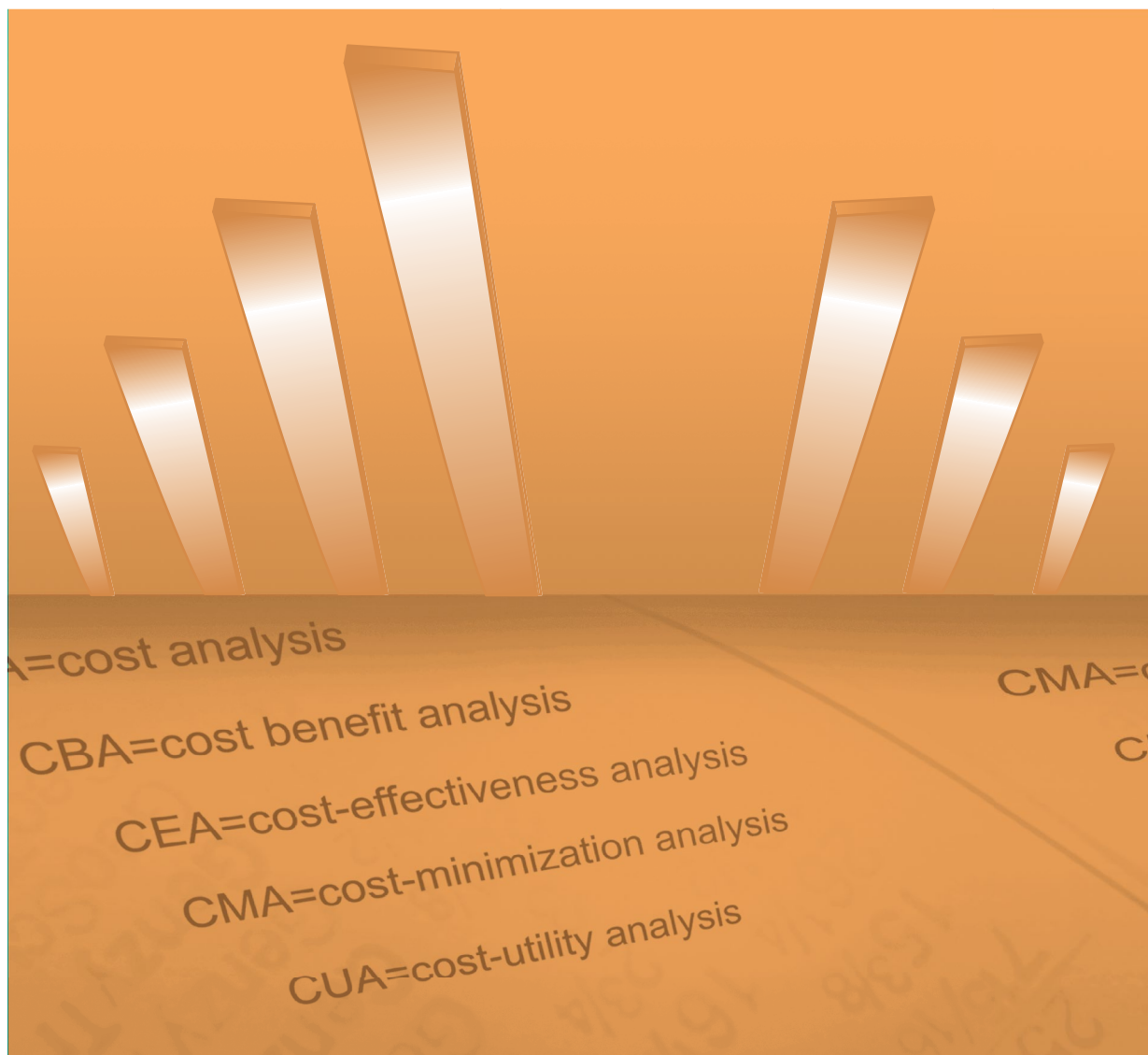


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2020 Vol. 13 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов
- Обзор зарубежного опыта финансирования инновационных медицинских технологий
- Применение различных генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов при действующей модели оплаты по клинико-статистическим группам

№3

Том 13

2020



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.049>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Наумов А.В.³, Максимов В.А.⁴

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН) (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

² 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)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1, Москва 123995, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Фармацевтические препараты, используемые в терапии остеоартрита (ОА), отличаются не только по механизмам противовоспалительного действия, но и различным воздействием на микробиом человека.

Цель. Оценка воздействия на микробиом ряда препаратов, используемых в терапии ОА методом хемоинформационного анализа.

Материалы и методы. Сравнительный хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата (ГС), диклофенака, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и трех пребиотиков как молекул сравнения (лактозы, лактулозы, фруктозы). Для каждого из веществ получены оценки значений площади под кривой роста (AUC) для репрезентативной выборки микробиоты человека (38 бактерий-комменсалов). Также выполнено определение их минимальных ингибирующих концентраций (MIC) для более чем 120 болезнетворных бактерий.

Результаты. В среднем по репрезентативной выборке микробиоты профиль действия ГС на микробиом был практически идентичен профилю действия лактозы (AUC=0,23±0,18). Наиболее эффективно рост микробиома поддерживался фруктозой и лактулозой (AUC=0,58±0,21). Эффекты диклофенака и АСК на микробиом были сопоставимы с эффектами ГС (AUC=0,27±0,22). Однако анализ полученных значений MIC для болезнетворных микроорганизмов показал, что диклофенак в большей степени поддерживал рост патогенной флоры (MIC=35±1,4 мкг/мл), чем ГС (MIC=16±1,5 мкг/мл) и АСК (MIC=23±2,2 мкг/мл).

Заключение. Эффекты ГС на микробиом сравнимы с эффектами пребиотика лактозы, а ингибирующее воздействие ГС и АСК на болезнетворные бактерии более выражено, чем у диклофенака. Ингибирование болезнетворных бактерий микробиома молекулой ГС способствует снижению воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Пребиотические эффекты, микробиом человека, площадь под кривой роста, хемоинформатика, анализа «больших данных», глюкозамина сульфат, Сустагард Артро.

Статья поступила: 09.07.2020 г.; в доработанном виде: 18.08.2020 г.; принята к печати: 28.08.2020 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 при поддержке гранта РФФИ 18-07-00929.

Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Максимов В.А. Хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата, пребиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (3): 270-281 <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.049>.

Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Naumov A.V.³, Maksimov V.A.⁴

¹ V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology (34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)

² Moscow State University (1 Leninskie gory, Moscow 119991, Russia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education (2-1 BARRIKADNAYA Str., Moscow 123995, Russia)

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

SUMMARY

Introduction. The pharmaceutical drugs used in the treatment of osteoarthritis (OA) differ not only in the mechanisms of anti-inflammatory action but also in the effects on the human microbiome.

Purpose. Evaluation of the influence of some drugs used in the therapy of OA on the human microbiome by the method of chemoinformation analysis.

Materials and methods. Comparative chemomicrobiome analysis of glucosamine sulfate (GS), diclofenac, acetylsalicylic acid (ASA), and three prebiotics (lactose, lactulose, fructose) as molecules of comparison. For each substance, estimates of the area under the curve (AUC) were obtained for a representative sampling of human microbiota (38 commensal bacteria). The minimum inhibitory concentrations (MIC) were established for more than 120 pathogenic bacteria.

Results. On average, according to a representative sampling of microbiota, the profile of the action of GS on the microbiome was almost identical to the profile of the action of lactose (AUC=0.23±0.18). The most effective growth of the microbiome was provided by fructose and lactulose (AUC=0.58±0.21). The effects of diclofenac and ASA on the commensals of microbiome were comparable to the effects of GS (AUC=0.27±0.22). However, the analysis of the obtained MIC values for pathogenic bacteria showed that diclofenac supported the growth of the pathogenic flora (MIC=35±1.4 µg/ml) to a greater extent than GS (MIC=16±1.5 µg/ml) and ASA (MIC=23±2.2 µg/ml).

Conclusion. The effects of GS on the microbiome are comparable to the effects of the prebiotic lactose whereas the inhibitory effect of GS and ASA on pathogenic bacteria is more pronounced than that of diclofenac. The inhibition of pathogenic bacteria by the GS helps to reduce inflammation.

KEY WORDS

Prebiotic effects, human microbiome, area under the growth curve, chemoinformatics, big data analysis, glucosamine sulfate, Sustagard Arthro.

Received: 09.07.2020; **in the revised form:** 18.08.2020; **accepted:** 28.08.2020

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 supported by the grant provided by the Russian Foundation for Basic Research 18-07-00929.

For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Naumov A.V., Maksimov V.A. Chemomicrobiomic analysis of glucosamine sulfate, prebiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (3): 270-281 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.049>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Фармацевтические препараты, используемые в терапии остеоартрита (ОА), отличаются по воздействию на микробиом человека

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые проведено систематическое исследование воздействия глюкозамина сульфата (ГС), диклофенака, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и трех пребиотиков (лактозы, лактулозы, фруктозы) на микробиом методом хемомикробиомного анализа
- ▶ Профиль действия ГС на микробиом идентичен профилю действия лактозы
- ▶ Диклофенак в большей степени поддерживал рост патогенной флоры, чем ГС и АСК

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Близость эффектов ГС к лактозе указывает на позитивное воздействие этого средства на микробиоту человека, в т.ч. на снижение воспаления в ЖКТ, обусловленного патогенной микрофлорой
- ▶ Перспективно сочетать диклофенак *per os* с пребиотиками (лактоза) или препаратами с пребиотической активностью

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Pharmaceuticals used in the treatment of osteoarthritis (OA) differ in their effects on human microbiome

What are the new findings?

- ▶ A systematic study of the effects of glucosamine sulfate (GS), diclofenac, acetylsalicylic acid (ASA), and three prebiotics (lactose, lactulose, fructose) on the microbiome by chemomicrobiome analysis was conducted for the first time
- ▶ The profile of the action of GS on the microbiome is identical to the profile of the action of lactose
- ▶ Diclofenac supported the growth of pathogenic flora to a greater extent than GS and ASA

How might it impact clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The similarity of the effects of GS to lactose indicates a positive influence of this drug on human microbiota, which includes a decrease in the intestinal inflammation caused by pathogenic microflora
- ▶ It is feasible to combine diclofenac *per os* with prebiotics (lactose) or drugs with prebiotic activity

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Человеческое тело населено триллионами микробных организмов, которые по размеру похожи на человеческие клетки. Микробные организмы, населяющие организм человека вместе с молекулярными продуктами этих организмов, составляют микробиом человека. Организмы в микробиоме включают бактерии, археи и одноклеточные эукариоты, которые вместе называются микробиотой. Организм человека содержит микробные виды на всех уровнях взаимодействия с окружающей средой, включая кожу, полость рта, влагалищное пространство, уретру и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). У людей подавляющее большинство микробиома присутствует в желудочно-кишечном тракте, который состоит более чем из 1000 различных видов микробов. Результаты крупномасштабных исследований уточняют, что микробиом – это не совокупность видов микроорганизмов, а динамическая сеть взаимодействующих микробов [1].

С ростом исследовательских данных последних лет существенно расширяется понимание роли микробиома человека, как сложной системы, находящейся в тесной связи с остальными органами и системами, отвечающей на множественные факторы риска и среды, включая рацион питания, лекарства и формирующиеся патологические состояния. Определяются все большее количество сведений, касающихся взаимовлияния приема медикаментов, кишечной микрофлоры и внекишечных заболеваний [2].

В настоящее время наименее изученным представляется интерфейс взаимодействия микробиоты с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, таким, как остеоартрит и остеопороз, а также роли лекарственных средств, используемых для их лечения, в количественном и качественном изменении микробного состава.

В доступной литературе упоминается незначительное количество работ, определяющих роль изменений микробиоты в развитии и прогрессировании остеоартрита и хронического болевого синдрома [3].

Вполне очевидно, что лекарственные препараты, принимаемые *per os*, так или иначе взаимодействуют с микробиотической флорой ЖКТ. Считается, что наиболее негативное воздействие на микробиоту ЖКТ оказывают антибиотики, иммунодепрессанты и некоторые противовирусные препараты. Наиболее позитивное воздействие оказывают микронутриенты (витамины, микроэлементы) и

пребиотики (молекулы, способствующие росту здоровой флоры ЖКТ). Например, витамин С тормозит рост бактериальных пленок патогенных бактерий и одновременно стимулирует рост лактобактерий [4]. Часть из препаратов занимают некоторое промежуточное положение между антибиотиками и пребиотиками, роль многих препаратов для микробиоты не определена.

По определению, антибиотики действуют против бактериальных патогенов и, в самом деле, существенно угнетают рост полезной флоры ЖКТ. Тем не менее антибиотики применяются короткими курсами и оздоровление микрофлоры ЖКТ часто входит в план ведения пациентов, прошедших курс лечения антибиотиками. В то же время многие другие лекарственные препараты назначаются длительными курсами, применяются годами (например, при лечении артериальной гипертензии, цереброваскулярной патологии, остеоартрита (ОА) и других хронических патологий). Влияние этих препаратов на состояние микробиома человека почти не изучено. Между тем многие из этих препаратов не только проявляют гепатотоксические, нефротоксические и кардиотоксические свойства (например, диклофенак [5]), но и могут отрицательно сказываться на состоянии микробиома.

Например, ингибиторы протонных помп (ИПП), вообще говоря, не должны были бы влиять на микрофлору ЖКТ. В то же время ИПП стимулируют развитие многочисленных побочных эффектов, ассоциированных с формированием дисбиоза ЖКТ (повышенный риск кишечных инфекций, боли в животе, вздутие живота, метеоризм, аномальная частота стула, воспаление кишечника, мальабсорбция витамина В12 и др.). Эти негативные эффекты ИПП могут быть купированы посредством использования пребиотиков и пробиотиков [6]. Поэтому следует уделять внимание эффектам длительного приема любых лекарств на микробиом.

При ОА и других патологиях суставов пациенты получают достаточно длительную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), хондропротекторами глюкозамина сульфатом (ГС) и хондроитина сульфатом (ХС), бисфосфонатами и др. Вопрос о воздействии этих препаратов на микробиом ЖКТ весьма важен, так как поражения суставов ассоциированы с выраженными нарушениями микробиома: сокращением популяции полезной микробиоты (лакто- и бифидобактерий и др.) [7], инвазией патогенных *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (в частности, при септическом артрите [8]) и других бактериальных патогенов родов *Candida*, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*.

Кроме того, данные недавно опубликованных исследований установили дополнительный механизм противовоспалительного действия олигосахаридов (например, хондроитина сульфат) опосредованный кишечной микробиотой [9]. Результаты показали, что использование фукозилированного ХС (в эксперименте на лабораторных животных) значительно модифицировало микробиоту кишечника, в т.ч. привело к сокращению численности колонии *Bacteroidetes*, увеличению *Firmicutes*, повышению *Lactobacillus* (формирующих защитный барьер кишечника) и бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, и *Lachnospiraceae*), снижению числа продуцента липополисахарида (LPS) (*Escherichia coli*). Эти изменения микробиоты, в свою очередь, модулировали ингибирование воспалительного ответа, которое проявлялось снижением циркулирующих провоспалительных цитокинов, экспрессии их мРНК и повышением уровня интерлейкина-10. Также было установлено, что ХС вызывает снижение концентрации LPS в сыворотке и кале, ингибирует транскрипцию toll-подобного рецептора 4 (TLR4). Отмечено увеличение в фекалиях портовых фракций SCFA, что, вероятно, свидетельствует об увеличении синтеза аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK). Представленные данные [9] позволяют предположить, что модуляция кишечной микробиоты с помощью ХС может уменьшить проявления хронического неинфекционного воспаления путем снижения уровня LPS и передачи сигналов TLR4. К общим механизмам модуляции противовоспалительных реакций можно отнести увеличение уровня фекальных SCFA, которые активируют AMPK, и, в конечном итоге, повышают клеточную резистентность к действию провоспалительных сигналов.

Систематического сравнительного анализа воздействия ГС и различных НПВП на микробиом человека не проводилось. Такого рода анализ может быть проведен посредством роботизированных скринингов [10]. Однако эта экспериментальная процедура практически недоступна для подавляющего большинства исследователей. Поэтому хемомикробиомные скрининги, проводимые посредством методов современной информатики, весьма важны [11].

Цель – оценка воздействия на микробиом глюкозамина сульфата (ГС), диклофенака, ацетилсалициловой кислоты (АСК) и трех пребиотиков (лактозы, лактулозы, фруктозы) методом хемоинформационного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Использовали сравнительный хемомикробиомный анализ трех препаратов для лечения ОА (ГС, диклофенака, ацетилсалициловой кислоты) и трех пребиотиков (лактозы, лактулозы, фруктозы). Анализ основан на хемоинформационном подходе [12], теории анализа размеченных графов [13], теории метрического анализа данных [14], комбинаторной теории разрешимости [15], топологической теории анализа плохо-формализованных задач и новейших методов прогнозирования значений числовых переменных [16]. Для каждого из веществ получены оценки значений площади под кривой роста для репрезентативной выборки микробиоты человека, включившей 38 бактерий-комменсалов (в т.ч. различные виды бифидо- и лактобактерий) и более 120 болезнетворных бактерий.

При проведении хемомикробиомного анализа моделировалось воздействие исследованных молекул в концентрации 1 ммоль/л на колонии каждого из изученных микроорганизмов. В результате хемомикробиомного анализа прогнозировались: (1) значения площади под кривой роста (AUC) до момента перехода роста колонии в стационарную фазу; (2) значения стандартных отклонений значений AUC; (3) значения P статистической достоверности отличий AUC от контроля (стандартная среда выращивания бактерий) и (4) значения MIC, минимальных ингибирующих концентраций.

Для адекватного представления микробиома ЖКТ человека принималась во внимание репрезентативная выборка бактерий, типичных для физиологического микробиома ЖКТ (табл. 1) [10]. Данная выборка включает 38 видов бактерий из 21 рода и в целом представляет 78% микробиома ЖКТ человека. Большинство исследованных штаммов были комменсалами, обнаруженными относительной численностью не менее 1% от численности всей микробиоты и при распространенности не менее, чем в 50% в пробах фекалий от здоровых добровольцев с трех континентов. В репрезентативную выборку также были включены патобионты *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенный штамм *B. fragilis*, пробиотики (бифидо- и лактобактерии) и два вида клостридий-комменсалов (*C. ramosum* и *C. saccharolyticum*). Все 38 видов бактерий были найдены в ЖКТ здоровых добровольцев. Также отметим, что исследованные бактерии-комменсалы существенно различаются по эффектам биохимического воздействия на организм человека (см. табл. 1).

Таблица 1. Бактерии-комменсалы человека, воздействие на рост которых оценивалось в ходе хемомикробиомного анализа.

Table 1. Human commensal bacteria that were included in the chemomicrobiome analysis.

Микроорганизм	Описание	Гр.	Штамм
<i>Bacteroides caccae</i>	Микробиом кишечника, некоторые штаммы – патогенны	–	DSM 1447
<i>Bacteroides fragilis</i>	Микробиом ЖКТ, участвует в газообразовании, гнойно-воспалительные заболевания после травм	–	DSM 20083
<i>Bacteroides ovatus</i>	Расщепление пищевых волокон, продуцент янтарной и фенилуксусной кислот, осложнения при попадании в другие органы	–	DSM 20219
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Гидролизует амилозу, амилопектин, пуллулан, мальтоолигосахариды, поддерживает барьерную функцию слизистой кишечника, некоторые штаммы – оппортунистические	–	DSM 25238
<i>Bacteroides uniformis</i>	Микробиом тонкого кишечника, деконъюгируют желчные кислоты	–	DSM 15670
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Микробиом толстой кишки, продуцируют пропионат, участвуют в биосинтезе витаминов К, В6, В12	–	DSM 2544
<i>Bacteroides xylanisolvens</i>	Расщепление ксилана и простых сахаров, продуцируют ацетат и пропионат	–	ATCC 27758
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	До 85% микробиома, всасывание и гидролиз жиров, вырабатывают уксусную, молочную, янтарную кислоты, витамины группы В	+	DSM 3992
<i>Bifidobacterium longum</i>	Участвуют в биосинтезе витаминов, входят в состав многих препаратов пробиотиков	+	ED1a

Таблица 1. Бактерии-комменсалы человека, воздействие на рост которых оценивалось в ходе хемомикробиомного анализа (окончание).
Table 1. Human commensal bacteria that were included in the chemomicrobiome analysis (ending).

Микроорганизм	Описание	Гр.	Штамм
<i>Bifidobacterium wadsworthia</i>	Микробиом ЖКТ, ассоциировано с выраженным газообразованием, избыток при тяжелом аппендиците	–	IA11
<i>Blautia obeum</i>	Микробиом толстого кишечника (5%), продуцирует уксусную кислоту, аутоиндуктор-2, ограничивает колонизацию холерных вибрионов	+	DSM 3376
<i>Clostridium bolteae</i>	Клостридии продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты: масляную, изомасляную, валериановую, капроновую, изовалериановую, изокапроновую	+	DSM 17629
<i>Clostridium difficile</i>	Инфекции, вызванные токсигенными штаммами <i>C. difficile</i> , являются основной причиной диареи в больницах	+	19495
<i>Clostridium perfringens</i>	Могут вызывать анаэробную гангрену, антибиотико-ассоциированные диареи, некротический энтерит	+	DSMZ 18205
<i>Clostridium ramosum</i>	Микробиом кишечника, способствует усилению усвоения углеводов и жиров	+	DSM 16839
<i>Clostridium saccharolyticum</i>	Метаболизирует различные сахара для употребления другими представителями микробиоты ЖКТ	+	DSM 14610
<i>Collinsella aerofaciens</i>	Ферментируют глюкозу, маннозу, галактозу, фруктозу, мальтозу и лактозу, продуцируют этанол, муравьиную и молочную кислоты	+	ATCC 27255
<i>Coprococcus comes</i>	Микробиом ЖКТ	+	ATCC 29149
<i>Dorea formicigenerans</i>	Ферментируют глюкозу с образованием этанола, муравьиной, уксусной, молочной кислот, CO ₂ , H ₂	+	ATCC 27756
<i>Eggerthella lenta</i>	Нормальная микрофлора ЖКТ, конъюгируют желчные кислоты, участвуют в смешанных инфекциях	+	DSM 19024
<i>Escherichia coli</i>	Конкурент условно-патогенной микрофлоры, абсорбируют в кишечнике кислород, вырабатывают витамины группы В, уксусную, муравьиную, молочную, янтарную кислоты, регулируют всасывание железа, кальция, магния	1	HM-20
<i>Eubacterium eligens</i>	Типичная нормофлора ЖКТ, метаболизируют углеводы и пептоны с накоплением короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – масляной, уксусной, муравьиной, используемых энтероцитами, могут синтезировать витамин В12, аминокислоты	+	ATCC 43860
<i>Eubacterium rectale</i>	Микробиота толстой кишки, основной продуцент масляной кислоты, переработка клетчатки	+	DSM 2151
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Бактерии зубного налета, запускают воспалительные процессы, приводящие к образованию атеросклеротических бляшек, артриту и др.	–	ATCC-8483
<i>Lactobacillus paracasei</i>	Молочнокислые бактерии, используемые как пробиотики	+	ATCC SD5275
<i>Odoribacter splanchnicus</i>	Модулируют концентрацию глюкозы и АД, вырабатывают масляную кислоту, метаболизируют желатин	–	DSM 2079
<i>Parabacteroides distasonis</i>	Метаболизируют целлобиозу, глюкозу, лактозу, D-маннозу, D-мелцитозу, D-рафинозу, L-рамнозу, сахарозу, ксилозу; определенные штаммы патогенны при ранениях	–	DSM 6597
<i>Parabacteroides merdae</i>	Продуцируют внеклеточные ферменты, которые способствуют расщеплению сложных полисахаридов (целлюлоза, гемицеллюлоза, мукополисахариды)	–	HM-715
<i>Prevotella copri</i>	Переработка углеводов, вытеснение патогенных бактерий. Выделены при анаэробных инфекциях дыхательных путей	–	HM-722
<i>Roseburia hominis</i>	Регулирует иммунитет, производя антимикробные пептиды, поддерживая барьерную функцию и регулируя Т-лимфоциты	+	ATCC 49260
<i>Roseburia intestinalis</i>	Продуцируют масляную кислоту, снижены при ожирении, глюкозотолерантности, болезни Паркинсона	+	–
<i>Ruminococcus bromii</i>	Переработка пищевых крахмалов и усвоение других растительных полисахаридов, один из доминантных видов бактерий толстой кишки	+	DSM 756
<i>Ruminococcus gnavus</i>	Продуцирует антибактериальный руминококцин А, действующий против патогенных клостридий	+	DSMZ 1402
<i>Ruminococcus torques</i>	Нормальный компонент микробиоты кишечника (0,5%)	+	DSM 3979
<i>Streptococcus salivarius</i>	Регулирует воспалительный ответ, продуцируют бактериоцины против бактерий зубного налета. Некоторые штаммы считаются оппортунистическими патогенами	+	DSM 2243
<i>Veillonella parvula</i>	Пародонтопатогенная бактерия, оказывает антагонистическое действие на кариесогенную микрофлору	–	DSM 15643

Примечание. Гр. – грамположительные («+») или грамотрицательные («-»). Строки в таблице упорядочены по латинским названиям бактерий.
Note. Gr. – Gram-positive («+») or Gram-negative («-»). The list is arranged by the scientific names of bacteria.

Помимо анализа эффектов воздействия исследуемых веществ на микробиом человека, также были оценены эффекты на выборку из 140 бактерий, включающей пробиотические бактерии (роды *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и др.) и болезнетворные микроорганизмы родов *Candida*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus* и др. Оценивались значения AUC и MIC. Данные по 140 микроорганизмам были извлечены из ресурса PubChem [17].

Результаты экспериментов по оценке воздействия различных молекул на рост бактерий, которые размечаются в базах данных Human Microbiome Project [18], iHMP [19], PubChem [17] и др. представлены в виде матриц. Столбцы такой матрицы T соответствуют микроорганизмам, а строки – веществам, воздействующим на соответствующий микроорганизм. В клетках матрицы содержатся значения площади под кривой роста (AUC) при воздействии соответствующего вещества. Таким образом, *j*-ая строка матрицы T описывает «профиль» воздействия *j*-ой молекулы на различных представителей микробиома. К матрице T и применяются упоминаемые выше методы интеллектуального анализа данных [12–16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

В результате проведенного хемомикробиомного анализа были получены прогнозы значений площади AUC под кривой роста. Для дальнейшего анализа были отобраны только те данные, которые соответствовали значениям AUC, статистически достоверно отличающимся от контрольных экспериментов ($p < 0,05$ при сравнении со стандартной средой выращивания бактерий) и со значениями

стандартных отклонений значений AUC, не превышающими погрешность метода (в среднем, 0,2 у.е. площади под кривой). Полученные результаты отражены на **рисунке 1**.

В среднем по репрезентативной выборке микробиоты, профиль влияния ГС на микробиом был практически идентичен профилю действия лактозы (AUC=0,23±0,18). Наиболее эффективно рост микробиома поддерживался фруктозой и лактулозой (AUC=0,58±0,21), а эффекты диклофенака и АСК были сопоставимы с эффектами ГС (AUC=0,27±0,22).

На **рисунке 2** приведены профили воздействия исследованных молекул на репрезентативную выборку микробиома человека. Очевидно, что профили для ГС и лактозы были практически идентичны (см. рис. **2А**) и схожи с профилями для диклофенака и АСК. Наиболее эффективными пробиотиками являлись фруктоза и лактулоза, которые поддерживали рост подавляющего большинства представителей микробиома (на что указывает диаграмма на рисунке **2Б**, отражающая расстояния между профилями на рисунке **2А**). Результаты анализа профилей для представителей микробиома (см. рис. **2В**) подтверждают сделанные выводы: пропорции эффектов ГС и лактозы на рост бактерий-комменсалов были сопоставимы.

Интересно отметить, что фруктоза и лактулоза не только поддерживают рост полезной микрофлоры, но и способствуют росту условно-патогенной микрофлоры (см. рис. 2). В частности, фруктоза и лактулоза поддерживали рост патогенных клостридий *C. difficile* (AUC порядка 0,75–0,8) и *C. perfringens* (AUC порядка 0,5–0,6). Напротив, лактоза и ГС в гораздо меньшей степени поддерживали рост этих патогенов (значения AUC в диапазоне 0,1–0,3). Таким образом, микробиомный профиль действия ГС и

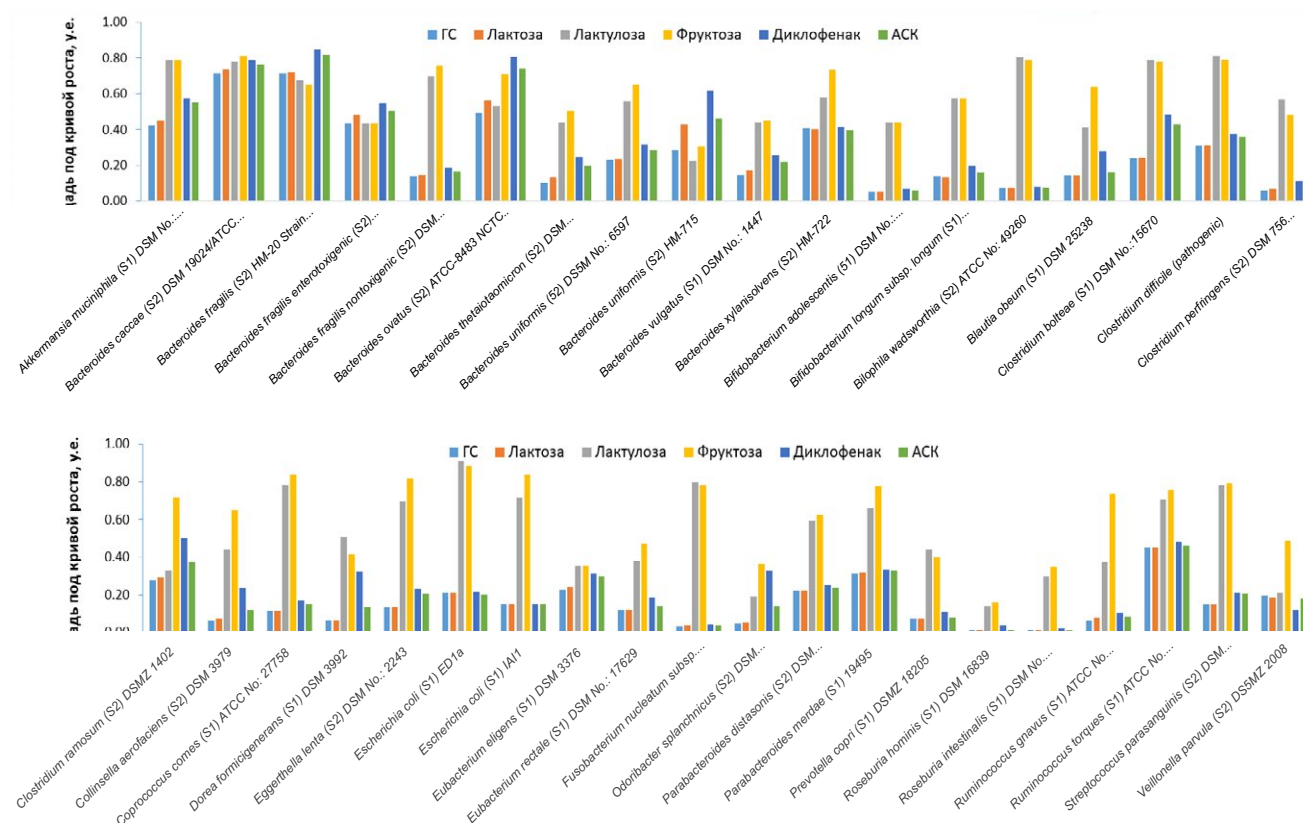


Рисунок 1. Значения площади под кривыми роста бактерий-комменсалов, достоверно отличающиеся от контроля, полученные в результате проведения хемомикробиомного анализа исследованных молекул.

Примечание. ГС – глюкозамин сульфат; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Figure 1. AUC estimates of the growth of commensal bacteria that were significantly different from the control. Results of chemomicrobiomic analysis of the studied molecules.

Note. GC – Glucosamine Sulfate; AСК – Acetylsalicylic Acid.

лактозы может быть более безопасным при воздействии на микробиоту в состоянии дисбиоза.

Анализ влияния ГС, пребиотиков и НПВП на рост патогенных бактерий

Хемомикробиомный анализ эффектов ГС, пребиотиков и НПВП на выборке болезнетворных микроорганизмов позволил

получить оценки значений минимальных ингибирующих концентраций роста бактерий (МИС, рисунок 3). Анализ полученных значений МИС для болезнетворных микроорганизмов показал, что диклофенак в большей степени поддерживал рост определенных представителей патогенной флоры (MIC=35±1,4 мкг/мл, чем ГС (MIC=16±1,5 мкг/мл) и АСК (MIC=23±2,2 мкг/мл). Это отчасти может объяснять широкий

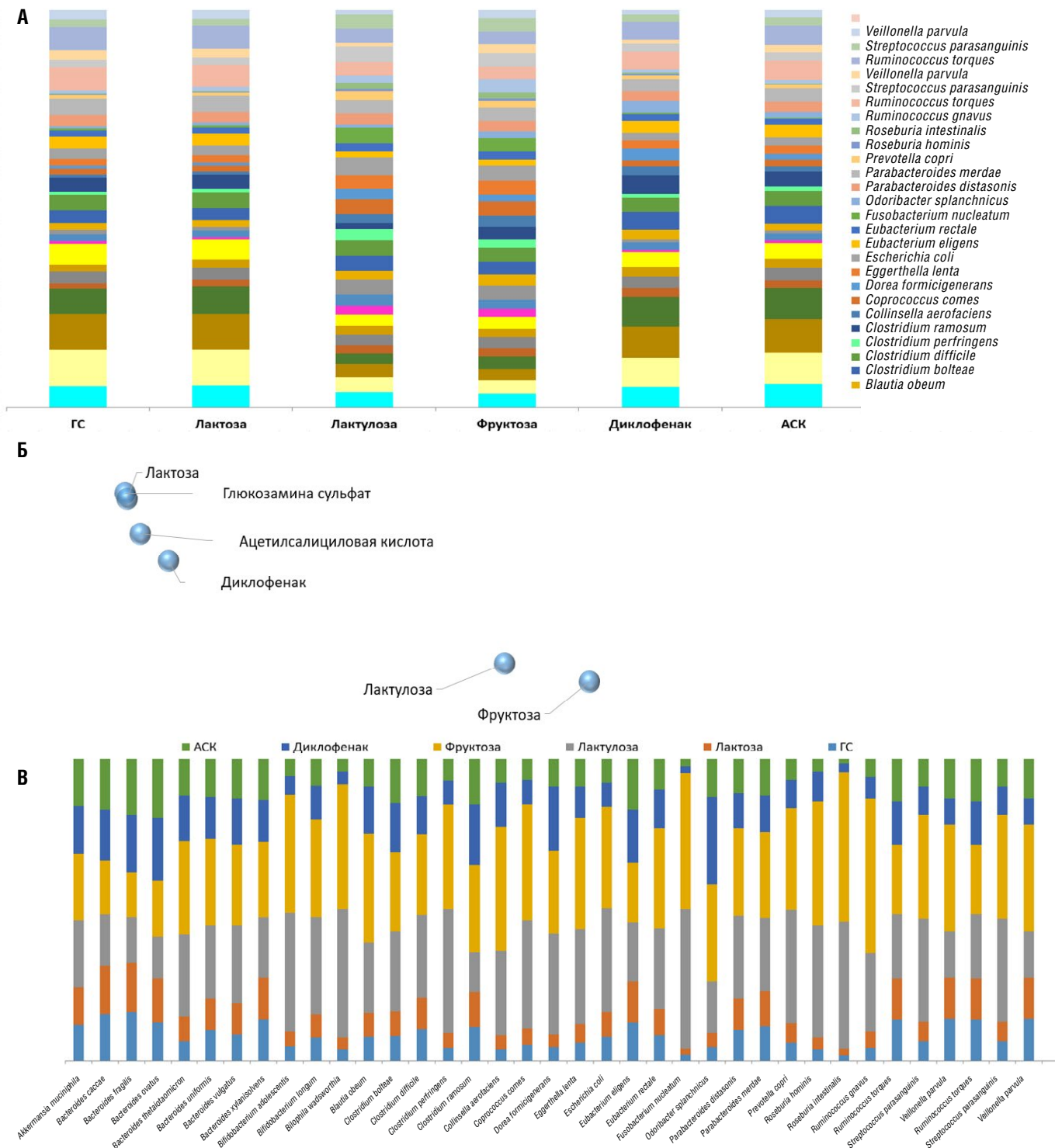


Рисунок 2. Профили воздействия исследованных молекул на репрезентативную выборку микробиома человека. Ширина каждого прямоугольника пропорциональна соответствующему значению площади под кривой роста (AUC) соответствующего комменсала: **А** – профили для молекул; **Б** – метрическая диаграмма, отражающая попарные расстояния между профилями для молекул; **В** – профили для представителей микробиома.

Примечание. ГС – глюкозамина сульфат; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Figure 2. Profile of the influence of the studied molecules on the representative sampling of the human microbiome. The width of each rectangle was proportional to the respective estimate of the AUC of the respective commensal: **A** – molecule profiles; **B** – metric diagram that reflects pair-wise distances between the molecule profiles; **B** – profiles for the representatives of the microbiome.

Note. ГС – Glucosamine Sulfate; АСК – Acetylsalicylic Acid.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmacoekonomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

профиль нежелательных эффектов НПВП, в первую очередь связанных с риском развития эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ и энтеропатий [20].

Описано, как минимум, три механизма негативного взаимодействия НПВП и кишечной микробиоты, включающих в себя:

- 1) рост активности бактериальных ферментов, увеличивающих энтерогепатическую циркуляцию НПВП;
- 2) дополнительный рост патологической флоры;
- 3) превращение первичных желчных кислот во вторичные, более токсичные для слизистой оболочки кишечника [21].

Следует отметить, что в отношении НПВП-энтеропатий не существует надежных методов профилактики и лечения. Поэтому учет взаимодействия данной группы лекарственных средств с микробиотой кишечника представляет важный практический интерес и открывает вероятность разработки методов снижения риска поражения слизистой оболочки кишечника при приеме НПВП в будущем.

По сравнению с диклофенаком ГС может более эффективно подавлять рост патогенов, вызывающих развитие больничных инфекций и осложняющих течение ОА и других патологий суставов. Синегнойная палочка *Pseudomonas aeruginosa* является одним из наиболее агрессивных патогенов среди т.н. больничных инфекций, высоко устойчива к антибиотикам и даже к антисептикам. Сравнительный микробиомный анализ показал, что ГС в меньшей степени способствует росту *Pseudomonas aeruginosa*, чем диклофенак (ГС – MIC=19,76 мкг/мл, диклофенак – 32,53 мкг/мл).

ГС также в меньшей степени может способствовать росту *Staphylococcus aureus* (ГС – MIC=49,35 мкг/мл, диклофенак – 68,78 мкг/мл) и *Klebsiella pneumoniae* (ГС – MIC=5,86 мкг/мл, диклофенак – 23,40 мкг/мл). *S. aureus* может вызывать широкий диапазон заболеваний, начиная с легких кожных инфекций: угри, фурункулы, абсцесс, до смертельно опасных заболеваний (пневмония, менингит, эндокардит, инфекционно-токсический шок). *K. pneumoniae* – причина внутрибольничных инфекций при иммунодефицитах, включая пневмонию, сепсис, инфекции мочевыводящих путей, бактериемию, менингит, абсцессы в печени.

ГС более эффективно подавляет рост грибов *Candida albicans*, в т.ч. широко распространенного штамм *Candida albicans* SC5314 (ГС – MIC=1716,3 нМ, диклофенак – 6019,3 нМ). *C. albicans* найдена у 80% людей, и рост этого грибка ограничивается активной работой иммунной системы. Однако на фоне ожирения, сахарного диабета 2-го типа, иммунодефицита или при приеме ряда антибиотиков *C. albicans* активно размножается и вызывает кандидоз.

При хеомикробиомном сравнении ГС и диклофенака также были выявлены эффекты и на другие патогенные микроорганизмы. *Mycobacterium chelonae* (ГС – MIC=5,55 мкг/мл, диклофенак – 37,1 мкг/мл) может вызывать инфекции кожи, подкожной клетчатки и костной ткани (особенно после травм и операций). ГС в меньшей степени поддерживает рост *Pasteurella multocida* (ГС – MIC=18,67 мкг/мл, диклофенак – 33,77 мкг/мл), вызывающей геморрагическую септицемию (пастереллез) – острую зоонозную инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией, воспалением кожи, подкожной

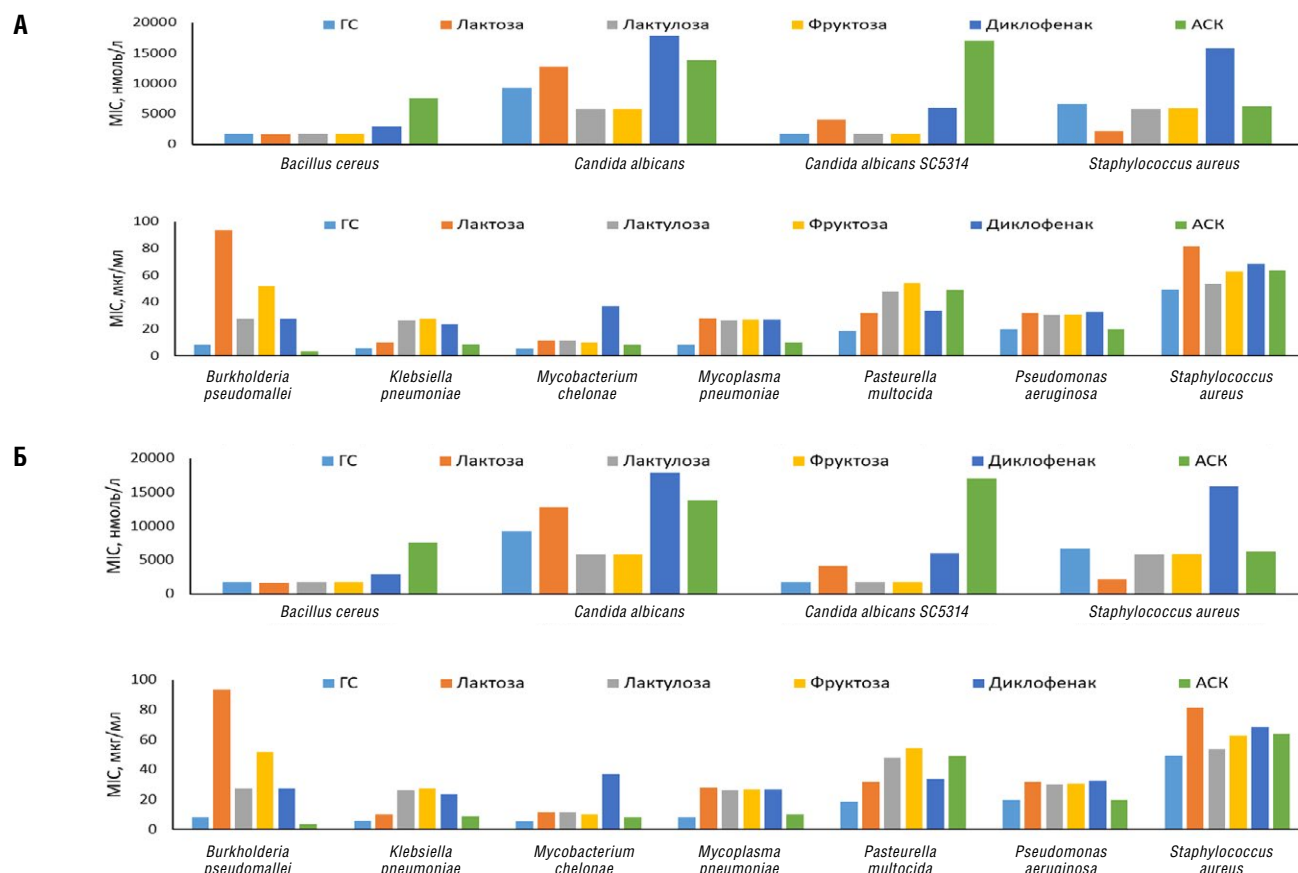


Рисунок 3. Значения минимальных ингибирующих концентраций, достоверно отличающиеся от контроля в выборке болезнетворных микроорганизмов: **А** – значения MIC в нмоль/л; **Б** – значения в мкг/мл.

Примечание. ГС – глюкозамин сульфат; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Figure 3. The values of the minimum inhibitory concentrations significantly different from the control in the sampling of pathogenic microorganisms: **A** – MIC values in nmol/L; **B** – values in µg/ml.

Note. ГС – glucosamine sulfate; АСК – acetylsalicylic acid.

клетчатки и воспалительными поражениями суставов. *Mycoplasma pneumoniae* (ГС – MIC=8,00, диклофенак – 26,88 мкг/мл) локализуется в дыхательных путях, вызывая воспаление, трахеобронхит и атипичную пневмонию.

Таким образом, эффекты ГС на микробиом сравнимы с эффектами пребиотика лактозы, а ингибирующее воздействие ГС и АСК на некоторые болезнетворные бактерии более выражено, чем у диклофенака. Как известно, липополисахариды болезнетворных бактерий стимулируют воспалительные процессы [22], что отягощает уже имеющиеся у пациента заболевания, сопровождающиеся хроническим воспалением. В то же время в соответствии с результатами хемомикробиомного анализа, фруктоза в одинаковой степени поддерживает и полезные, и болезнетворные микроорганизмы. Поэтому неудивительно, что диета с высоким содержанием фруктозы способствует формированию окислительного стресса и избытка провоспалительных цитокинов, приводя к нарушению функционирования различных тканей и органов [23].

Потенциальное ингибирующее действие ГС на болезнетворные бактерии усиливает собственное противовоспалительное действие ГС, обусловленное ингибированием NF-κB, белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов, эффектов ФНОα и других провоспалительных цитокинов ИЛ1β, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ8 и др. [24,25]. Крупномасштабное плацебо-контролируемое исследование пациентов 50–76 лет (n=77510) показало, что прием ГС 1500–3000 мг/сут. (4 нед.) способствовал снижению С-реактивного белка на 23% [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

От состояния микробиома зависит качество и длительность жизни человека. Поэтому исследованиям микробиома уделяется все больше и больше внимания в геронтологии. Помимо поддержки функции ЖКТ, здоровье микробиома способствует снижению воспаления, что важно для лечения заболеваний, связанных с повышенным уровнем хронического неспецифического воспаления и ускоренным старением организма. Очевидно, что пероральный прием любых фармацевтических препаратов пациентами пожилого возраста является существенным фактором, влияющим на состояние микробиома. Ошибкой было бы думать, что: 1) только антибиотики способны негативно влиять на микробиоту; 2) только пребиотики/пробиотики поддерживают рост полезной микробиоты; 3) все остальные препараты нейтральны по отношению к микробиоте.

Использование некоторых НПВП в терапии ОА может длиться годами и приводить не только к побочным эффектам со стороны желудка (эрозии, язвы, кровотечение), но и к кардиотоксичности,

ЛИТЕРАТУРА:

1. Liu J., Lahousse L., Nivard M.G., Bot M., Chen L., van Klinken J.B., Thesing C.S., Beekman M., van den Akker E.B., Sliker R.C., Waterham E., van der Kallen C.J.H., de Boer I., Li-Gao R., Vojinovic D., Amin N., Radjabzadeh D., Kraaij R., Alferink L.J.M., Murad S.D., Uitterlinden A.G., Willemsen G., Pool R., Milanesechi Y., van Heemst D., Suchiman H.E.D., Rutters F., Elders P.J.M., Beulens J.W.J., van der Heijden A.A.W.A., van Greevenbroek M.M.J., Arts I.C.W., Onderwater G.L.J., van den Maagdenberg A.M.J.M., Mook-Kanamori D.O., Hankemeier T., Terwindt G.M., Stehouwer C.D.A., Geleijnse J.M., 't Hart L.M., Slagboom P.E., van Dijk K.W., Zhernakova A., Fu J., Penninx B.W.J.H., Boomsma D.I., Demirkan A., Stricker B.H.C., van Duijn C.M. Integration of epidemiologic, pharmacologic, genetic and gut microbiome data in a drug-metabolite atlas. *Nat Med.* 2020 Jan; 26 (1): 110–117. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0722-x>. Epub 2020 Jan 13. PubMed PMID: 31932804.

псевдоаллергическим реакциям и т.п. Поэтому следует отслеживать и прогнозировать нежелательные эффекты долговременного применения НПВП и других препаратов. Оценка воздействия препаратов на микробиом является важным аспектом прогнозирования долговременных последствий применения лекарств.

В нашей работе мы представили результаты сравнительного хемомикробиомного исследования эффектов ГС, диклофенака, ацетилсалициловой кислоты, лактозы, лактулозы, фруктозы на репрезентативную выборку 38 бактерий-комменсалов микробиоты человека и на 120 болезнетворных бактерий. Показано, что профиль влияния ГС на микробиом был практически идентичен профилю действия лактозы (AUC=0,23±0,18). Анализ значений MIC для болезнетворных микроорганизмов показал, что диклофенак в большей степени поддерживал рост патогенной флоры (среднее значение MIC=35±1,4 мкг/мл), чем ГС (MIC=16±1,5 мкг/мл) и АСК (MIC=23±2,2 мкг/мл).

Следует отметить, что широко используемые пробиотики фруктоза и лактулоза не только поддерживают рост полезной микрофлоры, но и способствуют росту условно-патогенной микрофлоры. Например, фруктоза/лактоза поддерживали рост патогенных клостридий *C. difficile* (AUC~0,8) и *C. perfringens* (AUC~0,6, см. рисунок 2). В то же время лактоза и ГС (в качестве действующего вещества входит в порошок для питья Сустагарт Артро в виде 99,9%-й микрокристаллической субстанции ГС) в гораздо меньшей степени поддерживали рост патогенов *C. difficile* (AUC~0,3) и *C. perfringens* (AUC~0,1). В целом эффекты длительного применения ГС на микробиом могут быть сравнимы с эффектами пребиотика лактозы.

В условиях продолжительной фармакотерапии у пациентов с ОА и дисбиозом кишечника необходимо применять хондропротекторы на основе ГС с высокой степенью очистки и стандартизации [27] и желательно с положительным влиянием на микробиоту. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) рекомендует использовать глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат фармацевтического качества, в терапии первой линии при остеоартрите [28,29]. Долгосрочные клинические испытания и исследования в реальной жизни показывают, что мГС действительно может задерживать комплексные структурные изменения, предполагая потенциальную выгоду за пределами контроля симптомов при использовании на разных стадиях управления ОА коленного сустава [29]. Результаты настоящего исследования показывают, что положительный эффект ГС на состояние тканей суставов может быть, отчасти, обусловлен и положительным воздействием ГС на микробиоту ЖКТ.

2. Dworsky-Fried Z., Kerr B.J., Taylor A.M.W. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain.* 2020; 7: 100045. Published 2020 Jan 29. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2020.100045>.

3. Hernandez C.J. The Microbiome and Bone and Joint Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19 (12): 77. Published 2017 Nov 4. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0705-1>.

4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.А. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. *Гинекология.* 2010; 12 (6): 12–17.

5. Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E., Choi H.K., Zhang Y., Neogi T. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1137-1142. <https://ard.bmj.com/content/77/8/1137>

6. Horvath A., Leber B., Feldbacher N., Steinwender M., Komarova I., Rainer F., Blesl A., Stadlbauer V. The effects of a multispecies synbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: A pilot study. *Sci Rep*. 2020 Feb 17; 10 (1): 2723. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213089>.
7. Szychlinska M.A., Di Rosa M., Castorina A., Mobasher A., Musumeci G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon*. 2019 Jan 12; 5 (1): e01134. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01134>.
8. Simoni G., Maccauro G., Fenga D., De Santis V., Orani R.A., Centofanti F., Rosa M.A. Arthrodesis of the ankle joint in septic osteoarthritis: six years long term outcomes in authors' personal experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Apr; 23 (2 Suppl): 139–144. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17483.
9. Hu S., Wang J., Xu Y., et al. Anti-inflammation effects of fucosylated chondroitin sulphate from *Acaudina molpadioides* by altering gut microbiota in obese mice. *Food Funct*. 2019; 10 (3): 1736–1746. <https://doi.org/10.1039/c8fo02364f>.
10. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E., Brochado A.R., Fernandez K.C., Dose H., Mori H., Patil K.R., Bork P., Typas A. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018 Mar 29; 555 (7698): 623–628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>.
11. Торшин И. Ю., Громова О. А., Захарова И. Н., Максимов В. А. Хемомикробиомный анализ Лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 164 (4): 111–121. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121>
12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25 (4): 577–587.
13. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (1): 16–28.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2016; 26 (3): 483–496.
15. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011; 21 (4): 652–662.
16. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over the splits of a set of objects and the problem of prediction of numeric target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2019; 29 (2): 65–75.
17. Kim S., Chen J., Cheng T., Gindulyte A., He J., He S., Li Q., Shoemaker B.A., Thiessen P.A., Yu B., Zaslavsky L., Zhang J., Bolton E.E. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8; 47 (D1): D1102–D1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>
18. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012 Jun 13; 486 (7402): 215–21. <https://doi.org/10.1038/nature11209>.
19. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe*. 2014 Sep 10; 16 (3): 276–89. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>.
20. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nadatani Y., Nagami Y., Tanaka F., Kamata N., Yamagami H., Shiba M., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion*. 2017; 95 (1): 22–28. <https://doi.org/10.1159/000452356>.
21. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*. 1997; 112: 109–117.
22. Hersoug L.G., Møller P., Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev*. 2016 Apr; 17 (4): 297–312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>.
23. Zhang D.M., Jiao R.Q., Kong L.D. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients*. 2017 Mar 29; 9 (4): pii: E335. <https://doi.org/10.3390/nu9040335>.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Дифференциальный хемомикробиомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 36–43 <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43>.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (2): 38–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-38-44>.
26. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol*. 2012 Aug; 27 (8): 593–603. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9714-6>.
27. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Том 1. М. 2018. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Vol. 1. Moscow; 2018. (In Russ).
28. Reginster J.L., Bruyere O., Cooper C. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (7): e39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212251>.
29. 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): 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.

REFERENCES:

1. Liu J., Lahousse L., Nivard M.G., Bot M., Chen L., van Klinken J.B., Thesing C.S., Beekman M., van den Akker E.B., Slieker R.C., Waterham E., van der Kallen C.J.H., de Boer I., Li-Gao R., Vojinovic D., Amin N., Radjabzadeh D., Kraaij R., Alferink L.J.M., Murad S.D., Uitterlinden A.G., Willemssen G., Pool R., Milaneschi Y., van Heemst D., Suchiman H.E.D., Rutters F., Elders P.J.M., Beulens J.W.J., van der Heijden A.A.W.A., van Greevenbroek M.M.J., Arts I.C.W., Onderwater G.L.J., van den Maagdenberg A.M.J.M., Mook-Kanamori D.O., Hankemeier T., Terwindt G.M., Stehouwer C.D.A., Geleijnse J.M., 't Hart L.M., Slagboom P.E., van Dijk K.W., Zhernakova A., Fu J., Penninx B.W.J.H., Boomsma D.I., Demirkan A., Stricker B.H.C., van Duijn C.M. Integration of epidemiologic, pharmacologic, genetic and gut microbiome data in a drug-metabolite atlas. *Nat Med*. 2020 Jan; 26 (1): 110–117. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0722-x>. Epub 2020 Jan 13. PubMed PMID: 31932804.
2. Dworsky-Fried Z., Kerr B.J., Taylor A.M.W. Microbes, microglia, and pain. *Neurobiol Pain*. 2020; 7: 100045. Published 2020 Jan 29. <https://doi.org/10.1016/j.jnypai.2020.100045>.
3. Hernandez C.J. The Microbiome and Bone and Joint Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19 (12): 77. Published 2017 Nov 4. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0705-1>.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Garasko E.A. Molecular mechanisms of destruction of bacterial films with topical application of ascorbic acid. *Ginekologia*. 2010; 12 (6): 12–17. (In Russ) ID:15596416
5. Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E., Choi H.K., Zhang Y., Neogi T. Risk of myocardial infarction with use of selected non-

- steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1137-1142. <https://ard.bmj.com/content/77/8/1137>
6. Horvath A., Leber B., Feldbacher N., Steinwender M., Komarova I., Rainer F., Blesl A., Stadlbauer V. The effects of a multispecies symbiotic on microbiome-related side effects of long-term proton pump inhibitor use: A pilot study. *Sci Rep.* 2020 Feb 17; 10 (1): 2723. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213089>.
7. Szychlinska M.A., Di Rosa M., Castorina A., Mobasher A., Musumeci G. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. *Heliyon.* 2019 Jan 12; 5 (1): e01134. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01134>.
8. Simoni G., Maccauro G., Fenga D., De Santis V., Orani R.A., Centofanti F., Rosa M.A. Arthrodesis of the ankle joint in septic osteoarthritis: six years long term outcomes in authors' personal experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Apr; 23 (2 Suppl): 139-144. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17483.
9. Hu S., Wang J., Xu Y., et al. Anti-inflammation effects of fucosylated chondroitin sulphate from *Acaudina molpadioides* by altering gut microbiota in obese mice. *Food Funct.* 2019; 10 (3): 1736-1746. <https://doi.org/10.1039/c8fo02364f>.
10. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M., Zeller G., Telzerow A., Anderson E.E., Brochado A.R., Fernandez K.C., Dose H., Mori H., Patil K.R., Bork P., Typas A. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018 Mar 29; 555 (7698): 623-628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>.
11. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Zakcharova I. N., Maximov V. A. Hemomikrobiomny lactitol analysis. Experimental and Clinical *Gastroenterology.* 2019; 164 (4): 111-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-164-4-111-121>.
12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2015; 25 (4): 577-587.
13. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (1): 16-28.
14. Torshin I.Yu, Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2016; 26 (3): 483-496.
15. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2011; 21 (4): 652-662.
16. Torshin I.Yu, Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over the splits of a set of objects and the problem of prediction of numeric target variables. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2019; 29 (2): 65-75.
17. Kim S., Chen J., Cheng T., Gindulyte A., He J., He S., Li Q., Shoemaker B.A., Thiessen P.A., Yu B., Zaslavsky L., Zhang J., Bolton E.E. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8; 47 (D1): D1102-D1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1033>.
18. A framework for human microbiome research. *Nature.* 2012 Jun 13; 486 (7402): 215-21. <https://doi.org/10.1038/nature11209>.
19. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe.* 2014 Sep 10; 16 (3): 276-89. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.08.014>.
20. Otani K., Tanigawa T., Watanabe T., Shimada S., Nadatani Y., Nagami Y., Tanaka F., Kamata N., Yamagami H., Shiba M., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage. *Digestion.* 2017; 95 (1): 22-28. <https://doi.org/10.1159/000452356>.
21. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology.* 1997; 112: 109-117.
22. Hersoug L.G., Møller P., Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. *Obes Rev.* 2016 Apr; 17 (4): 297-312. <https://doi.org/10.1111/obr.12370>.
23. Zhang D.M., Jiao R.Q., Kong L.D. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients.* 2017 Mar 29; 9 (4): pii: E335. <https://doi.org/10.3390/nu9040335>.
24. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12 (2): 36-43 (In Russ). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43>.
25. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018; 10 (2): 38-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-38-44>.
26. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W., Shen D.D., White E. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012 Aug; 27 (8): 593-603. <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9714-6>.
27. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Vol. 1. Moscow; 2018. (In Russ).
28. Reginster J.L., Bruyere O., Cooper C. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (7): e39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212251>.
29. 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): 337-350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.

Сведения об авторах:

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.

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. РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; AuthorID 393279; РИНЦ SPIN-код 4763-9738.

Максимов Валерий Алексеевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России, профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

About the authors:

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.

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.

Anton V. Naumov – MD, Dr Sci Med, Professor, head of the laboratory of diseases of the musculoskeletal system of the Russian gerontological scientific clinical center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; AuthorID 393279; RSCI SPIN-code: 4763-9738.

Valery A. Maksimov – MD, Dr Sci Med, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Vice President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia, Professor of the Department of Dietetics and Nutrition, Russian Medical Academy of Postgraduate Education.