

Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Торшин И.Ю.<sup>1,2</sup>, Семенов В.А.<sup>2,3</sup>, Стаховская Л.И.<sup>4</sup>, Рудаков К.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия; <sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>4</sup>НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>1</sup>119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; <sup>2</sup>119234, Москва, Ленинские горы, 1; <sup>3</sup>650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; <sup>4</sup>117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ

Хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) широко используются как хондропротекторы. Интеллектуальный анализ данных 42 051 публикации, посвященной эффектам ХС/ГС, показал, что нарушения метаболизма ХС и глюкозамина характерны для ишемических, нейродегенеративных заболеваний, судорожных расстройств или состояний и нейропсихической патологии (шизофрения, аффективные расстройства). Результаты экспериментальных исследований указывают на целесообразность использования ХС и ГС в терапии ишемических и нейродегенеративных заболеваний.

**Ключевые слова:** нейропротекция; нейротрофический эффект; хондроитин сульфат (Хондрогард); глюкозамина сульфат (Сустагард Артро); интеллектуальный анализ данных.

**Контакты:** Ольга Алексеевна Громова; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**Для ссылки:** Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137–143.

### *On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis*

*Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Torshin I.Yu.<sup>1,2</sup>, Semenov V.A.<sup>2,3</sup>, Stakhovskaya L.I.<sup>4</sup>, Rudakov K.V.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Kemerovo.State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; <sup>4</sup>Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333; <sup>2</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119234; <sup>3</sup>22a, Voroshilov St., Kemerovo 650056; <sup>4</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) are widely used as chondroprotectors. Data mining of 42,051 publications on the effects of CS/GS showed that impairments in their metabolism were characteristic of ischemic, neurodegenerative diseases, convulsive disorders or conditions, and neuropsychological diseases (schizophrenia, affective disorders). The results of experimental studies indicate that it is expedient to use CS and GS in the therapy of ischemic and neurodegenerative diseases.

**Keywords:** neuroprotection; neurotrophic effect; chondroitin sulfate (Hondroquard); glucosamine sulfate (Sustaquard artro); data mining.

**Contact:** Olga Alekseevna Gromova; [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

**For reference:** Gromova OA, Torshin IYu., Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137–143.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143

Сложность ишемического каскада и молекулярных механизмов нейродегенерации подразумевает многоуровневое патофизиологическое воздействие лекарств, используемых для лечения пациентов [1–3].

Цереброваскулярная патология, и прежде всего ишемический инсульт (ИИ), может провоцировать формирование коморбидной патологии. Например, постинсультные артропатии, встречающиеся у 20% пациентов с ИИ, часто возникают вследствие перерастяжения суставной сумки под действием силы тяжести паретичной конечности и паралича мышцы [4] и резко ухудшают качество жизни пациентов [5]. Даже если перерастяжения суставной сумки не происходит, весьма часто отмечается рефлекторная симпатическая

дистрофия (синдром Стейнброекера, или синдром плечо – кисть), характеризующаяся болью, ограничением подвижности плечевого сустава с последующим присоединением вегетативно-трофических нарушений в области кисти и лучезапястного сустава и требующая назначения хондропротекторов [6]. Хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) – широко используемые хондропротекторы при остеоартрите и других заболеваниях суставов [7, 8].

Необходимость сочетанного назначения многих препаратов (полипрагмазия) порождает проблему многочисленных побочных эффектов. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции ме-

таболизма простагландинов посредством ингибирования циклооксигеназы 2 (ЦОГ2). Однако многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты (в частности, ЦОГ1), что вызывает развитие серьезных осложнений, в том числе язвы желудка, кровотечения, кардиотоксичности и др. [9]. Поэтому в лечении коморбидной патологии проблема выбора наиболее подходящих препаратов стоит особенно остро.

Исследования ХС и ГС с помощью хемореактивного [10–12], хемотранскриптного [13], протеомного [14, 15] подходов к анализу свойств препаратов подтверждают, что эти хондропротекторы характеризуются комплексным действием – противовоспалительным, обезболивающим и антиоксидантным [7].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа публикаций, посвященных нейропротективным эффектам ХС/ГС. По запросу «glucosamine OR chondroitin» в базе данных биомедицинской литературы Pubmed была найдена 42 051 ссылка, а по запросу «(glucosamine OR chondroitin) AND (neuroprotect\* OR neuron\* OR neurotroph\* OR dendri\*)» – 2317 ссылок. Был проведен систематический компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [16, 17] и метрического [18, 19] подходов к задачам распознавания/классификации.

## Результаты систематического компьютеризованного анализа публикаций

В ходе систематического анализа обнаруженных источников были выделены 235 наиболее информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям ХС/ГС от публикаций в контроле. В качестве контроля использовали 2317 случайно выбранных статей из 39 734 публикаций, найденных по запросу «(glucosamine OR chondroitin) NOT neuroprotect\* NOT neuron\* NOT neurotroph\* NOT dendri\*» в базе данных Pubmed. Экспертный анализ полученного списка наиболее информативных биомедицинских терминов показал, что 60 из 235 терминов встречались достоверно чаще (в 2–70 раз;  $p < 0,05$  для каждого из терминов) в выборке публикаций по ХС/ГС, чем в контроле. Метрический анализ информативных ключевых слов позволил выделить три кластера терминов, которые описывают последствия нарушений обмена ХС/ГС и, соответственно, неврологические роли ХС и ГС: кластер 1 – «Нейродегенеративная патология»; кластер 2 – «Ишемия» и кластер 3 – «Судорожные расстройства».

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 показал, что с нарушениями метаболизма ХС/ГС достоверно ассоциирован ряд диагнозов в МКБ-10 (рис. 1, а, б), в том числе нейродегенеративная патология (G30 Бо-

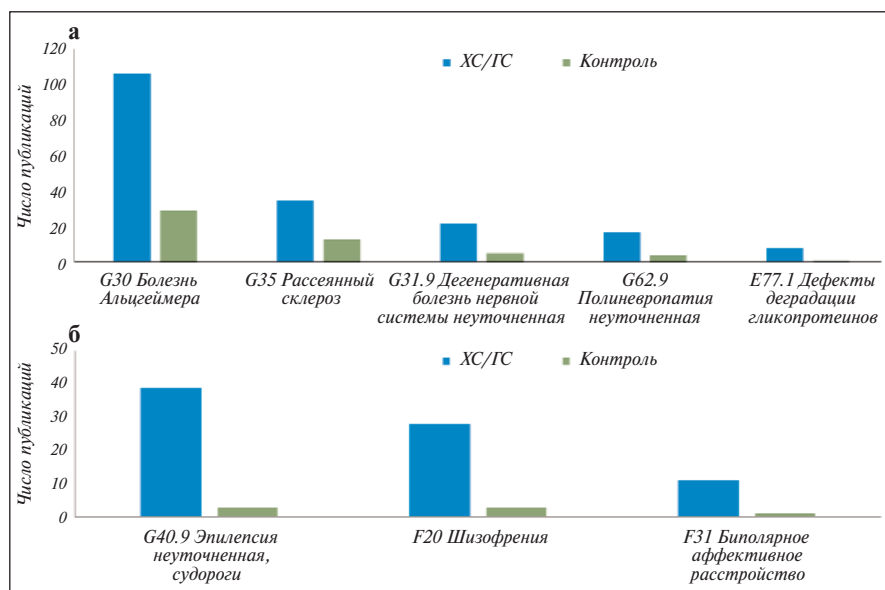


Рис. 1. Результаты рубрикации исследований ХС/ГС по диагнозам МКБ-10: а – нейродегенеративная патология; б – другие нарушения

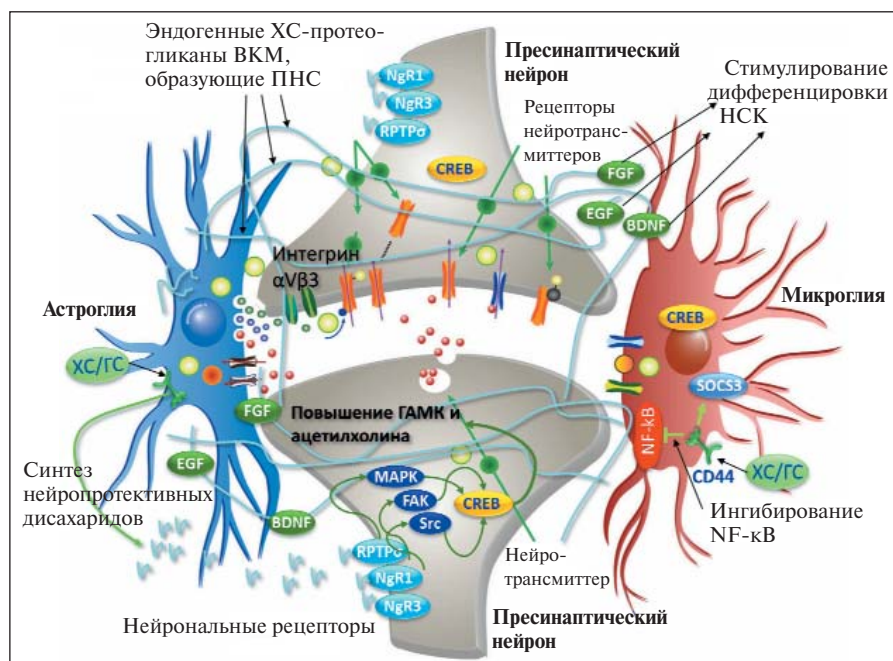
лезнь Альцгеймера; G35 Рассеянный склероз; G31.9 Дегенеративная болезнь нервной системы неуточненная; G62.9 Полиневропатия неуточненная; E77.1 Дефекты деградации гликопротеинов), а также G40.9 Эпилепсия неуточненная, судороги; F20 Шизофрения; F31 Биполярное аффективное расстройство.

В целом анализ массива литературы позволил выделить следующие направления исследований неврологических ролей ХС/ГС: молекулярно-физиологические роли ХС и ГС в нервной системе; роли ХС/ГС при ишемической, нейродегенеративной патологии и болевых расстройствах.

## Молекулярно-физиологические роли ХС и ГС в нервной системе

Молекулы ХС и ГС необходимы для синтеза гелевой основы внеклеточного матрикса (ВКМ) – сети гликопротеинов, коллагеновых и эластиновых волокон, являющейся основой соединительной ткани. Диффузный ВКМ распределен по всему мозгу, заполняет перисинаптическое пространство и соединяет нейроны в единое целое. Важность ХС/ГС подчеркивается в концепции так называемого *четырёхкомпонентного синапса* – функциональной единицы ЦНС, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов (которые, собственно, и осуществляют передачу сигнала), но и «перинеурональные сети» (ПНС), образованные ВКМ и клетками глии. ПНС, структура которых контролируется и поддерживается астроцитами, вносят важный вклад в регуляцию пластичности синапсов и регенерации аксонов [20], задают направление роста нейронных конусов, способствуют созреванию синапсов, регулируют дифференцировку нервных стволовых клеток (НСК) [21] (рис. 2). Влияние ХС в составе ПНС на синапсы осуществляется, в частности, посредством взаимодействия с нейрональными рецепторами RPTP $\sigma$ , NgR1 и NgR3 [22].

ХС способствует формированию эндогенных «ниш», *повышающих выживаемость НСК*, принципиально важных для восстановления нервной ткани после травматических



**Рис. 2.** Нейропротективные роли ХС/ГС в рамках концепции четырехкомпонентного синапса

повреждений. В эксперименте, при инкапсуляции НСК субвентрикулярной зоны мозга крысы в культуре с добавлением ХС, жизнеспособность клеток составляла  $88,5 \pm 6,1\%$ , тогда как в контроле – лишь  $6\%$  [23]. Действительно, ХС-протеогликан специфически взаимодействуют с факторами роста (BDNF, плейотрофин, EGF, FGF и др.) и молекулами, направляющими рост нейронов [24, 25], индуцируют дифференцировку нейронов посредством активации сигнальных путей MAPK и Src [26]. ХС-протеогликан также тормозят дифференцировку НСК в астроциты, что важно для восстановления поврежденных нейронов [27].

На все описанные выше процессы существенное влияние оказывают *паттерны сульфатирования ХС-протеогликанов* [28]. Например, увеличение соотношения 4-сульфатированного ХС (ХС-4) к 6-сульфатированному ХС (ХС-6) необходимо для стабилизации ПНС и повышения порога судорожной готовности нейронов [29]. ХС типа D, содержащий дисульфатированные дисахаридные звенья «глюкозамин-2-О-сульфат – ацетилгалактозамин-6-О-сульфат», выступает в качестве внеклеточного лиганда для нейронального интегрин  $\alpha V\beta_3$  и способствует росту нейритов посредством активации киназ FAK и Src/Fyn [30].

В эксперименте показано, что интрапаренхимальное введение ХС улучшает выживаемость НСК и нейропротекцию после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Крысам вводили взвесь клеток НСК и смеси ХС (86% ХС-4, 5% ХС-6, 6% ХС-4,6) непосредственно в очаг ЧМТ. Окрашивание по Нисслю через 4 нед после воспроизведения ЧМТ продемонстрировало значительно улучшенную нейропротекцию у животных, получавших ХС, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ) [31].

Таким образом, ХС-протеогликан в составе ПНС играют существенную роль в поддержании связности нервной ткани и функционирования нейронов. Соответственно, на-

рушения структуры эндогенных ХС-протеогликанов тесно соотносятся с нейропатологией. Например, при *рассеянном склерозе* отмечаются изменения структуры и количества эндогенных ХС-протеогликанов версикана, агрекана, нейрокана и дерматансульфата на фоне повреждения миелиновых оболочек нервов [32]. При *шизофрении* наблюдается значительное уменьшение количества ПНС [33]. Повышенный синтез абнормальных ХС-протеогликанов у пациентов, перенесших *инсульт*, приводит к образованию глиального рубца, который препятствует росту аксонов и реорганизации поврежденных нейронных сетей [34]. Абнормальные формы эндогенных ХС-протеогликанов также выявляются при *болезни Альцгеймера* и *эпилепсии* [35].

Короткие олигосахаридные фрагменты ХС, образующиеся при ферментативной переработке ХС-протеогликанов, усиливают нейрит-стимулирующий потенциал нервной ткани [36]. Поэтому ферментативная переработка абнормальных эндогенных ХС-протеогликанов повышает нейропластичность. Например, *хондроитиназа ABC*, расщепляющая ХС-протеогликан, способствует неврологическому восстановлению после острых повреждений головного мозга на доклинических моделях ишемического инсульта и ЧМТ [37, 38].

Положительные эффекты хондроитиназы ABC во многом обусловлены образованием дисахаридов, проявляющих нейропротекторные свойства. Эти свойства сульфатированных дисахаридов, образующихся при деградации эндогенных ХС-протеогликанов, связаны с повышением уровня белка SOCS-3 (ингибитор цитокиновой активности) и с подавлением активности провоспалительного фактора NF-κB [39].

Приведенные выше результаты фундаментальных и клинических исследований свойств эндогенных ХС-протеогликанов позволяют предположить, что введение экзогенных (фармацевтических) форм ХС и ГС будет сопровождаться эффектами, аналогичными описанным выше для хондроитиназы ABC. В самом деле, внутримышечное (в/м) введение фармацевтических форм ХС активирует рецептор CD44 на поверхности клеток ВКМ (фибробластов и др.), что приводит к повышению активности гиалуронидаз, которые инициируют переработку цепей ХС в мышечном депо в более короткие олигосахариды [15]. Эти олигосахаридные фрагменты распространяются по межклеточной жидкости мышцы, поступают в кровь и, вследствие весьма низкой молекулярной массы (<1 кДа), могут преодолевать гематоэнцефалический барьер. При попадании в жидкие среды мозга олигосахариды ХС используются как «строительный материал» для репарации ВКМ и ПНС. Также олигосахариды, образующиеся из ХС, инактивируют провоспалительный фактор NF-κB, матриксные металлопротеиназы (MMP) 1, MMP3 (избыточная активность которых дегради-

рует ВКМ) и MMP24 (медиатор воспалительной гипералгезии). Введение пациенту ГС будет снижать O-гликозилирование нейрональных белков [14], что также способствует синтезу ВКМ и нейропротекции.

## Нейропротективные свойства ХС в условиях ишемического стресса

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что модуляция метаболизма ХС и ГС приводит к повышению выживаемости нейронов в условиях ишемии. Например, инфузия хондроитиназы ABC тормозила потери нейронов, увеличивала уровни нейрональных белков GAP-43 и синуклеина, что свидетельствует об усилении роста аксонов и улучшении синаптической пластичности [40].

Экзогенное введение фармацевтических форм ХС снижало гибель нейронов в срезах гиппокампа крыс, подвергнутых депривации кислорода и глюкозы в культуре. Нейропротекция под действием ХС была ассоциирована с ингибированием митоген-активируемой протеинкиназы MAPK-p38, провоспалительного фактора транскрипции NFκB и индуцибельной синтетазы оксида азота iNOS [41].

Эксперименты на линии клеток SH-SY5Y нейробластомы человека показали, что ХС проявляет антиоксидантное и нейропротекторное действие, активируя сигнальный путь PKC/PI3K/Akt и индуцируя антиоксидантный фермент гемоксигеназу-1. ХС защищает нейроны коры от эксайтотоксического воздействия глутамата путем подавления активации каспазы-3. Дисахарид, полученный в результате деградации ХС, защищал нейроны при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и увеите, уменьшая секрецию ФНОα и блокируя NF-κB [42]. Нейропротективным действием характеризуются ХС с различными паттернами сульфатирования – ХС-6 [43], ХС-4,6, предотвращающий эксайтотоксичность посредством снижения активности каспазы-3 [44] и др.

## Нейропротективные свойства ГС при ишемии головного мозга

O-гликозилирование нейрональной синтетазы азота способствует апоптозу нейронов при эксайтотоксическом воздействии глутамата. Непосредственная блокировка рецепторов N-метил-D-аспартата или самой синтетазы азота может приводить к серьезным нежелательным эффектам (в том числе к перевозбуждению определенных участков коры головного мозга). В эксперименте ингибирование процесса O-гликозилирования синтетазы азота защищает нейроны от избыточного апоптоза [45]. ГС является одним из ингибиторов O-гликозамин-N-ацетилтрансферазы [14], которая и осуществляет O-гликозилирование нейрональной синтетазы азота.

У гипертензивных крыс с моделью ишемического инсульта (обратимая окклюзия средней мозговой артерии), получавших производные ГС, наблюдалось значительное снижение воспаления, объема инфаркта и пенумбры на фоне улучшения неврологических симптомов [46]. В другом исследовании внутрибрюшинное введение ГС способствовало уменьшению объема инфаркта (до  $14,3 \pm 7,4\%$  его объема в группе плацебо), восстановлению двигательных функций и преодолению неврологического дефицита. ГС ингибировал индуцированную липополисахаридом активацию провоспалительного каскада NF-κB, в том числе повышенное O-гли-

козилирование субъединицы p65 NF-κB путем частичного ингибирования O-гликозамин-N-ацетилтрансферазы [47].

Прием ГС до воспроизведения модели гипоксии мозга у рыбок *Danio Rerio* подавлял воспаление нервной ткани, способствовал сохранению пространственной памяти и повышению выживаемости, что было ассоциировано со снижением уровней маркеров гипоксии мозга: нейроглобина, синтетазы оксида азота NOS<sub>2</sub>, глиального фибриллярного кислого белка и белка S100. ГС препятствует снижению когнитивных и мнестических функций посредством увеличения активности нейропротективного фактора транскрипции CREB, повышения уровней гамма-аминомасляной кислоты и ацетилхолина в мозге [48].

## Участие ХС в торможении нейродегенеративных процессов

В модели бокового амиотрофического склероза у крыс (сверхэкспрессия мутантной формы гена Cu/Zn-супероксиддисмутазы) отмечались нарушения экспрессии тирозинфосфатазы РТР-сигма (белка – рецептора ХС-протеогликанов в астроцитах, который обеспечивает клеточную микро среду, оптимальную для регенерации нейронов) [49].

Восстановление физиологической микро среды нейронов возможно посредством использования фармацевтических форм ХС *in vitro*. Защитное влияние перорального приема низкомолекулярных форм ХС на очаги мозга, поврежденные бета-амилоидом, проявляется в снижении уровня активных форм кислорода (АФК), деполяризации митохондриальной мембраны, экспрессии белка каспазы-3 и, как следствие, в уменьшении апоптоза нейронов. Применение фармацевтических форм ХС у мышей с амилоидным повреждением мозга повышало уровни холинацетилтрансферазы, супероксиддисмутазы-1, глутатионпероксидазы, уменьшало содержание малонового диальдегида и ацетилхолинэстеразы [50], что способствовало улучшению выживаемости нейронов и уменьшению когнитивного дефицита.

## Участие ХС/ГС в торможении болевых синдромов

Пероральный прием ХС (300 мг/кг/сут, курс 20 сут) приводил к преодолению тактильной аллодинии, вызванной частичной перевязкой седалищного нерва у мышей. При этом ХС способствовал снижению фосфорилирования p38 митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и ингибировал киназу c-Fos в ипсилатеральных нейронах дорсального рога спинного мозга, на которые поступал сигнал от ноцицептивных нервов [51]. Пероральный прием ХС (600 мг/кг/сут, курс 10 сут) ослаблял постоянную тактильную аллодинию, индуцированную формалином, что также сопровождалось ингибированием МАРК-p38 и c-Fos [52].

Важно отметить, что рассмотренные выше потенциальные нейропротективные эффекты экзогенных ХС и ГС возможны только в случае применения высокоочищенных форм ХС/ГС. Дело в том, что примеси токсичных металлов (свинца, ртути, кадмия и др.) и белковых аллергенов, присутствующие в низкокачественных субстанциях ХС/ГС, будут провоцировать воспаление и аллергические реакции. Примером субстанций ХС и ГС надлежащего качества являются микрокристаллические субстанции, концентрированные до 99% действующего вещества («Биоиберика, С.А.У., Испания»): ХС в составе препарата Хондрогард; ГС в составе препарата

Сустагард Артро («Сотекс»). Клиническая практика показывает, что для терапии болевого синдрома при остеоартрите весьма эффективна так называемая интермиттирующая схема, включающая в/м инъекции ХС (Хондрогард 2,0 мл, 200 мг) через день (дни 1, 3, 5, 7) и ГС (Сустагард Артро 3,0 мл, 200 мг) через день (дни 2, 4, 6, 8 и др.). При использовании этой схемы обезболивающий эффект сохранялся в течение 3 мес после отмены терапии [53]. У пациентов с протрузией грыж межпозвоночных дисков, получавших интермиттирующую терапию Хондрогардом и Сустагардом Артро, также наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологической симптоматики (боли, парестезии), подтвержденная положительной динамикой по данным МРТ [54].

## Заключение

Пожилые пациенты, страдающие цереброваскулярной патологией и коморбидными заболеваниями суставов, получают препараты разных фармакологических групп, в том числе нейропротекторы и хондропротекторы ХС и ГС. Результаты проведенного в настоящей работе

интеллектуального анализа 42 051 публикации, посвященной эффектам ХС/ГС, показали, что снижение синтеза и абнормальные формы эндогенных ХС/ГС характерны для заболеваний не только хрящевой ткани, но и ЦНС и периферической нервной системы. Более того, имеющиеся данные позволяют утверждать, что экзогенно вводимые ХС/ГС могут проявлять нейропротективное действие при ишемии мозга, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз, полиневропатия, рассеянный склероз), а также при судорожных состояниях, шизофрении и аффективных расстройствах. Соответственно, применение стандартизированных фармацевтических форм ХС и ГС пациентами с остеоартритом может эффективно дополнять комплексную терапию сопутствующих ишемических, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний.

*Работа выполнена при поддержке гранта  
РФФИ №19-07-00356.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Торшин ИЮ, Громова ОА. Мультимодальный эффект церебролизина против воинствующего редукционизма. *Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева*. 2008;(3): 83-91. [Torshin IYu, Gromova OA. Multimodal effect of Cerebrolisin against militant reductionism. *Nevrologicheskii vestnik im. V.M. Bekhtereva*. 2008;(3):83-91. (In Russ.)].
2. Путилина МВ. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012;(4):69-73. [Putilina MV. Combined neuroprotective therapy for cerebrovascular diseases. *Vrach*. 2012;(4):69-73. (In Russ.)].
3. Парфенов ВА. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009;1(1):19-22. [Parfenov VA. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(1):19-22. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2009-17
4. Столярова ЛГ, Ткачева ГР. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. Москва: Медгиз; 1978. 216 с. [Stolyarova LG, Tkacheva GR. *Reabilitatsiya bol'nykh s postinsul'nymi dvigatel'nyimi rasstroistvami* [Rehabilitation of patients with post-stroke motor disorders]. Moscow: Medgiz; 1978. 216 p.] postinsul'tnymidvigatel'nymirasstroystvami [Rehabilitation of patients with post-stroke motor dysfunction]. Moscow: Medgiz; 1978. 216 p. (in Russian).
5. Теленков АА, Кадыков АС, Вуйщик НБ и др. Постинсультные артропатии: феноменология, структурные изменения суставов.
6. Широков ВА. Боль в плече. Патогенез. Диагностика. Лечение. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 240 с. [Shirokov VA. *Bol' v pleche. Patogenez. Diagnostika. Lechenie* [Shoulder pain. Pathogenesis. Diagnostics. Treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2012. 240 p.]
7. Ли́ла АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
8. Парфенов ВА. Нервные болезни. Москва: МИА; 2018. 496 с. [Parfenov VA. *Nervnye bolezni* [Nervous diseases]. Moscow: MIA; 2018. 496 p.]
9. Парфенов ВА, Исайкин АИ. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2016. 104 с. [Parfenov VA, Isaikin AI. *Bol' v nizhnei chasti spiny: mify i real'nost'* [Low back pain: myths and reality]. Moscow: IMA-PRESS; 2016. 104 p.]
10. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2): 78-85. [Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, et al. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):78-85. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85
11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактомный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):47-54. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54
12. Громова ОА, Торшин ИЮ, Ли́ла АМ и др. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2019;13(1):129-34. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134
13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Ли́ла АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на

- перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018; 12(4):129-36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
14. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38-44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):117-24. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):117-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124
16. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
17. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96.
18. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013;23(2):319-27.
19. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184-99.
20. Pantazopoulos H, Berretta S. In Sickness and in Health: Perineuronal Nets and Synaptic Plasticity in Psychiatric Disorders. *Neural Plast*. 2016;2016:9847696. doi: 10.1155/2016/9847696. Epub 2015 Dec 29.
21. Canning DR, Brelsford NR, Lovett NW. Chondroitin sulfate effects on neural stem cell differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016 Jan;52(1):35-44. doi: 10.1007/s11626-015-9941-8.
22. Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*. 2015 Jul;269:169-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006.
23. Karumbaiah L, Enam SF, Brown AC, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Hydrogels Create Endogenous Niches for Neural Stem Cells. *Bioconj Chem*. 2015 Dec 16;26(12):2336-49. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00397. Epub 2015 Oct 20.
24. Djerbal L, Lortat-Jacob H, Kwok J. Chondroitin sulfates and their binding molecules in the central nervous system. *Glycoconj J*. 2017 Jun;34(3):363-76. doi: 10.1007/s10719-017-9761-z. Epub 2017 Jan 18.
25. Rauvala H, Paveliev M, Kuja-Panula J, Kuleskaya N. Inhibition and enhancement of neural regeneration by chondroitin sulfate proteoglycans. *Neural Regen Res*. 2017 May;12(5):687-691. doi: 10.4103/1673-5374.206630.
26. Wu Y, Sheng W, Chen L, et al. Versican V1 isoform induces neuronal differentiation and promotes neurite outgrowth. *Mol Biol Cell*. 2004 May;15(5):2093-104. doi: 10.1091/mbc.e03-09-0667. Epub 2004 Feb 20.
27. Liu C, Fan L, Xing J, et al. Inhibition of astrocytic differentiation of transplanted neural stem cells by chondroitin sulfate methacrylate hydrogels for the repair of injured spinal cord. *Biomater Sci*. 2019 Apr 23;7(5):1995-2008. doi: 10.1039/c8bm01363b.
28. Miyata S, Kitagawa H. Formation and remodeling of the brain extracellular matrix in neural plasticity: Roles of chondroitin sulfate and hyaluronan. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017 Oct;1861(10):2420-2434. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.06.010. Epub 2017 Jun 15.
29. Yutsudo N, Kitagawa H. Involvement of chondroitin 6-sulfation in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2015 Dec;274(Pt B):126-33. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.009. Epub 2015 Jul 29.
30. Shida M, Mikami T, Tamura JI, Kitagawa H. Chondroitin sulfate-D promotes neurite outgrowth by acting as an extracellular ligand for neuronal integrin alphaVbeta3. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019 Sep;1863(9):1319-1331. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.06.004. Epub 2019 Jun 8.
31. Betancur MI, Mason HD, Alvarado-Velez M, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Matrices Promote Neural Stem Cell Maintenance and Neuroprotection Post-Traumatic Brain Injury. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Mar 13;3(3):420-430. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00805. Epub 2017 Feb 13.
32. Sobel RA, Ahmed AS. White matter extracellular matrix chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycans in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001 Dec;60(12):1198-207. doi: 10.1093/jnen/60.12.1198.
33. Pantazopoulos H, Woo TU, Lim MP, et al. Extracellular matrix-glia abnormalities in the amygdala and entorhinal cortex of subjects diagnosed with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):155-66. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.196.
34. Hobohm C, Gunther A, Grosche J, et al. Decomposition and long-lasting downregulation of extracellular matrix in perineuronal nets induced by focal cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Res*. 2005 May 15;80(4):539-48. doi: 10.1002/jnr.20459.
35. Miyata S, Kitagawa H. Chondroitin sulfate and neuronal disorders. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21:1330-40. doi: 10.2741/4460.
36. Zuo J, Neubauer D, Dyess K, et al. Degradation of chondroitin sulfate proteoglycan enhances the neurite-promoting potential of spinal cord tissue. *Exp Neurol*. 1998 Dec;154(2):654-62. doi: 10.1006/exnr.1998.6951.
37. Koh CH, Pronin S, Hughes M. Chondroitinase ABC for neurological recovery after acute brain injury: systematic review and meta-analyses of preclinical studies. *Brain Inj*. 2018;32(6):715-729. doi: 10.1080/02699052.2018.1438665. Epub 2018 Feb 13.
38. Suzuki H, Ahuja CS, Salewski RP, et al. Neural stem cell mediated recovery is enhanced by Chondroitinase ABC pretreatment in chronic cervical spinal cord injury. *PLoS One*. 2017 Aug 3;12(8):e0182339. doi: 10.1371/journal.pone.0182339. eCollection 2017.
39. Rolls A, Cahalon L, Bakalash S, et al. A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration. *FASEB J*. 2006 Mar;20(3):547-9. doi: 10.1096/fj.05-4540fje. Epub 2006 Jan 5.
40. Chen XR, Liao SJ, Ye LX, et al. Neuroprotective effect of chondroitinase ABC on primary and secondary brain injury after stroke in hypertensive rats. *Brain Res*. 2014 Jan 16;1543:324-33. doi: 10.1016/j.brainres.2013.12.002. Epub 2013 Dec 8.

41. Martin-de-Saavedra MD, del Barrio L, Canas N, et al. Chondroitin sulfate reduces cell death of rat hippocampal slices subjected to oxygen and glucose deprivation by inhibiting p38, NFκB and iNOS. *Neurochem Int.* 2011 May;58(6):676-83. doi: 10.1016/j.neuint.2011.02.006. Epub 2011 Feb 16.
42. Egea J, Garcia AG, Verges J, et al. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun;18 Suppl 1:S24-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.016. Epub 2010 Apr 24.
43. Lin R, Rosahl TW, Whiting PJ, et al. 6-Sulphated chondroitins have a positive influence on axonal regeneration. *PLoS One.* 2011; 6(7):e21499. doi: 10.1371/journal.pone.0021499. Epub 2011 Jul 1.
44. Sato Y, Nakanishi K, Tokita Y, et al. A highly sulfated chondroitin sulfate preparation, CS-E, prevents excitatory amino acid-induced neuronal cell death. *J Neurochem.* 2008 Mar;104(6):1565-76. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05107.x. Epub 2007 Nov 7.
45. Chen R, Gong P, Tao T, et al. O-GlcNAc Glycosylation of nNOS Promotes Neuronal Apoptosis Following Glutamate Excitotoxicity. *Cell Mol Neurobiol.* 2017 Nov;37(8):1465-1475. doi: 10.1007/s10571-017-0477-1. Epub 2017 Feb 25.
46. Fluri F, Grunstein D, Cam E, et al. Fullerenols and glucosamine fullerenes reduce infarct volume and cerebral inflammation after ischemic stroke in normotensive and hypertensive rats. *Exp Neurol.* 2015 Mar;265:142-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.01.005. Epub 2015 Jan 24.
47. Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia.* 2010 Nov 15; 58(15):1881-92. doi: 10.1002/glia.21058.
48. Lee Y, Lee S, Park JW, et al. Hypoxia-Induced Neuroinflammation and Learning-Memory Impairments in Adult Zebrafish Are Suppressed by Glucosamine. *Mol Neurobiol.* 2018 Nov;55(11):8738-8753. doi: 10.1007/s12035-018-1017-9. Epub 2018 Mar 27.
49. Shijo T, Warita H, Suzuki N, et al. Aberrant astrocytic expression of chondroitin sulfate proteoglycan receptors in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res.* 2018 Feb;96(2):222-233. doi: 10.1002/jnr.24127. Epub 2017 Jul 28.
50. Zhang Q, Li J, Liu C, et al. Protective effects of low molecular weight chondroitin sulfate on amyloid beta (Aβ)-induced damage in vitro and in vivo. *Neuroscience.* 2015 Oct 1;305:169-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.002. Epub 2015 Aug 5.
51. Nemoto W, Yamada K, Nakagawasai O, et al. Effect of repeated oral administration of chondroitin sulfate on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice. *J Pharmacol Sci.* 2018 Aug;137(4):403-406. doi: 10.1016/j.jphs.2018.03.003. Epub 2018 Mar 23.
52. Nemoto W, Yamada K, Ogata Y, et al. Chondroitin sulfate attenuates formalin-induced persistent tactile allodynia. *J Pharmacol Sci.* 2016 Aug;131(4):275-8. doi: 10.1016/j.jphs.2016.07.009. Epub 2016 Aug 5.
53. Удовика МИ. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *Русский медицинский журнал.* 2017;(7): 446-50. [Udovika MI. Comparative effectiveness of injectable and oral symptomatic slow action drugs in the treatment of primary and posttraumatic osteoarthritis of the knee joints. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2017;(7):446-50. (In Russ.)].
54. Гутянский ОГ, Честнов АА. Опыт применения комплексного лечения дискогенных радикулопатий у спортсменов. *Медицинский Совет.* 2017;(11):28-34. [Gutyanskiy OG, Chestnov AA. Experience of application of complex treatment of discogenic radiculopathy in athletes. *Meditsinskii Sovet.* 2017;(11): 28-34. (In Russ.)].

Поступила 20.08.2019

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.