими патологиями обмена жиров, неалкогольным жировым гепатитом, лекарственным гепатитом и другими патологиями печени [1]. Крупномасштабное исследование пациентов с ОА (n=3040) показало, что наиболее частые сопутствующие ОА заболевания включают гипертонию (39%), ожирение (36,3%) и сахарный диабет 2-го типа (12%). Отсутствие коморбидных ОА патологий было отмечено всего лишь у 12,7% обследованных [2].

При лечении пациента с остеоarтритом в сочетании с другими патологиями (сердечно-сосудистой/цереброваскулярной патологией, заболеваниями почек, легких и др.) используется сочетанная фармакотерапия, направленная на лечение и ОА, и коморбидного заболевания. В таких случаях фармакологическая нагрузка на пациента должна быть максимально эффективной и безопасной. Например, в европейских клинических рекомендациях по лечению ОА подчеркивается, что терапия у больных с ОА в сочетании с заболеваниями почек требует особого подхода к выбору безопасных структурно-модифицирующих препаратов с учетом их длительного применения [3].

Нарушения углеводного обмена, синтетической и детоксикационной функций почек и печени связаны с более ранним стартом и более тяжелым течением ОА. Коморбидность между заболеваниями суставов и почек обусловлена хроническим воспалением, расстройствами метаболизма, обмена минералов и кислотно-основного равновесия. Нарушения детоксикационной функции почек приводят к накоплению в организме токсичных веществ, что усиливает проявления и основного, и сопутствующих заболеваний [4]. В частности, патологии почек и мочевыводящих путей (гломерулонефрит, нефросклероз, цистит, уролитиаз и др.) ассоциированы с более тяжелым течением ОА. Например, метаанализ четырех когортных исследований (n=1 627 833) показал, что риск хронической почечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом повышен в 1,5 раза (отношение шансов (ОШ) 1,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28–1,80) [5].

Безопасная терапия пациентов с ОА и заболеваниями печени не менее актуальна. Например, парацетамол/ацетаминофен рекомендуется как препарат первой линии для боли, связанной с ОА. Механизм действия этого препарата достаточно сложен и включает воздействия как на периферические процессы (ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ)), так и на центральные механизмы ноцицепции (ингибирование ЦОГ, модуляция серотонинергической, каннабиноидной и NO-зависимой нейротрансмиссии). Обычно парацетамол хорошо переносится пациентами и вызывает мало побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [6].

Однако с каждым годом во всем мире неуклонно растет число зарегистрированных случаев интоксикации печени, вызванной парацетамолом [6]. Например, метаанализ 12 независимых исследований показал, что парацетамол малоэффективен при лечении боли в пояснице и дает минимальное краткосрочное облегчение состояния пациентов с ОА. В то же время у больных, принимавших парацетамол, в 4 раза чаще отмечены абнормальные результаты функциональных тестов печени (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,9–7,4) [7].

Гепатотоксичность, вызванная бесконтрольным приемом различных лекарственных препаратов, является одной из наиболее серьезных причин патологии печени. Например, исследование пациентов с различными поражениями печени показало, что наи-

более частыми причинами ятрогенного поражения печени были парацетамол, изониазид, рифампицин и пипразинамид [8].

Систематический обзор и метаанализ 25 наблюдательных исследований продемонстрировал, что прием нимесулида был достоверно ассоциирован с гепатотоксичностью (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,72–2,83). Частота сообщений о гепатотоксичности была значительно выше у пациентов, принимавших нимесулид, по сравнению с больными, получавшими другие нестероидные противовоспалительные препараты (ОШ 3,99; 95% ДИ 2,86–5,57) [9].

Таким образом, долговременная терапия ОА требует повышения безопасности используемых фармакотерапевтических средств (прежде всего, с точки зрения воздействия этих средств на функцию печени и почек). Стандартизированные формы хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), используемые в качестве структурно-модифицирующих препаратов в терапии ОА, оказывают положительное влияние на функцию почек и мочевыводящих путей [4]. ХС и ГС ингибируют сигнальный каскад NF-κB, осуществляющий биологические эффекты фактора некроза опухолей альфа (ФНОα), что способствует замедлению образования и роста атеросклеротических бляшек [10]. ХС и ГС не стимулируют формирование или прогрессирование инсулинорезистентности [11], также ассоциированной с патологией печени.

Для получения современной картины воздействия ХС и ГС на функцию печени представляется целесообразным провести систематический компьютерный анализ всей научной литературы, имеющейся к настоящему времени по данному вопросу.

Цель – систематизация информации о воздействиях хондропротекторов на структуру и функцию печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Методология отбора материала / Methodology of material selection

Проведен анализ 2319 научных статей по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей ХС и ГС с функцией печени. Поиск текстов осуществляли по ключевому запросу “(chondroitine OR glucosamine) AND (liver OR hepatic OR hepatocyt*)” в базе биомедицинских публикаций Pubmed/MEDLINE. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 2300 работ, случайно выбранных из 6 813 476 публикаций, найденных по запросу “disease NOT liver NOT hepatic NOT hepatocyt* NOT chondroitine NOT glucosamine”. Эти массивы текстов анализировались с использованием топологического и метрического подходов [12, 13].

Для исключения текстов, носящих выраженный манипулятивный характер [14], массив из 2319 публикаций был проверен системой ANTIFAKE¹. В результате было идентифицировано только 69 работ с выраженными отрицательными значениями бета-балла (менее –10; см. описание процедуры расчета в работе [14]), т.е. текстов, в которых манипулятивный контент преобладал над содержательным. Типичным примером таких публикаций являлись попытки исследования фармацевтически нестандартизированных форм ХС и ГС, в которых были получены результаты, противоречащие молекулярной биологии хрящевой ткани и основам фармакологии (пренебрежение дозами, качественным и количественным биохимическим составом рассматриваемых экстрактов ХС и др.). Подобные «исследования» также отличались многочисленными нарушениями анализа данных и поэтому (вследствие очевидно низкого научного качества) были исключены из дальнейшего рассмотрения.

¹ www.antifake-news.ru.

Систематический анализ / Systematic analysis

В результате проведения систематического анализа 2319 публикаций были выделены 74 информативных биомедицинских термина, отличающих научные работы по воздействию ХС и ГС на печень от публикаций в контрольной выборке (см. выше). Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов Gene Ontology (GO) позволила сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих эффекты ХС и ГС на печень.

Анализ метрической карты, представленной на **рисунке 1**, методами топологической теории сгущений [12] показал наличие двух выраженных кластеров терминов, описывающих биологические и фармакологические эффекты воздействия ХС и ГС на печень: воспаление, в т.ч. функция лимфоцитов (кластер 1), и нарушения обмена жиров/углеводов (кластер 2).

Регуляция воспаления (кластер 1), осуществляемая ХС и ГС (прежде всего через рецептор CD44 и сигнальный путь NF-κB [15]), также затрагивает процессы дифференцировки и активации Т-клеток (GO:0002287 Активация Т-лимфоцитов, GO:0042610 Связывание рецептора CD8, GO:0043378 Дифференцировка CD8+ Т-лимфоцитов), функцию тучных клеток (GO:0033364 Секреторные гранулы тучных клеток), метаболизм ненасыщенных жирных кислот (GO:0034625 Удлинение мононенасыщенных жирных кислот) и нейтрализацию аммиака (GO:0097272 Гомеостаз аммиака, GO:0046111 Биосинтез ксантина, GO:0042450 Биосинтез аргинина через орнитин).

Важно отметить, что рецепторы CD44 располагаются на поверхности гепатоцитов и это позволяет таргетировать действие ХС и ГС на печень. Например, наночастицы, покрытые ХС, могут использоваться для таргетной доставки лекарств в печень посредством рецептора CD44: доставка коллагеназы-1 к звездчатым клеткам печени (для лечения фиброза печени [16]), доставка доксорубина (для разрушения внеклеточного матрикса при раке печени [17]) и др.

ХС и ГС могут положительно воздействовать на функцию печени посредством устранения нарушений обмена жиров и углеводов (кластер 2), включающих атеросклероз (гиперлипидемия, дислипидемия), инсулинорезистентность (R73.9 Гипергликемия неуточненная, резистентность к инсулину, R73.03 Глюкозотолерантность, E16.2 Гипогликемия неуточненная), в т.ч. возникающих вследствие употребления алкоголя (K70-K77 Алкогольная болезнь печени), гепатита (K73.9 Хронический гепатит неуточненный), нарушений оттока желчи (K83.1 Закупорка желчного протока, C22.1 Рак внутриспеченочного желчного протока) и остеоартрита. Расстройства обмена жиров связаны с нарушениями гомеостаза «печеночных» витаминов (дефицит витамина B12, витамина А, нарушения биосинтеза витамина Е).

Также следует упомянуть и «внекластерные» эффекты воздействия ХС и ГС на печень, включающие модуляцию адреналовой активности (кора надпочечников, GO:0031691 Альфа-1А адренорецепторы, GO:0001994 Вазоконстрикция (адреналовая), гипертония), метаболизм простаноидов (GO:0047676 Арахидонат-КоА лигаза, GO:1900139 Снижение секреции арахидоновой кислоты, GO:0031774 Связывание лейкотриеновых рецепторов), нарушения обмена различных микронутриентов (GO:0047708 Биотинидаза, GO:0008127 Кверцетин-2,3-диоксигеназа, GO:1903874 Трансмембранный транспорт двухвалентного железа, GO:0070562 Регуляция рецептора витамина D, дефицит холина, GO:0006657 Цитидин 5'-дифосфохолин), тироидную дисфункцию (GO:0002154 Сигналы гормонов щитовидной железы) и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ метрической карты позволил выделить четыре наиболее важных направления воздействия ХС и ГС на структуру/функцию печени.

ХС/ГС и воспаление // CS/GS and inflammation

ХС и ГС способствуют снижению хронического системного воспаления, тормозя активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB. Как известно, активация NF-κB играет ключевую роль в формировании воспалительного ответа: связывание фактора NF-κB с промоторами генов-мишеней усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов, ЦОГ-2, фосфолипазы A2 и матриксных металлопротеаз (ММП), деградирующих соединительную ткань. Все эти белки способствуют развитию воспалительной реакции и стимулируют повреждение различных тканей, в т.ч. и печени [18].

Прием фукозилированного ХС снижал воспалительные процессы в печени у мышей с инсулинорезистентностью. Применение ХС сопровождалось достоверным снижением уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α, интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-6, макрофагального воспалительного белка 1 (англ. macrophage inflammatory protein, MIP-1) и С-реактивного белка (СРБ) в крови, а также снижением экспрессии соответствующих этим белкам генов в печени. Кроме того, отмечено повышение уровней противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови [19].

У мышей с моделью повреждений суставов папаином пероральный прием ГС снижал провоспалительную реакцию печени. У мышей, получавших ГС *per os* перед введением папаина, содержание протеогликанов в хряще было значительно выше, чем в группе сравнения. В печени прием ГС был ассоциирован с меньшей экспрессией провоспалительных хемокинов [20].

Помимо воздействия на каскад NF-κB ГС может снижать воспаление и через регуляцию процессов гликозаминирования белков в печени. Известно, что недостаточный уровень О-ацетилгликозаминирования нарушает дифференциацию регуляторных Т-клеток и передачу сигналов по Notch-каскаду у животных с моделью аутоиммунного гепатита. Нарушение дифференциации регуляторных Т-лимфоцитов приводит к усилению инфильтрации CD4+ Т-лимфоцитов в печени крыс (т.к. регуляторные Т-лимфоциты ингибируют избыточную инфильтрацию других типов лимфоцитов) [21].

Ослабляя воспаление и повреждение легких, ГС улучшал выживаемость мышей в модели сепсиса, вызванной бактериальными фосфолипидами (липополисахаридами, ЛПС). ГС подавлял ЛПС-индуцированную активацию митоген-активированной протеинкиназы MAPK и NF-κB в легких. ЛПС стимулировал снижение уровней О-ацетилгликозаминирования белков и повышение уровней фермента О-гликозаминазы в легких, печени и селезенке. ГС, наоборот, тормозил повышение активности О-гликозаминазы и предотвращал снижение О-ацетилгликозаминирования [22].

ГС активирует аутофагию *in vitro* и *in vivo*. Аутофагия – важный аспект гомеостаза, способствующий очищению клеток от дефектных белков. В частности, усиление аутофагии в хондроцитах способствует торможению развития ОА. Обработка ГС (0,1–10 мМ) культуры хондроцитов здорового суставного хряща человека активировала аутофагию, на что указывали повышенные уровни биомаркера LC3-II и снижение активности сигнального пути Akt/FoxO3/FRBP12 [23].

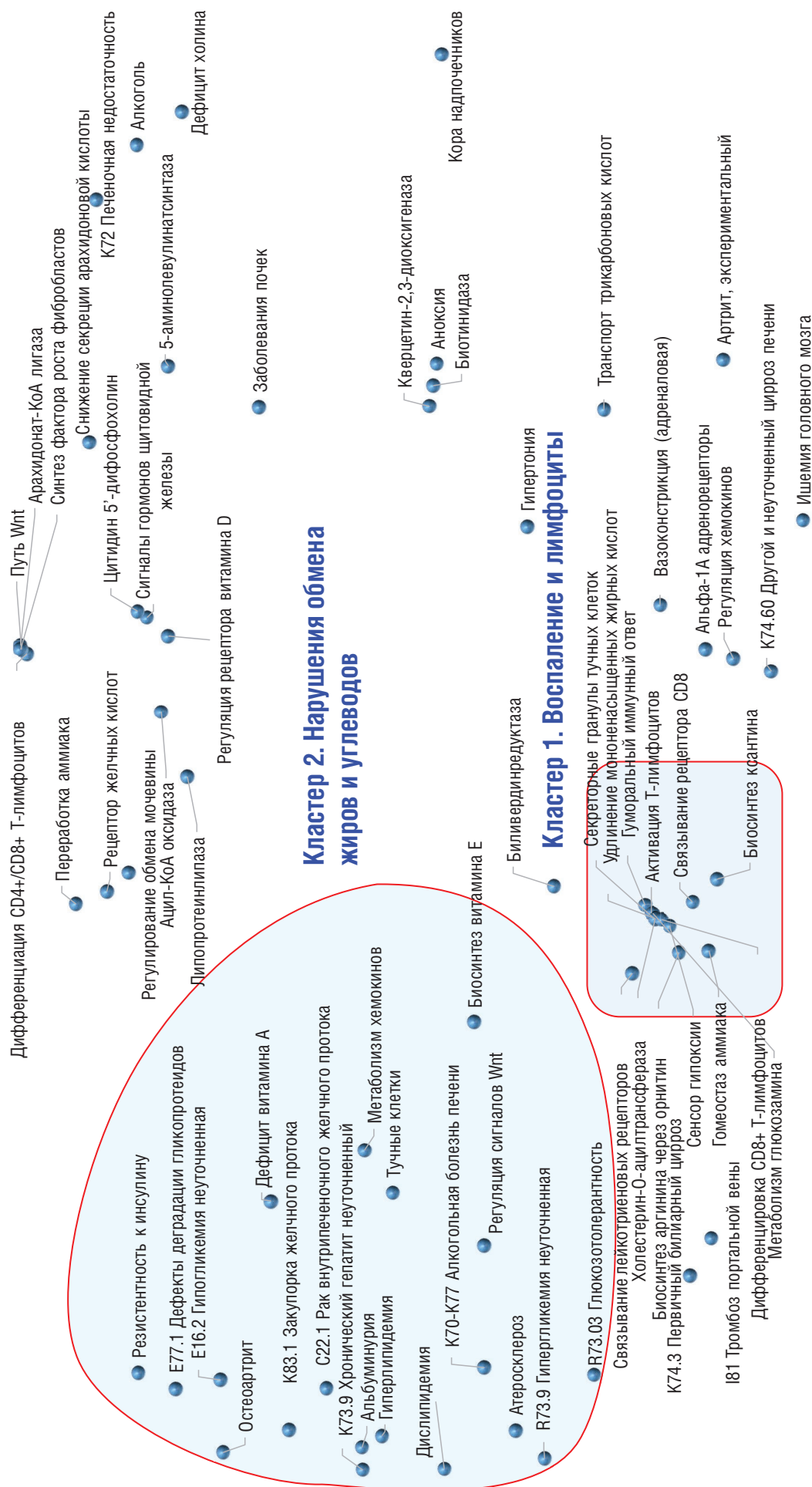


Рисунок 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту взаимосвязей между хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом. Диаграмма получена в результате систематического компьютерного анализа 2319 публикаций как оптимальная проекция многомерной метрической конфигурации на плоскость. Расстояние между парой любых точек, соответствующей паре терминов, обратно пропорционально «взаимоделиванию» терминов, т.е. их совместной встречаемости в исследованной выборке (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление терминов). Биологические активности по международной номенклатуре Gene Ontology приведены на рисунке без кодов

Figure 1. Metric diagram showing the relationship map between chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. The diagram is derived from a systematic computer analysis of 2319 publications as an optimal projection of a multidimensional metric configuration onto a plane. The distance between any pair of points corresponding to a pair of terms is inversely proportional to the "interaction" of the terms, i.e. their co-occurrence in the studied sample (the closer two arbitrary points are, the more frequent the co-occurrence of the terms). Biological activities according to Gene Ontology international nomenclature are shown in the figure without codes

Воздействия ХС/ГС на липидный профиль и метаболизм углеводов // Effects of HC/HS on lipid profile and carbohydrate metabolism

Ранее было показано, что применение ХС и ГС способствует снижению интенсивности атеросклеротических процессов в сосудах [10]. Воздействия экзогенных ХС и ГС на липидный метаболизм тесно взаимосвязаны с метаболизмом эндогенных глюкозаминогликанов (ГАГ) в печени. ГАГ играют важную роль в метаболизме липопротеинов, способствуя всасыванию фрагментов липопротеинов посредством рецептор-независимого эндоцитоза.

Например, изменения ГАГ соединительнотканного матрикса, вызванные инсулином и жирными кислотами в клетках печени, могут способствовать дислипидемии [24]. В модели гиперхолестеринемии у крыс (0,5% холестерина и 0,125% солей желчных кислот в диете) нарушен метаболизм ГАГ и рецепторов липопротеинов в печени. Экспериментальная гиперхолестеринемия была ассоциирована со значительным снижением уровней эндогенных ГАГ гепарансульфата, дерматансульфата и ХС. Белок LRP1, необходимый для эндоцитоза липопротеинов, также был значительно снижен при гиперхолестеролемии [25].

В многочисленных экспериментальных исследованиях были показаны положительные эффекты воздействия экзогенных ХС на гиперлипидемию. Экстракты ХС (100, 200 мг/кг) уменьшали воспаление и окислительный стресс у мышей с моделью гиперлипидемии (делеция рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на фоне диеты с высоким содержанием холестерина). По сравнению с контролем, применение ХС достоверно снижало уровни триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП в сыворотке, а также повышало уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($p < 0,05$). Кроме того, ХС снижал уровни ИЛ-1 β , ФНО α и ИЛ-6 в крови на фоне уменьшения экспрессии NF- κ B, ЦОГ-2 и ИЛ-1 β в печени ($p < 0,05$). ХС также ослаблял перекисное окисление липидов в печени за счет активации печеночных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы ($p < 0,05$) [26].

В эксперименте показано действие ХС против ожирения, вызываемого диетой с высоким содержанием жиров. Крысы, получавшие ХС, набирали наименьший вес среди всех групп ($p < 0,01$) на фоне того, что уровни общего холестерина и ЛПНП были значительно снижены [27]. Олигосахариды ХС подавляют активность липазы поджелудочной железы и накопление липидов в зрелых адипоцитах. У мышей с моделью ожирения прием ХС предотвращал увеличение массы тела, печени и жировой ткани, снижал избыточный аппетит и поддерживал более низкое потребление пищи, подавлял всасывание триглицеридов в кишечнике и регулировал уровни эндотоксинов в крови [28].

В другом экспериментальном исследовании подтверждено ингибирующее действие ХС на накопление жировой ткани у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров. ХС дозозависимо подавлял активность липазы поджелудочной железы, всасывание пальмитиновой кислоты в тонкой кишке крыс, вызывал снижение массы тела и параметриальной жировой ткани, предотвращал ожирение печени и гиперлипидемию. Эти эффекты связаны, по всей видимости, именно с ингибированием всасывания пищевого жира в тонком кишечнике за счет ингибирования ХС активности липазы поджелудочной железы [29].

Показаны антигиперлипидемические эффекты особой формы ХС – фукозилированных олигосахаридов ХС, которые снижают гипергликемию, гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию, уменьшают воспаление и окислительный стресс,

защищают от повреждений печени (активация сигналов IRS/PI3K/AKT, регуляция экспрессии гена GSK-3 β) у крыс с моделью инсулинорезистентности [30]. Показаны антигиперлипидемические эффекты у мышей линии C57BL/6J, получавших диету с высоким содержанием жиров и фруктозы. ХС способствовал уменьшению гиперлипидемии (снижение уровней общего холестерина в крови, ЛПНП и индекса атерогенности), понижению уровней биомаркеров повреждения печени (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и гипергликемии [31]. Фукозилированные олигосахариды ХС активируют передачу сигналов от рецептора инсулина (увеличение экспрессии инсулиновых рецепторов, белка-субстрата инсулинового рецептора IRS-2, фосфатидилинозитол-3-киназы PI-3K, протеинкиназы PKB и гликогенсинтазы, ингибирование киназы гликогенсинтазы GSK-3 в печени) [32].

ГС также способствует устранению гиперлипидемии. У мышей на диете с высоким содержанием жиров инъекционное введение ГС (10 мг на 1 мышь, 14 сут) улучшало метаболизм глюкозы и повышало экспрессию гепатокина (фактор роста фибробластов 21, ФРФ-21) в печени и жировой ткани [33]. Гепатокин ФРФ-21 способствует липолизу в белой и бурой жировых тканях, снижая резистентность к инсулину и уровни глюкозы в крови. У крыс на диете с высоким содержанием жиров глюкозамин (500 мг/кг, растворенные в воде для питья, 21 нед) замедлял накопление внутрибрюшного жира, снижал уровни лептина в сыворотке и резистентность к инсулину [34].

Противоопухолевые эффекты ХС/ГС на клетки печени // HC/HS antitumor effects on liver cells

Гипергликемия повышает агрессивность метастазирования холангиокарциномы за счет нарушений О-глюкозаминирования внутриклеточных белков. Гипергликемия ассоциирована с повышением экспрессии белков виментина, гексокиназы, глюкозамин-фруктозо-6-фосфатаминотрансферазы и О-глюкозамин-трансферазы в опухолевых клетках [35]. Повышенный уровень глюкозаминогликанов и изменения сульфатирования эндогенного ХС ассоциированы с гистологическими типами холангиокарциномы [36].

Бактериальный экзополисахарид, состоящий из маннозы, глюкозамина, глюконовой кислоты, галактозамина и арабинозы, подавляет рост и адгезию раковых клеток печени. Противоопухолевая активность этого ХС-подобного олигосахарида связана с апоптозом и генерацией активных форм кислорода в опухолевых клетках печени, а также с таргетным действием на сигнальный путь FGF19-FGFR4 [37].

Показано противоопухолевое действие ГС на клетках гепатомы человека SMMC-7721: обработка ГС индуцировала апоптоз опухолевых клеток в культуре. ГС (125–500 мг/кг) проявлял противоопухолевую активность против саркомы мышей линии K1mping, причем наилучший эффект наблюдался при дозе 250 мг/кг [38].

Гепатопротекторные эффекты ХС/ГС // HC/HS hepatoprotective effects

Хондроитина сульфат опосредует реакцию печени на воспалительные и фибротические повреждения, вызванные ингибированием рецептора эндотелина. Эти повреждения опосредуются эндогенными ХС, синтезируемыми ферментами CHST3 и CHST13. Обработка тканей печени ХС-деградирующей хондроитиназой ABC снижала выраженность гистологических маркеров воспаления и фиброза печени [39]. Как известно, применение ХС яв-

ляется «мягкой» альтернативой использования хондроитиназы АВС [15].

ХС защищает эндотелий сосудов от токсичного воздействия внеклеточных гистонов, возникающих в результате некроза клеток и вызывающих агрегацию тромбоцитов, миграцию нейтрофилов к клеткам эндотелия. Эндотелиоциты сосудов мыши инкубировали с внеклеточными гистонами в присутствии ХС и измеряли экспрессию каспаз-3 и -7. ХС показал сильное связывание с гистонами и подавлял стимулированную ими повышенную проницаемость сосудов, а также тормозил формирование тромбов на поверхности эндотелия [40].

Прием ХС (200 мг/кг) ослаблял повреждения печени, вызванные бактериальными ЛПС у мышей. По сравнению с плацебо, применение ХС перед инъекцией ЛПС увеличивало уровни экспрессии антиоксидантных ферментов печени (каталаза, супероксид дисмутаза) и снижало концентрацию липидов в сыворотке крови. ХС приводил к подавлению экспрессии в печени белков, связывающих стеролрегуляторный элемент ДНК (активность данных белков необходима для биосинтеза холестерина) [41].

Применение хондроитин-4-сульфата у мышей с острым гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом CCl_4 , подавляло активацию NF- κ B и проапоптотических каспаз. Инъекция CCl_4 вызывала достоверное повышение уровней АЛТ и АСТ, усиление перекисного окисления липидов в печени, повышенную экспрессию генов ММП-2 и ММП-9 и каспаз-3 и -7, истощение глутатиона и усиление апоптоза гепатоцитов. Применение ХС ингибировало перекисное окисление липидов, блокировало активацию NF- κ B, экспрессию ММП и каспаз, восстанавливало уровни глутатиона и тормозило повреждение тканей печени [42]. В данной модели поражения печени ХС дозозависимо уменьшал концентрацию малонового диальдегида и повышал активность антиоксидантных ферментов печени, приводя к достоверному снижению воспаления и формирования цирроза [43]. Витамин А усиливает действие ХС с моделью гепатита на основе CCl_4 [44].

ГС также проявляет гепатопротекторные эффекты. Защитные свойства глюкозамина в дозе 50 мг/кг выражались в предотвращении цитолиза гепатоцитов, нормализации холат- и гликоген-синтетических функций печени, а также выраженном анаболическом эффекте [45]. Показан гепатопротекторный эффект комбинации глюкозамина с кверцетином при интоксикации печени метотрексатом [46]. Витамин В12 (цианкобаламин) и его производные – аквакобаламин и гептаметилловый эфир цианоаквакобириновой кислоты используются для лечения патологии печени и в качестве антидотов, а также снижают интенсивность боли при нарушениях миелинизации нервов [47, 48].

ГС проявляет гепатопротекторные эффекты у крыс в модели поражения печени парацетамолом. Как известно, парацетамол характеризуется интенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень, что существенно снижает его биодоступность и усиливает гепатотоксическое действие. ГС увеличивал биодоступность парацетамола за счет снижения метаболизма этой молекулы в печени крыс. Прием смеси ГС и парацетамола в соотношении 4:1 (доза парацетамола 10 мг/кг) приводил к увеличению площади под кривой и максимальной концентрации парацетамола на 99% и 66% соответственно ($p < 0,05$). Показано, что ГС значительно снижал метаболические реакции фазы I и фазы II в гомогенате печени на 48–54%. Сывороточные уровни АЛТ и АСТ у крыс, которым вводили высокие дозы парацетамола, были значительно ниже при предварительном приеме ГС, чем в контроле без ГС ($p < 0,01$) [48].

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Представленные в настоящей работе результаты систематического анализа позволяют утверждать, что препараты на основе стандартизированных фармацевтических субстанций ХС и ГС обладают выраженным гепатопротекторным эффектом. Такие препараты отличаются высокой степенью очистки от неорганических и органических примесей соответствующих фармацевтических субстанций [49], что обуславливает их хорошую доказательную базу [50].

Например, препарат Хондрогард® (ЗАО «ФармФирма Сотекс», Россия) производится на базе фармацевтической субстанции CS-BIOACTIVE® (Биоиберика С.А.У., Испания), содержащей 99,9% ХС, полученного из хрящей быка, стандартизированной по распределению молекулярных масс ХС (15–17 кДа) и по сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата) [49]. Отсутствие гепатотоксических примесей в данной субстанции ХС является одним из факторов, обуславливающих хорошую переносимость препарата и создающих предпосылки для проявления рассмотренных в настоящей работе гепатопротекторных эффектов ХС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

У подавляющего большинства пациентов (до 90% обследованных) остеоартрит сочетается с другими патологиями (ожирение, сахарный диабет, неалкогольный жировой гепатит, лекарственный гепатит и др.). Таким больным назначается длительная сочетанная фармакотерапия, направленная на лечение и ОА, и коморбидной патологии. Поэтому препараты, используемые для терапии ОА на фоне патологии печени должны как минимум не проявлять гепатотоксичности и оказывать щадящее воздействие на печень.

Хондропротекторы на основе стандартизированных субстанций ХС и ГС не только благотворно действуют на хрящевую ткань, но и поддерживают функции печени. В настоящей работе показано, что ХС и ГС способствуют снижению хронического воспаления в печени, нормализуют обмен жиров и углеводов в печени, устраняя гиперлипидемию, проявляют противоопухолевые эффекты (нормализация О-глюкозаминирования и таргетное действие на сигнальный путь FGF19-FGFR4) и обладают выраженным гепатопротекторным действием в различных моделях поражения печени.

Нормализация воспаления с помощью ХС и ГС осуществляется посредством снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, МIP-1 и СРБ вследствие ингибирования сигнального пути NF- κ B, нормализации функций Т-лимфоцитов и тучных клеток, влияния на каскад арахидоновой кислоты и нейтритализацию аммиака.

Устранение гиперлипидемии при участии ХС и ГС проявляется снижением уровней триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, повышением уровней ЛПВП вследствие ингибирования липазы поджелудочной железы и всасывания пищевого жира в тонком кишечнике, а также повышением экспрессии липолитического гепатокина ФРФ-21.

Гепатопротекторные свойства ХС и ГС сопряжены с подавлением активации NF- κ B и проапоптотических каспаз-3 и -7, снижением экспрессии МПП, повышением активности печеночных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, восстановлением уровней глутатиона, что приводит к нормализации холат- и гликогенсинтетических функций печени.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15 (5): 288–98. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
2. Reginato A.M., Riera H., Vera M., et al. Osteoarthritis in Latin America: study of demographic and clinical characteristics in 3040 patients. *J Clin Rheumatol.* 2015; 21(8): 391–7. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000281>.
3. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
4. Торшин И.Ю., Лила А.М., Лиманова О.А., Громова О.А. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (1): 23–34. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34>.
5. Raksasuk S., Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52 (1): 147–54. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02346-4>.
6. Jóźwiak-Bebenista M., Nowak J.Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71 (1): 11–23.
7. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015; 350: h1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1225>.
8. Bourhia M., Ullah R., Alqahtani A.S., Ibenmoussa S. Evidence of drug-induced hepatotoxicity in the Maghreb population. *Drug Chem Toxicol.* 2020; 1–5. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1797088>.
9. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>.
10. 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): 184–91. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043>.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (4): 22–30. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190309>.
12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–87.
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019; 29(4): 654–67. <https://dx.doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных Pubmed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
15. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017; 9 (3): 88–97. <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
16. Luo J., Zhang Z., Zeng Y., et al. Co-encapsulation of collagenase type I and silibinin in chondroitin sulfate coated multilayered nanoparticles for targeted treatment of liver fibrosis. *Carbohydr Polym.* 2021; 263: 117964. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117964>.
17. Luo J., Gong T., Ma L. Chondroitin-modified lipid nanoparticles target the Golgi to degrade extracellular matrix for liver cancer management. *Carbohydr Polym.* 2020; 249: 116887. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116887>.
18. Vallières M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (Suppl. 1): S1–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.017>.
19. Li S., Jiang W., Hu S., et al. Fucosylated chondroitin sulphate from *Cuscuta frondosa* mitigates hepatic endoplasmic reticulum stress and inflammation in insulin resistant mice. *Food Funct.* 2015; 6 (5): 1547–56. <https://doi.org/10.1039/c4fo01153h>.
20. Panicker S., Borgia J., Fhied C., et al. Oral glucosamine modulates the response of the liver and lymphocytes of the mesenteric lymph nodes in a papain-induced model of joint damage and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17 (8): 1014–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.01.011>.
21. Hao X., Li Y., Wang J., et al. Deficient O-GlcNAc glycosylation impairs regulatory T cell differentiation and Notch signaling in autoimmune hepatitis. *Front Immunol.* 2018; 9: 2089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02089>.
22. Hwang J.S., Kim K.H., Park J., et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation. *J Biol Chem.* 2019; 294 (2): 608–22. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004638>.
23. Caramés B., Kiosses W.B., Akasaki Y., et al. Glucosamine activates autophagy in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (7): 1843–52. <https://doi.org/10.1002/art.37977>.
24. Olsson U., Egnell A.C., Lee M.R., et al. Changes in matrix proteoglycans induced by insulin and fatty acids in hepatic cells may contribute to dyslipidemia of insulin resistance. *Diabetes.* 2001; 50 (9): 2126–32. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2126>.
25. Kiran G., Prasada Rao U.J., Salimath P.V., Chilkunda N.D. Diet-induced hypercholesterolemia alters liver glycosaminoglycans and associated-lipoprotein receptors in rats. *J Physiol Biochem.* 2017; 73 (4): 539–50. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0583-z>.
26. Seol B.G., Kim J.H., Woo M., et al. Skate cartilage extracts containing chondroitin sulfate ameliorates hyperlipidemia-induced inflammation and oxidative stress in high cholesterol diet-fed LDL receptor knockout mice in comparison with shark chondroitin sulfate. *Nutr Res Pract.* 2020; 14 (3): 175–87. <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.3.175>.
27. Huang L., Chen J., Cao P., et al. Anti-obese effect of glucosamine and chitosan oligosaccharide in high-fat diet-induced obese rats. *Mar Drugs.* 2015; 13 (5): 2732–56. <https://doi.org/10.3390/md13052732>.
28. Li W., Kobayashi T., Moroi S., et al. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate *Raja pulchra*. *Carbohydr Polym.* 2019; 214: 303–10. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.03.025>.
29. Han L.K., Sumiyoshi M., Takeda T., et al. Inhibitory effects of chondroitin sulfate prepared from salmon nasal cartilage on fat storage in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24 (9): 1131–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801378>.
30. Zhu Q., Lin L., Zhao M. Sulfated fucan/fucosylated chondroitin sulfate-dominated polysaccharide fraction from low-edible-value sea cucumber ameliorates type 2 diabetes in rats: new prospects for sea cucumber polysaccharide based-hypoglycemic functional food. *Int J Biol Macromol.* 2020; 159: 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.043>.
31. Wu N., Zhang Y., Ye X., et al. Sulfation pattern of fucose branches affects the anti-hyperlipidemic activities of fucosylated chondroitin

sulfate. *Carbohydr Polym.* 2016; 147: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.03.013>.

32. Hu S.W., Tian Y.Y., Chang Y.G., et al. Fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber improves glucose metabolism and activates insulin signaling in the liver of insulin-resistant mice. *J Med Food.* 2014; 17 (7): 749–57. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2924>.

33. Chen T.Y., Sun D., Lin W.S., et al. Glucosamine regulation of fibroblast growth factor 21 expression in liver and adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529 (3): 714–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.070>.

34. Barrientos C., Racotta R., Quevedo L. Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats. *Nutr Res.* 2010; 30 (11): 791–800. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.10.008>.

35. Phoomak C., Vaeteewoontacharn K., Silsirivanit A., et al. High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via O-GlcNAcylation. *Sci Rep.* 2017; 7: 43842. <https://doi.org/10.1038/srep43842>.

36. Lv H., Yu G., Sun L., et al. Elevate level of glycosaminoglycans and altered sulfation pattern of chondroitin sulfate are associated with differentiation status and histological type of human primary hepatic carcinoma. *Oncology.* 2007; 72 (5–6): 347–56. <https://doi.org/10.1159/000113145>.

37. Wang Y., Liu G., Liu R., et al. EPS364, a novel deep-sea bacterial exopolysaccharide, inhibits liver cancer cell growth and adhesion. *Mar Drugs.* 2021; 19 (3): 171. <https://doi.org/10.3390/md19030171>.

38. Zhang L., Liu W.S., Han B.Q., et al. Antitumor activities of D-glucosamine and its derivatives. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2006; 7 (8): 608–14. <https://doi.org/10.1631/jzus.2006.B0608>.

39. Ryanto G.R.T., Yorifuji K., Ikeda K., Emoto N. Chondroitin sulfate mediates liver responses to injury induced by dual endothelin receptor inhibition. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020; 98 (9): 618–24. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0649>.

40. Nagano F., Mizuno T., Mizumoto S., et al. Chondroitin sulfate protects vascular endothelial cells from toxicities of extracellular histones. *Eur J Pharmacol.* 2018; 826: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.043>.

41. Song Y.O., Kim M., Woo M., et al. Chondroitin sulfate-rich extract of

skate cartilage attenuates lipopolysaccharide-induced liver damage in mice. *Mar Drugs.* 2017; 15 (6): 178. <https://doi.org/10.3390/md15060178>.

42. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., et al. The antioxidant activity of chondroitin-4-sulphate, in carbon tetrachloride-induced acute hepatitis in mice, involves NF-kappaB and caspase activation. *Br J Pharmacol.* 2008; 155 (6): 945–56. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.338>.

43. Ha B.J., Lee J.Y. The effect of chondroitin sulfate against CCl4-induced hepatotoxicity. *Biol Pharm Bull.* 2003; 26 (5): 622–6. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.622>.

44. Parise E.R., Chehter L., Nogueira M.D., et al. Effects of vitamin A administration on collagen and sulfated glycosaminoglycans contents in the livers of rats treated with carbon tetrachloride. *J Lab Clin Med.* 1992; 119 (6): 676–81.

45. Sal'nikova S.I., Drogozov S.M., Zupanets I.A. The liver-protective properties of D-glucosamine. *Farmakol Toksikol.* 1990; 53 (4): 33–5.

46. Vietrova K.V., Zupanets I.A., Sakharova T.S. The hepatoprotective effect of the combination of glucosamine derivatives with quercetin against methotrexate-induced liver toxicity. *Ceska Slov Farm.* 2020; 69 (5–6): 222–9.

47. Qinna N.A., Shubbar M.H., Matalka K.Z., et al. Glucosamine enhances paracetamol bioavailability by reducing its metabolism. *J Pharm Sci.* 2015; 104 (1): 257–65. <https://doi.org/10.1002/jps.24269>.

48. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maiorova L.A., et al. Bioinformatic and chemoneurocytological analysis of the pharmacological properties of vitamin B12 and some of its derivatives. *J Porph Phthal.* 2021; 25 (9): 835–42. <https://doi.org/10.1142/S1088424621500644>.

49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц. и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (1): 40–52. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083>.

50. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (4): 18–29. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066>.

REFERENCES:

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15 (5): 288–98. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.

2. Reginato A.M., Riera H., Vera M., et al. Osteoarthritis in Latin America: study of demographic and clinical characteristics in 3040 patients. *J Clin Rheumatol.* 2015; 21(8): 391–7. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000281>.

3. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.

4. Torshin I.Yu., Lila A.M., Limanova O.A., Gromova O.A. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in osteoarthritis in combination with pathology of the kidneys and urinary system. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (1): 23–34 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34>.

5. Raksasuk S., Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of incident chronic kidney disease: a systematic

review and meta-analysis of cohort studies. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52 (1): 147–54. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02346-4>.

6. Jóźwiak-Bebenista M., Nowak J.Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71 (1): 11–23.

7. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H., et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015; 350: h1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1225>.

8. Bourhia M., Ullah R., Alqahtani A.S., Ibenmoussa S. Evidence of drug-induced hepatotoxicity in the Maghrebian population. *Drug Chem Toxicol.* 2020; 1–5. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1797088>.

9. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>.

10. Lila A.M., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Is it worth rethinking the positive experience of using chondroitin sulfates in atherosclerosis obtained half a century ago? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (2): 184–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043>.

11. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4): 22–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190309>.
12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal*. 2015; 25 (4): 577–87.
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29(4): 654–67. <https://dx.doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
14. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the Pubmed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
15. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 88–97 (in Russ.). <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
16. Luo J., Zhang Z., Zeng Y., et al. Co-encapsulation of collagenase type I and silibinin in chondroitin sulfate coated multilayered nanoparticles for targeted treatment of liver fibrosis. *Carbohydr Polym*. 2021; 263: 117964. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117964>.
17. Luo J., Gong T., Ma L. Chondroitin-modified lipid nanoparticles target the Golgi to degrade extracellular matrix for liver cancer management. *Carbohydr Polym*. 2020; 249: 116887. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116887>.
18. Vallières M., du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 (Suppl. 1): S1–6. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.017>.
19. Li S., Jiang W., Hu S., et al. Fucosylated chondroitin sulphate from *Cuscuta frondosa* mitigates hepatic endoplasmic reticulum stress and inflammation in insulin resistant mice. *Food Funct*. 2015; 6 (5): 1547–56. <https://doi.org/10.1039/c4fo01153h>.
20. Panicker S., Borgia J., Fhied C., et al. Oral glucosamine modulates the response of the liver and lymphocytes of the mesenteric lymph nodes in a papain-induced model of joint damage and repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17 (8): 1014–21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.01.011>.
21. Hao X., Li Y., Wang J., et al. Deficient O-GlcNAc glycosylation impairs regulatory T cell differentiation and Notch signaling in autoimmune hepatitis. *Front Immunol*. 2018; 9: 2089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02089>.
22. Hwang J.S., Kim K.H., Park J., et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation. *J Biol Chem*. 2019; 294 (2): 608–22. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004638>.
23. Caramés B., Kiosses W.B., Akasaki Y., et al. Glucosamine activates autophagy in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (7): 1843–52. <https://doi.org/10.1002/art.37977>.
24. Olsson U., Egnell A.C., Lee M.R., et al. Changes in matrix proteoglycans induced by insulin and fatty acids in hepatic cells may contribute to dyslipidemia of insulin resistance. *Diabetes*. 2001; 50 (9): 2126–32. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2126>.
25. Kiran G., Prasada Rao U.J., Salimath P.V., Chilkunda N.D. Diet-induced hypercholesterolemia alters liver glycosaminoglycans and associated-lipoprotein receptors in rats. *J Physiol Biochem*. 2017; 73 (4): 539–50. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0583-z>.
26. Seol B.G., Kim J.H., Woo M., et al. Skate cartilage extracts containing chondroitin sulfate ameliorates hyperlipidemia-induced inflammation and oxidative stress in high cholesterol diet-fed LDL receptor knockout mice in comparison with shark chondroitin sulfate. *Nutr Res Pract*. 2020; 14 (3): 175–87. <https://doi.org/10.4162/nrp.2020.14.3.175>.
27. Huang L., Chen J., Cao P., et al. Anti-obese effect of glucosamine and chitosan oligosaccharide in high-fat diet-induced obese rats. *Mar Drugs*. 2015; 13 (5): 2732–56. <https://doi.org/10.3390/md13052732>.
28. Li W., Kobayashi T., Moroi S., et al. Anti-obesity effects of chondroitin sulfate oligosaccharides from the skate *Raja pulchra*. *Carbohydr Polym*. 2019; 214: 303–10. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.03.025>.
29. Han L.K., Sumiyoshi M., Takeda T., et al. Inhibitory effects of chondroitin sulfate prepared from salmon nasal cartilage on fat storage in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 (9): 1131–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801378>.
30. Zhu Q., Lin L., Zhao M. Sulfated fucan/fucosylated chondroitin sulfate-dominated polysaccharide fraction from low-edible-value sea cucumber ameliorates type 2 diabetes in rats: new prospects for sea cucumber polysaccharide based-hypoglycemic functional food. *Int J Biol Macromol*. 2020; 159: 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.043>.
31. Wu N., Zhang Y., Ye X., et al. Sulfation pattern of fucose branches affects the anti-hyperlipidemic activities of fucosylated chondroitin sulfate. *Carbohydr Polym*. 2016; 147: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.03.013>.
32. Hu S.W., Tian Y.Y., Chang Y.G., et al. Fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber improves glucose metabolism and activates insulin signaling in the liver of insulin-resistant mice. *J Med Food*. 2014; 17 (7): 749–57. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2924>.
33. Chen T.Y., Sun D., Lin W.S., et al. Glucosamine regulation of fibroblast growth factor 21 expression in liver and adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 529 (3): 714–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.06.070>.
34. Barrientos C., Racotta R., Quevedo L. Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats. *Nutr Res*. 2010; 30 (11): 791–800. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2010.10.008>.
35. Phoomak C., Vaeteewoottacharn K., Silsirivanit A., et al. High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via O-GlcNAcylation. *Sci Rep*. 2017; 7: 43842. <https://doi.org/10.1038/srep43842>.
36. Lv H., Yu G., Sun L., et al. Elevate level of glycosaminoglycans and altered sulfation pattern of chondroitin sulfate are associated with differentiation status and histological type of human primary hepatic carcinoma. *Oncology*. 2007; 72 (5–6): 347–56. <https://doi.org/10.1159/000113145>.
37. Wang Y., Liu G., Liu R., et al. EPS364, a novel deep-sea bacterial exopolysaccharide, inhibits liver cancer cell growth and adhesion. *Mar Drugs*. 2021; 19 (3): 171. <https://doi.org/10.3390/md19030171>.
38. Zhang L., Liu W.S., Han B.Q., et al. Antitumor activities of D-glucosamine and its derivatives. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2006; 7 (8): 608–14. <https://doi.org/10.1631/jzus.2006.B0608>.
39. Ryanto G.R.T., Yorifuji K., Ikeda K., Emoto N. Chondroitin sulfate mediates liver responses to injury induced by dual endothelin receptor inhibition. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020; 98 (9): 618–24. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0649>.
40. Nagano F., Mizuno T., Mizumoto S., et al. Chondroitin sulfate protects vascular endothelial cells from toxicities of extracellular histones. *Eur J Pharmacol*. 2018; 826: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.02.043>.
41. Song Y.O., Kim M., Woo M., et al. Chondroitin sulfate-rich extract of skate cartilage attenuates lipopolysaccharide-induced liver damage in mice. *Mar Drugs*. 2017; 15 (6): 178. <https://doi.org/10.3390/md15060178>.
42. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., et al. The antioxidant activity of chondroitin-4-sulphate, in carbon tetrachloride-induced acute hepatitis

in mice, involves NF-kappaB and caspase activation. *Br J Pharmacol*. 2008; 155 (6): 945–56. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.338>.

43. Ha B.J., Lee J.Y. The effect of chondroitin sulfate against CCl₄-induced hepatotoxicity. *Biol Pharm Bull*. 2003; 26 (5): 622–6. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.622>.

44. Parise E.R., Chehter L., Nogueira M.D., et al. Effects of vitamin A administration on collagen and sulfated glycosaminoglycans contents in the livers of rats treated with carbon tetrachloride. *J Lab Clin Med*. 1992; 119 (6): 676–81.

45. Sal'nikova S.I., Drogovoz S.M., Zupanets I.A. The liver-protective properties of D-glucosamine. *Farmakol Toksikol*. 1990; 53 (4): 33–5.

46. Vietrova K.V., Zupanets I.A., Sakharova T.S. The hepatoprotective effect of the combination of glucosamine derivatives with quercetin against methotrexate-induced liver toxicity. *Ceska Slov Farm*. 2020; 69 (5–6): 222–9.

47. Qinna N.A., Shubbar M.H., Matalka K.Z., et al. Glucosamine enhances paracetamol bioavailability by reducing its metabolism.

J Pharm Sci. 2015; 104 (1): 257–65. <https://doi.org/10.1002/jps.24269>.

48. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maiorova L.A., et al. Bioinformatic and chemoneurocytological analysis of the pharmacological properties of vitamin B12 and some of its derivatives. *J Porph Phthal*. 2021; 25 (9): 835–42. <https://doi.org/10.1142/S1088424621500644>.

49. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaichik B.Ts., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 40–52. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083>.

50. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 18–29 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Лила Александр Михайлович – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; WoS ResearcherID: W-3334-2017; Scopus Author ID: 6602550827; РИНЦ SPIN-код: 7287-8555.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About the authors

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Aleksandr M. Lila – Dr. Med. Sc., Professor, Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; WoS ResearcherID: W-3334-2017; Scopus Author ID: 6602550827; RSCI SPIN-code: 7287-8555.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.