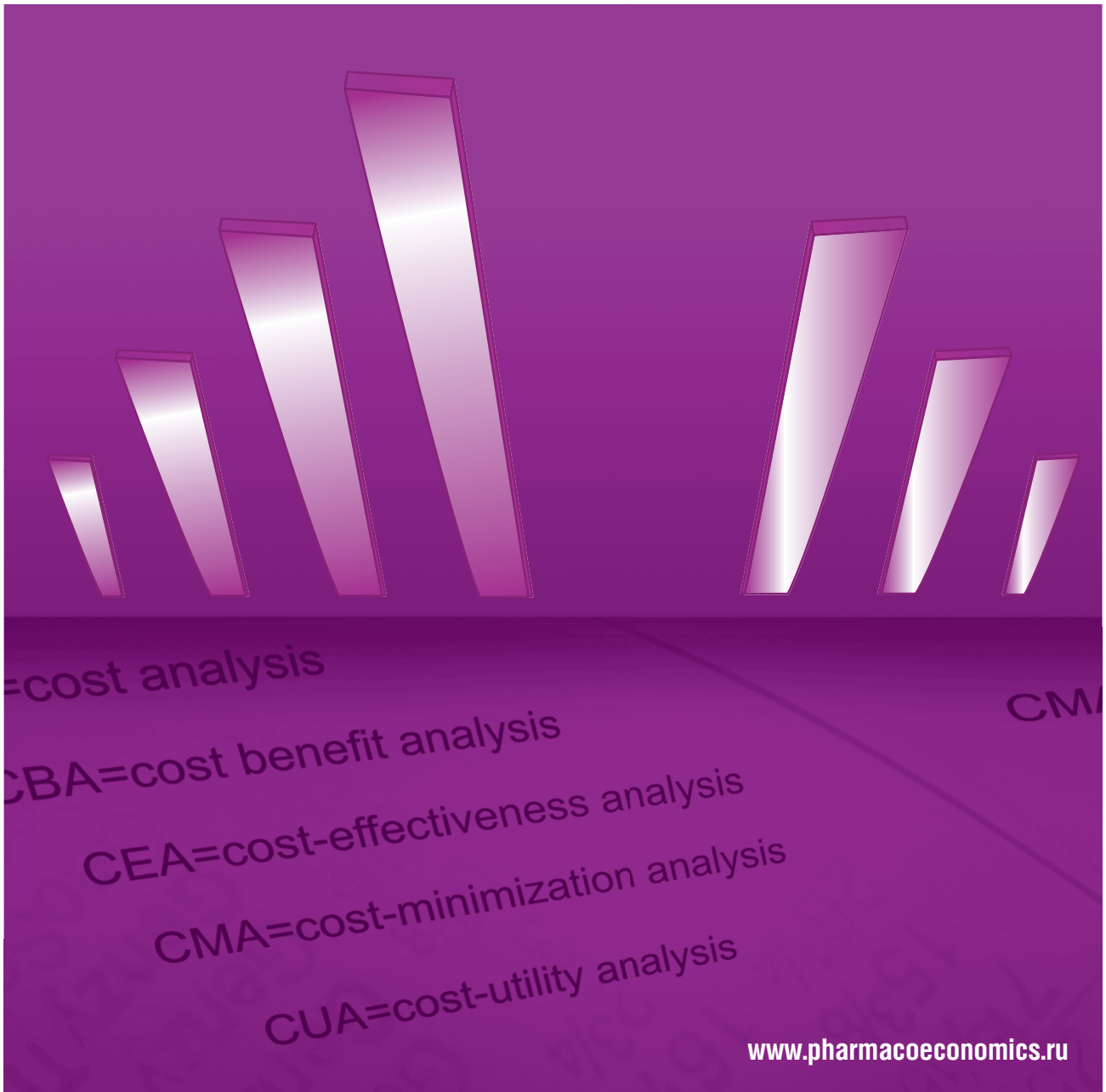


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



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

FARMAKO EKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 1

№1

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.126>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите

Громова О.А.¹, Лиля А.М.², Торшин И.Ю.¹, Рейер И.А.¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 211933, 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. Остеоартрит (ОА) сопровождается активацией локального воспаления и не может не затрагивать костной ткани, непосредственно прилегающей к хрящу сустава.

Цель: систематический анализ научной литературы по взаимосвязи ОА с нарушениями метаболизма кости.

Материал и методы. Проведен компьютерный анализ 3926 публикаций по исследованиям ОА и нарушений метаболизма костной ткани методом топологической теории распознавания, отобранных по запросу “osteoarthritis AND (bone resorption OR osteopenia OR osteoporosis)” в базе данных биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE. В качестве контрольной выборки использовали 4000 статей, случайно выбранных из 97 331 текста, найденного по запросу “osteoarthritis NOT bone NOT resorption NOT osteopenia NOT osteoporosis” (т.е. публикации по ОА, не затрагивающие вопросов метаболизма кости).

Результаты. Взаимосвязи между патологией хряща и деструкцией костной ткани опосредованы: провоспалительными цитокинами, нарушениями баланса активности остеобластов и остеокластов, гормональным дисбалансом эстрогенов, нарушениями углеводного обмена. Нарушения метаболизма кости ассоциированы с увеличением болевой симптоматики ОА. Хондропротекторы хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС) и неденатурированный коллаген блокируют активность провоспалительных цитокинов (каскады NF-κB и толл-рецепторов), стимулируют активность остеобластов (клетки, синтезирующие костную ткань) и снижают избыточную активность остеокластов (клетки, деградирующие костную ткань).

Заключение. Фармацевтически стандартизированные формы ХС и ГС могут наряду с безопасными остеопротекторными средствами (витамин D, кальций и др.) использоваться для нормализации костного метаболизма при ОА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Резорбция кости, остеопротекция, патологии суставов, стандартизация препаратов, топологическая теория распознавания.

Статья поступила: 27.01.2022 г.; **в доработанном виде:** 18.02.2022 г.; **принята к печати:** 15.03.2022 г.; **опубликована онлайн:** 16.03.2022 г.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Обзор выполнен при поддержке ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Громова О.А., Лиля А.М., Торшин И.Ю., Рейер И.А. О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15 (1): 107–118. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.126>.

Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis

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

¹ Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 211933, Russia)

² Nasonova Research Institute of Rheumatology (34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)

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

SUMMARY

Background. Osteoarthritis (OA) is associated with an activation of local inflammation and involves subchondral tissue of the joint.

Objective: to conduct a systemic analysis of the publications on the association between OA and metabolic disorders in bones.

Material and methods. The authors analyzed 3,926 publications on the studies of OA and metabolic disorders in bones tissue by the method of a topologic theory of recognition selected by the request "osteoarthritis AND (bone resorption OR osteopenia OR osteoporosis)" in the database of biomedical publications PubMed/MEDLINE. The control sampling included 4,000 articles randomly selected out of 97,331 found by the request "osteoarthritis NOT bone NOT resorption NOT osteopenia NOT osteoporosis" (i.e. publications on OA that do not cover issues of bone metabolism).

Results. The associations between cartilaginous pathology and bone tissue destruction are mediated by anti-inflammatory cytokines, osteoblast and osteoclast balance impairments, steroid hormone imbalance, and carbohydrate metabolism. Bone metabolism disorders are associated with an intensification of OA-associated pain syndrome. Chondroprotective agents (chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), and undenaturated collagen) block the activity of anti-inflammatory cytokines (NF- κ B and toll-receptors), stimulate the activity of osteoblasts (bone tissue synthesizing cells), and decrease the excessive activity of osteoclasts (cells that degrade bone tissue).

Conclusion. Pharmaceutically standardized forms of CS and GS can be used for the normalization of bone metabolism along with safe osteoprotective means (vitamin D, calcium, etc.) in patients with OA.

KEYWORDS

Bone resorption, osteoprotection, joint pathology, pharmaceutical grade forms, topologic theory of recognition.

Received: 27.01.2022; **in the revised form:** 18.02.2022; **accepted:** 15.03.2022; **published online:** 16.03.2022

Conflict of interests

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

Funding

The review was funded by Sotex PharmFirm.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Gromova O.A., Lila A.M., Torshin I.Yu., Reyer I.A. Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (1): 107–118 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.126>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Долгое время остеоартрит (ОА) рассматривался преимущественно как дегенеративное заболевание хряща. Несмотря на то что при ОА происходит деградация хряща (стимулируемая во многом хроническим воспалением [1]), систематический анализ 37 постгеномных исследований ОА указал на гораздо более сложную картину патогенеза данного заболевания. ОА ассоциирован с нарушениями экспрессии 483 генов и соответствующих белков, включающих: структурные белки соединительной ткани (СТ); белки, поддерживающие активность ростовых факторов СТ; белки, способствующие ремоделированию и деградации СТ; белки, связанные с регуляцией воспаления, – каскады фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1, толл-рецепторов, ядерного фактора каппа В (NF- κ B) и др. [2].

Таким образом, в патогенезе ОА существенную роль играют воспаление и нарушения метаболизма СТ. Основными разновидностями СТ являются хрящ, кость, сухожилия и соединительнотканная основа различных органов. Хроническое воспаление,

возникающее на фоне дефицита ряда микронутриентов (магний, цинк, железо, марганец, медь, витамины С и D), негативно влияет на все виды СТ [3, 4]. Поэтому ОА рассматривается как заболевание всего сустава, затрагивающее не только хрящ, но и синовиальную оболочку, надкостницу и субхондральную кость.

В настоящей работе рассмотрена взаимосвязь между ОА и нарушениями метаболизма костной ткани. Известно, что у пациентов с ОА коленного сустава наблюдается более низкая минеральная плотность бедренной кости на стороне поражения [5]. Аномалии субхондральной кости при ОА способствуют возникновению боли в суставах и дегенерации суставного хряща. Поддержка физиологического состояния субхондральной кости может уменьшать боль в суставах и замедлять дегенерацию хряща. Лечение, нацеленное на реконструкцию субхондральной кости, является перспективным направлением в терапии ОА [6].

Хондропротекторные препараты на основе хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) помимо противовоспалительного действия и репарации ткани хряща характеризуются существенным регенеративным потенциалом для костной ткани

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Остеoarthritis (OA) не только является дегенеративным заболеванием хряща, но и сопровождается активацией локального воспаления
- ▶ Патопатология OA ассоциирована с нарушениями экспрессии почти 500 генов
- ▶ Взаимосвязь между OA и нарушениями метаболизма костной ткани недостаточно освещена

Что нового дает статья?

- ▶ Взаимосвязи между OA и патологией кости вовлекают комплекс факторов: воспаление, дисбаланс остеобластов и остеокластов, дисбаланс стероидных гормонов, инсулинорезистентность
- ▶ Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) блокируют активность провоспалительных цитокинов, стимулируют активность остеобластов, снижают избыточную активность остеокластов
- ▶ Интенсификация распада костной ткани при OA ассоциирована с возрастанием болевых ощущений. Клинические исследования и метаанализы показали противоболевой эффект ХС и ГС

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Нормальный метаболизм эндогенных форм ХС принципиально важен для полноценной минерализации кости
- ▶ Хондропротекторы ХС, ГС и неденатурированный коллаген способствуют поддержке не только хрящевой ткани, но и костной основы сустава
- ▶ Фармацевтически стандартизированные формы ХС и ГС перспективно применять для улучшения метаболизма кости при OA

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Osteoarthritis (OA) is not only a degenerative disease of cartilage, but is also accompanied by activation of local inflammation
- ▶ The pathophysiology of OA is associated with abnormal expression of nearly 500 genes
- ▶ The relationship between OA and bone metabolism disorders is not well understood

What are the new findings?

- ▶ The relationship between OA and bone pathology involves a complex of factors: inflammation, imbalance of osteoblasts and osteoclasts, imbalance of steroid hormones, insulin resistance
- ▶ Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) block the activity of pro-inflammatory cytokines, stimulate the activity of osteoblasts, and reduce the excessive activity of osteoclasts
- ▶ Intensification of bone tissue breakdown in OA is associated with an increase in pain. Clinical studies and meta-analyses showed the analgesic effect of CS and GS

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

- ▶ The normal metabolism of endogenous forms of CS is fundamentally important for the full mineralization of the bone
- ▶ Chondroprotectors CS, GS and undenatured collagen contribute to the support of not only cartilage tissue, but also the bone base of the joint
- ▶ Pharmaceutical standardized forms of CS and GS are promising to be used to improve bone metabolism in OA

[7]. Антирахиитическое действие ГС известно с начала 1960-х гг. [8], широко изучается антирезорбтивная активность высокоочищенных фармацевтических форм ХС [9]. ХС повышает активность факторов роста СТ и снижает воспалительную деструкцию соединительной ткани (ингибирование секреции гистамина, провоспалительных хемокинов, толл-рецепторов и каскада NF-κB через воздействие на рецептор CD44) [4]. Таким образом, хондропротекторы ХС и ГС могут использоваться также и для поддержки костной ткани при OA.

Цель – систематический анализ научной литературы по взаимосвязи OA с нарушениями метаболизма кости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Методология отбора материала / Methodology of material selection

По запросу “osteoarthritis AND (bone resorption OR osteopenia OR osteoporosis)” в базе данных биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE было найдено 3926 текстов (данные на ноябрь 2021 г.). Мы провели систематический компьютеризованный анализ этого массива публикаций посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания и классификации [10–12]. Применение этих математических методов к проблематике анализа текстов подробно описано в работе И.Ю. Торшина и др. [12]. Также использованы результаты исследований, опубликованных нами ранее [2, 4].

В качестве контрольной выборки взяты 4000 статей, случайно отобранных из 97 331 текста, найденного по запросу “osteoarthritis NOT bone NOT resorption NOT osteopenia NOT osteoporosis” (т.е. публикации по OA, не затрагивающие вопросов метаболизма кости). Аннотация полученных терминов посредством референсных таблиц SNAP [13] позволила рубрицировать тексты исследований по молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO) [14].

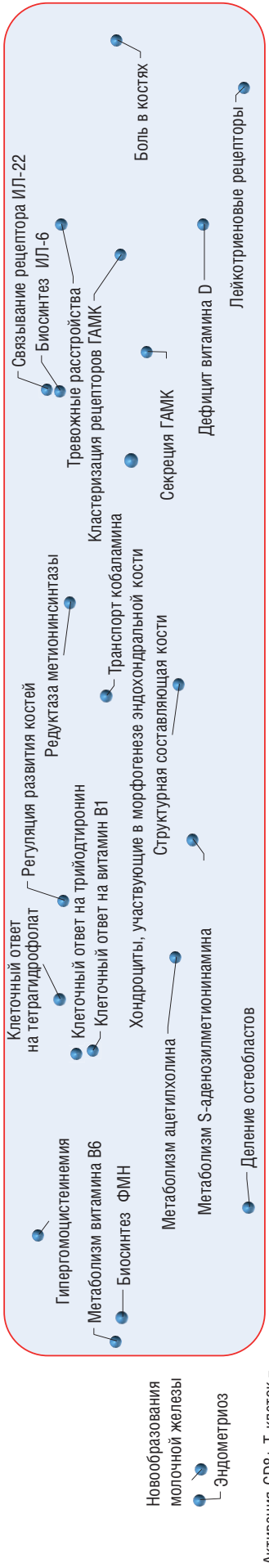
Систематический анализ / Systematic analysis

В ходе систематического анализа литературы были выделены более 110 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по OA в сочетании с нарушениями метаболизма кости от публикаций в контрольной выборке.

Экспертный анализ полученного списка рубрик GO указал на 98 наиболее информативных терминов, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по ХС/ГС, чем в контроле (в 3–195 раз чаще, $p < 0,05$ для каждого из терминов). В результате была получена своего рода «терминологическая карта», описывающая молекулярную патофизиологию OA в контексте остеопороза, остеопении и усиленной резорбции костной ткани (рис. 1).

Анализ метрической диаграммы показывает, что наиболее информативные ключевые слова, описывающие молекулярную физиологию OA, группируются в два терминологических кластера: «Кластер 1. Провоспалительные цитокины» и «Кластер 2. Факторы поддержки метаболизма остеобластов и регуляции остеокластов». Молекулярные механизмы формирования патологии костной ткани на фоне OA расположены преимущественно в терминологическом кластере 1.

Анализ публикаций, ассоциированных с кластером 1 (1329 статей), показал, что процессы *оссификации и резорбции кости* (GO:0045453 Резорбция кости, GO:0046850 Регулирование ремоделирования костей, GO:0043932 Оссификация костей) тесно связаны не только с *процессами воспаления* (GO:0004915 Рецептор ИЛ-6, GO:0070970 Секреция ИЛ-2, GO:0034144 Ингибирование толл-рецептора 4, GO:0034164 Ингибирование толл-рецептора 9 и др.), но и с другими молекулярными механизмами: *биосинтезом коллагена* (GO:0035426 Сигналы внеклеточного матрикса, GO:0032964 Биосинтез коллагена), *метаболизмом углеводов* (GO:0005159 Связывание рецептора инсулиноподобного фактора роста, GO:0006007 Катаболизм глюкозы) и *активностью эстрогенов* (GO:0006703 Биосинтез эстрогена). Перечисленные процессы



Кластер 2. Факторы поддержки метаболизма остеобластов и регуляции остеокластов

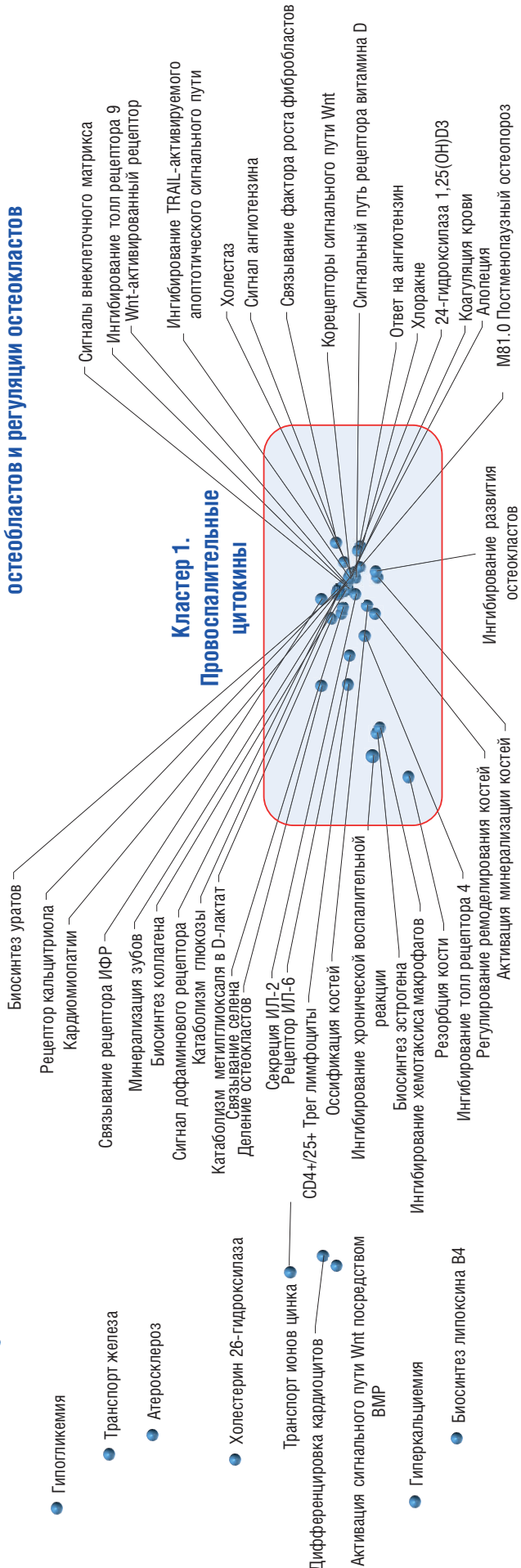


Рисунок 1. Метрическая диаграмма, отражающая карту молекулярной патофизиологии остеоартрита и нарушений метаболизма кости. Также приведены диагнозы по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, отдельные симптомы и биологические процессы по номенклатуре Gene Ontology (коды GO приведены в тексте статьи). Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов).
 ФМН – флавинонуклеотид; ИЛ – интерлейкин; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ИФР – инсулиноподобный фактор роста

Figure 1. Metric diagram that reflects the International Classification of Diseases (10th revision) diagnoses, separate symptoms, and biological process according to Gene Ontology classification are specified (GO codes are mentioned in the article). The distance between the points that correspond to the respective terms is inversely proportional to the co-occurrence of the terms in the studied sampling of publications (the closer are the two points, the higher is the co-occurrence of the terms)

тем или иным образом воздействуют на *деление остеобластов* (GO:0002158), *ингибирование остеокластов* (GO:2001205), в т.ч. при участии *фактора роста фибробластов* (GO:0017134) и *каскада Wnt* (активация которого способствует остеогенезу [15]).

Эти воздействия опосредуются при участии важных антиоксидантных микронутриентов: *витамина D* (GO:0008434 Рецептор кальцитриола, GO:0030342 24-гидроксилаза 1,25(OH)D₃, GO:0070561 Сигнальный путь рецептора витамина D) и *селена* (GO:0008430 Связывание селена). Дефицит эссенциального (незаменимого) микроэлемента селена, стимулируя окислительный стресс и аутоиммунные реакции, ассоциирован с артропатиями (болезнь Кашина–Бека, ревматоидный артрит, ОА) и остеопорозом [16]. Минеральная плотность костной ткани, микроструктура кости и уровни маркеров распада костной ткани у женщин с ОА нижнечелюстного сустава зависят от уровней 25-дигидроксивитамина D в крови [17]. Такой микронутриент, как D-манноза, подавляет развитие остеоартрита *in vivo* и задерживает индуцированную ИЛ-1β дегенерацию кости, также снижая аутоиммунные реакции посредством активации регуляторных Т-клеток [18].

Провоспалительные факторы, определяющие развитие ОА, представлены в терминологическом кластере 2 (GO:0036037 Активация CD8+ Т-клеток, GO:0042226 Биосинтез ИЛ-6, GO:0031774 Лейкотриеновые рецепторы, GO:0045518 Связывание рецептора ИЛ-22 и др.). В выборке статей, соответствующей данному кластеру (1078 публикаций), рассматриваются взаимосвязи между воспалением при ОА, нарушениями *процессов морфогенеза костей* (GO:0003433 Хондроциты, участвующие в морфогенезе эндохондральной кости, GO:0008147 Структурная составляющая кости, GO:0033687 Деление остеобластов, GO:1903010 Регуляция развития костей) и нервно-психическими расстройствами (боль в костях, тревожные расстройства, GO:0014051 Секреция гамма-аминомасляной кислоты, GO:0008291 Метаболизм ацетилхолина). Эти эффекты взаимосвязаны с обменом *витамина D* (DOID:10574 Дефицит витамина D) и *витаминов группы B* (B1 – GO:0071301 Клеточный ответ на витамин B1, B2 – GO:0009398 Биосинтез флавиномонуклеотида, B6 – GO:0042816 Метаболизм витамина B6, B12 – GO:0015889 Транспорт кобаламина, фолаты – GO:0046499 Метаболизм S-аденозилметионинамина, GO:1904482 Клеточный ответ на тетрагидрофолат, гипергомоцистеинемия).

Вышеперечисленные патофизиологические процессы ассоциированы с различными костными и внескостными патологиями, коморбидными ОА. Рубрикация наиболее информативных терминов на рисунке 1 по разделам Международной классификации болезней 10-го пересмотра показала, что к таковым относятся патологии собственно костной ткани (Q78.2 Остеопетроз, E55.0 Рахит активный, M89.3 Гипертрофия костей, M35.3 Ревматическая полимиалгия, M88 Болезнь Педжета, K05.6 Болезнь пародонта неуточненная, M48.1 Анкилозирующий гиперостоз Форестье, N25.0 Почечная остеодистрофия), соединительной ткани (Q79.6 Синдром Элерса–Данло, Q87.4 Синдром Марфана) и другие, внескостные патологии, также связанные с хроническим воспалением и нарушениями метаболизма СТ (I51.9 Болезнь сердца неуточненная, E21.3 Гиперпаратиреоз неуточненный, E03.9 Гипотиреоз неуточненный, N19 Почечная недостаточность неуточненная, H26 Другие катаракты, G90.5 Рефлекторная симпатическая дистрофия, E34.8 Другие уточненные эндокринные расстройства) (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Последовательно рассмотрены процессы резорбции кости на фоне ОА, которые ассоциированы с перечисленными выше мо-

лекулярными механизмами: воспалением, нарушениями углеводного обмена, нарушениями метаболизма эстрогенов. Также проанализирована болевая симптоматика при ОА на фоне усиления резорбции кости. В каждом из соответствующих разделов рассмотрены эффекты хондропротекторов ХС и ГС на баланс процессов резорбции-ресинтеза костной ткани.

Резорбция кости при остеоартрите, ассоциированная с воспалением / Bone resorption in osteoarthritis associated with inflammation

В патогенезе ОА участвует ось Th1/Th17/Th22 провоспалительного ответа, активация которой приводит к повышению уровней ИЛ-1β, ИЛ-17, ИЛ-22, хемокиновых рецепторов CCR5, CCR6, CCR7 и их лигандов CCL5 и CCL20 в синовиальной жидкости, что соответствует активации Т-клеток. Эксперименты *in vitro* показали, что добавление синовиальной жидкости от пациентов с ОА к культурам клеток усиливает генез остеокластов и индуцируемую остеокластами резорбцию кости [19]. Провоспалительные цитокины ФНОα и ИЛ-1β, действующие через каскад NF-κB, стимулируют патологическую резорбцию кости, осуществляемую остеокластами, а также ингибируют дифференцировку и функцию остеобластов, что и приводит к снижению минерализации кости [20].

Негативные эффекты воспаления на костную ткань также опосредуются при участии тучных клеток. *Тучные клетки секретируют широкий спектр медиаторов, способствующих активации остеокластов* (гистамин, ФНОα, ИЛ-6) и ингибированию остеобластов (ИЛ-1β, ФНОα), тем самым внося вклад в патогенез первичного и вторичного остеопороза, ревматоидного артрита и остеоартрита. Поскольку ХС/ГС ингибируют NF-κB (один из основных медиаторов воспалительного ответа), можно предположить, что хондропротекторы будут компенсировать повреждающее воздействие гиперактивированных тучных клеток на костную и хрящевую ткани [21]. Заметим, что блокада активности цитокина ИЛ-6 на модели ишемического остеонекроза у мышей приводила к сохранению суставного хряща и увеличивала трабекулярный объем костной ткани [22, 23].

В эксперименте показаны *остеопротекторные эффекты ГС*, который благоприятно воздействует на оба механизма сохранения костной ткани: ингибирование активности остеокластов и стимулирование остеобластов (кластер 2 на рисунке 1). *ГС подавляет дифференцировку остеокластов* за счет модуляции гликозилирования внутриклеточных белков. Добавление ГС подавляло активацию специфичных для остеокластов генов (тарترات-резистентной кислой фосфатазы TRAP, катепсина К, матричной металлопептидазы-9) и провоспалительного активатора рецептора NF-κB [24]. ГС, *улучшая дифференцировку остеобластов* (линия клеток MC3T3-E1 в культуре), достоверно повышал экспрессию маркера средней стадии дифференциации остеобластов (остеопонтин) и маркеров поздней стадии дифференциации (остеокальцин и степень минерализации кости). ГС подавлял экспрессию активатора рецептора лиганда NF-κB RANKL (ключевой фактор, участвующий в дифференцировке и активации остеокластов), что соответствует упорношению костного матрикса и уменьшению резорбции кости [25].

Модулируя баланс воспалительных и противовоспалительных процессов, ГС ослаблял резорбцию кости у мышей с моделью ОА, вызванного коллагеназой. Он ингибировал потерю протеогликанов в хряще, эрозию костей и образование остеофитов, снижая уровни провоспалительных RANKL, ИЛ-6 и индуцируя увеличение противовоспалительного ИЛ-10 в синовиальной жидкости. Глю-

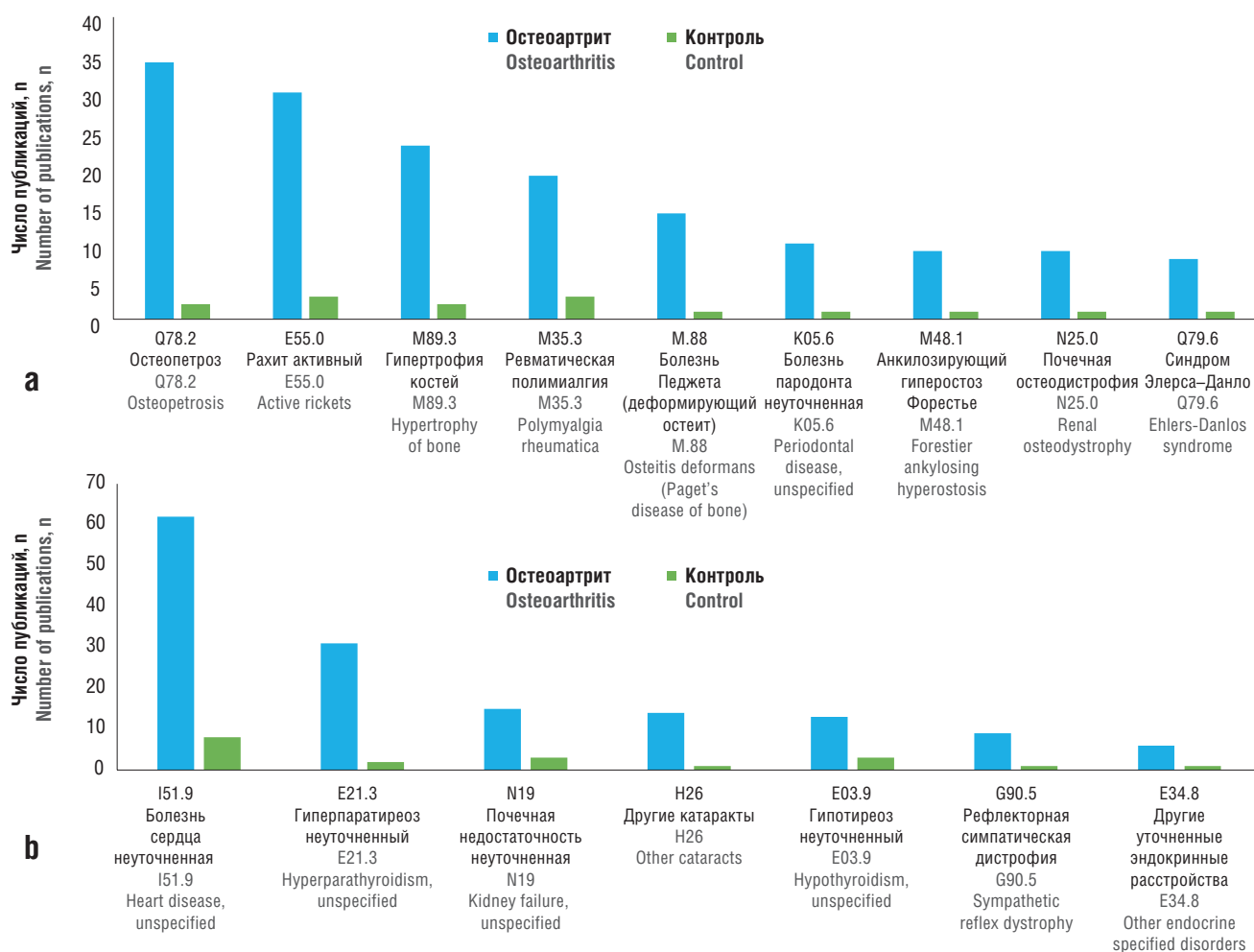


Рисунок 2. Патологии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, ассоциированные с нарушениями метаболизма кости при остеоартрите (а, б)

Figure 2. International Classification of Diseases (10th revision) pathologies associated with bone metabolism disorders in patients with osteoarthritis (a, b)

козамин ограничивал количество CD11b+ нейтрофилов и RANKL+ Т-клеток в суставах, подавлял резорбцию костей за счет ингибирования экспрессии RANKL, снижения экспрессии ростовых факторов BMP-2, TGF-3 и сигнального белка pSMAD-2 [26].

Показаны антирезорбтивные и противовоспалительные эффекты ХС (Хондрогард®, 2 мес) у пациентов с ОА коленного сустава и болями в пояснице (n=231). По сравнению с группой принимавших только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), у больных в группе НПВП+Хондрогард® отмечено более выраженное снижение уровней изученных провоспалительных цитокинов. Также у пациентов, принимавших ХС+НПВП, наблюдалось достоверное (p<0,001) снижение уровней в моче маркеров костной резорбции бета-CrossLaps и дезоксипиридинолина (продукт разрушения коллагена остеокластами), что указывает на антирезорбтивный эффект стандартизированных форм ХС [27].

В рамках противовоспалительной терапии, направленной на остеопротекцию при ОА, следует подчеркнуть важность поддержания здоровой диеты. Например, приверженность средиземноморской диете (оливки, оливковое масло, авокадо, цельные зерна, бобы и орехи, рыба и другие морепродукты, большое количество овощей, очень мало красного мяса) связана с меньшим риском усиления боли у пациентов с ОА коленного сустава. Наблюдения за когортой участников (n=4330, средний возраст 61 год, 42%

мужчин) в течение 4 лет показали, что у приверженцев средиземноморской диеты установлено снижение риска усиления боли на 4% (отношение рисков (ОР) 0,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–0,99), а риска развития ОА, подтвержденного рентгенологически, – на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–0,99) [28].

Нарушения метаболизма костной ткани при остеоартрите на фоне нарушений углеводного обмена / Disorders of bone metabolism in osteoarthritis during carbohydrate metabolism disorders

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) стимулирует развитие ОА через окислительный стресс и хроническое воспаление, возникающее в результате хронической гипергликемии и инсулинорезистентности. Метформин, известный противодиабетический препарат, улучшает состояние костной ткани и снижает риск переломов у пациентов с сахарным диабетом. АМФ-активированная протеинкиназа (англ. AMP-activated protein kinase, AMPK), ключевая молекула в противодиабетическом механизме действия метформина, также участвует и в сигнальных путях, вовлеченных в физиологию костной ткани [29]. Таким образом, нормализация обмена углеводов играет важную роль в снижении деградации кости при ОА.

В эксперименте у крыс было показано, что ХС нормализует метаболизм глюкозы, снижает активность воспалительного процесса, экспрессию остеопротегерина и предотвращает развитие

диабетического остеопороза, вызванного стрептозотоцином. Применение ХС (500 мг/кг/сут, 8 нед *per os*) сопровождалось уменьшением у животных избыточного аппетита, снижением уровня глюкозы в крови, увеличением минеральной плотности костной ткани, улучшением морфологии костей и уменьшением количества остеокластов и адипоцитов в большеберцовой кости. После лечения ХС гистоморфометрические параметры кости вернулись к норме, уровни воспалительных цитокинов сыворотки ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α значительно снизились, активность сывороточных антиоксидантных ферментов (супероксид дисмутаза SOD1, глутатион пероксидаза GPX и каталазы CAT) увеличилась. Параллельно уровни сывороточной щелочной фосфатазы, СТХ-1, TRACP 5b, остеокальцина и RANKL снизились. Результаты иммуногистохимического исследования костной ткани показали, что ХС может эффективно увеличивать экспрессию костнообразующих белков остеопротегерина (ОПГ) и RUNX2 [30].

Остеопротекторные эффекты ХС могут быть оптимизированы действием стандартизированных экстрактов коллагена. В частности, экстракт неденатурированного коллагена II типа (англ. undenatured type II collagen, UC-II) тормозил деградацию костной ткани у старых мышей с гипергликемией (линия db/db), а прием UC-II приводил к повышению минерализации костей, снижению резорбции костной ткани и экспрессии воспалительных цитокинов ИЛ-1 β , RANKL и TRAP [31].

Следует отметить, что наиболее часто назначаемые препараты против ОА (парацетамол, НПВП, кортикостероиды) могут быть не вполне безопасны у пациентов с СД2 [32]. В то же время ХС, ГС и пептиды коллагена можно безопасно назначать больным ОА в сочетании с СД2 даже при условии длительного приема. Важным условием безопасности применения препаратов ХС и ГС является степень их очистки от примесей (что актуально, принимая во внимание природное происхождение экстрактов ХС и ГС). Комплексное сравнение препаратов на основе экстрактов ХС, включившее данные микроэлементного состава, содержание серы, хроматографического анализа и теста на общий белок, позволило выделить кластер наиболее стандартизированных препаратов ХС (в т.ч. Хондрогард®). Оценки фармацевтического качества исследованных экстрактов, выполненные по микроэлементному профилю, соответствуют оценкам качества по степени очистки от белков и молекулярно-весовым характеристикам экстрактов ХС [33].

Остеопения при остеоартрите, связанная с нарушениями обмена эстрогенов / Osteopenia in osteoarthritis associated with disorders of estrogen metabolism

Сочетание чрезмерного механического стресса и дефицита эстрогена после овариэктомии у 8-недельных самок мышей утяжеляет ОА височно-нижнечелюстного сустава. Гистоморфометрический анализ показал наименьшую толщину хряща по сравнению с контролем, а структурный анализ кости указал на значительно более низкую массу субхондральной кости, повышенные активность остеокластов, апоптоз хондроцитов и экспрессию провоспалительных цитокинов [34].

ХС и производные глюкозамина способствуют улучшению состояния костной ткани, которые сопровождают нарушения метаболизма эстрогенов. Глюкозамин и его производные уменьшают потерю костной массы, регулируя функцию остеокластов у мышей после овариэктомии. После 12 нед кормления 0,2% ГС и 0,2% N-ацетилглюкозамином минеральная плотность бедренной кости значительно увеличилась по сравнению с контрольной диетой. Гистоморфометрический анализ показал, что степень эрозии

большеберцовой кости у мышей, получавших ГС или N-ацетилглюкозамин, была значительно ниже, чем в контроле [35].

Прием N-ацетилглюкозамина в эксперименте у крыс с удаленными яичниками (модель постменопаузального остеопороза) предотвращал потерю костной массы. N-ацетилглюкозамин увеличивал объем трабекулярной кости и количество трабекул, содержание кальция в бедренной и большеберцовой костях, улучшал биомеханические свойства бедренной кости, повышал содержание кальция и снижал уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Данное производное глюкозамина способствовало делению и дифференцировке остеобластов, защищая их от окислительного стресса [36].

ХС-4,6-дисульфат связывается с белком остеоактивин, блокируя его связывание с клетками и ингибируя дифференцировку остеокластов [37]. ХС-4,6-дисульфат опосредует анаболизм кости, индуцированный эстрогеном [38].

При прогнозировании риска остеопороза у пациенток с ОА (чувствительность 78%, специфичность 76%) наиболее значимыми предикторами были возраст, индекс массы тела, продолжительность грудного вскармливания, гиперлипидемия, гипертоническая болезнь или СД2 в анамнезе, продолжительность менопаузы, терапия эстрогенами [39]. Пациенткам с соответствующими факторами риска остеопороза можно порекомендовать регулярный прием ХС и ГС для снижения резорбции кости.

Болевая симптоматика при усиленной резорбции кости на фоне остеоартрита / Pain symptoms with increased bone resorption during osteoarthritis

В эксперименте у мышей с моделью ОА отмечена интенсификация распада костной ткани, остеопороза и болевых ощущений [40]. Было показано, что гормон паращитовидной железы ослабляет боль при ОА: происходят ремоделирование субхондральной кости, улучшение микроархитектуры кости, снижение уровня простагландина E2 и улучшение сенсорной иннервации надкостницы [41].

У людей с ОА коленного сустава предиктором боли является уровень биомаркера костного обмена TRACP5b (тарtrat-резистентная кислая фосфатаза 5b) в сыворотке крови. Данный фермент в больших количествах экспрессируется остеокластами и воспалительными макрофагами, разрушающими ткань кости [42]. У пациентов с ОА голеностопного сустава, подтвержденного магнитно-резонансной томографией, костные изменения достоверно ассоциировались с усилением боли [43].

Метаанализ 8 контролируемых исследований (n=771, возраст 53,6 \pm 6,2 года) применения препарата Хондрогард® в комплексной терапии ОА подтвердил ассоциации между применением препарата и снижением боли по визуальной аналоговой шкале, индексу Лекена и по WOMAC (англ. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [44].

Непосредственные эффекты ХС и ГС на баланс процессов резорбции-синтеза костной ткани / Direct effects of HS and GS on the balance of bone resorption-synthesis processes

Нормальный метаболизм эндогенных форм ХС принципиально важен для полноценной минерализации кости. Эндогенные сульфатированные ХС и другие гликозаминогликаны (ГАГ) поддерживают функции остеобластов и одновременно подавляют активность остеокластов. В частности, добавление высокосульфатированных ГАГ к культуре остеобластов приводило к тому, что экспрессия маркеров остеобластов (щелочная фосфатаза, ОПГ и остеокальцин) увеличивалась на порядок (p<0,05), а отло-

жение кальция – в 4 раза ($p < 0,05$). Сульфатирование ГАГ привело к значительному ингибированию дифференцировки и резорбции остеокластов, что зависело от степени сульфатирования ГАГ, а не от состава моносахаридов [45]. Высокосульфатированные ХС дозозависимо подавляли дифференцировку остеокластов, экспрессию таких белковых маркеров остеокластов, как TRAP, катепсин К, SWAP-70 и OSCAR (на 63–95%) [46].

Косвенным подтверждением важности эндогенных ХС для метаболизма кости являются мукополисахаридозы – редкие генетические заболевания, при которых нарушается лизосомная деградация ГАГ. Например, инактивация арилсульфатазы К вызывает мукополисахаридоз из-за недостаточной десульфатации эндогенных ГАГ гепарансульфата и ХС [47]. В результате накапливающиеся внутри лизосом метаболиты ГАГ стимулируют развитие неврологической симптоматики и аномалий в различных органах (печень, почки, селезенка и кости). В частности, эндохондральная оссификация существенно замедляется у пациентов с мукополисахаридозом VII, при котором происходит прогрессирующая деформация скелета (кифосколиоз, дисплазия суставов и т.д.) [48].

Нарушения баланса роста, дифференциации и активности остеобластов и остеокластов определяют патогенез ОА, ревматоидного артрита, спондилоартрита и остеопороза. Выше было отмечено, что экзогенные ХС и ГС могут тормозить резорбцию кости, ассоциированную с воспалением, инсулинорезистентностью и нарушениями обмена эстрогенов. Эффекты ХС и ГС реализуются посредством рецепторов CD44 [49].

Данный рецептор экспрессируется в заметных количествах в костной ткани. Например, в проксимальном отделе большеберцовой кости крыс рецептор CD44 обнаружен на различных типах клеток – остеокластах, хондрокластах, остеоцитах, кровяных клетках костного мозга, синовиальных клетках, фибробластах соединительной ткани, региональных областях надкостницы и эндоста (вокруг остеобластов, остеопрогениторных клеток и остеокластов) [50].

Прием ХС+ГС дозозависимо снижал встречаемость нарушений опорно-двигательного аппарата у цыплят-бройлеров. Увеличение дозы ГС линейно увеличивало прибавку в весе птиц в период от 1 до 42 дней ($p = 0,047$), количество бройлеров без дегенерации бедренной кости ($p < 0,02$), а также площадь пролиферирующего хряща проксимального эпифиза ($p = 0,028$). Увеличение суммар-

ной дозы ХС+ГС увеличивало число бройлеров без вальгусных или варусных отклонений ($p = 0,014$) [51].

Исследования остеокластов/остеобластов человека в культуре показали положительное влияние ГС на качество кости. Мелкокристаллический ГС снижал дифференцировку и функцию остеокластов, в особенности клеток, выделенных от пациентов с ОА. ГС также усиливал метаболические процессы в остеобластах [52]. Глюкозамин способствует делению остеобластов (линия FOB1.19), модулируя аутофагию посредством ингибирования белка mTOR. При более низких концентрациях (менее 0,6 мМ) он стимулировал пролиферацию остеобластов, а при более высоких концентрациях (более 0,8 мМ) доказана его способность к индукции апоптоза [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Остеорезорбция неразрывно связана с деструкцией хряща при прогрессировании остеоартрита. Патопатология остеоорезорбции при ОА многогранна и включает, в частности, эффекты провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, CCL5, CCL20, ФНО α , RANKL), дефицит эстрогенов (прежде всего в период менопаузы), нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность). Хроническое воспаление, опосредованное активацией каскада NF- κ B, развивается в синовиальной оболочке, хряще и костной ткани, нарушая баланс активности остеобластов и остеокластов, что приводит к снижению минерализации костной ткани.

Результаты представленного систематического компьютерного анализа показывают, что применение хондропротекторов (ХС, ГС, пептиды коллагена) при ОА способствует поддержке не только хрящевой ткани, но и костной основы сустава. При этом ХС и ГС положительно влияют на различные патофизиологические механизмы резорбции костной ткани на фоне ОА (воспаление, дефицит эстрогенов, инсулинорезистентность). Результаты исследований, представленные в статье, указывают на эффективное торможение резорбции кости при использовании каждого из хондропротекторов (ХС, ГС, стандартизированные пептиды коллагена) в отдельности. Поэтому перспективно исследовать общий эффект всех трех разновидностей хондропротекторов при совместном применении.

ЛИТЕРАТУРА:

- Herrero-Beaumont G., Pérez-Baos S., Sánchez-Pernaute O., et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression. *Biochem Pharmacol.* 2019; 165: 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.030>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований. *Современная ревматология.* 2021; 15 (1): 136–43. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-136-143>.
- Barreto G., Manninen M., Eklund K.K. Osteoarthritis and toll-like receptors: when innate immunity meets chondrocyte apoptosis. *Biology (Basel).* 2020; 9 (4): 65. <https://doi.org/10.3390/biology9040065>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Нечаева Г.И. и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (1): 154–62. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-154-162>.
- Goerres G.W., Häuselmann H.J., Seifert B., et al. Patients with knee osteoarthritis have lower total hip bone mineral density in the symptomatic leg than in the contralateral hip. *J Clin Densitom.* 2005; 8 (4): 484–7. <https://doi.org/10.1385/jcd.8.4.484>.
- Yu D., Xu J., Liu F., et al. Subchondral bone changes and the impacts on joint pain and articular cartilage degeneration in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 (5): 929–34.
- Salbach J., Rachner T.D., Rauner M., et al. Regenerative potential of glycosaminoglycans for skin and bone. *J Mol Med (Berl).* 2012; 90 (6): 625–35. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0843-2>.
- Fournier P., Dupuis Y. Antirachitic power of various so-called structural compounds: lactose, glucosamine, L-xylose, mannitol. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1960; 250: 3050–2 (на фр. яз.).
- Шавловская О.А., Золотовская И.А., Прокофьева Ю.С. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 75–9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200448>.

10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25 (4): 577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016; 26 (2): 274–84. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
12. 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>.
13. Stanford Biomedical Network Dataset Collection. URL: <http://snap.stanford.edu/biodata> (дата обращения 27.12.2021).
14. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47 (D1): D330–8. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1055>.
15. Maeda K., Kobayashi Y., Koide M., et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (22): 5525. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>.
16. Deng H., Liu H., Yang Z., et al. Progress of selenium deficiency in the pathogenesis of arthropathies and selenium supplement for their treatment. *Biol Trace Elem Res*. 2021; Nov. 15. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-03022-4>.
17. Hong S.W., Kang J.H. Bone mineral density, bone microstructure, and bone turnover markers in females with temporomandibular joint osteoarthritis. *Clin Oral Investig*. 2021; 25 (11): 6435–48. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03946-0>.
18. Lin Z., Miao J., Zhang T., et al. d-Mannose suppresses osteoarthritis development in vivo and delays IL-1 β -induced degeneration in vitro by enhancing autophagy activated via the AMPK pathway. *Biomed Pharmacother*. 2021; 135: 111199. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111199>.
19. Monasterio G., Castillo F., Rojas L., et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, imagenological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: a preliminary report. *J Oral Rehabil*. 2018; 45 (8): 589–97. <https://doi.org/10.1111/joor.12649>.
20. Berardi S., Corrado A., Maruotti N., et al. Osteoblast role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep*. 2021; 48 (3): 2843–52. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06288-y>.
21. Ragipoglu D., Dudeck A., Haffner-Luntzer M., et al. The role of mast cells in bone metabolism and bone disorders. *Front Immunol*. 2020; 11: 163. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00163>.
22. Kamiya N., Kuroyanagi G., Aruwajoye O., Kim H.K.W. IL6 receptor blockade preserves articular cartilage and increases bone volume following ischemic osteonecrosis in immature mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (2): 326–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.010>.
23. Ren Y., Deng Z., Gokani V., et al. Anti-interleukin-6 therapy decreases hip synovitis and bone resorption and increases bone formation following ischemic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Miner Res*. 2021; 36 (2): 357–68. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4191>.
24. Takeuchi T., Sugimoto A., Imazato N., et al. Glucosamine suppresses osteoclast differentiation through the modulation of glycosylation including O-GlcNAcylation. *Biol Pharm Bull*. 2017; 40 (3): 352–6. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00877>.
25. Nagaoka I., Igarashi M., Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances. *Adv Food Nutr Res*. 2012; 65: 337–52. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416003-3.00022-6>.
26. Ivanovska N., Dimitrova P. Bone resorption and remodeling in murine collagenase-induced osteoarthritis after administration of glucosamine. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (2): R44. <https://doi.org/10.1186/ar3283>.
27. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Антирасторбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (4): 65–71. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004165>.
28. Veronese N., Koyanagi A., Stubbs B., et al. Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: a longitudinal cohort study. *Clin Nutr*. 2019; 38 (6): 2735–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.032>.
29. Bahrambeigi S., Yousefi B., Rahimi M., Shafiei-Irannejad V. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomed Pharmacother*. 2019; 109: 1593–601. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.032>.
30. Zheng H.X., Chen J., Zu Y.X., et al. Chondroitin sulfate prevents STZ induced diabetic osteoporosis through decreasing blood glucose, antioxidative stress, anti-inflammation and OPG/RANKL expression regulation. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5303. <https://doi.org/10.3390/ijms21155303>.
31. Fan R., Hao Y., Liu X., et al. Undenatured type II collagen relieves bone impairment through improving inflammation and oxidative stress in ageing db/db mice. *Molecules*. 2021; 26 (16): 4942. <https://doi.org/10.3390/molecules26164942>.
32. Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (1): 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.005>.
33. 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/farmakoeconomika.2021.083>.
34. Wu Y., Kadota-Watanabe C., Ogawa T., Moriyama K. Combination of estrogen deficiency and excessive mechanical stress aggravates temporomandibular joint osteoarthritis in vivo. *Arch Oral Biol*. 2019; 102: 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.012>.
35. Asai H., Nakatani S., Kato T., et al. Glucosamines attenuate bone loss due to menopause by regulating osteoclast function in ovariectomized mice. *Biol Pharm Bull*. 2016; 39 (6): 1035–41. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00066>.
36. Jiang Z., Li Z., Zhang W., et al. Dietary natural N-acetyl-D-glucosamine prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *Molecules*. 2018; 23 (9): 2302. <https://doi.org/10.3390/molecules23092302>.
37. Miyazaki T., Miyauchi S., Anada T., et al. Chondroitin sulfate-E binds to both osteoactivin and integrin α V β 3 and inhibits osteoclast differentiation. *J Cell Biochem*. 2015; 116 (10): 2247–57. <https://doi.org/10.1002/jcb.25175>.
38. Koike T., Mikami T., Shida M., et al. Chondroitin sulfate-E mediates estrogen-induced osteoanabolism. *Sci Rep*. 2015; 5: 8994. <https://doi.org/10.1038/srep08994>.
39. Yoo T.K., Kim S.K., Kim D.W., et al. Osteoporosis risk prediction for bone mineral density assessment of postmenopausal women using machine learning. *Yonsei Med J*. 2013; 54 (6): 1321–30. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1321>.
40. Kiyomoto K., Iba K., Hanaka M., et al. High bone turnover state under osteoporotic changes induces pain-like behaviors in mild osteoarthritis model mice. *J Bone Miner Metab*. 2020; 38 (6): 806–18. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01124-y>.
41. Sun Q., Zhen G., Li T.P., et al. Parathyroid hormone attenuates osteoarthritis pain by remodeling subchondral bone in mice. *Elife*. 2021; 10: e66532. <https://doi.org/10.7554/eLife.66532>.
42. Nwosu L.N., Allen M., Wyatt L., et al. Pain prediction by serum biomarkers of bone turnover in people with knee osteoarthritis: an observational study of TRAcP5b and cathepsin K in OA. *Osteoarthritis*

- Cartilage*. 2017; 25 (6): 858–65. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.002>.
43. Nakamura Y., Uchiyama S., Kamimura M., et al. Bone alterations are associated with ankle osteoarthritis joint pain. *Sci Rep*. 2016; 6: 18717. <https://doi.org/10.1038/srep18717>.
44. Торшин И.Ю., Лиля 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/farmakoeconomika.2020.066>.
45. Salbach-Hirsch J., Ziegler N., Thiele S., et al. Sulfated glycosaminoglycans support osteoblast functions and concurrently suppress osteoclasts. *J Cell Biochem*. 2014; 115 (6): 1101–11. <https://doi.org/10.1002/jcb.24750>.
46. Salbach J., Kliemt S., Rauner M., et al. The effect of the degree of sulfation of glycosaminoglycans on osteoclast function and signaling pathways. *Biomaterials*. 2012; 33 (33): 8418–29. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.028>.
47. Trabszo C., Ramms B., Chopra P., et al. Arylsulfatase K inactivation causes mucopolysaccharidosis due to deficient glucuronate desulfation of heparan and chondroitin sulfate. *Biochem J*. 2020; 477 (17): 3433–51. <https://doi.org/10.1042/BCJ20200546>.
48. Peck S.H., Tobias J.W., Shore E.M., et al. Molecular profiling of failed endochondral ossification in mucopolysaccharidosis VII. *Bone*. 2019; 128: 115042. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115042>.
49. Лиля 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. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
50. Noonan K.J., Stevens J.W., Tammi R., et al. Spatial distribution of CD44 and hyaluronan in the proximal tibia of the growing rat. *J Orthop Res*. 1996; 14 (4): 573–81. <https://doi.org/10.1002/jor.1100140411>.
51. Martins J.M.S., Dos Santos Neto L.D., Noleto-Mendonça R.A., et al. Dietary supplementation with glycosaminoglycans reduces locomotor problems in broiler chickens. *Poult Sci*. 2020; 99 (12): 6974–82. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.061>.
52. Lambertini E., Penolazzi L., Pandolfi A., et al. Human osteoclasts/osteoblasts 3D dynamic co culture system to study the beneficial effects of glucosamine on bone microenvironment. *Int J Mol Med*. 2021; 47 (4): 57. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4890>.
53. Lv C., Wang L., Zhu X., et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomed Pharmacother*. 2018; 99: 271–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.066>.

REFERENCES:

1. Herrero-Beaumont G., Pérez-Baos S., Sánchez-Pernaute O., et al. Targeting chronic innate inflammatory pathways, the main road to prevention of osteoarthritis progression. *Biochem Pharmacol*. 2019; 165: 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.030>.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. Standardised forms of chondroitin sulfate as a pathogenetic treatment of osteoarthritis in the context of post-genomic studies. *Sovremennaya revmatologiya / Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15 (1): 136–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-136-143>.
3. Barreto G., Manninen M., Eklund K.K. Osteoarthritis and toll-like receptors: when innate immunity meets chondrocyte apoptosis. *Biology (Basel)*. 2020; 9 (4): 65. <https://doi.org/10.3390/biology9040065>.
4. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Nechaeva G.I., et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13 (1): 154–62 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-154-162>.
5. Goerres G.W., Häuselmann H.J., Seifert B., et al. Patients with knee osteoarthritis have lower total hip bone mineral density in the symptomatic leg than in the contralateral hip. *J Clin Densitom*. 2005; 8 (4): 484–7. <https://doi.org/10.1385/jcd:8:4:484>.
6. Yu D., Xu J., Liu F., et al. Subchondral bone changes and the impacts on joint pain and articular cartilage degeneration in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34 (5): 929–34.
7. Salbach J., Rachner T.D., Rauner M., et al. Regenerative potential of glycosaminoglycans for skin and bone. *J Mol Med (Berl)*. 2012; 90 (6): 625–35. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0843-2>.
8. Fournier P., Dupuis Y. Antirachitic power of various so-called structural compounds: lactose, glucosamine, L-xylose, mannitol. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1960; 250: 3050–2 (in French).
9. Shavlovskaya O.A., Zolotovskaya I.A., Prokofyeva Y.S. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 75–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200448>.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25 (4): 577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2016; 26 (2): 274–84. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
12. 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 farmako-epidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
13. Stanford Biomedical Network Dataset Collection. Available at: <http://snap.stanford.edu/biodata> (accessed 27.12.2021).
14. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47 (D1): D330–8. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1055>.
15. Maeda K., Kobayashi Y., Koide M., et al. The regulation of bone metabolism and disorders by Wnt signaling. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (22): 5525. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>.
16. Deng H., Liu H., Yang Z., et al. Progress of selenium deficiency in the pathogenesis of arthropathies and selenium supplement for their treatment. *Biol Trace Elem Res*. 2021; Nov. 15. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-03022-4>.
17. Hong S.W., Kang J.H. Bone mineral density, bone microstructure, and bone turnover markers in females with temporomandibular joint osteoarthritis. *Clin Oral Investig*. 2021; 25 (11): 6435–48. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03946-0>.
18. Lin Z., Miao J., Zhang T., et al. d-Mannose suppresses osteoarthritis development in vivo and delays IL-1 β -induced degeneration in vitro by enhancing autophagy activated via the AMPK pathway. *Biomed Pharmacother*. 2021; 135: 111199. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111199>.
19. Monasterio G., Castillo F., Rojas L., et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, immunological bone

- loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: a preliminary report. *J Oral Rehabil.* 2018; 45 (8): 589–97. <https://doi.org/10.1111/joor.12649>.
20. Berardi S., Corrado A., Maruotti N., et al. Osteoblast role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep.* 2021; 48 (3): 2843–52. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06288-y>.
21. Ragipoglu D., Dudeck A., Haffner-Luntzer M., et al. The role of mast cells in bone metabolism and bone disorders. *Front Immunol.* 2020; 11: 163. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00163>.
22. Kamiya N., Kuroyanagi G., Aruwajoye O., Kim H.K.W. IL6 receptor blockade preserves articular cartilage and increases bone volume following ischemic osteonecrosis in immature mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27 (2): 326–35. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.010>.
23. Ren Y., Deng Z., Gokani V., et al. Anti-interleukin-6 therapy decreases hip synovitis and bone resorption and increases bone formation following ischemic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Miner Res.* 2021; 36 (2): 357–68. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4191>.
24. Takeuchi T., Sugimoto A., Imazato N., et al. Glucosamine suppresses osteoclast differentiation through the modulation of glycosylation including O-GlcNAcylation. *Biol Pharm Bull.* 2017; 40 (3): 352–6. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00877>.
25. Nagaoka I., Igarashi M., Sakamoto K. Biological activities of glucosamine and its related substances. *Adv Food Nutr Res.* 2012; 65: 337–52. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416003-3.00022-6>.
26. Ivanovska N., Dimitrova P. Bone resorption and remodeling in murine collagenase-induced osteoarthritis after administration of glucosamine. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13 (2): R44. <https://doi.org/10.1186/ar3283>.
27. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Antiresorptive-cytokine effects of the chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020; 120 (4): 65–71 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004165>.
28. Veronese N., Koyanagi A., Stubbs B., et al. Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: a longitudinal cohort study. *Clin Nutr.* 2019; 38 (6): 2735–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.032>.
29. Bahrambeigi S., Yousefi B., Rahimi M., Shafiei-Irannejad V. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomed Pharmacother.* 2019; 109: 1593–601. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.032>.
30. Zheng H.X., Chen J., Zu Y.X., et al. Chondroitin sulfate prevents STZ induced diabetic osteoporosis through decreasing blood glucose, antioxidative stress, anti-inflammation and OPG/RANKL expression regulation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (15): 5303. <https://doi.org/10.3390/ijms21155303>.
31. Fan R., Hao Y., Liu X., et al. Undenatured type II collagen relieves bone impairment through improving inflammation and oxidative stress in ageing db/db mice. *Molecules.* 2021; 26 (16): 4942. <https://doi.org/10.3390/molecules26164942>.
32. Veronese N., Cooper C., Reginster J.Y., et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (1): 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.01.005>.
33. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaychik B.T., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (1): 40–52 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083>.
34. Wu Y., Kadota-Watanabe C., Ogawa T., Moriyama K. Combination of estrogen deficiency and excessive mechanical stress aggravates temporomandibular joint osteoarthritis in vivo. *Arch Oral Biol.* 2019; 102: 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.012>.
35. Asai H., Nakatani S., Kato T., et al. Glucosamines attenuate bone loss due to menopause by regulating osteoclast function in ovariectomized mice. *Biol Pharm Bull.* 2016; 39 (6): 1035–41. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00066>.
36. Jiang Z., Li Z., Zhang W., et al. Dietary natural N-acetyl-D-glucosamine prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *Molecules.* 2018; 23 (9): 2302. <https://doi.org/10.3390/molecules23092302>.
37. Miyazaki T., Miyauchi S., Anada T., et al. Chondroitin sulfate-E binds to both osteoactivin and integrin $\alpha v \beta 3$ and inhibits osteoclast differentiation. *J Cell Biochem.* 2015; 116 (10): 2247–57. <https://doi.org/10.1002/jcb.25175>.
38. Koike T., Mikami T., Shida M., et al. Chondroitin sulfate-E mediates estrogen-induced osteoanabolism. *Sci Rep.* 2015; 5: 8994. <https://doi.org/10.1038/srep08994>.
39. Yoo T.K., Kim S.K., Kim D.W., et al. Osteoporosis risk prediction for bone mineral density assessment of postmenopausal women using machine learning. *Yonsei Med J.* 2013; 54 (6): 1321–30. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1321>.
40. Kiyomoto K., Iba K., Hanaka M., et al. High bone turnover state under osteoporotic changes induces pain-like behaviors in mild osteoarthritis model mice. *J Bone Miner Metab.* 2020; 38 (6): 806–18. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01124-y>.
41. Sun Q., Zhen G., Li T.P., et al. Parathyroid hormone attenuates osteoarthritis pain by remodeling subchondral bone in mice. *Elife.* 2021; 10: e66532. <https://doi.org/10.7554/eLife.66532>.
42. Nwosu L.N., Allen M., Wyatt L., et al. Pain prediction by serum biomarkers of bone turnover in people with knee osteoarthritis: an observational study of TRAcP5b and cathepsin K in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25 (6): 858–65. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.002>.
43. Nakamura Y., Uchiyama S., Kamimura M., et al. Bone alterations are associated with ankle osteoarthritis joint pain. *Sci Rep.* 2016; 6: 18717. <https://doi.org/10.1038/srep18717>.
44. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farma-koekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (4): 18–29 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
45. Salbach-Hirsch J., Ziegler N., Thiele S., et al. Sulfated glycosaminoglycans support osteoblast functions and concurrently suppress osteoclasts. *J Cell Biochem.* 2014; 115 (6): 1101–11. <https://doi.org/10.1002/jcb.24750>.
46. Salbach J., Kliemt S., Rauner M., et al. The effect of the degree of sulfation of glycosaminoglycans on osteoclast function and signaling pathways. *Biomaterials.* 2012; 33 (33): 8418–29. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.028>.
47. Trabszo C., Ramms B., Chopra P., et al. Arylsulfatase K inactivation causes mucopolysaccharidosis due to deficient glucuronate desulfation of heparan and chondroitin sulfate. *Biochem J.* 2020; 477 (17): 3433–51. <https://doi.org/10.1042/BCJ20200546>.
48. Peck S.H., Tobias J.W., Shore E.M., et al. Molecular profiling of failed endochondral ossification in mucopolysaccharidosis VII. *Bone.* 2019; 128: 115042. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115042>.
49. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; 9 (3): 88–97 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
50. Noonan K.J., Stevens J.W., Tammi R., et al. Spatial distribution of CD44 and hyaluronan in the proximal tibia of the growing rat. *J Orthop Res.* 1996; 14 (4): 573–81. <https://doi.org/10.1002/jor.1100140411>.
51. Martins J.M.S., Dos Santos Neto L.D., Noletto-Mendonça R.A., et al. Dietary supplementation with glycosaminoglycans reduces locomotor problems in broiler chickens. *Poult Sci.* 2020; 99 (12): 6974–82. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.061>.

52. Lambertini E., Penolazzi L., Pandolfi A., et al. Human osteoclasts/osteoblasts 3D dynamic co culture system to study the beneficial effects of glucosamine on bone microenvironment. *Int J Mol Med.* 2021; 47 (4): 57. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4890>.

53. Lv C., Wang L., Zhu X., et al. Glucosamine promotes osteoblast proliferation by modulating autophagy via the mammalian target of rapamycin pathway. *Biomed Pharmacother.* 2018; 99: 271–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.066>.

Сведения об авторах

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>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

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>; Scopus Author ID: 6602550827; WoS ResearcherID: W-3334-2017; РИНЦ SPIN-код: 7287-8555.

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>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Рейер Иван Александрович – к.т.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-053X>; Scopus Author ID: 14042533700.

About the authors

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>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

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

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>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Ivan A. Reyer – PhD (Tech.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-053X>; Scopus Author ID: 14042533700.