

Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата

К.х.н. И.Ю. Торшин^{1,2}, профессор А.М. Лила³, профессор О.А. Громова^{1,2},
к.м.н. О.А. Лиманова^{2,4}, М.И. Иванова^{1,2}, академик РАН К.В. Рудаков^{1,2}

¹ФИЦ ИУ РАН, Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

⁴ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново

РЕЗЮМЕ

Молекулы хондроитина сульфата (ХС), из которых синтезируются протеогликаны «гелевой» основы соединительнотканной основы тканей, важны для восстановления хряща и оказывают выраженное противовоспалительное действие. Остеоартрит (ОА) сопровождается хроническим воспалением и потому относится к заболеваниям, при которых наблюдается повышенный риск тромбообразования. Представленные в настоящей работе результаты систематического анализа экспериментальных и клинических исследований указывают на перспективы применения стандартизированных экстрактов ХС с целью достижения антикоагулянтных и антиагрегантных эффектов. Антикоагулянтные механизмы ХС осуществляются через ингибирование активации коагуляционного фактора-10, антиагрегантные — посредством активации рецептора CD44, приводящей к инактивации сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. Таким образом, использование хондропротекторов на основе ХС в этой группе пациентов может рассматриваться одновременно и как средство кардиопротекции, ведь антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты стандартизированных ХС способствуют снижению тромбоземболического риска. У пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями может наблюдаться полипрагмазия, обусловленная необходимостью назначения различных противовоспалительных, антитромботических и хондропротекторных препаратов. Во избежание возникновения нежелательных эффектов при лечении ОА у пациентов, получающих антитромботическую терапию или нестероидные противовоспалительные препараты, применение хондропротекторов на основе субстанций ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: хондроитин сульфат, гепарины, системная биология, хондропротектор.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Лила А.М., Громова О.А. и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. РМЖ. 2020;7:44–48.

ABSTRACT

Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate

I.Yu. Torshin^{1,2}, A.M. Lila³, O.A. Gromova^{1,2}, O.A. Limanova^{2,4}, M.I. Ivanova^{1,2}, K.V. Rudakov^{1,2}

¹Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Lomonosov Moscow State University, Moscow

³Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

⁴Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Molecules of chondroitin sulphate (CHS), from which the gel-based proteoglycans of connective tissue are synthesized, are important for the restoration of cartilage and have a marked anti-inflammatory effect. Osteoarthritis (OA) is accompanied by chronic inflammation and, therefore, refers to diseases with an increased risk of thrombosis. Systematic analysis results of experimental and clinical studies presented in this paper indicate the prospects for the use of standardized CHS extracts to achieve anticoagulant and antiplatelet effects. Anticoagulant CHS mechanisms are implemented by inhibiting the activation of coagulation factor X, antiaggregant mechanisms — by activating the CD44 receptor, which leads to inactivation of NF-κB signalling cascades of platelets. Thus, the use of chondroprotectors based on CHS in patients with OA can be considered simultaneously as a means of cardioprophylaxis, as the anticoagulant and antiplatelet effects of standardized CHS contribute to reducing the thromboembolic risk. Polypragmasia may be observed in patients with OA and comorbid diseases, due to the need for prescription of various anti-inflammatory, antithrombotic and chondroprotective agents. The use of CHS-based chondroprotective agents with a high pharmaceutical standardization is pathogenetically substantiated to avoid adverse events in the treatment of patients with OA receiving antithrombotic therapy or NSAIDs.

Keywords: chondroitin sulfate, heparins, systems biology, chondroprotector.

For citation: Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromova O.A. et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. RMJ. 2020;7:44–48.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика тромбоэмболии важна при всех заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением, которое, как известно, приводит к дисфункции эндотелия и повышению риска образования тромбов. В частности, хроническое системное воспаление характерно для остео-

артрита (ОА), в терапии которого используются препараты на основе стандартизированных форм гликозаминогликанов (ГАГ) и хондроитин сульфатов (ХС).

ГАГ — сложные полисахариды, которые играют важную роль в росте, дифференцировке, морфогенезе, миграции клеток, а также оказывают определенное влия-

ние на протекание бактериальных и вирусных инфекций. Наиболее известные ГАГ — гепарин и гепарансульфаты, ХС и дерматансульфат (ДС). Известно, что ХС — эндогенные молекулы, т. е. молекулы, синтезирующиеся внутри организма. Тем не менее, доказан противовоспалительный и обезболивающий эффекты экзогенно поступающих ХС [1, 2]. Помимо терапии ОА потенциальные области применения ХС из различных источников включают терапию паразитарных и вирусных инфекций, регенеративную медицину (ХС/ДС могут стабилизировать различные ростовые факторы и характеризуются нейротрофическими свойствами) [3], противоопухолевую терапию (специфические олигосахариды в составе ХС/ДС могут тормозить пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток) [4].

Наличие у стандартизированных экстрактов ХС противовоспалительных, антикоагулянтных и антиагрегантных свойств весьма важно для снижения фармакологической нагрузки во избежание полипрагмазии. Так, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из самых часто применяемых в клинической практике, но в то же время некоторые из них могут парадоксальным образом стимулировать развитие сердечно-сосудистых осложнений. Метаанализ 87 исследований показал, что общий сердечно-сосудистый риск (включая цереброваскулярные и кардиоваскулярные события) достоверно повышался при использовании таких НПВП, как рофекоксиб (относительный риск [ОР] 1,39, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31–1,47), диклофенак (ОР 1,34, 95% ДИ 1,26–1,42) и эторикоксиб (ОР 1,27, 95% ДИ 1,12–1,43) [5]. Метаанализ 8 исследований, суммарно включивший 14 млн пациентов, показал, что применение НПВП ассоциировано с повышением риска фибрилляции предсердий (ибупрофен — на 30%, напроксен — на 44%, диклофенак — на 37%) [6].

Риск кардиоваскулярных катастроф на фоне длительного приема НПВП повышается, если у пациентов имеются коморбидные заболевания, в т.ч. избыточная масса тела, метаболический синдром, тромбофилия, остеоартрит и др. Так, при наблюдении за когортой пациентов со спондилоартритом (n=8140) в течение нескольких лет было диагностировано 115 случаев инфаркта миокарда (1,9%), при этом прием диклофенака ассоциировался с 3-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (отношение шансов [ОШ], 3,32, 95% ДИ 1,57–7,03) [7]. В этой связи применение хондропротекторов на основе стандартизированных ХС у больных с коморбидными состояниями может минимизировать существующие кардиоваскулярные риски.

Антикоагулянтные свойства ХС и влияние на них молекулярной массы и сульфатирования субстанций ХС

Одними из наиболее важных параметров качества стандартизации субстанций ХС являются диапазон молекулярной массы ХС, показатели сульфатирования цепей ХС и наличие органических и неорганических примесей к ХС. Эти параметры субстанций ХС оказывают существенное влияние на антитромботические эффекты ХС.

В зависимости от молекулярной массы и степени сульфатирования ХС по-разному воздействуют на различные показатели профиля свертывания крови. Например, экстракт ХС из хряща (68,78 кДа; хондроитин-6-сульфат — 45,3%, хондроитин-4-сульфат — 32,5%) пролонгировал активирован-

ное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в 1,4 раза, а протромбиновое время (ПТВ) — в 3,44 раза по сравнению с контролем [8]. Смесь экстрактов ХС и ДС (23,4 кДа; 74% ХС, 26% ДС, хондроитин-6-сульфат — 8,6%, хондроитин-4-сульфат — 40,0%) продемонстрировала отчетливый антикоагулянтный эффект, продлевая АЧТВ в 2,62 раза, ПТВ — в 1,26 раза по сравнению с контролем [9].

Молекулярная масса ХС является важным фактором с точки зрения эффективности и безопасности антикоагулянтных эффектов ХС. Например, ХС и гепарансульфат в криопреципитате нормальной плазмы человека характеризовались молекулярной массой в диапазоне 12–18 кДа и проявляли антикоагулянтную активность [10]. По сравнению с препаратами гепарина с низкой молекулярной массой (эноксапарин), фукозилированный 9-сахарид ХС (молекулярная масса около 5 кДа) в концентрации $12,9 \pm 0,83$ нМ проявлял сравнимые с гепарином эффекты в отношении увеличения АЧТВ и ингибирования *теназы* [11, 12]. Напомним, что *теназа* — комплекс факторов коагуляции F3 и F7, образующий фермент активации коагуляционного фактора F10. Фукозилированный 9-сахарид ХС также потенцировал ингибирование фактора F10 под действием антитромбина [13]. Олигосахариды ХС длиной в 9 и 12 полимерных единиц (молекулярная масса 5–7 кДа) проявляют антикоагулянтную активность посредством ингибирования *теназы*, причем без активации коагуляционного фактора FXII и агрегации тромбоцитов [14, 15].

Систематические экспериментальные исследования антикоагулянтных свойств различных ХС *in vitro* показали, что антикоагулянтная активность сохранялась при молекулярной массе ХС и олигосахаридов ХС более 3 кДа. В тоже время с повышением молекулярной массы от 17 кДа и более (до 60–90 кДа в некоторых биологически активных добавках) возможно повышение активации коагуляционного фактора XII и агрегации тромбоцитов [7]. Таким образом, ХС и фрагменты ХС с молекулярной массой в диапазоне 3–15 кДа могут быть более эффективны и безопасны как антикоагулянты — селективные ингибиторы *теназы*.

Паттерны сульфатирования цепей ХС оказывают существенное влияние на антикоагулянтные свойства ХС. При этом следует различать эффекты сульфатирования в эндогенных и экзогенных ХС. С одной стороны, снижение сульфатирования эндогенных ХС, возникающее при прогрессирующем атеросклеротическом процессе, может предрасполагать к тромбозу путем блокирования эффектов антитромбина [16]. С другой стороны, именно более высокая степень сульфатирования ХС соответствует более выраженным антитромботическим эффектам. Сравнение двух экстрактов ХС из осетровых рыб (49,2 кДа, хондроитин-4-сульфат — 37,8%, хондроитин-6-сульфат — 59,6%; 38,5 кДа, нессульфатированный ХС — 74,2%) показало, что сульфатированный ХС проявлял более выраженный антитромботический эффект, чем нессульфатированный [17].

Органические и неорганические примеси в составе экстрактов ХС требуют особого внимания, т. к. они могут индуцировать иммунные реакции [18, 19] и оказывать непредсказуемое действие в отношении свертывания крови при использовании нестандартизированных экстрактов ХС. Молекулы ХС структурно подобны гепаринам. Систематический анализ биохимических и клинических исследований позволил описать феноменологическую картину последствий применения гепарина, недостаточно очищенного от органических примесей. В частности, были обнаружены

ДС с высокой молекулярной массой и избыточно сульфатированные — т.н. «пересульфатированные» формы ХС из разных источников. Эти примеси вызывали активацию прекалликреина с образованием калликреина, активацию системы комплемента, образовывали комплексы с фактором тромбоцитов 4 (PF4), способствуя агрегации тромбоцитов. Известно, что активация системы комплемента ассоциируется с повышением уровня системного воспаления и риска артериальных тромботических событий [20]. Установлено, что вышеназванные примеси могут быть весьма устойчивы к воздействию хондроитиназ А, В и высокоактивной гепариназы 1 [21], что важно учитывать при производстве и стандартизации препаратов ХС.

Ретроспективное исследование клинически однородной когорты пациентов после кардиохирургических вмешательств позволило уточнить клинические последствия использования не очищенных гепаринов [22]. Причиной проведения цитируемого исследования было то, что в течение 2007–2008 гг. миллионам пациентов в США вводился такой гепарин. Исследование показало, что основным «загрязнителем» являлся «пересульфатированный» ХС, ассоциируемый с развитием анафилактических реакций. Отметим, что строение молекул ХС и гепарина имеет определенное сходство. Сравнение группы пациентов, подверженных воздействию загрязненного, в т.ч. «пересульфатированного» гепарина (n=220), и контрольной группы (n=918), в которую включили пациентов, перенесших хирургические вмешательства на 3 года раньше или на 2 года позже, указало на 2-кратное повышение риска неблагоприятных исходов, включая инфаркт миокарда, инсульт, пневмонию, остановку сердца и необходимость проведения гемодиализа (случай — 20,9%, контроль — 12,0%, ОШ 2,0, 95% ДИ 1,4–3,0, p<0,001) и на 1,2-кратное повышение риска более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,0–1,4, p=0,04, дольше на 14 ч, p=0,0004) [22].

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ХС ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ

Механизм антитромботического эффекта хондропротекторов на основе ХС представлен на рисунке 1. Перспективным показанием для применения стандартизированных субстанций ХС является профилактика рестеноза после стентирования артерий. Одной из основных сигнальных молекул этого процесса является рецептор гиалуронана CD44, необходимый для миграции воспалительных клеток и активации пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). В то же время рецептор CD44 является таргетным белком ХС. Взаимодействие фармацевтических субстанций ХС с рецептором CD44 способствует инактивации провоспалительного белка NF-κB и ингибированию тромбообразования, что и тормозит процесс рестеноза [23].

Рестенозические поражения периферических артерий человека характеризуются избирательными отложениями протеогликана версикана во внеклеточном матриксе (ВКМ). В исследовании T.N. Wight et al. (1997) у 30 пациентов были изучены сегменты артерий, подвергнувшихся рестенозу в течение 0,5–36 мес. после ангиопластики [24]. При гистохимическом анализе было выявлено наличие отдельных зон, обогащенных ХС-протеогликаном версиканом, бигликаном (лейцинсодержащий дерматансульфатный протеогликан), другими

протеогликанами и фибриллярным коллагеном, а ВКМ, обогащенный версиканом, содержал удлиненные и звездчатые гладкомышечные клетки.

Процессы накопления в ВКМ гиалуронана, версикана и ГМК при рестенозе сопровождаются инфильтрацией макрофагов, которая ассоциирована с увеличением толщины неоинтимы. Важно отметить, что в зоне неоинтимы окрашивание на макрофаги сочетается с окрашиванием на рецептор гиалуронана CD44 в глубине неоинтимы. A. Farb et al. (2015) при исследовании стентов коронарных артерий *post mortem* установили, что положительное окрашивание на CD44 присутствовало после рестеноза в 42 и 48% стентов, установленных в период времени от 3 до 9 мес. и от 9 до 18 мес. до смерти пациента соответственно, и в 12% стентов, установленных более чем за 18 мес. до смерти пациента (p=0,0001). Толщина неоинтимы была больше в образцах с CD44-позитивными клетками (0,68±0,31 мм) по сравнению с образцами, содержащими CD44-негативные клетки (0,45±0,29 мм; p=0,0001) [25]. Активация рецептора CD44 на поверхности активированных макрофагов повышает синтез провоспалительных цитокинов, увеличивает дальнейшую миграцию макрофагов в зону роста неоинтимы, что усиливает синтез протеогликанов, обтурирующих просвет сосуда в области стента [26].

Таким образом, воздействие на рецептор CD44 является одним из патогенетических подходов к профилактике рестеноза. В нескольких экспериментальных исследованиях была показана целесообразность применения ХС при проведении стентирования. Например, ХС в форме хондроитин-4-сульфата улучшал адгезию клеток эндотелия и их устойчивость к апоптозу, тем самым стимулируя заживление сосудов вокруг стентов [27]. Результаты коагуляционных тестов указывали на удлинение времени свертывания крови и снижение адгезии тромбоцитов на стентах, модифицированных смесями ХС-гепарин [28].

ИНАКТИВАЦИЯ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА NF-κB ТРОМБОЦИТОВ ПОСРЕДСТВОМ ХС

Систематический анализ молекулярных механизмов ХС показал, что он взаимодействует с рецепторами CD44,



Рис. 1. Хондропротекторы на основе ХС и их антитромботические свойства

TLR4 и ICAM1 на поверхности различных типов клеток. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Это осуществляется за счет предотвращения деградации ингибирующей этот белок субъединицы IκB [29] и сохранения NF-κB в неактивном состоянии.

Тромбоциты экспрессируют несколько факторов транскрипции, которые обладают негеномными функциями, включая положительную и отрицательную регуляцию активации тромбоцитов. Недостаточная активность рецептора CD44 увеличивает активацию и протромботический потенциал тромбоцитов именно через сигнальный путь NF-κB. Тромбоциты от мышей с делецией гена *cd44* (-/-) сравнивали с тромбоцитами от мышей без делеции (+/+). Дегрануляция тромбоцитов, активация интегрин-α2β3 после стимуляции тромбина были значительно выше в тромбоцитах *cd44* (-/-). Адгезия тромбоцитов и образование тромбов *in vitro* в условиях высокой скорости сдвига артерий были значительно увеличены у мышей с делецией гена *cd44* (-/-) (рис. 2) [30].

В эксперименте активация NF-κB ухудшает активность антикоагулянтного протеина С (также известен как активируемый фактор свертывания XIV), что способствует усилению коагуляции крови. Блокада NF-κB снижала уровни плазменных маркеров коагуляции, ингибировала эндотелиальную экспрессию факторов свертывания III и VIII. Проведенные эксперименты показали, что сигналы NF-κB в эндотелии играют ключевую роль в коагуляции, вызванной бактериальными липополисахаридами [31].

Комплекс NF-κB/IκB регулирует активацию тромбоцитов человека. В тромбоцитах присутствует IκB-киназа (IKK), которая фосфорилирует белок IκB во время активации тромбоцитов. В сочетании с внутриклеточным потоком Ca²⁺ это приводит к диссоциации IκB из комплекса NF-κB/IκB и его протеолизу. Белки NF-κB/IκB могут функционировать в тромбоцитах независимо от регуляции генной экспрессии [32].

Ингибиторы NF-κB нарушают процесс активации тромбоцитов. NF-κB участвует в отклике тромбоцитов, вызванном лигандами Toll-подобных рецепторов 2 и 4 [33]. Специфические ингибиторы NF-κB уменьшали связывание фибриногена с интегрином α2β3 и ограничивали распространение тромбоцитов по иммобилизованному фибриногену. Оба ингибитора нарушали агрегацию, опосредованную АДФ, адреналином, коллагеном или тромбином. Выделение тромбоксана TXB2, экспрессия P-селектина, фосфорилирование ERK и активность cPLA2, стимулируемая тромбином, были снижены в тромбоцитах, обработанных ингибиторами. Таким образом, NF-κB является одним из медиаторов тромбоцитарного ответа [34]. Блокирование активности NF-κB веществом «Bay11-7082» ингибировало агрегацию тромбоцитов через протеасомный механизм [35]. Ингибитор NF-κB «Bay11-7082» тормозил деградацию IκBα, фосфорилирование фосфолипазы Cγ2, активацию протеинкиназы C и агрегацию тромбоцитов [36].

Общезвестно, что стандартизированные ХС также ингибируют эффекты NF-κB. Поэтому описанные выше эффекты специфических ингибиторов NF-κB в отношении агрегации тромбоцитов относятся и к действию стандартизированных субстанций ХС с высокой степенью очистки от органических («пересульфатированные» формы ХС, другие ГАГ, белки) и неорганических приме-

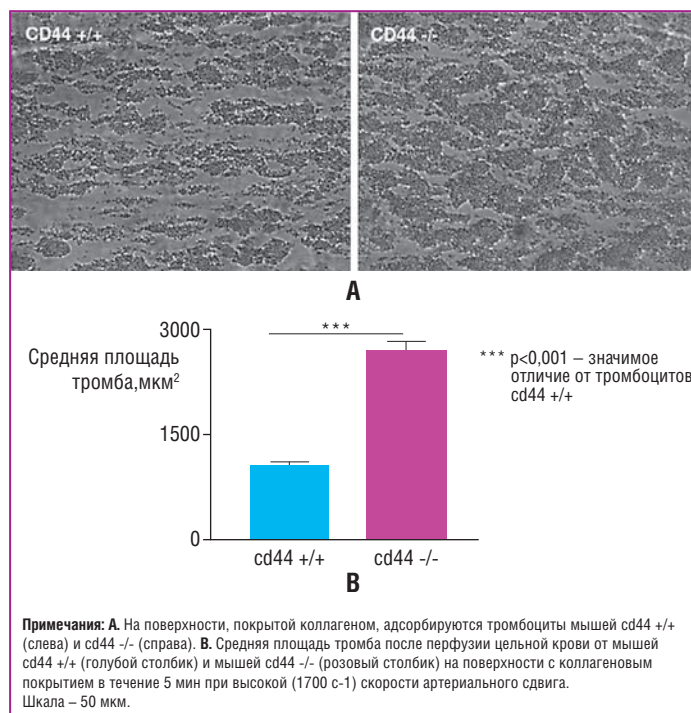


Рис. 2. CD44-зависимая адгезия тромбоцитов и образование тромбов *in vitro* при высоких скоростях сдвига артерий

сей (токсические металлы – кадмий, свинец, ртуть, уран и др.). ХС экстрагируют из животных источников (различные виды рыбы, птицы, свиные хрящи, трахея быка и др.) с последующей очисткой. В результате использования разных технологий производства получают ХС не только с различной степенью очистки, но и различной молекулярной массой и разными паттернами сульфатирования полисахаридных цепей. В соответствии с приведенными выше результатами фармацевтически качественные, очищенные субстанции ХС потенциально могут обладать антикоагулянтными и антиагрегантными свойствами. В случае совместного применения стандартизированного ХС с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и др.) дозировка последних, возможно, может быть снижена, но это, несомненно, потребует проведения дополнительных исследований.

Фармацевтическая субстанция ХС CS-Bioactive® (Биоиберика, С.А.У, Испания), являющаяся действующим началом препарата Хондрогард® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) отличается высокой степенью очистки (99,9% ХС без белковых примесей) и высоким содержанием моносульфатированных форм ХС (хондроитина-4-сульфата – 62,8–72,7%, хондроитина-6-сульфата – 21,3–31,5%). В составе данной субстанции практически отсутствуют «пересульфатированные» формы ХС (менее 0,5%) [29, 37].

К настоящему времени было показано, что использование препарата Хондрогард® у пациентов с неспецифической болью в нижней части спины и высоким кардиоваскулярным риском не оказывает негативного влияния на значения показателей плазменного звена гемостаза. Исследуемый препарат применялся в/м курсом 30 инъекций в дозах, эффективных для снижения боли (инъекции проводили через день, первые 3 инъекции – по 100 мг ХС, с 4-й по 30-ю – по 200 мг ХС). Отметим, что пациенты

и основной, и контрольной группы в равной мере получали ацетилсалициловую кислоту, а при наличии фибрилляции предсердий — пероральные антикоагулянты [38]. Безопасность указанного препарата подтверждена в 5 клинических исследованиях, одобренных Минздравом России [39], а также более чем 10-летним опытом его клинического применения. В 5 исследованиях приняли участие суммарно 670 пациентов. При проведении этих исследований не было зафиксировано ни одного случая серьезного нежелательного явления со стороны системы кровообращения (тромбозы, кровотечения и т. п.).

Известно, что 50 лет назад при разработке первых препаратов ХС регистрировались нежелательные явления у больных с тромбофлебитом, которые были преодолены путем создания лекарственных средств с молекулярной массой менее 18 кДа. И лекарственные препараты, и биологически активные добавки к пище с высокой молекулярной массой ХС нежелательно применять при тромбофлебите, особенно в острый период. Напомним, что главной причиной венозного тромбоза (подгруппа диагнозов I80–I89 по МКБ10), является нарушение гемодинамики, недостаточность венозного кровотока вследствие атонии периферических вен, низкой активности венозных клапанов, гиподинамии. Возникновению тромбоза глубоких вен предшествует депонирование (застой) крови, и, вследствие этого, изменение ее реологических свойств. Риск венозного тромбоза увеличивается при воспалении или травме стенки вен [40].

Иная причина изменений гемостаза наблюдается при остеоартрите, атеросклерозе, рестенозе и т.д. Наряду с другими причинами отмечается значительное снижение эндогенного синтеза и пищевого поступления ХС с профилями сульфатирования 4-, 6-, 4-/6- и малой молекулярной массой. В результате формируется неблагоприятный прокоагуляционный и протромботический профиль крови, изменяется функциональная активность тромбоцитов, ускоряется время образования тромбов, а скорость их деградации, напротив, замедляется. Субклиническое воспаление (low-grade inflammation) является источником ряда прокоагуляционных и протромботических факторов. В этой ситуации восполнение глюкозамина сульфата и определенных ХС, напротив, не только снижает активность локального воспаления, но и позитивно влияет на реологические свойства крови. Эти базисные данные, безусловно, нуждаются в дополнительной проверке в клинических исследованиях, изучении имеющихся и в поиске новых молекул-кандидатов ХС с наилучшими характеристиками эффективности и безопасности у пациентов с ОА с высоким риском тромбоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ОА часто диагностируются коморбидные заболевания, что повышает риск полипрагмазии, обусловленной необходимостью применения фармакологических препаратов различных групп — противовоспалительных, антигипертензивных, антитромботических, хондропротекторов и др. Результаты систематического анализа экспериментальных и клинических исследований указывают на потенциальные антикоагулянтные и антиагрегантные свойства у хондропротекторов на основе стандартизированных экстрактов ХС. Антикоагулянтные механизмы ХС реализуются через ингибирование активации коагуля-

ционного фактора F10, антиагрегантные — посредством активации рецептора CD44 с последующим ингибированием сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. При этом во избежание развития нежелательных эффектов у пациентов с ОА, получающих антитромботическую терапию или НПВП, следует использовать только хондропротекторы на основе субстанций ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации.

Источник финансирования

Работа выполнена по грантам № 18-07-00929 и № 20-07-00537 РФФИ; публикация осуществлена при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Литература

- Calamia V., Lourido L., Fernandez-Puente P. et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5): R202. DOI: 10.1186/ar4040. PubMed ID: 23031212.
- Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондродрога при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):88–97. [Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I. Yu. et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(3):88–97 (in Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
- Yamada S., Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate. *Curr Drug Discov Technol.* 2008;5(4):289–301. DOI: 10.2174/157016308786733564.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;4(1):4–10. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Lila A.M. et al. Systematic analysis of studies of the antitumor effects of chondroprotectors of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *Breast cancer. Medical Review.* 2019;4(1):4–10 (in Russ.)].
- Martin Arias L.H., Martín González A., Sanz Fadrique R., Vazquez E.S. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(1):55–73. DOI: 10.1002/jcph.1302.
- Chokesuwattanasakul R., Chiengthong K., Thongprayoon C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *QJM.* 2020 Feb 1;113 (2):79–85. DOI: 10.1093/qjmed/hcz307. PMID: 32031227.
- Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E. et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1137–1142. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213089.
- Krichen F., Bougafef H., Sayari N. et al. Isolation, Purification and Structural Characteristics of Chondroitin Sulfate from Smooth hound Cartilage: In vitro Anticoagulant and Antiproliferative Properties. *Carbohydr Polym.* 2018;197:451–459. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.040.
- Bougafef H., Krichen F., Capitani F. et al. Purification, compositional analysis, and anticoagulant capacity of chondroitin sulfate/dermatan sulfate from bone of corb (Sciaena umbra). *Int J Biol Macromol.* 2019;134:405–412. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.036.
- Cecchi F., Pacini S., Gulisano M. et al. Heparin/heparan sulfate anticoagulant glycosaminoglycans in human plasma of healthy donors: preliminary study on a small group of recruits. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(5):349–354. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282ef9a0e.
- Zhang X., Liu H., Lin L. et al. Synthesis of Fucosylated Chondroitin Sulfate Nonasaccharide as a Novel Anticoagulant Targeting Intrinsic Factor Xase Complex. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018;57(39):12880–12885. DOI: 10.1002/anie.201807546.
- Zhang X., Yao W., Xu X. et al. Synthesis of Fucosylated Chondroitin Sulfate Glycoclusters: A Robust Route to New Anticoagulant Agents. *Chemistry.* 2018;24(7):1694–1700. DOI: 10.1002/chem.201705177.
- Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Dmitrenko A.S. et al. A highly regular fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber *Massinium magnum*: Structure and effects on coagulation. *Carbohydr Polym.* 2017;167:20–26. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.02.101.
- Guan R., Peng Y., Zhou L. et al. Precise Structure and Anticoagulant Activity of Fucosylated Glycosaminoglycan from *Apostichopus japonicus*: Analysis of Its Depolymerized Fragments. *Mar Drugs.* 2019;17(4): pii: md17040195. DOI: 10.3390/md17040195.
- Yan L., Li J., Wang D. et al. Molecular size is important for the safety and selective inhibition of intrinsic factor Xase for fucosylated chondroitin sulfate. *Carbohydr Polym.* 2017;178:180–189. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.09.034.
- McGee M., Wagner W.D. Chondroitin sulfate anticoagulant activity is linked to water transfer: relevance to proteoglycan structure in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1921–1927. DOI: 10.1161/01.ATV.0000090673.96120.67.
- Gui M., Song J., Zhang L. et al. Chemical characteristics and antithrombotic effect of chondroitin sulfates from sturgeon skull and sturgeon backbone. *Carbohydr Polym.* 2015;123:454–460. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.01.046.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>