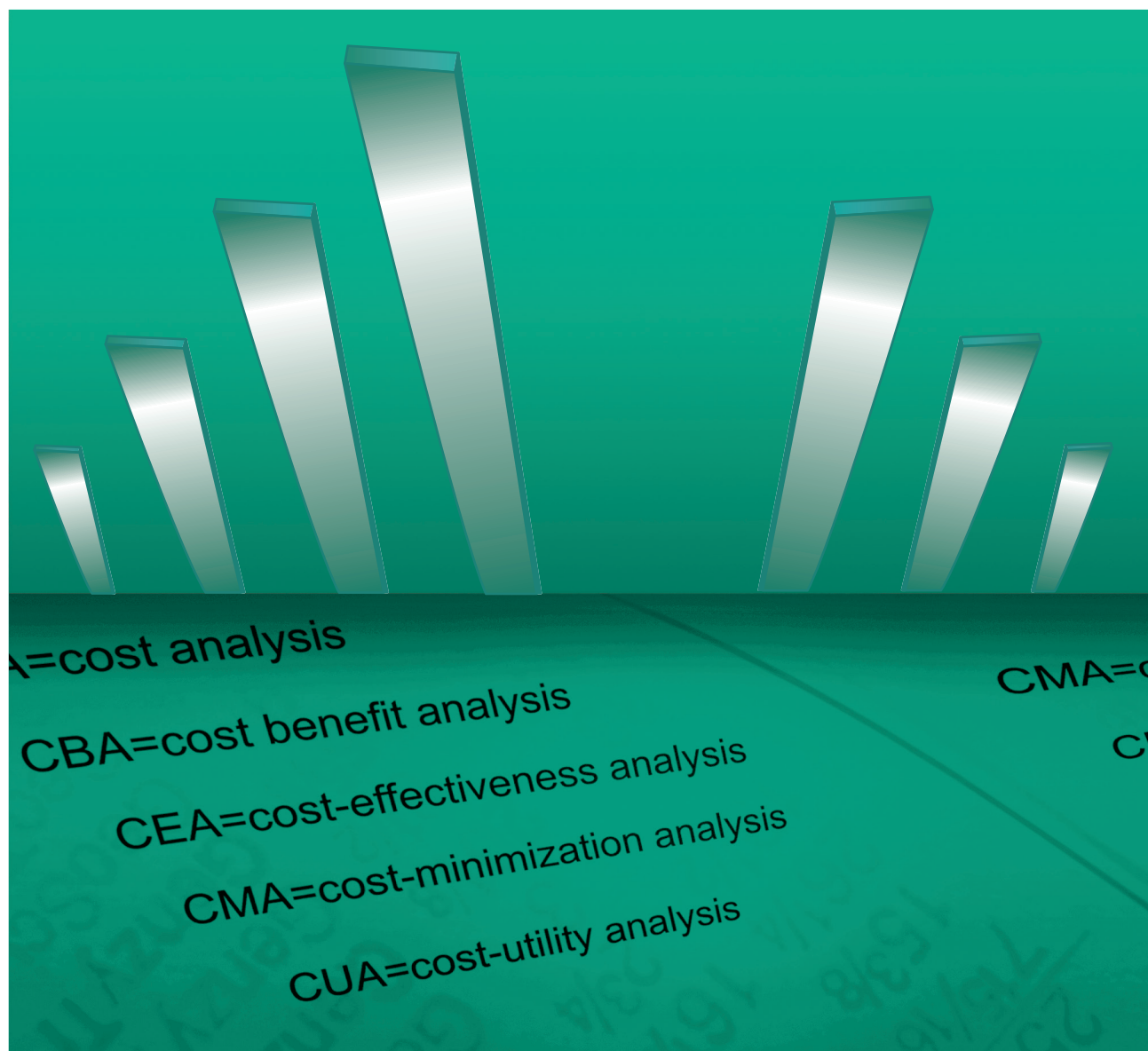


Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2020 Vol. 13 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени
- Фармакоэкономическая эффективность химиотерапии злокачественных новообразований бронхов и легкого
- Лекарственное обеспечение и оценка технологий здравоохранения во Франции

№1
Том 13
2020



DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы

Торшин И.Ю.^{1,2}, Лиля А.М.³, Лиманова О.А.^{2,4}, Громова О.А.^{1,2}

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

² Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (Каширское шоссе, д. 34А, Москва 115522, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский проспект, д. 8, г. Иваново 153012, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), широко используемые в качестве структурно-модифицирующих препаратов при остеоартрите, могут оказывать положительное влияние на функцию почек и мочевыводящих путей. Систематического анализа данного вопроса не было проведено.

Цель – выполнить систематический анализ возможности применения ХС и ГС у пациентов с патологией почек и мочевыделительной системы.

Материалы и методы. Интеллектуальный анализ текстов 2093 публикаций по влиянию ХС/ГС на функцию почек и других органов мочевыделительной системы, найденных по запросу «(urinary OR bladder OR kidney) AND (glucosamine OR chondroitin)» методами теории топологического анализа данных.

Результаты. Нарушения метаболизма ХС и глюкозамина наблюдаются при цистите, инфекциях мочевыводящих путей (ИМП), уролитиазе и формировании диабетической нефропатии. Помимо ингибирования провоспалительного каскада NF-κB, ХС/ГС способствуют восполнению дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибируют синтез провоспалительного оксида азота NO в макрофагах, модулируют активность процессов O-гликозилирования.

Заключение. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают, что применение субстанций ХС/ГС фармакологического качества показаны пациентам, страдающим остеоартритом и коморбидными заболеваниями, в том числе с патологией мочевыделительной системы. Высокоочищенная фармакологическая субстанция ХС входит в состав препарата Хондрогард.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Нефропротекция, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, интеллектуальный анализ данных, системная биология, Хондрогард.

Статья поступила: 05.02.2020 г.; в доработанном виде: 25.02.2020 г.; принята к печати: 06.03.2020 г.

Конфликт интересов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Лиля А.М., Лиманова О.А., Громова О.А. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (1): 23-34. DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34.

Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate with osteoarthritis associated with pathology of the kidneys and urinary system

Torshin I.Yu.^{1,2}, Lila A.M.³, Limanova O.A.^{2,4}, Gromova O.A.^{1,2}

¹ Federal Research Center "Informatics and Management of the Russian Academy of Sciences" (44-2 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia)

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

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)

⁴ Ivanovo State Medical Academy (8 Sheremetevsky prospekt, Ivanovo 153012, Russia)

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

SUMMARY

Introduction. Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS), widely used as chondroprotectors, can maintain the normal functioning of the urinary system but their effect has not been analyzed systematically.

Aim: to perform a systematic analysis of the possibilities of using CS and GS in patients with pathology of the kidneys and urinary system.

Materials and methods. Predictive analysis of 2,093 publications on the interactions of CS/GS with the functioning of the kidneys and other organs of the urinary system found at the request "(urinary OR bladder OR kidney) AND (glucosamine OR chondroitin)" by methods of the theory of topological data analysis.

Results. Disorders of cholesterol and glucosamine metabolism are characteristic of cystitis, glomerular nephritis, urinary tract infections (UTIs), urolithiasis, proteinuria, and formation of diabetic nephropathy. In addition to inhibiting the pro-inflammatory cascade NF- κ B, CS/GS contribute to eliminating the deficiency of glycosaminoglycans in the pathology of urothelium, inhibit urolithiasis, inhibit the synthesis of pro-inflammatory nitric oxide NO in macrophages, and modulate O-glycosylation processes.

Conclusion. The results of fundamental and clinical studies show that subsidies of CS/GS substances of pharmacological quality per os and CS instillation in the bladder (in particular, in combination with hyaluronic acid) are the means of choice for patients suffering from osteoarthritis and diseases of the urinary system. Highly purified pharmacological CS substances are part of the preparation Chondroguard.

KEY WORDS

Nephroprotection, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, data mining, systems biology, Chondroguard.

Received: 05.02.2020; **in the revised form:** 25.02.2020; **accepted:** 06.03.2020.

Conflict of interests

All authors contributed equally to this publication.

For citation

Torshin I.Yu., Lila A.M., Limanova O.A., Gromova O.A. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate with osteoarthritis associated with pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (1): 23-34 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) – структурно-модифицирующие препараты длительного применения
- ▶ Влияние ХС/ГС на почки не систематизировано

Что нового дает статья?

- ▶ Построена метрическая диаграмма наиболее информативных биомедицинских терминов, ассоциированных с влиянием ХС/ГС на почки и мочевыделительную систему
- ▶ Нарушения метаболизма ХС и глюкозамина характерны для цистита, гломерулярного нефрита, инфекций мочевыводящих путей
- ▶ ХС/ГС ингибируют провоспалительный каскад NF- κ B, способствуют восполнению дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибируют синтез провоспалительного оксида азота NO в макрофагах, модулируют активность процессов О-гликозилирования

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Пероральный прием ХС/ГС и, при необходимости, внутримышечные инъекции ХС могут использоваться для адъювантной терапии инфекций мочевыводящих путей

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) are chondroprotectors that are used long-term
- ▶ The effects of CS/GS on the kidneys were not systematized

What are the new findings?

- ▶ A metric diagram of the most informative biomedical terms associated with the nephrological roles of CS / GS
- ▶ Disorders of the metabolism of CS / GS are characteristic of cystitis, glomerular nephritis, urinary tract infections
- ▶ CS / GS inhibit the pro-inflammatory cascade of NF- κ B, contribute to compensating for the deficiency of glycosaminoglycans in the pathology of urothelium, inhibit urolithiasis, inhibit the synthesis of pro-inflammatory nitric oxide NO in macrophages, modulate the activity of O-glycosylation processes

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

- ▶ Oral administration of CS/GS and, if necessary, intravesical instillations can effectively complement the treatment of urinary tract infections

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Остеоартрит (ОА) и другие заболевания суставов коморбидны разнообразной патологии почек и мочевыводящих путей (гломерулонефрит, нефросклероз, цистит, уролитиаз и др.). Например, мета-анализ четырех когортных исследований (общее количество пациентов – 1627833) показал, что риск хронической почечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом повышен в 1,5 раза (О.Р. 1.52, 95% ДИ 1,28-1,80) [1]. Коморбидность между заболеваниями суставов и почек обусловлена хроническим воспалительным процессом, нарушениями метаболизма, обмена минералов и кислотно-основного равновесия. Нарушения детоксикационной функции почек приводят к накоплению в организме токсичных веществ, что усиливает проявления основного и сопутствующих заболеваний [2].

Нефротоксиканты, зачастую, являются и этиологическими факторами поражения суставов. Например, профпатологам хорошо известно, что токсичные микроэлементы (кадмий, ртуть, свинец, мышьяк, висмут, таллий, золото, платина, серебро) вызывают сочетанные поражения почек, суставов, костей скелета и зубов [3,4]. Подчеркнем, что при ОА и при заболеваниях почек не рекомендуется употребление в пищу соленых, копченых, пережаренных продуктов, содержащих продукты гликации, натрия, проканцерогенные вещества, поддерживающих хронический воспалительный процесс.

В терапии ОА используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обезболивающие средства, структурно-модифицирующие медленнодействующие препараты (т.н. хондропротекторы – хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), производные антрохинолина и неомыляемые соединения авокадо/сои), глюкокортикоиды и гиалуроновая кислота (ГК) для внутрисуставного введения и др. Очевидно, что при наличии коморбидных заболеваний, в частности, патологии почек и мочевыводящих путей, препаратов с нефротоксическим действием (некоторые НПВП и др.) следует избегать. В то же время показана эффективность и безопасность использования фармакологически стандартизированных форм ХС/ГС в терапии ОА, не оказывающих нефротоксического действия даже при длительном применении [5].

Исследования ХС/ГС методами хемореактивного [6], хемотранскрипционного [7], протеомного [8,9] анализа подтвердили, что высокоочищенные формы этих хондропротекторов характеризуются комплексным противовоспалительным, обезболивающим и антиоксидантным действием [10]. Активация молекулами ХС/ГС противовоспалительных и регенераторных процессов позволяет предположить, что экзогенные ХС/ГС могут проявлять и нефропротекторные эффекты. Важно подчеркнуть, что в 2019 г. впервые в Европейских клинических рекомендациях по лечению пациентов с остеоартритом и скелетно-мышечными заболеваниями актуализируется важность особого подхода к группе пациентов с ОА и коморбидными состояниями, в т.ч. патологией почек [10].

Поскольку хондропротекторы ХС/ГС при ОА назначаются длительными курсами (до 6 месяцев), весьма важно, во-первых, установить влияние ХС/ГС на функцию мочевыводящей системы и, во-вторых, охарактеризовать возможные примеси к субстанциям ХС/ГС, которые могут оказывать отрицательное воздействие на функцию почек. Систематического анализа данного вопроса не было проведено.

Цель — выполнить систематический анализ возможностей применения ХС и ГС у пациентов с патологией почек и мочевыводящей системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Систематический анализ научной литературы по взаимосвязи между нарушениями метаболизма хондроитинсульфата, глюкоза-

мина и заболеваниями мочевыводящей системы проводился с использованием международной базы данных биомедицинских публикаций Pubmed (США). Анализ включил следующие этапы:

1. Выделение терминов, наличие которых в составе публикаций позволяет отнести их к публикациям, содержащим информацию о биологической роли хондроитина и глюкозамина в функционировании тканей мочевыводящей системы, в т.ч. публикаций, характеризующих нефрологические эффекты ХС/ГС.

2. Построение метрической диаграммы найденных терминов: 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).

3. Анализ информативных ключевых слов с последующей рубрификацией исследований по диагнозам МКБ-10 и по отдельным симптомам.

4. Выделение и экспертный анализ наиболее информативных терминов, достоверно отличающих публикации по нефрологическим ролям ХС/ГС от публикаций в контрольной выборке.

5. Дополнительный поиск по БД Pubmed с использованием ключевых слов, соответствующих выделенным терминам.

6. Анализ отобранных в ходе дополнительного поиска репрезентативных научных публикаций.

По запросу «urinary OR bladder OR kidney» было найдено 1258213 первоисточников, по запросу «glucosamine OR chondroitin» – 42325 ссылок, а по запросу «(urinary OR bladder OR kidney) AND (glucosamine OR chondroitin)» – 2093 ссылок.

Систематический компьютеризированный анализ публикаций

Систематический компьютеризированный анализ данного массива публикаций осуществлялся с использованием современных методов анализа больших данных [12,13], развиваемых в рамках топологического [14] и метрического подходов [14] к задачам распознавания/классификации.

В ходе систематического анализа литературы были выделены 147 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по биологическим ролям хондроитина и глюкозамина по поддержанию здоровья тканей мочевыводящей системы от публикаций в контрольной выборке.

В качестве контрольной выборки публикаций использовались 2100 случайно выбранных статей из 24251037 найденных по запросу «(human OR animal OR cell OR tissue OR medicine OR biology) NOT urinary NOT bladder NOT kidney NOT glucosamine NOT chondroitin».

Аннотация полученных терминов выполнялась с использованием референсных таблиц интернет-ресурса SNAP, что позволило рубрицировать тексты исследований по соответствующим биологическим процессам по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Экспертный анализ полученного списка информативных биомедицинских терминов показал, что 75 из 147 информативных терминов встречались достоверно чаще (в 5-800 раз, $P < 0,05$ для каждого из 75 терминов) в выборке публикаций по ХС/ГС, чем в контроле. Эти наиболее информативные термины приведены на метрической диаграмме (рис. 1).

Анализ метрической диаграммы на рисунке 1 показывает, что такие диагнозы, как N30.9 «цистит неуточненный», N19 «почечная недостаточность неуточненная», N20 «камни почки и мочеточника», N20.2 «камни почек с камнями мочеточника», ассоциированы с нарушениями биологических процессов GO:0042369 «катаболизм витамина D» и GO:0008384 «киназа IκB» (правый верхний

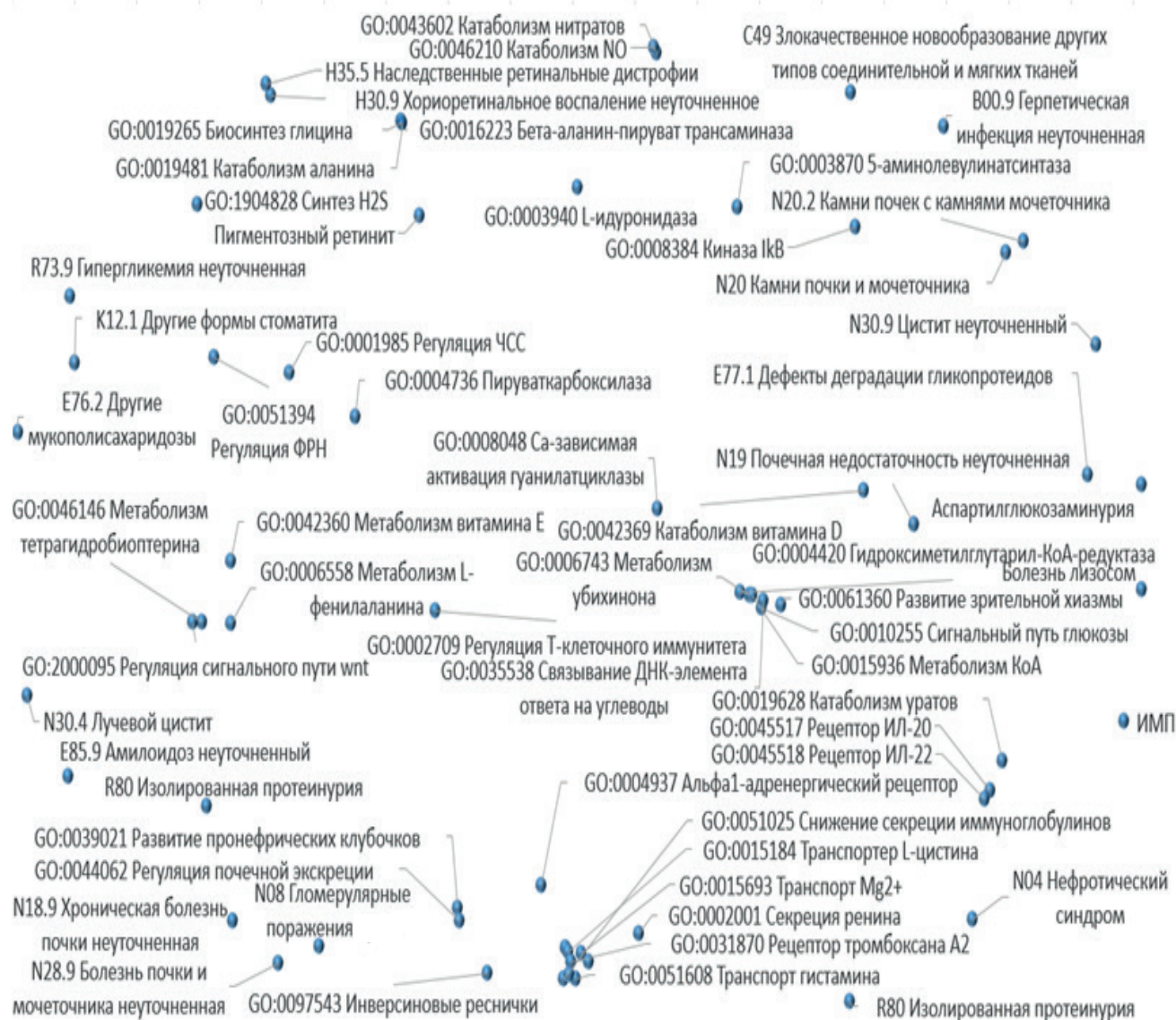


Рисунок 1. Метрическая диаграмма наиболее информативных биомедицинских терминов, ассоциированных с нефрологическими ролями хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата.

Примечание. Помимо диагнозов по МКБ-10, приведены отдельные симптомы и биологические процессы в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology). 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).

Figure 1. Metric diagram of the most informative biomedical terms associated with the nephrological roles of sulfate chondroitin and sulfate glucosamine. *Note.* In addition to the ICD-10 diagnoses, individual symptoms and biological processes are given in accordance with the international nomenclature of GO (Gene Ontology). The distance between the points corresponding to the terms is inversely proportional to the joint occurrence of terms in the studied sample of publications (the closer two arbitrary points are, the more often the two corresponding terms are used jointly).

угол диаграммы). Важно подчеркнуть, что перечисленные патологии ассоциированы с нарушениями процессов регуляции воспаления, осуществляемыми с участием киназы IκB в сигнальном каскаде NF-κB. Как известно, одним из основных механизмов действия экзогенных ХС/ГС является ингибирование каскада NF-κB через сохранение взаимодействия белка NF-κB с киназой IκB [8,11]. На развитие воспаления также влияет недостаточный синтез в почках активных форм витамина D, что стимулирует нарушения фосфорно-кальциевого обмена [18].

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последней рубрикой исследований по диагнозам МКБ-10 и по отдельным симптомам показал, что с нарушениями метаболизма хондроитина и глюкозамина достоверно ассоциированы специфические диагнозы по МКБ-10 (рис. 2), включая R80 «изолированная протеинурия», N08 «гломерулярные пораже-

ния при других болезнях, циститы» (N30.9 «цистит неутонченный», N30.4 «лучевой цистит»), N28.9 «болезнь почки и мочеточника неутонченная» и также инфекции мочеполовых путей, диабетическая нефропатия, уrolитиаз, хроническая почечная недостаточность и др.

Таким образом, в результате проведенного анализа литературы были выделены 75 наиболее информативных терминов, достоверно отличающих публикации о нефрологических эффектах ХС/ГС от публикаций в контрольной выборке. Дополнительные поиски по БД Pubmed с использованием соответствующих этим терминам ключевых слов («diabetic nephropathy», «proteinuria», «calculi», «cystitis», «urinary tract infections» и др.) позволили установить выборку из 51 репрезентативной публикации. В целом проведенный анализ массива литературы указал на следующие направления исследований

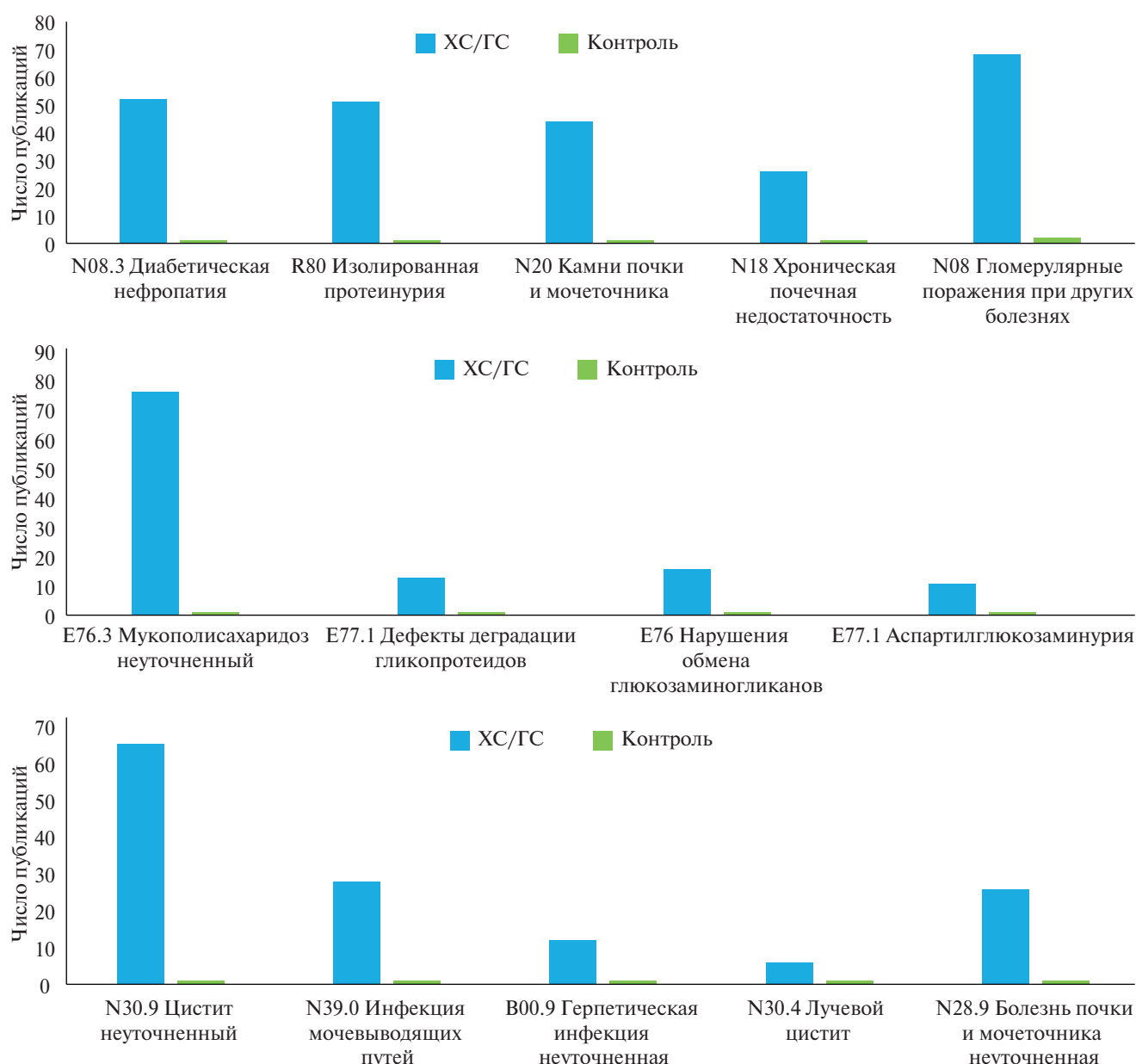


Рисунок 2. Результаты рубрикации исследований ХС/ГС по диагнозам МКБ-10 и отдельным симптомам.

Примечание. ХС – хондроитина сульфат; ГС – глюкозамина сульфат. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования, не имеющие отношения к нефрологическим ролям ХС/ГС (см. объяснения в тексте статьи).

Figure 2. The results of the rubrication of studies on CS/GS according to the diagnoses of KSD-10 and individual symptoms.

Note. CS – chondroitin sulfate; GS – glucosamine sulfate. As a control sample of publications, we used the studies that are not related to the nephrological roles of CS/GS (see explanations in the text of the article).

нефрологических эффектов ХС/ГС: ХС/ГС и нефропротекция; роль ХС/ГС в профилактике и терапии диабетической нефропатии, уrolитиаза, ИМП и интерстициального цистита.

ХС/ГС и нефропротекция

Нарушения функции почек ассоциированы с абнормальным метаболизмом эндогенных глюкозаминогликанов (ГАГ). Так, при хроническом мезангиальном и/или мембранозном гломерулонефрите отмечены низкий уровень сульфатирования ХС у 100% пациентов (контроль – 44%) [19]. Установление нарушений метаболизма эндогенных ГАГ при дисфункции почек стимулировало проведение фундаментальных и клинических исследований воздействия экзогенных ГАГ на мочевыводящие пути.

Действительно, эксперименты на клетках в культуре показали, что хондроитин сульфат улучшал барьерную функцию клеток уротелия, поврежденных нефротоксикантом протами-

ном. Повреждение и восстановление барьерной функции отслеживались посредством измерений трансэпителиального электрического сопротивления (ТЭС). Так, ТЭС значительно уменьшилось после добавления протамин, в то время как добавление ХС приводило к восстановлению значений ТЭС, близких к исходным значениям (84% клеток, контроль – 22% клеток) [20]. Смесь различных ГАГ «сулодексид» (80% низкомолекулярных гепаринов, 20% дерматансульфата) проявляла антипротеинурические свойства у пациентов с иммуноглобулин-А-зависимой нефропатией и гломерулонефритом (n=77) [21].

Глюкозамин является основой для синтеза эндогенного ХС и, соответственно, может поддерживать репарацию тканей почек. Нефропротекторный эффект N-ацетилглюкозамина (50 мг/кг парентерально, 1 нед.) был установлен на модели острого поражения почек у крыс, вызванного глицерином. Дотации

N-ацетилглюкозамина стимулировали повышение выживаемости, увеличение диуреза и выведения креатинина и мочевины на фоне уменьшения протеинурии, что указывает на нормализацию экскреторной функции почек и азотистого обмена. Эффект N-ацетилглюкозамина был статистически значимо сильнее, чем эффект использованной молекулы сравнения (кверцетин) [22].

Известно, что избыточное производство оксида азота (NO) посредством индуцибельной NO-синтазы макрофагов опосредует патогенез ОА. Введение глюкозамина (0,5 ммоль/кг в/в) в модели воспаления, вызванного липополисахаридом (ЛПС, 1 мг/кг), за 6 ч до, во время и через 6 ч после внутрибрюшинной инъекции ЛПС, уменьшало выделение нитрата с мочой. Глюкозамин не оказывал влияния на внутриклеточные концентрации аргинина, НАДФН или тетрагидробиоптерина, но дозозависимо подавлял экспрессию белка iNOS. У крыс, получавших глюкозамин, также отмечено снижение уровней белка iNOS в макрофагах селезенки, легких и перитонеальной мембраны [23].

Еще один возможный механизм нефропротекторного действия ГС заключается в ингибировании фермента N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы. Уровни и активность N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы в моче были выше у пациентов с артериальной гипертензией и заболеваниями почек [24]. ГС, связываясь с активным центром фермента, может частично ингибировать его, способствуя торможению прогрессирования гипертензии.

Диабетическая нефропатия и ХС/ГС

В моделях сахарного диабета у крыс найдены структурные изменения эндогенных ХС и дерматансульфата (ДС) в почках: общее содержание ХС/ДС значительно снизилось (14%) на фоне снижения степени сульфатирования. В частности, снижаются уровни т.н. Е-дисахаридов (4,6-О-ХС-сульфат) и уровни экспрессии генов, кодирующих ферменты синтеза Е-дисахаридной единицы. Эти изменения в структуре ХС/ДС влияют на взаимодействие эндогенных ХС/ДС с основными компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ) – коллаген-IV, ламинин и фибронектин [25].

При диабетической нефропатии уровни ГАГ/протеогликанов снижены в базальных мембранах и увеличены в мезангии и тубулоинтерстициальном пространстве. Эти изменения влияют на уровень факторов роста, регулирующих пролиферацию клеток и синтез ВКМ в почечных канальцах [26]. У пациентов с нормоальбуминурией и сахарным диабетом 1-го типа отмечается более высокий уровень низкосульфатированного ХС в моче, в т.ч. у пациентов с хорошим гликометаболическим контролем [27].

Экзогенные ГАГ могут защищать почки от развития нефропатии. Например, смесь ГАГ «сулодексид» предотвращает диабетическую нефропатию, снижая аномалии эндогенных ХС в клубочковой базальной мембране и в мезангиальной матрице [28].

Нарушения О-гликозилирования N-ацетилглюкозамина также характерны для диабетической нефропатии. В экспериментах *in vitro* эффекты гипергликемии были оценены в клетках проксимальных канальцев почек, культивируемых с высоким содержанием глюкозы. Эксперименты *in vivo* показали, что в коре почек у стрептозотоцин-индуцированных диабетических крыс повышались уровни О-гликозилирования при повышении содержания ферментов О-GlcNAc-трансферазы (OGT) и О-глицаназы (OGA). Параллельно снижались уровни фосфорилированных Akt и эндотелиальной NO-синтазы eNOS. Таким образом, повышение О-гликозилирования, вызванное гипергликемией, способствует прогрессированию диабетической нефропатии посредством ингибирования фосфорилирования Akt и eNOS [29]. ГС является потенциальным ингибитором ферментов OGT и OGA, необходим для синтеза эндогенных ХС

и, поэтому, может замедлять прогрессирование диабетической нефропатии. Заметим, что экзогенные ГС и ХС не стимулируют развитие гипергликемии [30], так что применение ХС/ГС у пациентов с сахарным диабетом безопасно.

Взаимосвязь камнеобразования в почках и ХС/ГС

Нарушение метаболизма уратов приводит к формированию уратных камней в почках и, одновременно, к возможной кристаллизации уратов в синовиальной жидкости. Кроме того, мочевая кислота представляет собой важный фактор риска развития почечных камней на основе оксалата кальция, а ХС тормозит уролитиаз [31]. Например, в эксперименте ХС дозозависимо ингибировал кристаллизацию оксалата кальция [32]. У крыс с гипероксалурией дотации ХС предотвращали камнеобразование в почках, тогда как гиалуроновая кислота (ГК) не влияла на этот процесс [33]. У пациентов с мочекаменной болезнью отмечены более низкие уровни гликозаминогликанов в моче по сравнению со здоровыми добровольцами [33]. Интересно отметить, что уровни эндогенных ХС снижены также у детей пациентов с мочекаменной болезнью [33].

Инстилляцией ГК+ХС в мочевого пузыря пути снижает дискомфорт, причиняемый введением стента в мочеточник после проведения уретероскопической литотрипсии (n=92). По сравнению с контрольной группой в группе лечения (ГК+ХС) у пациентов отмечены достоверно более низкие баллы по шкале симптоматики стентирования мочеточника USSQ (24,6 баллов, контроль – 32,5 балла, P<0,001), по шкале IPSS, оценивающей симптоматику нарушений мочеиспускания (3,5 балла, контроль – 4,4 балла, P=0,018) и боли по ВАШ (2,0 против 3,2; P<0,001). Терапия ГК+ХС уменьшала потребность в дополнительном обезболивании или процедурах после установки мочеточникового стента [35]. Пероральный прием смеси ГАГ пациентами в группе пациентов с мочекаменной болезнью приводил к значительному снижению оксалатурии [36].

ХС/ГС и инфекции мочевого пузыря

В терапии бактериального цистита и других ИМП могут использоваться не только антибиотики, но и специальные вещества, блокирующие взаимодействие фимбрий уропатогенных бактерий с уротелием (например, D-манноза [37]). Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что глюкозамин и его производные (в частности, N-ацетил-D-глюкозамин) также могут являться блокаторами взаимодействия патогенных бактерий с уротелием. Было показано специфичное связывание N-ацетил-D-глюкозамина уропатогенным штаммом *E.coli* [38]. Иначе говоря, моча, насыщенная экзогенным глюкозаминном, может препятствовать адсорбции уропатогенных бактерий во всех отделах мочевыделительной системы.

В клиническом исследовании показана эффективность приема комбинации ГК, ХС, куркумина и кверцетина для профилактики рецидивов ИМП у женщин. Симптоматика ИМП значительно уменьшалась через 6 месяцев лечения (в частности, достоверно снижались частота эпизодов дизурии и общее число мочеиспусканий, P<0,0001). В течение периода лечения только у 7% пациентов отмечен бактериологически подтвержденный рецидив ИМП [39].

Эффективность внутримышечных инстилляций ГК+ХС при рецидивирующих ИМП подтверждена результатами метаанализа восьми исследований (n=800), включившего два рандомизированных (n=85) и шесть нерандомизированных (n=715). Применение ГК+ХС достоверно снижало частоту рецидивов ИМП (на –2,56 пациента/год; 95% ДИ –3,86, –1,26; p<0,001) и увеличивало среднее время до наступления первого рецидива ИМП (+130 сут., 95% ДИ 5,84–254,26, p=0,04) [40].

ХС в терапии интерстициального цистита

Слизистая оболочка мочевого пузыря состоит из 3-7 слоев клеток уротелия, расположенных на собственной пластинке (лат. – *lamina propria*), состоящей из прерывистого мышечного мукозного слоя. При интерстициальном цистите наблюдается дефицит эндогенных ХС как в собственной пластинке, так и на поверхности уротелия [41]. Например, в исследовании [42] был проведен сравнительный гистологический анализ биопсийного материала пациентов с интерстициальным циститом (n=31) и пациентов без цистита (n=24). Только в 5 из 31 (19%) биопсий больных с интерстициальным циститом установлено нормальное количество ХС на люминальной поверхности мочевого пузыря, а в контроле – у 14 из 24 (58%, $P=0,0001$). При анализе биопсий с базальной поверхности мочевого пузыря нормальное количество ХС найдено только в 5 из 19 (26%) биопсий пациентов с интерстициальным циститом, в контроле – в 7 из 12 (58%, $p=0,032$) [42].

При интерстициальном цистите с выраженным болевым синдромом экзогенные ГК и ХС эффективно противодействуют повреждению клеток мочевого пузыря посредством ингибирования каскада NF- κ B [43]. Поэтому терапия с использованием ХС и ГК широко применяется у пациентов с неадекватным ответом на стандартную терапию [43] с целью улучшения целостности слизистой оболочки мочевого пузыря [45]. Внутрипузырное введение ГК+ХС было эффективно при цистите, вызванном введением БЦЖ (вакцины Кальметта-Герена) [46].

Эффективность и безопасность внутрипузырного введения ГК+ХС показаны в лечении синдрома хронического цистита с выраженным болевым синдромом (n=37, 30,7 $\pm$ 4,18 года). Пациенты проходили инстилляции ГК+ХС еженедельно в течение 4 недель, а затем на 6, 8, 12 и 16-й неделях. Достоверный отклик на терапию ($p<0,001$) был установлен к 18-й неделе наблюдений по положительной динамике индекса интерстициального цистита (шкала О'Лири-Санта), опросника тазовой боли, ВАШ и по снижению частоты позывов к мочеиспусканию [47].

Внутрипузырное введение ГК, ХС или ГК+ХС эффективно в терапии пациентов с болевым синдромом мочевого пузыря. Исходная выборка пациентов (n=72) была подразделена на три группы (ГК, ХС и ГК+ХС). Во всех трех группах установлено значительное улучшение состояния пациентов по трехдневному дневнику мочеиспускания и по оценке самочувствия по ВАШ. Комбинированная терапия (ГК+ХС) была более эффективна, чем та или иная монотерапия с точки зрения улучшения оценки качества жизни по опроснику HRQoL ($p=0,02$) [48].

Пероральный прием ХС также может использоваться в терапии цистита, так как способствует значительному увеличению уровней ХС в моче. Например, в эксперименте было показано, что пероральный прием ХС (20–30 мг/кг) увеличивал в 1,9 раза отношение ХС мочи к креатинину в течение 24 ч у собак [49]. Внутрипузырная монотерапия гиалуронатом натрия в комбинации с пероральным ХС у пациентов с интерстициальным циститом (n=59) приводила к улучшению состояния пациентов по ВАШ, индексу симптомов интерстициального цистита ISCI, индексу проблематики интерстициального цистита ICPI через 12 недель терапии [50].

Систематический обзор и метаанализ 10 исследований (n=390) подтвердил эффективность внутрипузырной инстилляции ГК+ХС при интерстициальном цистите. Установлено значительное улучшение среднего значения ВАШ (–3,654, 95% ДИ от –3,8 до –3,49), баллов ICSI –3,223, 95% ДИ от –4,132 до –2,315) и ICPI (2,941, 95% ДИ от –3,767 до –2,116) [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В ходе анализа данных научной литературы показано, что снижение синтеза и абнормальные формы эндогенных ХС/гликоза-

мина характерны не только для заболеваний хрящевой ткани, но и для заболеваний мочевыделительной системы. Экзогенные ХС/ГС способствуют восполнению дефицита гликозаминогликанов при патологии уротелия, ингибируют провоспалительный каскад NF- κ B, тормозят образование кальций-оксалатных камней и синтез провоспалительного NO в макрофагах, модулируют активность процессов O-гликозилирования и блокируют прикрепление патогенных бактерий к уротелию. Дотации ХС/ГС *per os* и внутрипузырные вливания ХС (в частности, в сочетании с гиалуроновой кислотой) являются эффективными средствами терапии интерстициального цистита с болевым синдромом и ИМП.

Парентеральное и пероральное введение фармакологически стандартизированных форм хондропротекторов ХС/ГС вошли в стандарты терапии ОА [1]. В Европейских клинических рекомендациях по лечению ОА впервые подчеркивается, что терапия пациентов с ОА в сочетании с заболеваниями почек требует особого подхода к выбору безопасных структурно-модифицирующих препаратов с учетом их длительного применения [10].

Однако пациентам, страдающим хронической почечной недостаточностью тяжелой степени, противопоказано использование как биологически активных добавок, содержащих ХС/ГС, так и стандартизированных фармацевтических препаратов ГС.

Между тем, многие из зарегистрированных в России хондропротекторов не являются фармакологически стандартизированными препаратами ХС/ГС. Отсутствие фармацевтической стандартизации подразумевает, что такие препараты могут содержать нефротоксичные примеси микроэлементов (кадмий, ртуть, свинец, мышьяк, висмут, таллий); белков, провоцирующих образование нефротоксичных иммунокомплексов, и др. При этом стандарты, регламентирующие содержание различных микроэлементов, существенно различаются в фармакопеях различных стран.

Например, в России рекомендуется, чтобы суммарное содержание тяжелых металлов в препарате не превышало 0,001%, а тестирование на мышьяк проводят только в том случае, если исходное сырье содержит мышьяк [52]. В то же время в ЕС, Канаде/США и в Японии для оценки препаратов для парентерального введения принят промышленный стандарт Q3D ICH, в котором табулированы значения допустимого содержания более 20 элементов [53]. По нашему опыту, в случае фармакологически стандартизированных препаратов из природного сырья разброс значений содержания микроэлементов между различными образцами такого препарата не превышает, как правило, 20% [54–56].

Более того, у пациентов с патологией почек (особенно у женщин и лиц пожилого возраста) задержка кадмия и других тяжелых металлов в организме многократно усиливается. Следовательно, в случае длительных курсов парентерального применения даже низкое суммарное содержание тяжелых металлов в препарате (не более 0,001%) суммируется и может негативно сказываться и на функции почек, и на состоянии суставов. Поэтому приводимые в настоящей статье данные о нефропротекторном действии ХС/ГС относятся только к препаратам с высочайшей степенью фармакологической стандартизации действующего вещества (99,9% ХС и ГС). Примером является препарат Хондрогард (99,9% чистоты, на основе микрокристаллического ХС, фармацевтическая субстанция Биоиберики, С.А.У. Испания, Европейский сертификат качества) [53].

На наш взгляд, является весьма перспективным дальнейшее изучение препарата Хондрогард у описанных групп пациентов с целью подтверждения его эффективности и безопасности. Своевременное назначение стандартизированных фармацевтических препаратов ХС у пациентов с ОА, страдающих сопутствующей патологией почек, может способствовать поддержанию метаболизма соединительной ткани, замедлению ее деградации, а также протекции нарушений почечных функций.

Финансирование

Работа выполнена по гранту №20-07-00537 РФФИ

Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование

Funding

RFBR grant 20-07-00537

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed

ЛИТЕРАТУРА:

- Raksasuk S., Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int Urol Nephrol*. 2019 Dec 9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02346-4>. PMID: 31820358.
- Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб. 2004.
- Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М. 1991; 496 с.: ил.
- Куклин П.П. Основы токсикологии. Учебное пособие для вузов. М. 2008.
- Bernetti A., Mangone M., Villani C., Alvit F., Valeo M., Grassi M.C., Migliore A., Viora U., Adriani E., Quirino N., Fioravanti A., Paoloni M. Appropriateness of clinical criteria for the use of SYmptomatic Slow-Acting Drug for OsteoArthritis (SYSADOA). A Delphi Method Consensus initiative among experts in Italy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019 Oct; 55 (5): 658–664. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05633-8>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Хемореактивный анализ антитромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2019; 13 (1): 129–134.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Наумов А.В., Сорокина М.А., Рудаков К.В. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018; 12 (4): 129–136.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (2): 38–44.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Шостак Н.А., Рудаков К.В. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (1): 117–124.
- Bruyere O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curren E.M., Al-Daghri N.M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J.-Y. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. December 2019; 49 (3): 337–350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
- Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю., Назаренко А.Г., Гоголев А.Ю. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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): 483–496.
- Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*. 2013; 23 (2): 319–327.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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): 184–199.
- Zitnik M., Sosic R., Maheshwari S., Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection, Aug 2018. [Электронный ресурс] URL: <http://snap.stanford.edu/biodata>. Дата обращения: 30.01.2020.
- The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. Jan 2019; 47 (D1): D330–D338.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. М. 2017; 568 с.
- De Muro P., Faedda R., Satta A., Finetti D., Masala A., Cigni A., Sanna G.M., Cherchi G.M. Urinary glycosaminoglycan composition in chronic glomerulonephritis. *J Nephrol*. 2005 Mar-Apr; 18 (2): 154–60. PubMed ID: 15931643.
- Rozenberg B.B., Janssen D.A.W., Jansen C.F.J., Schalken J.A., Heesakkers J.P.F.A. Improving the barrier function of damaged cultured urothelium using chondroitin sulfate. *NeuroUrol Urodyn*. 2019 Nov 27. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.24240>. PubMed ID: 31774209.
- Bang K., Chin H.J., Chae D.W., Joo K.W., Kim Y.S., Kim S., Ju K.D., Kim H., Ahn C., Oh K.H. Anti-proteinuric effect of sulodexide in immunoglobulin a nephropathy. *Yonsei Med J*. 2011 Jul; 52 (4): 588–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2011.52.4.588>. PubMed ID: 21623600.
- Shebeko S.K., Zupanets I.A., Tarasenko O.O. Nephroprotective effect of N-acetylglucosamine in rats with acute kidney injury. *Ceska Slov Farm*. 2019 Summer; 68 (4): 173–179. PubMed ID: 31822110.
- Meininger C.J., Kelly K.A., Li H., Haynes T.E., Wu G. Glucosamine inhibits inducible nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Dec 9; 279 (1): 234–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3912>. PubMed ID: 11112445.
- Mansell M.A., Jones N.F., Ziroyannis P.N., Marson W.S. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase: A new approach to the screening of hypertensive patients for renal disease. *Lancet*. 1978 Oct 14; 2 (8094): 803–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92586-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92586-2). PubMed ID: 81360.
- Joladarashi D., Salimath P.V., Chilkunda N.D. Diabetes results in structural alteration of chondroitin sulfate/dermatan sulfate in the rat kidney: effects on the binding to extracellular matrix components. *Glycobiology*. 2011 Jul; 21 (7): 960–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwr029>. Epub 2011 Mar 15. PubMed ID: 21406563.
- Kolset S.O., Reinholt F.P., Jenssen T. Diabetic nephropathy and extracellular matrix. *J Histochem Cytochem*. 2012 Dec; 60 (12): 976–86. DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155412465073>. Epub 2012 Oct 27. PubMed ID: 23103723.
- De Muro P., Fresu P., Formato M., Tonolo G., Mameli M., Maioli M., Sanna G.M., Cherchi G.M. Urinary glycosaminoglycan and proteoglycan excretion in normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Nephrol*. 2002 May-Jun; 15 (3): 290–6. PubMed ID: 12113601.
- Williams M.E., Tuttle K.R. The next generation of diabetic nephropathy therapies: an update. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005 Apr; 12 (2): 212–22. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.01.011>. PubMed ID: 15822057.
- Gellai R., Hodrea J., Lenart L., Hosszu A., Koszegi S., Balogh D., Ver A., Banki N.F., Fulop N., Molnar A., Wagner L., Vannay A., Szabo A.J., Fekete A. Role of O-linked N-acetylglucosamine modification in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*.

2016 Dec 1; 311 (6): F1172–F1181. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00545.2015>. Epub 2016 Mar 30. PubMed ID:27029430.

30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Рудаков К.В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4):22–30. DOI: [10.26442/20751753.2019.4.190309](https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190309).

31. Grases F., Costa-Bauza A., March J.G., Masarova L. Glycosaminoglycans, uric acid and calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res*. 1991; 19 (6): 375–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00310153>. PubMed ID:1759332.

32. Khan S.R., Kok D.J. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci*. 2004 May 1; 9: 1450–82. DOI: [10.2741/1347](https://doi.org/10.2741/1347). PubMed ID:14977559.

33. Dissayabutra T., Kalpongkul N., Chindaphan K., Srisa-Art M., Ungjaroenwathana W., Kaewwongse M., Lampenkhue K., Tosukhowong P. Urinary sulfated glycosaminoglycan insufficiency and chondroitin sulfate supplement in urolithiasis. *PLoS One*. 2019 Mar 7; 14 (3): e0213180. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213180>. eCollection 2019. PubMed ID:30845174.

34. Michelacci Y.M., Glashan R.Q., Schor N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney Int*. 1989 Dec; 36 (6): 1022–8. DOI: [10.1038/ki.1989.296](https://doi.org/10.1038/ki.1989.296). PubMed ID:2601252.

35. Jo J.K., Kim J.H., Kim K.S., Chung J.H., Kim Y.T., Choi H.Y., Song E.S., Lee B., Lee S.W. Effect of highly concentrated hyaluronic acid/chondroitin sulphate instillation on ureteric stent-induced discomfort after ureteroscopic lithotripsy: a multicentre randomised controlled pilot study. *BJU Int*. 2018 Nov; 122 (5): 858–865. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.14392>. Epub 2018 Jun 25. PubMed ID:29772114.

36. Baggio B., Gambaro G., Marzaro G., Marchini F., Borsatti A., Crepaldi G. Effects of the oral administration of glycosaminoglycans on cellular abnormalities associated with idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40 (3): 237–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00315202>. PubMed ID:2060558.

37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019; 13 (2): 119–131. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131>.

38. Vaisanen-Rhen V., Korhonen T.K., Finne J. Novel cell-binding activity specific for N-acetyl-D-glucosamine in an Escherichia coli strain. *FEBS Lett*. 1983 Aug 8; 159 (1–2): 233–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(83\)80453-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(83)80453-0). PubMed ID:6409669.

39. Schiavi M.C., Porpora M.G., Vena F., Prata G., Sciuga V., D'Oria O., Di Tucci C., Savone D., Aleksa N., Giannini A., Nusiner M.P., Zullo M.A., Muzii L., Benedetti Panici P. Orally Administered Combination of Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate, Curcumin, and Quercetin in the Prevention of Postcoital Recurrent Urinary Tract Infections: Analysis of 98 Women in Reproductive Age After 6 Months of Treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019 Jul/Aug; 25 (4): 309–312. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000560>. PubMed ID:29389678.

40. Goddard J.C., Janssen D.A.W. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018 Jul; 29 (7): 933–942. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3508-z>. Epub 2017 Nov 27. PubMed ID:29181550.

41. Panchaphanpong J., Asawakarn T., Pusoonthornthum R. Effects of oral administration of N-acetyl-d-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res*. 2011 Jun; 72 (6): 843–50. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.6.843>. PubMed ID:21627533.

42. Hurst R.E., Roy J.B., Min K.W., Veltri R.W., Marley G., Patton K., Shackelford D.L., Stein P., Parsons C.L. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology*. 1996 Nov; 48 (5): 817–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00322-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00322-6). PubMed ID:8911536.

43. Stellavato A., Pirozzi A.V.A., Diana P., Reale S., Vassallo V., Fusco A., Donnarumma G., De Rosa M., Schiraldi C. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, efficiently counteract induced bladder cell damage and inflammation. *PLoS One*. 2019 Jun 25; 14 (6): e0218475. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218475>. eCollection 2019. PubMed ID:31237905.

44. Cervigni M. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and glycosaminoglycans replacement therapy. *Transl Androl Urol*. 2015 Dec; 4 (6): 638–42. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.11.04>. PubMed ID:26816865.

45. Wyndaele J.J.J., Riedl C., Taneja R., Lovasz S., Ueda T., Cervigni M. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb; 38 (2): 535–544. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.23900>. Epub 2018 Dec 28. PubMed ID:30592544.

46. Imperatore V., Creta M., Di Meo S., Buonopane R., Longo N., Fusco F., Spirito L., Imbimbo C., Mirone V. Intravesical administration of combined hyaluronic acid and chondroitin sulfate can improve symptoms in patients with refractory bacillus Calmette-Guerin-induced chemical cystitis: Preliminary experience with one-year follow-up. *Arch Ital Urol Androl*. 2018 Mar 31; 90 (1): 11–14. DOI: <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.1.11>. PubMed ID:29633792.

47. Sherif H., Sebay A., Kandeel W., Othman T., Fathi A., Mohey A., Eshazly A. Safety and efficacy of Intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turk J Urol*. 2018 Nov 21; 45 (4): 296–301. DOI: [10.5152/tud.2018.63600](https://doi.org/10.5152/tud.2018.63600). PubMed ID:30475699.

48. Ozkidik M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Cent European J Urol*. 2019; 72 (3): 270–275. DOI: [10.5173/ceju.2019.0007](https://doi.org/10.5173/ceju.2019.0007). Epub 2019 Sep 16. PubMed ID:31720029.

49. Wood M.W., Barrett-Wilt G.A. Effect of twice-daily oral administration of a chondroitin sulfate-containing supplement on urine chondroitin sulfate concentrations in dogs. *Am J Vet Res*. 2019 Aug; 80 (8): 799–805. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.8.799>. PubMed ID:31339761.

50. Абоян И.А., Абоян В.Э., Павлов С.В., Зиньковская О.В., Павлов Д.С. Сравнительный анализ эффективности лечения синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита внутривезикальными инстилляциями гиалуроната натрия изолированно и в сочетании с пероральным приемом хондроитин сульфата. *Урология*. 2019; 1: 35–39.

51. Pyo J.S., Cho W.J. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39 (4): 1618–25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000447863>. Epub 2016 Sep 15. PubMed ID:27627755.

52. Дудко В.В., Авдеева Е.Ю. Определение чистоты лекарственных средств: методические указания на семинарские и лабораторные занятия. Томск. 2011; 129 с.

53. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14 изд. Том 1. Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Федеральная электронная медицинская библиотека. М. 2018.

54. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тогузов Р.Т., Волков А.Ю. Элементный состав нейтропротекторов природного происхождения. Новости медицины и фармации. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2010; 316: 23.

55. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С., Назаренко О.А., Рудаков К.В. Механизмы действия и клиническая эффективность комбинированного гепатопротекторного препарата Прогепар. *Трудный пациент*. 2009; 7 (12): 35–38.

56. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Смаыгин С.Н., Назаренко О.А., Каримова И.М. Препарат лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011; 2: 327–333.

REFERENCES:

1. Raksasuk S., Ungprasert P. Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int Urol Nephrol*. 2019 Dec 9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02346-4>. PMID: 31820358.
2. Kutsenko S.A. The basics of toxicology. SPb. 2004 (In Russ).
3. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. Human microelementoses: etiology, classification, organopathology. Moscow. 1991; 496 s. (In Russ).
4. Kuklin P.P. The basics of toxicology. Textbook for universities. Moscow. 2008. (In Russ).
5. Bernetti A., Mangone M., Villani C., Alviti F., Valeo M., Grassi M.C., Migliore A., Viora U., Adriani E., Quirino N., Fioravanti A., Paoloni M. Appropriateness of clinical criteria for the use of symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA). A delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019 Oct; 55 (5): 658–664. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05633-8>.
6. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Chemoreactom analysis of antithrombotic effects of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019; 13 (1): 129–134 (In Russ).
7. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Naumov A.V., Sorokina M.A., Rudakov K.V. The results of a post-genomic analysis of the glucosamine sulfate molecule indicate prospects for the treatment of comorbid diseases. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018; 12 (4): 129–136 (In Russ).
8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2018; 10 (2): 38–44 (In Russ).
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shostak N.A., Rudakov K.V. Molecular mechanisms of myoprotective action of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in sarcopenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11 (1): 117–124 (In Russ).
10. Bruyere O., Honvo G., Veronesi N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., Al-Daghri N.M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.-P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J.-Y. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. December 2019; 49 (3): 337–350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
11. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nazarenko A.G., Gogolev A.Yu. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2017; 9 (3): 88–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97> (in Russ).
12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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.
13. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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): 483–496.
14. Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*. 2013; 23 (2): 319–327.
15. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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): 184–199.
16. Zitnik M., Sosivc R., Maheshwari S., Leskovec J. BioSNAP Datasets: Stanford Biomedical Network Dataset Collection, Aug 2018. [Electronic resource] URL: <http://snap.stanford.edu/biodata>. Accessed: 30.01.2020.
17. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. Jan 2019; 47 (D1): D330–D338.
18. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift; edited by E.I. Gusev, I.N. Zakharova. Moscow. 2017; 568 s. (in Russ).
19. De Muro P., Faedda R., Satta A., Finetti D., Masala A., Cigni A., Sanna G.M., Cherchi G.M. Urinary glycosaminoglycan composition in chronic glomerulonephritis. *J Nephrol*. 2005 Mar-Apr; 18 (2): 154–60. PubMed ID: 15931643.
20. Rozenberg B.B., Janssen D.A.W., Jansen C.F.J., Schalken J.A., Heesakkers J.P.F.A. Improving the barrier function of damaged cultured urothelium using chondroitin sulfate. *Neurourol Urodyn*. 2019 Nov 27. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.24240>. PubMed ID: 31774209.
21. Bang K., Chin H.J., Chae D.W., Joo K.W., Kim Y.S., Kim S., Ju K.D., Kim H., Ahn C., Oh K.H. Anti-proteinuric effect of sulodexide in immunoglobulin a nephropathy. *Yonsei Med J*. 2011 Jul; 52 (4): 588–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2011.52.4.588>. PubMed ID: 21623600.
22. Shebeko S.K., Zupanets I.A., Tarasenko O.O. Nephroprotective effect of N-acetylglucosamine in rats with acute kidney injury. *Ceska Slov Farm*. 2019 Summer; 68 (4): 173–179. PubMed ID: 31822110.
23. Meininger C.J., Kelly K.A., Li H., Haynes T.E., Wu G. Glucosamine inhibits inducible nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Dec 9; 279 (1): 234–9. DOI: <https://www.doi.org/10.1006/bbrc.2000.3912>. PubMed ID: 11112445.
24. Mansell M.A., Jones N.F., Zirovannis P.N., Marson W.S. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase: A new approach to the screening of hypertensive patients for renal disease. *Lancet*. 1978 Oct 14; 2 (8094): 803–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92586-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92586-2). PubMed ID: 81360.
25. Joladarashi D., Salimath P.V., Chilkunda N.D. Diabetes results in structural alteration of chondroitin sulfate/dermatan sulfate in the rat kidney: effects on the binding to extracellular matrix components. *Glycobiology*. 2011 Jul; 21 (7): 960–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwr029>. Epub 2011 Mar 15. PubMed ID: 21406563.
26. Kolset S.O., Reinholt F.P., Jenssen T. Diabetic nephropathy and extracellular matrix. *J Histochem Cytochem*. 2012 Dec; 60 (12): 976–86. DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155412465073>. Epub 2012 Oct 27. PubMed ID: 23103723.
27. De Muro P., Fresu P., Formato M., Tonolo G., Mameli M., Maioli M., Sanna G.M., Cherchi G.M. Urinary glycosaminoglycan and proteoglycan excretion in normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Nephrol*. 2002 May-Jun; 15 (3): 290–6. PubMed ID: 12113601.
28. Williams M.E., Tuttle K.R. The next generation of diabetic nephropathy therapies: an update. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005 Apr; 12 (2): 212–22. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2005.01.011>. PubMed ID: 15822057.
29. Gellai R., Hodrea J., Lenart L., Hosszu A., Koszegi S., Balogh D., Ver A., Banki N.F., Fulop N., Molnar A., Wagner L., Vannay A., Szabo A.J., Fekete A. Role of O-linked N-acetylglucosamine modification in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Dec 1; 311 (6): F1172–F1181. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00545.2015>. Epub 2016 Mar 30. PubMed ID: 27029430.
30. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Rudakov K.V. O bezopasnosti primeneniya glyukozamina sulfata u patsientov s rezistentnost'yu k insulínu. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4): 22–30. DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190309>.
31. Grases F., Costa-Bauza A., March J.G., Masarova L. Glycosaminoglycans, uric acid and calcium oxalate urolithiasis. *Urol Res*. 1991; 19 (6): 375–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00310153>. PubMed ID: 1759332.
32. Khan S.R., Kok D.J. Modulators of urinary stone formation. *Front Biosci*. 2004 May 1; 9: 1450–82. DOI: <https://doi.org/10.2741/1347>. PubMed ID: 14977559.

33. Dissayabutra T., Kalpongkul N., Chindaphan K., Srisa-Art M., Ungjaroenwathana W., Kaewwongse M., lampenkhoe K., Tosukhowong P. Urinary sulfated glycosaminoglycan insufficiency and chondroitin sulfate supplement in urolithiasis. *PLoS One*. 2019 Mar 7; 14 (3): e0213180. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213180>. eCollection 2019. PubMed ID:30845174.
34. Michelacci Y.M., Glashan R.Q., Schor N. Urinary excretion of glycosaminoglycans in normal and stone forming subjects. *Kidney Int*. 1989 Dec; 36 (6): 1022-8. DOI: 10.1038/ki.1989.296. PubMed ID:2601252.
35. Jo J.K., Kim J.H., Kim K.S., Chung J.H., Kim Y.T., Choi H.Y., Song E.S., Lee B., Lee S.W. Effect of highly concentrated hyaluronic acid/chondroitin sulphate instillation on ureteric stent-induced discomfort after ureteroscopic lithotripsy: a multicentre randomised controlled pilot study. *BJU Int*. 2018 Nov; 122 (5): 858-865. DOI: <https://doi.org/10.1111/bju.14392>. Epub 2018 Jun 25. PubMed ID:29772114.
36. Baggio B., Gambaro G., Marzaro G., Marchini F., Borsatti A., Crepaldi G. Effects of the oral administration of glycosaminoglycans on cellular abnormalities associated with idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40 (3): 237-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00315202>. PubMed ID:2060558.
37. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Sistematischeskii analiz issledovaniy po D-mannoze i perspektivy ee primeneniya pri retsidiviruyushchikh infektsiyakh mochepolovnykh putei u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2019; 13 (2): 119-131. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131>.
38. Vaisanen-Rhen V., Korhonen T.K., Finne J. Novel cell-binding activity specific for N-acetyl-D-glucosamine in an Escherichia coli strain. *FEBS Lett*. 1983 Aug 8; 159 (1-2): 233-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(83\)80453-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(83)80453-0). PubMed ID:6409669.
39. Schiavi M.C., Porpora M.G., Vena F., Prata G., Sciuga V., D'Oria O., Di Tucci C., Savone D., Aleksa N., Giannini A., Nusiner M.P., Zullo M.A., Muzii L., Benedetti Panici P. Orally Administered Combination of Hyaluronic Acid, Chondroitin Sulfate, Curcumin, and Quercetin in the Prevention of Postcoital Recurrent Urinary Tract Infections: Analysis of 98 Women in Reproductive Age After 6 Months of Treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019 Jul/Aug; 25 (4): 309-312. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000560>. PubMed ID:29389678.
40. Goddard J.C., Janssen D.A.W. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate for recurrent urinary tract infections: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018 Jul; 29 (7): 933-942. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-017-3508-z>. Epub 2017 Nov 27. PubMed ID:29181550.
41. Panchaphanpong J., Asawakarn T., Pusoonthornthum R. Effects of oral administration of N-acetyl-d-glucosamine on plasma and urine concentrations of glycosaminoglycans in cats with idiopathic cystitis. *Am J Vet Res*. 2011 Jun; 72 (6): 843-50. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.6.843>. PubMed ID:21627533.
42. Hurst R.E., Roy J.B., Min K.W., Veltri R.W., Marley G., Patton K., Shackelford D.L., Stein P., Parsons C.L. A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis. *Urology*. 1996 Nov; 48 (5): 817-21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00322-6](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00322-6). PubMed ID:8911536.
43. Stellavato A., Pirozzi A.V.A., Diana P., Reale S., Vassallo V., Fusco A., Donnarumma G., De Rosa M., Schiraldi C. Hyaluronic acid and chondroitin sulfate, alone or in combination, efficiently counteract induced bladder cell damage and inflammation. *PLoS One*. 2019 Jun 25; 14 (6): e0218475. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218475>. eCollection 2019. PubMed ID:31237905.
44. Cervigni M. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and glycosaminoglycans replacement therapy. *Transl Androl Urol*. 2015 Dec; 4 (6): 638-42. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.11.04>. PubMed ID:26816865.
45. Wyndaele J.J.J., Riedl C., Taneja R., Lovasz S., Ueda T., Cervigni M. GAG replenishment therapy for bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Neurourol Urodyn*. 2019 Feb; 38 (2): 535-544. DOI: <https://doi.org/10.1002/nau.23900>. Epub 2018 Dec 28. PubMed ID:30592544.
46. Imperatore V., Creta M., Di Meo S., Buonopane R., Longo N., Fusco F., Spirito L., Imbimbo C., Mirone V. Intravesical administration of combined hyaluronic acid and chondroitin sulfate can improve symptoms in patients with refractory bacillus Calmette-Guerin-induced chemical cystitis: Preliminary experience with one-year follow-up. *Arch Ital Urol Androl*. 2018 Mar 31; 90 (1): 11-14. DOI: <https://doi.org/10.4081/aiua.2018.1.11>. PubMed ID:29633792.
47. Sherif H., Sebay A., Kandeel W., Othman T., Fathi A., Mohey A., Eshazly A. Safety and efficacy of Intravesical hyaluronic acid/chondroitin sulfate in the treatment of refractory painful bladder syndrome. *Turk J Urol*. 2018 Nov 21; 45 (4): 296-301. DOI: 10.5152/tud.2018.63600. PubMed ID:30475699.
48. Ozkidik M. Assessment of long-term intravesical hyaluronic acid, chondroitin sulfate and combination therapy for patients with bladder pain syndrome. *Cent European J Urol*. 2019; 72 (3): 270-275. DOI: 10.5173/cej.2019.0007. Epub 2019 Sep 16. PubMed ID:31720029.
49. Wood M.W., Barrett-Wilt G.A. Effect of twice-daily oral administration of a chondroitin sulfate-containing supplement on urine chondroitin sulfate concentrations in dogs. *Am J Vet Res*. 2019 Aug; 80 (8): 799-805. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.8.799>. PubMed ID:31339761.
50. Aboyan I.A., Aboyan V.E., Pavlov S.V., Zinkovskaya O.V., Pavlov D.S. A comparative analysis of intravesical sodium hyaluronate monotherapy and its combination with oral chondroitin sulfate in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Urologiya*. 2019 Apr; (1): 35-39. PubMed ID:31184015.
51. Pyo J.S., Cho W.J. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 39 (4): 1618-25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000447863>. Epub 2016 Sep 15. PubMed ID:27627755.
52. Dudko V.V., Avdeeva E.Yu. Determination of the purity of medicines: guidelines for seminars and laboratories. Tomsk. 2011; 129 s. (in Russ).
53. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Volume 1. Scientific center for the examination of medical devices, Federal Electronic Medical Library. Moscow. 2018. (in Russ).
54. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Toguzov R.T., Volkov A.Yu. The elemental composition of neuroprotectors of natural origin. News of medicine and pharmacy. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalov Consilium Medicum*. 2010; 316: 23. (in Russ).
55. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yurgel' I.S., Nazarenko O.A., Rudakov K.V. Mechanisms of action and clinical efficacy of the combined hepatoprotective drug Progepar. *Trudnyi patsient*. 2009; 7 (12): 35-38. (in Russ).
56. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., Smargyn S.N., Nazarenko O.A., Karimova I.M. The drug laennec: elemental composition and pharmacological action. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2011; 2: 327-333. (in Russ).

Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WOS ID: C-7683-2018.

Лила Александр Михайлович – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой. Scopus Author ID: 6602550827; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; eLIBRARY ID: 367966; Researcher ID: W-3334-2017-7287-8555.

Лиманова Ольга Адольфовна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WOS ID: J-4946-2017. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About the authors:

Ivan Yu. Torshin – MD, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University. Scopus Author ID: 7003300274; RISIN SPIN-code: 1375-1114; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WOS ID: C-7683-2018.

Aleksandr M. Lila – MD, Dr Sci Med, Professor, Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Scopus Author ID: 6602550827; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; eLIBRARY ID: 367966; Researcher ID: W-3334-2017-7287-8555.

Olga A. Limanova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>.

Olga A. Gromova – MD, Dr Sci Med, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University; RISIN SPIN-code: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WOS ID: J-4946-2017. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

о смене дизайна упаковки лекарственного препарата Хондрогард® р-р для внутримышечного и внутрисуставного введения 100мг/мл (МНН хондроитина сульфат).

Уважаемый коллега,

Фармацевтическая компания ЗАО «ФармФирма «COTEX» выражает Вам свое почтение и информирует Вас об изменениях в дизайне вторичной упаковки лекарственного препарата Хондрогард® с декабря 2019г.

Хондрогард® широко применяется в клинической практике для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: остеоартроз периферических суставов, межпозвоночный остеохондроз и остеоартроз; для ускорения формирования костной мозоли при переломах.

Обращаем Ваше внимание, что в обращении могут одновременно находиться упаковки Хондрогард® старого дизайна и нового дизайна еще в течение 3-х лет после выхода последней серии старого дизайна вплоть до истечения срока годности серии в 2022г.

Старый дизайн
упаковки

Новый дизайн
упаковки



Хондрогард® 1.0 №10



Хондрогард® 2.0 №10



Хондрогард® 2.0 №25



Хондрогард® 1.0 №10



Хондрогард® 2.0 №10



Хондрогард® 2.0 №25

Хондрогард® производится из европейской субстанции CS® Биоактив Биоиберики С.А.У. (Испания)
ЛСР – 005817/09

CS bioactive
CS-BIOACTIVE® Биоиберики С.А.У. (Испания)

Схема внутримышечного способа введения

Первые три инъекции Хондрогард® 100 мг (1мл)
внутримышечно через день.

При хорошей переносимости с четвертой инъекции
Хондрогард® 200мг (2мл) внутримышечно через день



Схема совместного внутрисуставного и внутримышечного способов введения

ВНУТРИСУСТАВНОЕ ВВЕДЕНИЕ

до 5 инъекций
по 200мг (2мл)
с интервалом 3 дня



ДАЛЕЕ

ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ ВВЕДЕНИЕ

16 инъекций
по 200мг (2мл)
с интервалом 1 день

