



ISSN 2070-4909 (print) ISSN 2070-4933 (online)

Перспективы применения хондропротекторов для лечения легочной патологии

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Чучалин А.Г.²

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 119333, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Комплексные механизмы действия хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС) на молекулярном уровне позволяют утверждать, что соответствующие препараты применимы далеко за пределами хондропротекции. Ингибирование провоспалительных механизмов (NF-кВ, активация толл-рецепторов, повышение уровней цитокинов, дегрануляция тучных клеток и др.) посредством ХС и ГС обусловливает перспективы их применения для торможения процессов воспаления в дыхательных путях и аллергических процессов, а также для усиления эффектов глюкокортикоидов.

Цель: систематизация данных об эффектах хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата на патофизиологические процессы при легочной патологии.

Материал и методы. Методами теории топологического анализа текстов проведен интеллектуальный анализ 1273 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей ХС и ГС с функцией легких. Поиск статей осуществляли по ключевому запросу "(glucosamine OR chondroitin) AND (lung OR lungs OR pulmonary OR pulmonology)" в базе биомедицинских публикаций Pubmed/MEDLINE. В результате было выделено 59 информативных биомедицинских терминов.

Результаты. Хемопротеомное исследование XC и ГС показало, что их прием способствует повышению экспрессии 19 противоопухолевых белков и снижению экспрессии 25 провоспалительных белков, вовлеченных в функционирование легких. XC и ГС могут использоваться в комплексной терапии инфекционных заболеваний легких, при фибротических изменениях дыхательных путей, а также позволяют снизить риск опухолевых заболеваний легких.

Заключение. Результаты анализа указывают на перспективность применения ХС и ГС при ряде опухолевых заболеваний легких и высокую безопасность препаратов на основе фармацевтических стандартизированных форм ХС и ГС с точки зрения функции легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хондропротекция, протеом, болезни легких, фиброз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, топологический анализ данных.

Статья поступила: 10.10.2021 г.; в доработанном виде: 11.11.2021 г.; принята к печати: 13.12.2021 г.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Работа выполнена по гранту Российского научного фонда (проект № 20-12-00175) в Ивановском государственном химикотехнологическом университете.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г. Перспективы применения хондропротекторов для лечения легочной патологии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (4): xxx-xxx. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.113.

Prospects of using chondroprotectors for the treatment of pulmonary pathology

Torshin I.Yu.1, Gromova O.A.1, Chuchalin A.G.2

¹ Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)



² Pirogov Russian National Research Medical University (16 Pervaya Leonov Str., Moscow 129226, Russia)

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

SUMMARY

Background. The complex mechanisms of action of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) at the molecular level make it possible to assert the applicability of the corresponding drugs far beyond chondroprotection. Inhibition of proinflammatory mechanisms (NF-κB, activation of toll-receptors, increased levels of cytokines, degranulation of mast cells, etc.) by CS and GS provide the prospects for their use to inhibit inflammation in the respiratory tracts, allergic processes and to enhance the effects of glucocorticoids.

Objective: to systemize data on the effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate on pathophysiological processes in pulmonary pathology.

Material and methods. Using the methods of the theory of text topological analysis an intellectual analysis of 1273 publications on fundamental and clinical studies of the relationship of CS and GS with lung function was carried out. The search was performed by a key query "(glucosamine OR chondroitin) AND (lung OR lungs OR pulmonary OR pulmonology)" in the Pubmed/MEDLINE database. As a result, 59 informative biomedical terms were identified.

Results. The chemoproteomic study of CS and GS showed that their intake promoted an increase in the expression of 19 antitumor proteins and a decrease in the expression of 25 pro-inflammatory proteins involved in lung function. CS and GS can be used in the complex therapy of infectious diseases of the lungs, with fibrotic changes in the respiratory tracts and, as well, help to reduce the risk of neoplastic diseases of the lungs.

Conclusion. The results of this analysis allow us to assert the promising nature of the use of CS and GS in several neoplastic diseases of the lungs, as well as the high safety of drugs based on pharmaceutical standardized forms of CS and GS in terms of lung function.

KEYWORDS

Chondroprotection, proteome, lung diseases, fibrosis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, topological data analysis.

Received: 10.10.2021; in the revised form: 11.11.2021; accepted: 13.12.2021

Conflict of interests

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

Funding

This work was financially supported by the grant of the Russian Science Foundation (No. 20-12-00175) in Ivanovo State University of Chemistry and Technology.

Author's contrubution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G. Prospects of using chondroprotectors for the treatment of pulmonary pathology. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2021; 14 (4): xxx–xxx (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.113.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

У большинства пациентов остеоартрит (ОА) встречается в сочетании с другими заболеваниями. Крупномасштабное исследование больных ОА (п=3040) показало, что отсутствие коморбидных патологий отмечено всего лишь у 12,7% обследованных [1]. Остеоартриту коморбидны, прежде всего, заболевания с выраженным хроническим неспецифическим воспалением: атеросклероз, ожирение, сахарный диабет, эссенциальная гипертензия, инфаркт миокарда, желчнокаменная болезнь. ОА также сочетается с разнообразными патологиями мочевыделительной системы (уролитиаз, нефросклероз и др.) [2].

Кроме того, ОА может утяжелять ряд других заболеваний, включая коморбидные ему хроническую ишемию мозга, сахарный диабет 2-го типа (СД2), тромбофлебит, атеросклероз и желчнокаменную болезнь [3]. Наряду с атеросклерозом, СД2, хроническими заболеваниями почек, дефицитом витамина D, астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) остеоартрит является фактором риска госпитализации в связи с инфекцией COVID-19 [4].

Принимая во внимание взаимосвязь между ОА и коморбидными ему патологиями, при лечении таких пациентов используется сочетанная фармакотерапия, направленная на лечение и ОА, и коморбидного заболевания. В таких случаях фармакологическая нагрузка на пациента с учетом ее продолжительности должна быть максимально эффективной и безопасной [5]. Поэтому в терапии ОА на фоне сопутствующей патологии перспективно применение препаратов, обладающих сочетанным патофизиологическим действием на весь комплекс коморбидных патологий.

В фармакологии хорошо известны примеры таких препаратов. Например, ацетилсалициловая кислота, исходно отнесенная в анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации к группе N02B Другие анальгетики и антипиретики, также характеризуется дополнительным кодом в группе B01A Антикоагулянты. Другими известными примерами являются ацетилцистеин (R05CB Муколитики, S01XA Прочие препараты для лечения заболеваний глаз, V03AB Антидоты) и аскорбиновая кислота (А11 Витамины, G01A Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний).



Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) хондропротекторы, таргетирующие провоспалительный каскад NF-кВ
- Комплексные механизмы молекулярного действия ХС/ГС позволяют предположить более широкий спектр применения препаратов на их основе
- Протеогликаны ХС необходимы для роста и морфогенеза легких

Что нового дает статья?

- ▶ Воздействие ХС/ГС на легочную ткань основано на сложной иерархии изменений в протеоме и активности соответствующих молекулярных каскадов, влияющих на пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток, межклеточную адгезию, уровни и активность провоспалительных цитокинов и сигнальных каскадов, состояние тучных клеток и т.л.
- Прием ХС/ГС способствует повышению экспрессии 19 противоопухолевых белков и снижению экспрессии 25 провоспалительных белков, вовлеченных в функционирование легких
- Использование ХС/ГС у пациентов с остеоартритом может снижать риск развития воспалительных процессов в легких, аллергии, инфекционных и опухолевых заболеваний легких, а также тормозить фибротические изменения в легких

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Перспективно применение ХС/ГС для торможения процессов воспаления в дыхательных путях, аллергических процессов и для усиления эффектов глюкокортикоидов в комплексной терапии инфекционных заболеваний легких
- Антифибротические эффекты, установленные в экспериментальных и клинических исследованиях, будут воспроизводиться только при использовании хондропротекторных субстанций ХС/ГС надлежащего фармацевтического качества

Подобного рода препаратами являются и хондропротекторы на основе хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Комплексные механизмы действия ХС и ГС на молекулярном уровне позволяют утверждать применимость препаратов на их основе не только для хондропротекции. Например, хемореактомный скрининг всех лекарственных средств в АТХ показал, что ГС может проявлять умеренные противовирусные свойства против SARS-CoV-2 (ингибирование репликации вирусов и синтез аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках линии Vero в культуре) и одновременно характеризуется наилучшим профилем безопасности, в т.ч. минимальным воздействием на виром (совокупность эндогенных вирусов) [6].

ХС и ГС являются ингибиторами сигнального каскада NF-кВ. Данный каскад участвует в реализации биологических эффектов провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), избыточная активность которого связана с формированием цитокинового шторма при патологии легких. ХС-протеогликаны необходимы для роста и морфогенеза легких [7]. В легких ХС-протеогликаны и другие гликозаминогликаны (ГАГ) распределяются в интерстиции, субэпителиальной ткани, стенках бронхов и секретах дыхательных путей. ГАГ регулируют гидратацию, воспалительную реакцию, влияют на восстановление тканей легких при различных респираторных заболеваниях [8]. Аномалии структуры ГАГ в легких могут, наоборот, приводить к отеку и фиброзу [9].

Для получения максимально широкой и современной картины воздействия XC и ГС на функцию легких был проведен систематический компьютерный анализ всей научной литературы по данному вопросу.

Highlights

What is already known about the subject?

- Chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) are chondroprotectors targeting the pro-inflammatory NF-κB cascade
- Complex mechanisms of the molecular action of CS/GS suggest a wider range of applications of drugs based on them
- CS proteoglycans are essential for lung growth and morphogenesis

What are the new findings?

- ➤ The effect of CS/GS on lung tissue is based on a complex hierarchy of changes in the proteome and the activity of the corresponding molecular cascades that affect the proliferation and apoptosis of tumor cells, intercellular adhesion, levels and activity of proinflammatory cytokines and signaling cascades, the state of mast cells, etc.
- The intake of CS/GS promotes an increase in the expression of 19 antitumor proteins and a decrease in the expression of 25 pro-inflammatory proteins involved in the functioning of the lungs
- ➤ The use of CS/GS in patients with osteoarthritis can reduce the risk of developing inflammatory processes in the lungs, allergies, infectious diseases and neoplastic diseases of the lungs, as well as inhibit pulmonary fibrotic changes

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

- The use of CS/GS is promising for inhibiting inflammation in the respiratory tracts, allergic processes and for enhancing the effects of glucocorticoids in the complex therapy of pulmonary infectious diseases
- Antifibrotic effects established in experimental and clinical studies will be reproduced only when using chondroprotective substances of CS/GS of the highest purification quality

Цель — систематизация данных об эффектах хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата на патофизиологические процессы при легочной патологии.

MATEРИАЛ И METOДЫ / MATERIAL AND METHODS

Методология отбора материала / Methodology of material selection

Проведен анализ 1273 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям взаимосвязей XC и ГС с функцией легких. Поиск статей осуществляли по ключевому запросу '(glucosamine OR chondroitin) AND (lung OR lungs OR pulmonary OR pulmonology)" в базе биомедицинских публикаций Pubmed/ MEDLINE. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 1300 текстов, случайно выбранных из 1,46 млн публикаций, найденных по запросу "(lung OR lungs OR pulmonary OR pulmonology) NOT glucosamine NOT chondroitin". Эти массивы текстов анализировались с использованием топологического и метрического подходов [10, 11].

Систематический анализ / Systematic analysis

В результате проведения систематического анализа данных было выделено 59 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по воздействию ХС и ГС на легкие от публикаций в «контроле» (см. выше). Аннотация полученных терминов в соответствии с международной номенклатурой молекулярно-биологических процессов Gene Ontology (GO) позволила

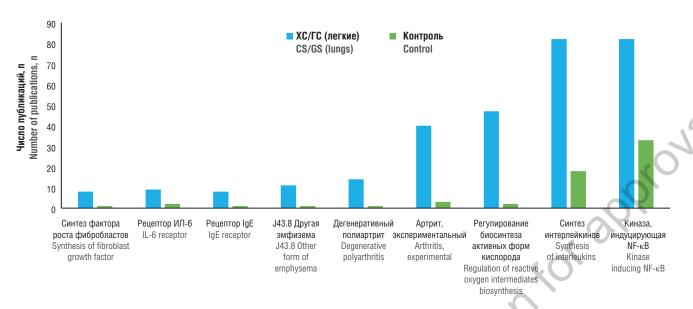


Рисунок 1. Примеры информативных терминов, достоверно отличающих публикации по применению хондроитина сульфата (XC) и глюкозамина сульфата (ГС) при патологии легких от «контроля» (патология легких без упоминания XC и ГС).

ИЛ — интерлейкин; IgE (англ. immunoglobulin E) — иммуноглобулин E.

Figure 1. Examples of informative terms that significantly distinguish publications on the application of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) in patients with pulmonary pathology from the control (pulmonary pathology not related to the application of CS and GS)

IL – interleukin; IgE – immunoglobulin E

сформулировать комплекс молекулярных механизмов, описывающих эффекты XC и ГС по отношению к легким и бронхам (рис. 1).

Анализ метрической карты, представленной на **рисунке 2**, методами топологической теории сгущений [12] показал наличие пяти выраженных кластеров терминов, описывающих биологические и фармакологические эффекты ХС и ГС в контексте легочной патологии: провоспалительные сигнальные каскады с участием транскрипционного фактора NF-кВ (кластер 1), толл-подобных рецепторов (англ. toll-like receptors, TLR) (кластер 2), цитокинов (кластер 3), метаболических нарушений (кластер 4) и патологии, коморбидные нарушениям метаболизма эндогенных ХС и ГС (кластер 5).

Как известно, центральным механизмом фармакологического действия XC и ГС является ингибирование передачи сигналов по сигнальному каскаду NF-кВ, чему соответствует центральное положение кластера 1 на рисунке 2. Ингибирование NF-кВ посредством XC и ГС осуществляется при участии рецептора CD44, воздействующего на киназу, которая индуцирует NF-кВ (G0:0004704). Посредством каскада NF-кВ реализуются эффекты различных цитокинов: связывание рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) (G0:0032813), рецептор интерлейкина (ИЛ) 6 (G0:0004917). Сигналы NF-кВ также важны для функционирования лимфоцитов: дифференциация CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов (G0:0043369) и тучных клеток (рецептор иммуноглобулина E (англ. immunoglobulin E, IgE) (G0:0019767)).

Вторым по важности механизмом противовоспалительного действия препаратов XC и ГС является ингибирование ими TLR (кластер 2), влияющее на секрецию интерлейкинов (G0:0070970) и зависящее от обеспеченности цинком (G0:0055069 Гомеостаз цинка). TLR регулируются также при участии витамина D (G0:0030342 24-гидроксилаза 1,25-дигидроксивитамина D3, G0:0042369 Катаболизм витамина D), который снижает экспрессию TLR-2 и TLR-4 [12]. Напомним, что эффекты витамина D реализуются при участии факторов роста фибробластов (G0:0090269 Синтез фактора роста фибробластов). Нарушения уровней и активности факторов роста фибробластов ассоциированы с мета-

болическими расстройствами (кластер 4) и, в частности, с усилением оксидантного стресса. Снижение активации каскадов NF-кВ и TLR под воздействием XC и ГС соответствует снижению воспаления в легочной ткани.

Помимо воздействия на активность каскада NF-кВ, реализующего эффекты провоспалительных цитокинов, XC и ГС также способствуют снижению уровней этих цитокинов (кластер 3). Повышенные уровни провоспалительных цитокинов ассоциированы с комплексом нарушений, которые могут сопровождать патологию легких (артрит, диабетическая кардиомиопатия, холестаз, гипергликемия, дислипидемии, гломерулонефрит, стеатогепатит и др.).

Нарушения метаболизма эндогенных XC и ГС сочетаются с рядом заболеваний (кластер 5), включающих патологии, которые затрагивают легочную функцию (Е76.3 Мукополисахаридоз неуточненный, В54 Малярия неуточненная, J20 Острый бронхит, J43.8 Другая эмфизема, J84.0 Альвеолярные и парието-альвеолярные нарушения).

PEЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ метрической карты позволил выделить пять наиболее важных направлений воздействия XC и ГС на структуру/функцию легких.

XC/ГС и процессы воспаления в дыхательных путях // CS/GS and the processes of inflammation in the respiratory tracts

Как было отмечено выше, XC и ГС могут способствовать снижению воспаления через ингибирование эффектов NF-кВ, TLR, интерлейкинов и других цитокинов. Например, ГС подавляет воспаление, провоцируемое бактериальными липополисахаридами (ЛПС). Данная разновидность воспаления опосредуется TLR. Индуцированная под воздействием ЛПС секреция провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в эпителиальных клетках бронхов человека, осуществляемая при участии сигнальных каскадов JNK, ERK и NF-кВ, ингибируется глюкозамином [13].

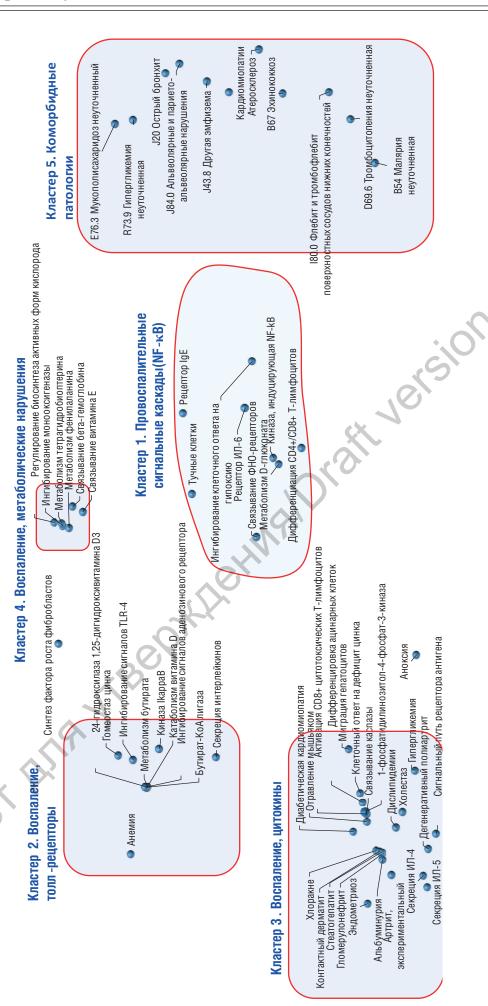


Рисунок 2. Метрическая диаграмающая карту взаимосвязей между хондроитина сульфатом и глюкозамина сульфатом и терминами, описывающими молекулярные механиамы воздействия на дыхательные пути. Расстояние между парой любых точек, соответствующей паре терминов, обратно пропорционально «взаимодействию» терминов, т.е. их совместной встречаемости в исследованной выборке (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление терминов). Биологические активности по международной номенклатуре Gene Ontology приведены на рисунке без кодов.

Figure 2. Metric diagram that reflects a map of associations between chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and terms that describe molecular mechanisms of influence on respiratory tract. The distance between any two points that correspond to a pair of terms are inversely proportional to the "interaction" of terms, i.e. their occurrence in the studied sample (the closer any two points the more often the terms are used together). Biological activity according to the international nomenclature Gene Oncology are presented in the Figure without codes.

TLR (англ. toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы; ИЛ – интерлейкин; IgE (англ. immunoglobulin E) – иммуноглобулин Е; ФНО – фактор некроза опухоли

TLR— toll-like receptors; IL — interleukin; IgE — immunoglobulin E; TNF — tumor necrosis factor

В модели воспаления легких у крыс, вызванного интратрахеальной инстилляцией ЛПС, глюкозамин ослаблял продукцию ФНОα, ИЛ-1β, макрофагального воспалительного белка 2 (англ. macrophage inflammatory protein, MIP-2), сопровождавшуюся инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами и отеком легких. ГС снижал ЛПС-опосредованную передачу сигналов NF-кВ за счет уменьшения фосфорилирования IкВ и ядерной трансло-кации комплекса р65-NF-кВ [14]. Сульфатированные ХС-полисахариды ингибировали эластазу лейкоцитов и предотвращали индуцированное ею повреждение легких и эмфизему у хомяков [15].

В исследовании мужчин и женщин 50–75 лет (n=217) установлена взаимосвязь между приемом ХС и биомаркерами системного воспаления. По сравнению с контролем, применение ХС (800–1200 мг/сут) приводило к достоверному снижению уровней С-реактивного белка в крови (на 36%) и простагландина PGE-М (основной метаболит простагландина PGE2) в моче (на 27%) [16]. Напомним, что повышенные уровни PGE-М — перспективный биомаркер развития опухолевых заболеваний (карцинома легких, рак молочной железы и др.) [17].

XC/ГС и аллергия // CS/GS and allergies

Избыточная секреция интерлейкинов тесно связана с функцией тучных клеток. В тучных клетках легких человека присутствуют эндогенные хондроитина сульфаты: ХС-4-сульфат (75%) и ХС-4,6-дисульфат (25%) [18]. В секреторных гранулах тучных клеток эти формы ХС участвуют в секреции гистамина [19]. Поэтому экзогенные ХС и ГС могут воздействовать на процессы их дегрануляции.

У мышей с моделью овальбумин-индуцированной аллергической астмы ГС проявлял противоаллергический эффект, приводя к значительному снижению в сыворотке общего IgE и овальбумин-специфического IgE (p<0,05) и стимулируя снижение цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-17 и эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже [20].

Противовоспалительные эффекты низкомолекулярных (менее 1 кДа) глюкозаминсодержащих олигосахаридов при приеме per os были продемонстрированы в культуре клеток RBL-2H3, стимулированных комплексом «IgE — антиген», и на модели овальбумин-индуцированной астмы у мышей. По сравнению с плацебо, при приеме XC-олигосахаридов уровни белков ИЛ-4, ИЛ-13 и Φ HO α в легочно-бронхиальном лаваже были снижены в 5,8, 3 и 10 раз соответственно [21].

XC/ГС и инфекционные заболевания легких // CS/GS and infectious lung diseases

Противовоспалительные эффекты ХС и ГС сочетаются с определенными антибактериальными воздействиями этих соединений. Например, у обезьян с инфекцией *Plasmodium falciparum* хондроитин-4-сульфат нарушал адгезию эритроцитов, зараженных плазмодийным паразитом [22]. Фукозилированный ХС подавляет цитоадгезию и инвазию данного паразита, что позволяет использовать его в качестве дополнительной терапии при тяжелом течении легочной формы малярии [23].

Адъювантная терапия с использованием гидрохлорида окситетрациклина и ГС снижает токсичность антибиотика при длительном применении у пациентов с туберкулезом легких [24]. Микрочастицы ХС могут использоваться для снижения токсичности ингаляционных форм противотуберкулезных средств изониазида и рифабутина [25].

В эксперименте на модели сепсиса у мышей глюкозамин улучшал выживаемость и ослаблял вызываемое сепсисом по-

вреждение легких. Глюкозамин подавлял ЛПС-индуцированную активацию митоген-активированной протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) и фактора NF-кВ в легочной ткани, а также ингибировал ЛПС-индуцированное подавление О-глюкозаминирования белков в легких, печени и селезенке. Уровень фермента О-глюкозаминазы увеличивался под воздействием ЛПС и, наоборот, снижался в результате применения глюкозамина. Ингибиторы О-глюкозаминазы подавляли ЛПС-индуцированную экспрессию воспалительных генов МАРК и NF-кВ [26].

N-ацетилглюкозамин при введении мышам за 1 ч до интраназального введения высоковирулентного штамма пневмококков предотвращал развитие экспериментальной инфекции у 83—91% животных. В частности, N-ацетилглюкозамин защищал мышей от эффектов интраназального введения 100—1000 LD50 высоковирулентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [27].

XC/ГС и фибротические изменения в бронхах и легких // CS/GS and fibrotic changes in bronchi and lungs

ХС участвует в поддержании структуры тканей и может быть полезен в терапии фиброза легких. Фиброзы, как правило, характеризуются избыточным отложением белков внеклеточного матрикса. Эти отложения отмечаются в очагах поражения пациентов с респираторным дистресс-синдромом, облитерирующим бронхиолитом, пневмонией и идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ) и соответствуют отложению ХС-протеогликана версикана. ХС-протеогликан версикан, взаимодействуя с молекулами адгезии на поверхности воспалительных лейкоцитов, является ключевым фактором инициации воспаления. Области в легких с отложениями версикана, содержащие небольшой процент зрелого коллагена, соответствуют начальной стадии восстановления тканей [28]. Повышение активности глюкозамин-6-фосфатсинтетазы на модели фиброза легких, индуцированной блеомицином у хомяков, также связано с накоплением XС-протеогликанов в фиброзирующем легком [29].

Идиопатический фиброз легких — хроническое респираторное заболевание, характеризующееся нарушениями регуляции восстановления тканей. В терапии ИФЛ используются противовоспалительные препараты (в т.ч. кортикостероиды и иммунодепрессанты) и антифибротические препараты (пирфенидон, нинтеданиб, ингибитор рецепторов факторов роста фибробластов). Однако ограниченный терапевтический эффект этих препаратов и существование комплекса побочных эффектов указывает на важность поиска новых подходов к терапии ИФЛ.

Известно, что ИФЛ характеризуется усилением одышки и ухудшением функции легких, что сопровождается пролиферацией фибробластов и миофибробластов, накоплением коллагена в легких и хроническим повреждением эпителия. Эти компоненты патофизиологии ИФЛ связаны, в свою очередь, с накоплением активированных макрофагов в тканях легких, которое вызывает стойкое воспаление и фиброз через взаимодействия эндогенных ХС-протеогликанов с рецепторами СD44. Инфильтрация макрофагами является, по всей видимости, решающим фактором в патофизиологии ИФЛ, т.к. макрофаги выделяют широкий круг медиаторов воспаления (ФНОа, ИЛ-6, ТGFβ и др.) [30]. Поэтому взаимодействие CD44 с экзогенными ХС будет тормозить взаимодействия CD44 с эндогенными ХС и снижать активацию соответствующих провоспалительных каскадов.

$XC/\Gamma C$ и риск опухолевых заболеваний легких // CS/GS and the risk of lung tumor diseases

Эндогенные XC-протеогликаны являются лигандами рецептора конечных продуктов гликирования (англ. receptor for advanced



діусатіоп end products, RAGE) в опухолях. В клеточной линии карциномы легких Льюиса с высоким уровнем метастазирования найдена более высокая пропорция дисахаридных единиц с двойным сульфатированием (ХС-4,6-дисульфат, т.н. пересульфатированный вариант), чем в клетках с низким метастазированием. Показано, что RAGE-рецептор связывает эндогенный ХС-4,6-дисульфат, а антитело против RAGE-рецептора подавляет метастазирование опухолевых клеток [31]. Можно предположить, что значительные количества экзогенного дисульфатированного ХС, встречающиеся в нестандартизированных препаратах ХС, могут способствовать метастазированию. Напротив, моносульфатированные как эндогенные, так и стандартизированные формы ХС4 и ХС6 в составе высокоочищенных фармацевтических препаратов могут проявлять противоопухолевый эффект наряду с хондропротекторным действием [3, 6].

ГС подавлял пролиферацию клеток рака легких в культуре (линии А549 и Н446), блокируя переход типа G1/S в цикле деления клеток. ГС ингибирует пролиферацию клеток рака легких путем подавления экспрессии белков циклина Е (ключевой белок, участвующий в реализации перехода G1/S) и Skp2 (убиквитинлигаза, воздействующая на негативный регулятор клеточного цикла p27Kip1) [32]. IGF-IR/Akt-зависимая активность глюкозамина подавляет активность белков COX-2, HIF-1a, p70S6K и трансглутаминазы-2, регулируемых сигнальным путем IGF-1R/Akt [33].

Производное глюкозамина N-ацетилглюкозамин, активируя рецептор DR-5 проапоптотического фактора TRAIL, ускоряет апоптоз опухолевых клеток при немелкоклеточном раке легких. Хотя белковый фактор TRAIL является потенциальным противораковым агентом, многие линии клеток немелкоклеточного рака легкого резистентны к его действию. N-ацетилглюкозамин способствует преодолению резистентности клеток к действию TRAIL (за счет более интенсивных накопления и кластеризации рецептора DR5), что, в свою очередь, активирует проапоптотическую каспазу-8. N-ацетилглюкозамин способствовует кластеризации рецептора DR5 за счет усиления О-глюкозаминирования этого рецептора [34].

Люмикан, протеогликан с высоким содержанием XC, ингибирует метастазирование клеток меланомы B16F1 в легкие [35]. Селектин-блокирующая активность фукозилированных XC влияет на метастазирование опухолей и активацию нейтрофилов. Потенциально, стандартизированные XC могут представлять альтернативу гепарину по действию на торможение метастазирования и воспаления [36]. Хондроитин-4-сульфат снижал нефротоксичность цисплатина в эксперименте [37], что указывает на целесообразность сопровождения химиотерапии рака легких препаратами XC.

Важно отметить, что ГС защищает от радиационного поражения легких путем ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода при дифференциации альвеоцитов. ГС тормозит развитие избыточного воспаления и структурные повреждения в тканях легких после облучения, ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход, апоптоз и способствовует делению нормальных эпителиальных клеток легких [38]. Этот результат позволяет предположить полезность применения ГС для сопровождения лучевой терапии.

Использование ГС у взрослых 50–76 лет (п=76 904) снижало риск рака легких. Десятилетний прием ГС (не менее 4 дней каждую неделю) был ассоциирован с достоверным снижением риска рака легких (отношение шансов (ОШ) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–1,07; p=0,04). Онкозащитный эффект ГС был наиболее выражен при аденокарциноме легких (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,27–0,90; p<0,01) [39].

Результаты проспективного когортного исследования (n=439 393, средний возраст 56 лет, 53% женщин) подтвердили, что ГС сни-

жает риск рака легких. В исследовании 82 603 (18,8%) участников сообщили о регулярном приеме глюкозамина на момент начала наблюдений. За 11 лет был зарегистрирован 1971 случай рака легких (0,5%). Прием глюкозамина был достоверно ассоциирован с 16% снижением риска данной патологии (относительный риск (ОР) 0,84; 95% ДИ 0,75–0,92; p<0,001) и 12% снижением смертности от рака легких (ОР 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96; p=0,002), причем даже после введения поправок на возраст, пол и другие факторы. Более сильная ассоциация между употреблением ГС и снижением риска рака легких наблюдалась в подгруппе участников с семейным анамнезом данного заболевания [40].

Хемопротеомный анализ результатов приема XC/ГС / Chemoproteomic analysis of the results of CS/GS intake

В перекрестном клиническом исследовании добровольцев 20—55 лет с индексом массы тела 25—32,5 кг/м² было показано, что дотации ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут), принимаемые в течение 4 нед, способствуют снижению системного воспаления. При приеме ХС и ГС сывороточные концентрации С-реактивного белка были на 23% ниже по сравнению с группой плацебо (p=0,048) [41].

В исследовании также была собрана информация об изменении экспрессии белков протеома человека, происходящих в результате приема ХС и ГС [41]. Эти протеомные данные были детально проанализированы с использованием топологического подхода к распознаванию [10, 11]. В результате было выявлено около 50 белков, отвечающих трем критериям:

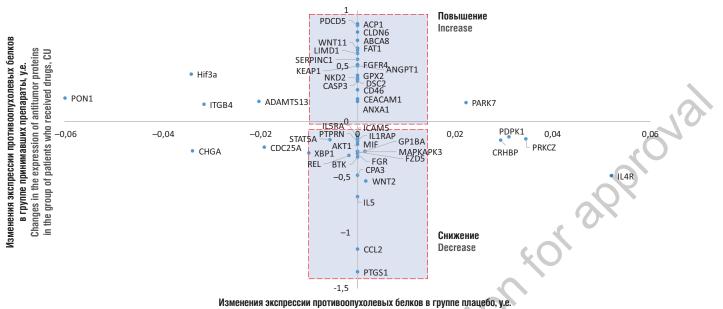
- изменения экспрессии белков при приеме ХС и ГС были достоверны (р<0,05 по t-тесту при сравнении с плацебо);
- установленные изменения экспрессии могут объяснять противовоспалительные и противоопухолевые эффекты ХС и ГС, наблюдаемые в клинических исследованиях;
- белки могут влиять на состояние тканей и/или на функцию легких.

Вкратце можно сказать, что прием XC и ГС способствовал повышению экспрессии противоопухолевых белков и снижению экспрессии провоспалительных белков (рис. 3). Детальное рассмотрение, однако, показывает несколько более сложную картину (табл. 1, 2).

Действительно, многие из XC/ГС-зависимых белков, перечисленные в таблице 1, характеризуются непосредственным противо-опухолевым действием, оказывая влияние на пролиферативные процессы. Такие белки, как кислая фосфатаза эритроцитов (ген ACP1), белок апоптоза 5 (ген PDCD5), каспаза-3 (ген CASP3), непосредственно индуцируют апоптоз опухолевых клеток.

Белки, участвующие в межклеточной адгезии в тканях (клаудин-6, протокадгерин-1, LIM доменсодержащий белок 1, белок-гомолог кутикулы-2, десмоколлин-2), необходимы для торможения инвазии, метастазирования и роста опухолей. Клаудин-6 (ген *CLDN6*) опосредует межклеточную адгезию в тканях. Низкая экспрессия клаудина-6 коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [42]. Протокадгерин-1 (ген *FAT1*) поддерживает состояние тканей органов через сигнальные пути Wnt/β-катенин и MAPK/ERK и ингибирует пролиферацию опухолевых клеток [43]. LIM доменсодержащий белок 1 (ген *LIMD1*) участвует в межклеточной адгезии, дифференцировке и миграции клеток, действует как супрессор роста опухолей [44], увеличивает чувствительность клеток аденокарциномы легкого к цисплатине [45].

ХС/ГС-зависимые противоопухолевые белки действуют и по другим молекулярно-физиологическим механизмам. АТФ-связывающий канал А8 (ген *ABCA8*) подавляет пролиферацию



Changes in the expression of antitumor proteins in the group of patients who received placebo, CU

Рисунок 3. Результаты анализа протеома плазмы крови у здоровых добровольцев, получавших хондроитина сульфат (1200 мг/сут) и глюкозамина сульфат (1500 мг/сут) в течение 4 нед

Figure 3. Results of the analysis of plasma proteome in healthy volunteers that received chondroitin sulfate (1200 mg/day) and glucosamine sulfate (1500 mg/day) for 4 weeks

и метастазирование через сигнальный каскад ERK/ZEB1 [46]. Кельч-подобный белок 1 (ген *KEAP1*) направляет сигнальный белок NRF2 для убиквитинирования и деградации протеасомой. Потеря функции KEAP1 приводит к прогрессированию рака легких через активацию пути KEAP1/NRF2 [47]. Ангиопоэтин-1 (ген *ANGPT1*) регулирует ангиогенез, выживаемость, миграцию и адгезию эндотелиоцитов, защищает от вызванного эндотоксином повреждения легких [48]. Дефицит ангиопоэтина-1, наоборот, усиливает метастазирование опухолей [49]. Повышение уровней ангиопоэтина-1 при приеме XC и ГС, напротив, будет способствовать снижению метастазирования.

Однако прием XC и ГС приводит к повышению экспрессии не только перечисленных выше противоопухолевых белков. Также повышается экспрессия белков, проявляющих противовоспалительные, антитромботические, антиоксидантные и детоксикационные эффекты.

Противовоспалительные эффекты ХС и ГС реализуются, прежде всего, через воздействие на уровни и активность цитокинов. Интегрин бета-4 (ген ITGB4) подавляет аллергическое воспаление за счет снижения продукции цитокина CCL17 и снижен в эпителии дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой [50]. Белок Wnt-11 (ген WNT11) подавляет индукцию воспалительных цитокинов, регулируя активность NF-кВ [51]. Молекула адгезии клеток CD66a (ген CEACAM1) не только опосредует клеточную адгезию, но и проявляет ряд других важных эффектов. Например, CD66a подавляет выработку цитокинов (за счет ингибирования каскада JNK), регулирует противоопухолевый иммунитет, уменьшает продукцию активных форм кислорода (дефосфорилируя киназу SYK), снижает активность инфламмасомы, подавляет выработку нейтрофилов, снижает агрегацию тромбоцитов (уменьшая адгезию тромбоцитов к коллагену 1-го типа), а также необходим для выработки защитных противовирусных антител (за счет увеличения выживаемости В-лимфоцитов) [52].

Под воздействием XC и ГС повышается экспрессия белков, проявляющих противовоспалительное действие через регуляцию

метаболизма других противовоспалительных факторов. Например, аннексин A1 (ген ANXA1) опосредует эффекты глюкокортикоидов [53], способствует разрешению воспаления и заживлению ран [54]. Рецептор-4 фактора роста фибробластов (ген FGFR4) участвует в регуляции липидного обмена, биосинтезе желчных кислот, усвоении глюкозы и метаболизме витамина D. Дефицит активности FGFR4 опосредует воспаление дыхательных путей [55]. Антиген лейкоцитов CD46 (ген CD46) — стимулирующий фактор Т-клеток, который индуцирует дифференцировку в Т-регуляторные клетки (что важно для снижения аутоиммунных реакций). Высокая плотность рецептора CD46 определяет преимущественное уничтожение опухолевых клеток онколитическими вирусами [56]. Нормализация активности CD46 усиливает защиту организма от развития ХОБЛ [57].

Следует также упомянуть антитромботические белки, уровни которых повышаются под воздействием ХС и ГС. Антитромбин III (ген SERPINC1) — ингибитор сериновых протеаз, регулирующий каскад свертывания крови, подавляет активность тромбина и коагуляционных факторов IXa, Ха и XIa, активность усиливается гепарином [58]. Металлопротеиназа ADAMTS13 (ген ADAMTS13), расщепляющая фактор фон Виллебранда в плазме крови, тем самым усиливает контроль за тромбообразованием под действием данного фактора [59]. Низкие уровни белка ADAMTS13 ассоциированы с повышенным риском артериального тромбоза и цереброваскулярной патологии [60].

Под воздействием XC и ГС повышаются и уровни белков, реализующих антиоксидантные и детоксификационные эффекты. Глутатион пероксидаза-2 (ген *GPX2*) защищает организм от ксенобиотических гидропероксидов. Пероксиредоксин-3 (ген *PRDX3*) катализирует восстановление пероксида водорода и органических гидропероксидов до воды и спиртов, защищая клетки от окислительного стресса [61]. Параоксоназа-1 (ген *PON1*) гидролизует токсичные метаболиты фосфорорганических ксенобиотиков и сложные эфиры ароматических карбоновых кислот. Активность PON1 способствует снятию воспаления дыхательных путей



Таблица 1. Белки, экспрессия которых достоверно повышалась при регулярном приеме хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата (упорядочены по убыванию эффекта, т.е. повышению уровня экспрессии)

Table 1. Proteins with significantly increased expression during regular intake of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate (assembled by a decrease in the effect, i.e. increase in the level of expression)

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция / Function
ACP1	Кислая фосфатаза эритроцитов / Acid phosphatase of erythrocytes	Апоптоз опухолевых клеток / Tumor cell apoptosis
PDCD5	Белок апоптоза 5 / Apoptosis protein 5	Anonтоз опухолевых клеток / Tumor cell apoptosis
CLDN6	Клаудин-6 / Claudin-6	Межклеточная адгезия в тканях / Intercellular adhesion in tissues
ABCA8	АТФ-связывающий канал A8 / ATP-binding A8 chanel	Подавляет пролиферацию и метастазирование / Metastasing and proliferation suppression
FAT1	Протокадгерин 1 / Protocadherin 1	Ингибирует пролиферацию опухолевых клеток / Inhibition of proliferation of tumor cells
WNT11	Белок Wnt-11 / Protein Wnt-11	Регулируя NF-кВ, подавляет индукцию провоспалительных цитокинов / Regulation of NF-кВ suppresses induction of anti-inflammatory cytokines
LIMD1	LIM домен-содержащий белок / LIM domain-containing protein	Супрессор роста опухолей / Tumor growth suppression
SERPINC1	Антитромбин III / Antithrombin III	Подавляет коагуляцию крови / Blood coagulation suppression
FGFR4	Рецептор-4 фактора роста фибробластов / Fibroblast growth factor receptor 4	Снижает воспаление дыхательных путей / Reduces inflammation in the respiratory tract
ANGPT1	Ангиопоэтин-1 / Angiopoietin-1	Защищает от повреждения легких, вызванного эндотоксином; снижает метастазирование / Protects from lung damage caused by endotoxin
KEAP1	Кельч-подобный белок 1 / Kelch-like protein 1	Тормозит прогрессирование рака легких / Slows down progression of lung cancer
Hif3a	Гипоксия-индуцибельный фактор 3-альфа / Hypoxia inducible factor 3-alpha)	Ингибитор ангиогенеза в гипоксических клетках / Inhibitor of angiogenesis in hypoxic cells
GPX2	Глутатионпероксидаза 2 / Glutathione peroxidase 2	Защита от ксенобиотиков / Protection of xenobiotic
NKD2	Белок-гомолог кутикулы 2 / Protein naked cuticle homolog 2	Тормозит метастазирование опухолей / Slows down metastasing of tumors
DSC2	Десмоколлин-2 / Desmocollin-2	Тормозит инвазию опухолей / Slows down tumor invasion
CASP3	Каспаза-3 / Caspase-3	Апоптоз опухолевых клеток / Tumor cells apoptosis
PRDX3	Пероксиредоксин-3 / Peroxiredoxin-3	Антиоксидантная защита / Antioxidant protection
CD46	Антиген лейкоцитов CD46 / Leukocyte Antigen CD46	Защищает от ХОБЛ / Protection from COPD
PON1	Параоксоназа-1 / Paraoxonase-1	Гидролизует фосфорорганические ксенобиотики, снимает воспаление дыхательных путей при астме / Hydrolyzes phosphorus organic xenobiotics, inhibits inflammation in patients with asthma
CEACAM1	Молекула адгезии клеток CD66a / CD66a adhesion molecule	Противоопухолевый иммунитет, подавляет выработку нейтрофилов, снижает агрегацию тромбоцитов / Antitumor immunity, suppression of neutrophil production, reduction of thrombocyte aggregation
ADAMTS13	Металлопротеиназа фактора фон Виллебранда / Von Willebrand factor of metalloproteinases	Расщепляет фактор фон Виллебранда, снижает тромбообразование / Splits the Von Willebrand factor, reduces clotting
ANXA1	Аннексин A1 / Annexin A1	Способствует разрешению воспаления и заживлению ран / Contributes to the resolution of inflammation and wound healing
PARK7	Белок/нуклеотид дегликаза DJ1 / Protein/nucleotide deglycase DJ1	Защищает легкие от повреждений, вызванных бактериальными ЛПС или механически (ИВЛ) / Protects lungs from damage caused by bacterial LPS or mechanically (ALV)
ITGB4	Интегрин бета-4 / Integrin beta-4	Подавляет аллергическое воспаление / Suppresses allergic inflammation
	•	

Примечание. $AT\Phi$ — $AT\Phi$





Таблица 2. Белки, экспрессия которых достоверно снижалась при регулярном приеме хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата (упорядочены по убыванию эффекта, т.е. снижению уровня экспрессии)

Table 2. Proteins with decreased expression during regular intake of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate (assembled by a decrease in the effect, i.e. decrease in the level of expression)

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция / Function
PTGS1	Циклооксигеназа-1 / Cyclooxygenase-1	Воспаление и тромобообразование / Inflammation and clotting
CCL2	Хемоаттрактантный белок моноцитов 1 / Chemoattractant monocyte protein 1	Хемокин моноцитов и базофилов / Chemokine of monocytes and basophils
IL5	Интерлейкин-5 / Interleykin-5	Медиатор активации эозинофилов, участвует в развитии аллергии и бронхиальной астмы / Mediator of activation of eosinophils, takes part in the development of allergic and bronchial asthma
WNT2	Белок Wnt-2 / Protein Wnt-2	Блокирует апоптоз опухолевых клеток легких / Blocks apoptosis of lung tumor cells
IL4R	Альфа-субъединица рецептора ИЛ-4 / Alfa-subunit of IL-4 receptor	Рецептор ИЛ-4 и ИЛ-13, выработка хемокинов при аллергии / IL-4 and IL-13 receptor, expresses chemokines during allergic reaction
CPA3	Карбоксипептидаза АЗ / Carboxypeptidase АЗ	Биомаркер аллергического воспаления / Biomarker of allergic inflammation
ВТК	Тирозинкиназа BTK / Bruton's tyrosine kinase	Компонент сигнального пути толл-рецепторов, активирует NF-кВ / Component of a toll-receptor signaling pathway, activates NF-кВ
REL	Субъединица c-Rel комплекса NF-кВ / c-Rel subunit of the NF-кВ complex	Часть комплекса NF-кВ / Part of the NF-кВ complex
FGR	Тирозинкиназа Fgr / Tyrosine kinase Fgr	Дегрануляция тучных клеток и высвобождение воспалительных цитокинов / Degranulation of mast cells and inflammatory cytokines releas
GP1BA	Гликопротеин Ibα тромбоцитов / Glucoprotein of Ibα platelets	Тромбообразование / Clotting
XBP1	Транскрипционный фактор TREB-5 / Transcriptional factor TREB-5	Синтез ИЛ-6, апоптозу эндотелиоцитов, прогрессирование опухолей / Synthesis of IL-6, apoptosis of endotheliocytes, tumor progressing
AKT1	Протеинкиназа В (РКВ) / Proteinkinase В (РКВ)	Активирует NF-кВ / Activates NF-кВ
FZD5	Сигнальный белок Fz-5 / Signalling protein Fz-5	Активирует NF-кВ / Activates NF-кВ
MAPKAPK3	MAPK киназа 3 / MAPK kinase 3	Увеличивает уровни $\Phi H O \alpha$ и ИЛ-6, толл-рецепторы / Increases the level of TNF α and IL-6, toll-receptors
CHGA	Хромогранин-А (секреторный белок I гипофиза) / Chromogranin-A (secretory pituitary protein I)	Вызывает дегрануляцию тучных клеток и продукцию цитокинов / Causes degranulation of mast cells and production of cytokines
CDC25A	Индуктор М-фазы фосфатаза-1 / Inductor of M-phase phosphatase-1	Усиление пролиферации / Enhancement of proliferation
MIF	Фактор ингибирования миграции макрофагов / Factor of inhibition of macrophage migration	Провоспалительный цитокин, противодействует противовоспалительной активности глюкокортикоидов / Anti-inflammatory cytokine, counteracts the anti-inflammatory activity of glucocorticoids
PTPRN	Тирозинфосфатазный рецептор R-PTP-N / Tyrosin phosphatase receptor R-PTP-N	Способствует метастазированию в легких / Promotes metastasing in the lungs
СКНВР	Белок, связывающий кортикотропин- рилизинг-гормон / Protein that binds corticotropin-releasing hormone	Ингибирует кортикотропин-рилизинг гормон / Inhibits corticotropin- releasing hormone
STAT5A	Активатор транскрипции 5A / Activator of transcription 5A	Сигнал от рецепторов FGFR / Signal from FGFR receptors
L1RAP	Вспомогательный белок рецептора ИЛ-1 / Adjuvant protein of IL-1 receptor	Рецептор ИЛ-1, активация NF-кВ / Receptor IL-1, activation of NF-кВ
PRKCZ	Протеинкиназа С дзета / Proteinkinase C zeta	Передача сигналов ИЛ-1 и ФНО, активация NF- κ B / Transmission of signals of IL-1 and TNF, activation of NF- κ B
IL5RA	Альфа-рецептор интерлейкина-5 / Alfa receptor IL-5	Рецептор ИЛ-5 / Receptor IL-5
PDPK1	3-фосфоинозитид протеинкиназа-1 / 3-phosphoinositide protein kinase-1	Активирует NF-кВ / Activates NF-кВ
 ICAM5	Молекула 5 межклеточной адгезии / Molecule 5 of intercellular adhesion	Лиганд белка адгезии лейкоцитов LFA-1 / Ligand of LFA-1 protein of leukocyte adhesion

Примечание. ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли.

Note. IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor.





у мышей с моделью астмы и ингибирует ЛПС-индуцированную секрецию воспалительных цитокинов [62]. Белок/нуклеотид дегликаза DJ-1 (ген *PARK7*) восстанавливает метилглиоксаль- и глиоксаль-гликированные белки, нейтрализуя перекись водорода и защищает клетки от окислительного стресса [63]. Кроме того, дегликаза DJ-1 модулирует передачу сигналов по каскаду NF-кВ и защищает легкие при повреждениях, индуцированных бактериальными ЛПС или вследствие механических причин (например, при искусственной вентиляции легких) [64].

Для подавляющего большинства белков, экспрессия которых достоверно снижалась при регулярном приеме ХС и ГС (см. табл. 2), снижение экспрессии соответствует противовоспалительному эффекту. Наибольшее снижение уровней экспрессии наблюдалось для циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1, ген *PTGS1*, снижение более чем на 150%). ЦОГ-1 синтезирует простагландин Н2 из арахидоната. В тромбоцитах ЦОГ-1 поддерживает ключевой этап синтеза тромбоксана А2. Активность ЦОГ-1 способствует активации и агрегации тромбоцитов, сужению сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и воспалению. Примем во внимание, что ГС ингибирует активность ЦОГ-2 (предотвращая N-гликозилирование ЦОГ-2 и увеличивая переработку ЦОГ-2 простагландины участвуют во многих воспалительных процессах, так что ГС действительно является синергистом нестероидных противовоспалительных препаратов [66].

Активность многих белков, перечисленных в таблице 2, взаимосвязана с функцией провоспалительного транскрипционного фактора NF-кВ и соответствующего молекулярного каскада. ХС и ГС снижают экспрессию субъединицы с-Rel комплекса NF-кВ (ген REL), который удерживается в цитоплазме в неактивном состоянии в комплексе с белками IкВ (ингибиторы NF-кВ). При активации белки-ингибиторы IкВ фосфорилируются IкВ-киназами (IKKВ) и высвобождают активную форму NF-кВ, так что XC и IC снижают уровни активной формы INF-кВ.

ХС и ГС также понижают уровни сигнальных белков, принимающих участие в активации NF- κ B: протеинкиназы В (ген *AKT1*, фосфорилирует белок-ингибитор I κ B), тирозинкиназы ВТК (ген *BTK*, компонент сигнального пути TLR), сигнального белка Fz-5 (ген *FZD5*, сигнальный путь WNT/бета-катенин/GSK-3), протеинкиназы С дзета (ген *PRKCZ*, участвует в передаче сигналов от рецептора ФНО, ИЛ-1 и ЛПС) [67], 3-фосфоинозитид протеинкиназы-1 (ген *PDPK1*, фосфорилирует IKKB [68]), вспомогательного белка рецептора ИЛ-1 (ген *IL1RAP*, ингибирует иммунорегуляторный цитокин ИЛ-33). Снижение уровней вышеперечисленных белков каскада NF- κ B при приеме XC и ГС устраняет гиперактивность лей-коцитов и макрофагов при воспалении в легких.

ХС и ГС снижают уровни провоспалительных цитокинов и сигнальных белков, участвующих в реализации биологических эффектов цитокинов: ИЛ-5 (ген *IL5*), рецептора ИЛ-5 (ген *IL5RA*), молекулы межклеточной адгезии 5 (ген *ICAM5*). Интерлейкин-5 индуцирует дифференцировку В-клеток в клетки, секретирующие иммуноглобулины, является ключевым медиатором активации эозинофилов, участвует в развитии воспаления при аллергическом рините и астме. Транскрипционный фактор TREB-5 (ген *XBP1*) участвует в синтезе ИЛ-6 и способствует апоптозу эндотелиоцитов, формированию атеросклероза и прогрессированию опухолей [69]. Хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (ген *CCL2*) хемокин моноцитов и базофилов вовлечен в патогенез заболеваний, характеризующихся моноцитарными инфильтратами (псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз).

МАРК-активированная протеинкиназа 3 (ген *МАРКАРКЗ*) участвует в воспалительном ответе путем посттранскрипционного

усиления выработки цитокинов $\Phi HO\alpha$ и ИЛ-6. Механизм действия этого белка заключается в фосфорилировании белков ТТР и ZFP36, которые связывают AU-элементы матричной РНК (мРНК) этих цитокинов. В результате увеличивается стабильность этих мРНК и повышаются уровни их экспрессии [70]. ХС и ГС, наоборот, дестабилизируют мРНК провоспалительных цитокинов $\Phi HO\alpha$ и ИЛ-6.

Фактор ингибирования миграции макрофагов (ген *MIF*) — провоспалительный цитокин, участвующий во врожденном иммунном ответе на бактериальные патогены, противодействует противовоспалительной активности глюкокортикоидов [71]. Учитывая повышение уровней аннексина A1, участвующего в реализации эффектов глюкокортикоидов (см. выше), можно предположить, что XC и ГС будут способствовать более эффективному действию глюкокортикоидных препаратов.

Кроме того, ХС и ГС помогают снижению экспрессии белков, участвующих в дегрануляции тучных клеток: карбоксипептидазы АЗ (ген *CPA3*), хромогранина А, тирозинкиназы Fgr и рецептора ИЛ-4. Карбоксипептидаза АЗ (ген *CPA3*), химазы и триптазы высвобождаются после дегрануляции тучных клеток, повышенные уровни СРАЗ – биомаркер аллергического воспаления. Хромогранин-А (ген *CHGA*) вызывает миграцию тучных клеток, их дегрануляцию и продукцию цитокинов/хемокинов [72]. Тирозинкиназа Fgr (ген *FGR*) регулирует функции нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тучных клеток, способствует дегрануляции тучных клеток и высвобождению воспалительных цитокинов. Альфа-субъединица рецептора ИЛ-4 (ген *IL4R*) является рецептором ИЛ-4 и ИЛ-13, активирует каскад JAK-STAT6, участвует в продукции IgE, выработке хемокинов при аллергическом воспалении [73].

ХС и ГС также способствуют снижению экспрессии ряда проонкогенных и протромботических белков. Белок Wnt-2 (ген WNT2) блокирует WNT2-индуцированный апоптоз опухолевых клеток легких. Индуктор М-фазы фосфатаза-1 (ген CDC25A) дефосфорилирует CDK1/2 и стимулирует их активность, усиливая пролиферацию. Тирозинфосфатазный рецептор R-PTP-N (ген PTPRN) участвует в секреторных процессах, повышенная экспрессия PTPRN способствует метастазированию в легкие [74]. Альфа-цепь гликопротеина Ів тромбоцитов (GP-Іва) (ген GP1BA), связываясь с доменом А1 фактора фон Виллебранда, участвует в тромбообразовании. Прием ХС и ГС будет снижать уровни всех этих белков.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Антифибротические эффекты, установленные в экспериментальных и клинических исследованиях, воспроизводились при использовании хондропротекторных субстанций ГС и ХС надлежащего качества [75]. Например, ГС в виде фармацевтической микрокристаллической субстанции содержит 99% глюкозамина сульфата и является действующим веществом препарата Сустагард Артро® (Биоиберика, Испания). Для субстанции хондроитина сульфата требования по качеству еще выше: важен диапазон по молекулярно-весовым характеристикам ХС, профиль сульфатирования ХС4 и ХС6, отсутствие пересульфатированных форм ХС, отсутствие белковых примесей, очистка от токсичных металлов и, собственно, концентрация хондропротекторных форм ХС до 99,9%. Такие условия производства соблюдаются в составе Хондрогарда® (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) на основе фармацевтической субстанции производства компании Биоиберика (Испания) [75, 76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Фармакоинформационный подход к оценке действия XC и ГС позволил указать перспективное направление изучения хондропротекторов. В работе систематизирована информация о фундаментальных и клинических исследованиях XC и ГС при патологии дыхательных путей. Установлено, что их воздействие на легочную ткань основано на сложной иерархии изменений в протеоме и активности соответствующих молекулярных каскадов, влияющих на

пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток, межклеточную адгезию, уровни и активность провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-5, ИЛ-6 и др.), провоспалительных сигнальных каскадов (NF- κ B, TLR и др.), состояние тучных клеток, детоксикационные и антиоксидантные процессы (**рис. 4**). Поэтому использование ХС и ГС у пациентов с остеоартритом может снижать риск развития воспалительных процессов в легких, аллергии, инфекционных и опухолевых заболеваний легких, а также тормозить фибротические изменения.

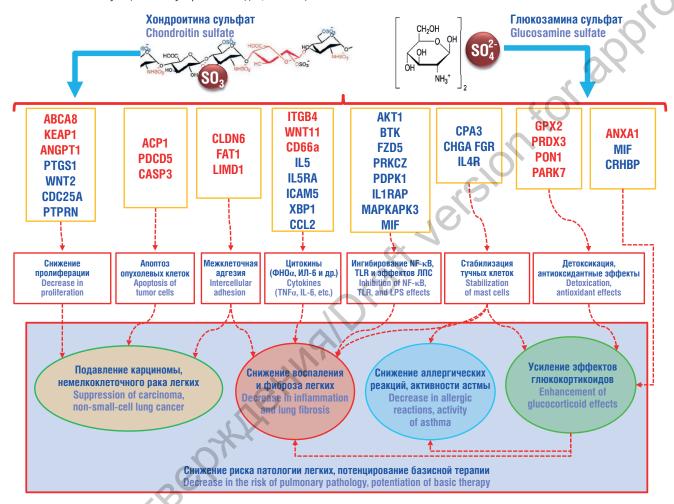


Рисунок 4. Взаимосвязи между протеомными эффектами хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, установленные в экспериментальных и клинических исследованиях патологии легких (белки, уровни которых повышаются под воздействием эффектов хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, обозначены красным цветом: белки, уровни которых снижаются. — синим).

ФНО – фактор некроза опухоли; TLR (англ. toll-like receptors) – толл-подобные рецепторы; ЛПС – липополисахариды

Figure 4. Associations between proteomic effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate determined in experimental and clinical trials on the pulmonary pathology (increase in proteins under the influence of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are depicted in red, decrease – in blue).

TNF – tumor necrosis factor; TLR – toll-like receptors; LPS – lipopolysaccharides

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Reginato A.M., Riera H., Vera M., et al. Osteoarthritis in Latin America: study of demographic and clinical characteristics in 3040 patients. *J Clin Rheumatol.* 2015; 21 (8): 391–7. https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000281.
- 2. Торшин И.Ю., Лила 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. https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34.
- 3. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Перспективы персонификации профилактики и терапии остеоартрита на
- основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА*. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 28–39. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.077.
- 4. Mendy A., Apewokin S., Wells A.A., Morrow A.L. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020; Jun 27, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323.
- 5. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis,



- Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit. 2019.04.008.
- 6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 191–211. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078.
- 7. Shannon J.M., McCormick-Shannon K., Burhans M.S., et al. Chondroitin sulfate proteoglycans are required for lung growth and morphogenesis in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 285 (6): L1323–36. https://doi.org/10.1152/ajplung.00226.2003.
- 8. Souza-Fernandes A.B., Pelosi P., Rocco P.R. Bench-to-bedside review: the role of glycosaminoglycans in respiratory disease. *Crit Care*. 2006; 10 (6): 237. https://doi.org/10.1186/cc5069.
- 9. Negrini D., Passi A., Moriondo A. The role of proteoglycans in pulmonary edema development. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (4): 610–8. https://doi.org/10.1007/s00134-007-0962-y.
- 10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–67. https://doi.org/10.1134/S1054661819040175.
- 11. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit Image Anal.* 2013; 23: 319–27. https://doi.org/10.1134/S1054661813020156.
- 12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–87.
- 13. Wu Y.L., Kou Y.R., Ou H.L., et al. Glucosamine regulation of LPS-mediated inflammation in human bronchial epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2010; 635 (1-3): 219–26. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.02.044.
- 14. Chuang K.H., Peng Y.C., Chien H.Y., et al. Attenuation of LPS-induced lung inflammation by glucosamine in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 49 (6): 1110–9. https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-00220C.
- 15. Rao N.V., Kennedy T.P., Rao G., et al. Sulfated polysaccharides prevent human leukocyte elastase-induced acute lung injury and emphysema in hamsters. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142 (2): 407–12. https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.2.407.
- 16. Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S.L., et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med.* 2014; 20 (6): 479–85. https://doi.org/10.1089/acm.2013.0323.
- 17. Wang D., DuBois R.N. Urinary PGE-M: a promising cancer biomarker. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013; 6 (6): 507–10. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0153.
- 18. Thompson H.L., Schulman E.S., Metcalfe D.D. Identification of chondroitin sulfate E in human lung mast cells. *J Immunol*. 1988; 140 (8): 2708–13.
- 19. Stevens R.L., Fox C.C., Lichtenstein L.M., Austen K.F. Identification of chondroitin sulfate E proteoglycans and heparin proteoglycans in the secretory granules of human lung mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85 (7): 2284–7. https://doi.org/10.1073/pnas.85.7.2284.
- 20. Jung A.Y., Heo M.J., Kim Y.H. Glucosamine has an antiallergic effect in mice with allergic asthma and rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017; 7 (8): 763–9. https://doi.org/10.1002/alr.21967.
- 21. Chung M.J., Park J.K., Park Y.I. Anti-inflammatory effects of low-molecular weight chitosan oligosaccharides in IgE-antigen complex-stimulated RBL-2H3 cells and asthma model mice. *Int Immunopharma-col.* 2012; 12 (2): 453–9. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.027. 22. Pouvelle B., Meyer P., Robert C., et al. Chondroitin-4-sulfate impairs

- in vitro and in vivo cytoadherence of Plasmodium falciparum infected erythrocytes. *Mol Med.* 1997; 3 (8): 508–18.
- 23. Bastos M.F., Albrecht L., Kozlowski E.O., et al. Fucosylated chondroitin sulfate inhibits Plasmodium falciparum cytoadhesion and merozoite invasion. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (4): 1862–71. https://doi.org/10.1128/AAC.00686-13.
- 24. Bachman H. Prolonged use of oxytetracycline hydrochloride with glucosamine in twenty-five patients for nonspecific complications associated with pulmonary tuberculosis. *Dis Chest.* 1960; 38: 303–4. https://doi.org/10.1378/chest.38.3.303.
- 25. Rodrigues S., da Costa A.M.R., Flórez-Fernández N., et al. Inhalable spray-dried chondroitin sulphate microparticles: effect of different solvents on particle properties and drug activity. *Polymers (Basel)*. 2020; 12 (2): 425. https://doi.org/10.3390/polym12020425.
- 26. Hwang J.S., Kim K.H., Park J., et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation. *J Biol Chem.* 2019; 294 (2): 608–22. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004638.
- 27. Vishniakova L.A., Reztsova lu.V. A method for preventing experimental pneumococcal infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1997; 2: 20–3.
- 28. Bensadoun E.S., Burke A.K., Hogg J.C., Roberts C.R. Proteoglycan deposition in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154 (6 Pt. 1): 1819–28. https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970376.
- 29. Yoshida A., Hiramatsu M., Hatakeyama K., Minami N. Elevation of glucosamine 6-phosphate synthetase activity in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *J Antibiot (Tokyo)*. 1982; 35 (7): 882–5. https://doi.org/10.7164/antibiotics.35.882.
- 30. Kai Y., Yoneyama H., Yoshikawa M., et al. Chondroitin sulfate in tissue remodeling: therapeutic implications for pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2021; 59 (5): 576–88. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.05.012.
- 31. Mizumoto S., Sugahara K. Glycosaminoglycans are functional ligands for receptor for advanced glycation end-products in tumors. *FEBS J.* 2013; 280 (10): 2462–70. https://doi.org/10.1111/febs.12156. 32. Ju Y., Yu A., Sun X., et al. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, inhibits A549 and H446 cell proliferation by blocking G1/S transition. *Mol Med Rep.* 2013; 8 (3): 794–8. https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1584.
- 33. Song K.H., Kang J.H., Woo J.K., et al. The novel IGF-IR/Akt-dependent anticancer activities of glucosamine. *BMC Cancer*. 2014; 14: 31. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-31.
- 34. Liang Y., Xu W., Liu S., et al. N-acetyl-glucosamine sensitizes non-small cell lung cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by activating death receptor 5. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 45 (5): 2054–70. https://doi.org/10.1159/000488042.
- 35. Brezillon S., Zeltz C., Schneider L., et al. Lumican inhibits B16F1 melanoma cell lung metastasis. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 (Suppl. 4): 15–22.
- 36. Borsig L., Wang L., Cavalcante M.C., et al. Selectin blocking activity of a fucosylated chondroitin sulfate glycosaminoglycan from sea cucumber. Effect on tumor metastasis and neutrophil recruitment. *J Biol Chem.* 2007; 282 (20): 14984–91. https://doi.org/10.1074/jbc. M610560200.
- 37. Zhang J.S., Imai T., Otagiri M. Effects of a cisplatin-chondroitin sulfate A complex in reducing the nephrotoxicity of cisplatin. *Arch Toxicol*. 2000; 74 (6): 300–7. https://doi.org/10.1007/s002040000124. 38. Lei X., Ma N., Liang Y., et al. Glucosamine protects against radiation-induced lung injury via inhibition of epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Mol Med*. 2020; 24 (18): 11018–23. https://doi.org/10.1111/icmm.15662.
- 39. Brasky T.M., Lampe J.W., Slatore C.G., White E. Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control*. 2011; 22 (9): 1333–42. https://doi.org/10.1007/s10552-011-9806-8.

- 40. Li G., Zhang X., Liu Y., et al. Relationship between glucosamine use and the risk of lung cancer: data from a nationwide prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2021: 2101399. https://doi.org/10.1183/13993003.01399-2021.
- 41. Navarro S.L., White E., Kantor E.D., et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0117534. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117534.
- 42. Wang Q., Zhang Y., Zhang T., et al. Low claudin-6 expression correlates with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 1971–7. https://doi.org/10.2147/OTT.S85478.
- 43. Peng Z., Gong Y., Liang X. Role of FAT1 in health and disease. *Oncol Lett.* 2021; 21 (5): 398. https://doi.org/10.3892/ol.2021.12659.
- 44. Foxler D.E., Bridge K.S., James V., et al. The LIMD1 protein bridges an association between the prolyl hydroxylases and VHL to repress HIF-1 activity. *Nat Cell Biol*. 2012; 14 (2): 201–8. https://doi.org/10.1038/ncb2424.
- 45. Zeng X., Wang H., He D., et al. LIMD1 increases the sensitivity of lung adenocarcinoma cells to cisplatin via the GADD45 α /p38 MAPK signaling pathway. *Front Oncol.* 2020; 10: 969. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00969.
- 46. Cui Y., Liang S., Zhang S., et al. ABCA8 is regulated by miR-374b-5p and inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the ERK/ZEB1 pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 39 (1): 90. https://doi.org/10.1186/s13046-020-01591-1.
- 47. Gong M., Li Y., Ye X., et al. Loss-of-function mutations in KEAP1 drive lung cancer progression via KEAP1/NRF2 pathway activation. *Cell Commun Signal*. 2020; 18 (1): 98. https://doi.org/10.1186/s12964-020-00568-z.
- 48. Salimi U., Menden H.L., Mabry S.M., et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr Res.* 2021; May 12. https://doi.org/10.1038/s41390-021-01544-0.
- 49. Michael I.P., Orebrand M., Lima M., et al. Angiopoietin-1 deficiency increases tumor metastasis in mice. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 539. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3531-y.
- 50. Yuan L., Zhang X., Yang M., et al. Airway epithelial integrin β 4 suppresses allergic inflammation by decreasing CCL17 production. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134 (13): 1735–49. https://doi.org/10.1042/CS20191188.
- 51. Liu X., Wu S., Xia Y., et al. Wingless homolog Wnt11 suppresses bacterial invasion and inflammation in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 301 (6): G992–1003. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00080.2011.
- 52. Khairnar V., Duhan V., Maney S.K., et al. CEACAM1 induces B-cell survival and is essential for protective antiviral antibody production. *Nat Commun.* 2015; 6: 6217. https://doi.org/10.1038/ncomms7217.
- 53. Arcone R., Arpaia G., Ruoppolo M., et al. Structural characterization of a biologically active human lipocortin 1 expressed in Escherichia coli. *Eur J Biochem.* 1993; 211 (1-2): 347–55. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb19904.x.
- 54. Leoni G., Neumann P.A., Kamaly N., et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J Clin Invest.* 2015; 125 (3): 1215–27. https://doi. org/10.1172/JCl76693.
- 55. Easter M., Garth J., Harris E.S., et al. Fibroblast growth factor receptor 4 deficiency mediates airway inflammation in the adult healthy lung? *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 317. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00317.
- 56. Anderson B.D., Nakamura T., Russell S.J., Peng K.W. High CD46 receptor density determines preferential killing of tumor cells by oncolytic measles virus. *Cancer Res.* 2004; 64 (14): 4919–26. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0884.

- 57. Grumelli S., Lu B., Peterson L., et al. CD46 protects against chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e18785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018785.
- 58. Szabo R., Netzel-Arnett S., Hobson J.P., et al. Matriptase-3 is a novel phylogenetically preserved membrane-anchored serine protease with broad serpin reactivity. *Biochem J.* 2005; 390 (Pt. 1): 231–42. https://doi.org/10.1042/BJ20050299.
- 59. Akiyama M., Takeda S., Kokame K., et al. Crystal structures of the noncatalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (46): 19274–9. https://doi.org/10.1073/pnas.0909755106.
- 60. Denorme F., Kraft P., Pareyn I., et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One.* 2017; 12 (6): e0179258. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179258.
- 61. Cao Z., Bhella D., Lindsay J.G. Reconstitution of the mitochondrial PrxIII antioxidant defence pathway: general properties and factors affecting PrxIII activity and oligomeric state. *J Mol Biol.* 2007; 372 (4): 1022–33. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.07.018.
- 62. Zhen W.Q., Xie Z.Z., Wang X., et al. Influences of PON1 on airway inflammation and remodeling in bronchial asthma. *J Cell Biochem*. 2018; 119 (1): 793–805. https://doi.org/10.1002/jcb.26242.
- 63. Amatullah H., Maron-Gutierrez T., Shan Y., et al. Protective function of DJ-1/PARK7 in lipopolysaccharide and ventilator-induced acute lung injury. *Redox Biol.* 2021; 38: 101796. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101796.
- 64. Richarme G., Liu C., Mihoub M., et al. Guanine glycation repair by DJ-1/Park7 and its bacterial homologs. *Science*. 2017; 357 (6347): 208–11. https://doi.org/10.1126/science.aag1095.
- 65. Jang B.C., Sung S.H., Park J.G., et al. Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 by preventing COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem.* 2007; 282 (38): 27622–32. https://doi.org/10.1074/jbc. M610778200.
- 66. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018; 12 (2): 36–43. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43.
- 67. Song P., Xie Z., Wu Y., et al. Protein kinase czeta-dependent LKB1 serine 428 phosphorylation increases LKB1 nucleus export and apoptosis in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2008; 283 (18): 12446–55. https://doi.org/10.1074/jbc.M708208200.
- 68. Cheng X., Ma Y., Moore M., et al. Phosphorylation and activation of cAMP-dependent protein kinase by phosphoinositide-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (17): 9849–54. https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.9849.
- 69. Reimold A.M., Iwakoshi N.N., Manis J., et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1. *Nature*. 2001; 412 (6844): 300–7. https://doi.org/10.1038/35085509.
- 70. Ronkina N., Menon M.B., Schwermann J., et al. MAPKAP kinases MK2 and MK3 in inflammation: complex regulation of TNF biosynthesis via expression and phosphorylation of tristetraprolin. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80 (12): 1915–20. https://doi.org/10.1016/j.bcp. 2010.06.021.
- 71. Fan C., Rajasekaran D., Syed M.A., et al. MIF intersubunit disulfide mutant antagonist supports activation of CD74 by endogenous MIF trimer at physiologic concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (27): 10994–9. https://doi.org/10.1073/pnas.1221817110.
- 72. Aung G., Niyonsaba F., Ushio H., et al. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology*. 2011; 132 (4): 527–39. https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03395.x.
- 73. Keegan A.D., Nelms K., White M., et al. An IL-4 receptor region containing an insulin receptor motif is important for IL-4-mediated



- IRS-1 phosphorylation and cell growth. *Cell*. 1994; 76 (5): 811–20. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90356-5.
- 74. Harashima S., Horiuchi T., Wang Y., et al. Sorting nexin 19 regulates the number of dense core vesicles in pancreatic β -cells. *J Diabetes Investig.* 2012; 3 (1): 52–61. https://doi.org/10.1111/j.2040-1124. 2011.00138.x.
- 75. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита

препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная* фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 18–29 https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.

76. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц. и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА*. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 40–52. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.

REFERENCES:

- 1. Reginato A.M., Riera H., Vera M., et al. Osteoarthritis in Latin America: study of demographic and clinical characteristics in 3040 patients. *J. Clin. Rheumatol.* 2015; 21 (8): 391–7. https://doi.org/10.1097/RHU.000000000000281.
- 2. Torshin I.Yu., Lila A.M., Limanova O.A., Gromova O.A. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in osteoarthritis in combination with pathology of the kidneys and urinary system. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2020; 13 (1): 23–34 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34.
- 3. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Perspectives of personification of prevention and therapy of osteoarthritis based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and microelement status. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECO-NOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (1): 28–39 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.077.
- 4. Mendy A., Apewokin S., Wells A.A., Morrow A.L. Factors associated with hospitalization and disease severity in a racially and ethnically diverse population of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020; Jun 27, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.06.25.20137323.
- 5. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit. 2019.04.008.
- 6. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactomic screening of the effect of pharmacological drugs on SARS-CoV-2 and human vira as an information basis for making decisions on pharmacotherapy for COVID-19. *FARMAKOEKONOMIKA*. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078.
- 7. Shannon J.M., McCormick-Shannon K., Burhans M.S., et al. Chondroitin sulfate proteoglycans are required for lung growth and morphogenesis in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 285 (6): L1323–36. https://doi.org/10.1152/ajplung.00226.2003.
- 8. Souza-Fernandes A.B., Pelosi P., Rocco P.R. Bench-to-bedside review: the role of glycosaminoglycans in respiratory disease. *Crit Care*. 2006; 10 (6): 237. https://doi.org/10.1186/cc5069.
- 9. Negrini D., Passi A., Moriondo A. The role of proteoglycans in pulmonary edema development. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (4): 610–8. https://doi.org/10.1007/s00134-007-0962-y.
- 10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–67. https://doi.org/10.1134/S1054661819040175.
- 11. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics.

- Pattern Recognit Image Anal. 2013; 23: 319–27. https://doi.org/10.1134/S1054661813020156.
- 12. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–87.
- 13. Wu Y.L., Kou Y.R., Ou H.L., et al. Glucosamine regulation of LPS-mediated inflammation in human bronchial epithelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2010; 635 (1-3): 219–26. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.02.044.
- 14. Chuang K.H., Peng Y.C., Chien H.Y., et al. Attenuation of LPS-induced lung inflammation by glucosamine in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 49 (6): 1110–9. https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-00220C.
- 15. Rao N.V., Kennedy T.P., Rao G., et al. Sulfated polysaccharides prevent human leukocyte elastase-induced acute lung injury and emphysema in hamsters. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142 (2): 407–12. https://doi.org/10.1164/ajrccm/142.2.407.
- 16. Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S.L., et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. *J Altern Complement Med.* 2014; 20 (6): 479–85. https://doi.org/10.1089/acm.2013.0323.
- 17. Wang D., DuBois R.N. Urinary PGE-M: a promising cancer biomarker. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013; 6 (6): 507–10. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0153.
- 18. Thompson H.L., Schulman E.S., Metcalfe D.D. Identification of chondroitin sulfate E in human lung mast cells. *J Immunol.* 1988; 140 (8): 2708–13.
- 19. Stevens R.L., Fox C.C., Lichtenstein L.M., Austen K.F. Identification of chondroitin sulfate E proteoglycans and heparin proteoglycans in the secretory granules of human lung mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85 (7): 2284–7. https://doi.org/10.1073/pnas.85.7.2284.
- 20. Jung A.Y., Heo M.J., Kim Y.H. Glucosamine has an antiallergic effect in mice with allergic asthma and rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7 (8): 763–9. https://doi.org/10.1002/alr.21967.
- 21. Chung M.J., Park J.K., Park Y.I. Anti-inflammatory effects of low-molecular weight chitosan oligosaccharides in IgE-antigen complex-stimulated RBL-2H3 cells and asthma model mice. *Int Immunopharma-col.* 2012; 12 (2): 453–9. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.027. 22. Pouvelle B., Meyer P., Robert C., et al. Chondroitin-4-sulfate impairs in vitro and in vivo cytoadherence of Plasmodium falciparum infected erythrocytes. *Mol Med.* 1997; 3 (8): 508–18.
- 23. Bastos M.F., Albrecht L., Kozlowski E.O., et al. Fucosylated chondroitin sulfate inhibits Plasmodium falciparum cytoadhesion and merozoite invasion. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (4): 1862–71. https://doi.org/10.1128/AAC.00686-13.
- 24. Bachman H. Prolonged use of oxytetracycline hydrochloride with glucosamine in twenty-five patients for nonspecific complications associated with pulmonary tuberculosis. *Dis Chest.* 1960; 38: 303–4. https://doi.org/10.1378/chest.38.3.303.
- 25. Rodrigues S., da Costa A.M.R., Flórez-Fernández N., et al. Inhalable spray-dried chondroitin sulphate microparticles: effect of different solvents on particle properties and drug activity. *Polymers (Basel)*. 2020; 12 (2): 425. https://doi.org/10.3390/polym12020425.

- 26. Hwang J.S., Kim K.H., Park J., et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation. *J Biol Chem.* 2019; 294 (2): 608–22. https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004638.
- 27. Vishniakova L.A., Reztsova lu.V. A method for preventing experimental pneumococcal infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 1997; 2: 20–3.
- 28. Bensadoun E.S., Burke A.K., Hogg J.C., Roberts C.R. Proteoglycan deposition in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154 (6 Pt. 1): 1819–28. https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970376.
- 29. Yoshida A., Hiramatsu M., Hatakeyama K., Minami N. Elevation of glucosamine 6-phosphate synthetase activity in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *J Antibiot (Tokyo)*. 1982; 35 (7): 882–5. https://doi.org/10.7164/antibiotics.35.882.
- 30. Kai Y., Yoneyama H., Yoshikawa M., et al. Chondroitin sulfate in tissue remodeling: therapeutic implications for pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2021; 59 (5): 576–88. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.05.012.
- 31. Mizumoto S., Sugahara K. Glycosaminoglycans are functional ligands for receptor for advanced glycation end-products in tumors. *FEBS J.* 2013; 280 (10): 2462–70. https://doi.org/10.1111/febs.12156.
- 32. Ju Y., Yu A., Sun X., et al. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, inhibits A549 and H446 cell proliferation by blocking G1/S transition. *Mol Med Rep.* 2013; 8 (3): 794–8. https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1584.
- 33. Song K.H., Kang J.H., Woo J.K., et al. The novel IGF-IR/Akt-dependent anticancer activities of glucosamine. *BMC Cancer*. 2014; 14: 31. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-31.
- 34. Liang Y., Xu W., Liu S., et al. N-acetyl-glucosamine sensitizes non-small cell lung cancer cells to TRAIL-induced apoptosis by activating death receptor 5. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 45 (5): 2054–70. https://doi.org/10.1159/000488042.
- 35. Brezillon S., Zeltz C., Schneider L., et al. Lumican inhibits B16F1 melanoma cell lung metastasis. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 (Suppl. 4): 15–22.
- 36. Borsig L., Wang L., Cavalcante M.C., et al. Selectin blocking activity of a fucosylated chondroitin sulfate glycosaminoglycan from sea cucumber. Effect on tumor metastasis and neutrophil recruitment. *J Biol Chem.* 2007; 282 (20): 14984–91. https://doi.org/10.1074/jbc. M610560200.
- 37. Zhang J.S., Imai T., Otagiri M. Effects of a cisplatin-chondroitin sulfate A complex in reducing the nephrotoxicity of cisplatin. *Arch Toxicol*. 2000; 74 (6): 300–7. https://doi.org/10.1007/s002040000124. 38. Lei X., Ma N., Liang Y., et al. Glucosamine protects against radiation-induced lung injury via inhibition of epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Mol Med*. 2020; 24 (18): 11018–23. https://doi.org/10.1111/jcmm.15662.
- 39. Brasky T.M., Lampe J.W., Slatore C.G., White E. Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control.* 2011; 22 (9): 1333–42. https://doi.org/10.1007/s10552-011-9806-8.
- 40. Li G., Zhang X., Liu Y., et al. Relationship between glucosamine use and the risk of lung cancer: data from a nationwide prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2021: 2101399. https://doi.org/10.1183/13993003.01399-2021.
- 41. Navarro S.L., White E., Kantor E.D., et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117534. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117534.
- 42. Wang Q., Zhang Y., Zhang T., et al. Low claudin-6 expression correlates with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 1971–7. https://doi.org/10.2147/OTT.S85478.

- 43. Peng Z., Gong Y., Liang X. Role of FAT1 in health and disease. *Oncol Lett.* 2021; 21 (5): 398. https://doi.org/10.3892/ol.2021.12659.
- 44. Foxler D.E., Bridge K.S., James V., et al. The LIMD1 protein bridges an association between the prolyl hydroxylases and VHL to repress HIF-1 activity. *Nat Cell Biol*. 2012; 14 (2): 201–8. https://doi.org/10.1038/ncb2424.
- 45. Zeng X., Wang H., He D., et al. LIMD1 increases the sensitivity of lung adenocarcinoma cells to cisplatin via the GADD45α/p38 MAPK signaling pathway. *Front Oncol.* 2020; 10: 969. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00969.
- 46. Cui Y., Liang S., Zhang S., et al. ABCA8 is regulated by miR-374b-5p and inhibits proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the ERK/ZEB1 pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 39 (1): 90. https://doi.org/10.1186/s13046-020-01591-1.
- 47. Gong M., Li Y., Ye X., et al. Loss-of-function mutations in KEAP1 drive lung cancer progression via KEAP1/NRF2 pathway activation. *Cell Commun Signal*. 2020; 18 (1): 98. https://doi.org/10.1186/s12964-020-00568-z.
- 48. Salimi U., Menden H.L., Mabry S.M., et al. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice. *Pediatr Res.* 2021; May 12. https://doi.org/10.1038/s41390-021-01544-0.
- 49. Michael I.P., Orebrand M., Lima M., et al. Angiopoietin-1 deficiency increases tumor metastasis in mice. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 539. https://doi.org/10.1186/s12885-017-3531-y.
- 50. Yuan L., Zhang X., Yang M., et al. Airway epithelial integrin β 4 suppresses allergic inflammation by decreasing CCL17 production. *Clin Sci (Lond)*. 2020; 134 (13): 1735–49. https://doi.org/10.1042/CS20191188.
- 51. Liu X., Wu S., Xia Y., et al. Wingless homolog Wnt11 suppresses bacterial invasion and inflammation in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 301 (6): G992–1003. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00080.2011.
- 52. Khairnar V., Duhan V., Maney S.K., et al. CEACAM1 induces B-cell survival and is essential for protective antiviral antibody production. *Nat Commun.* 2015; 6: 6217. https://doi.org/10.1038/ncomms7217.
- 53. Arcone R., Arpaia G., Ruoppolo M., et al. Structural characterization of a biologically active human lipocortin 1 expressed in Escherichia coli. *Eur J Biochem.* 1993; 211 (1-2): 347–55. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb19904.x.
- 54. Leoni G., Neumann P.A., Kamaly N., et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J Clin Invest*. 2015; 125 (3): 1215–27. https://doi.org/10.1172/JCI76693.
- 55. Easter M., Garth J., Harris E.S., et al. Fibroblast growth factor receptor 4 deficiency mediates airway inflammation in the adult healthy lung? *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 317. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00317.
- 56. Anderson B.D., Nakamura T., Russell S.J., Peng K.W. High CD46 receptor density determines preferential killing of tumor cells by oncolytic measles virus. *Cancer Res.* 2004; 64 (14): 4919–26. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0884.
- 57. Grumelli S., Lu B., Peterson L., et al. CD46 protects against chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e18785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018785.
- 58. Szabo R., Netzel-Arnett S., Hobson J.P., et al. Matriptase-3 is a novel phylogenetically preserved membrane-anchored serine protease with broad serpin reactivity. *Biochem J.* 2005; 390 (Pt. 1): 231–42. https://doi.org/10.1042/BJ20050299.
- 59. Akiyama M., Takeda S., Kokame K., et al. Crystal structures of the noncatalytic domains of ADAMTS13 reveal multiple discontinuous exosites for von Willebrand factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (46): 19274–9. https://doi.org/10.1073/pnas.0909755106.
- 60. Denorme F., Kraft P., Pareyn I., et al. Reduced ADAMTS13 levels in patients with acute and chronic cerebrovascular disease. *PLoS One.*



- 2017; 12 (6): e0179258. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179258. 61. Cao Z., Bhella D., Lindsay J.G. Reconstitution of the mitochondrial PrxIII antioxidant defence pathway: general properties and factors affecting PrxIII activity and oligomeric state. *J Mol Biol.* 2007; 372 (4): 1022–33. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.07.018.
- 62. Zhen W.Q., Xie Z.Z., Wang X., et al. Influences of PON1 on airway inflammation and remodeling in bronchial asthma. *J Cell Biochem.* 2018; 119 (1): 793–805. https://doi.org/10.1002/jcb.26242.
- 63. Amatullah H., Maron-Gutierrez T., Shan Y., et al. Protective function of DJ-1/PARK7 in lipopolysaccharide and ventilator-induced acute lung injury. *Redox Biol.* 2021; 38: 101796. https://doi.org/10.1016/j.redox. 2020.101796.
- 64. Richarme G., Liu C., Mihoub M., et al. Guanine glycation repair by DJ-1/Park7 and its bacterial homologs. *Science*. 2017; 357 (6347): 208–11. https://doi.org/10.1126/science.aag1095.
- 65. Jang B.C., Sung S.H., Park J.G., et al. Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 by preventing COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem.* 2007; 282 (38): 27622–32. https://doi.org/10.1074/jbc. M610778200.
- 66. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. Differential chemoreactom analysis of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12 (2): 36–43 (in Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43.
- 67. Song P., Xie Z., Wu Y., et al. Protein kinase czeta-dependent LKB1 serine 428 phosphorylation increases LKB1 nucleus export and apoptosis in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2008; 283 (18): 12446–55. https://doi.org/10.1074/jbc.M708208200.
- 68. Cheng X., Ma Y., Moore M., et al. Phosphorylation and activation of cAMP-dependent protein kinase by phosphoinositide-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95 (17): 9849–54. https://doi.org/10.1073/pnas.95.17.9849.
- 69. Reimold A.M., Iwakoshi N.N., Manis J., et al. Plasma cell differentiation requires the transcription factor XBP-1. *Nature*. 2001; 412 (6844): 300–7. https://doi.org/10.1038/35085509.

- 70. Ronkina N., Menon M.B., Schwermann J., et al. MAPKAP kinases MK2 and MK3 in inflammation: complex regulation of TNF biosynthesis via expression and phosphorylation of tristetraprolin. *Biochem Pharmacol.* 2010; 80 (12): 1915–20. https://doi.org/10.1016/j.bcp. 2010.06.021.
- 71. Fan C., Rajasekaran D., Syed M.A., et al. MIF intersubunit disulfide mutant antagonist supports activation of CD74 by endogenous MIF trimer at physiologic concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (27): 10994–9. https://doi.org/10.1073/pnas.1221817110.
- 72. Aung G., Niyonsaba F., Ushio H., et al. Catestatin, a neuroendocrine antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology.* 2011; 132 (4): 527–39. https://doi.org/10.1111/j. 1365-2567.2010.03395.x.
- 73. Keegan A.D., Nelms K., White M., et al. An IL-4 receptor region containing an insulin receptor motif is important for IL-4-mediated IRS-1 phosphorylation and cell growth. *Cell.* 1994; 76 (5): 811–20. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90356-5.
- 74. Harashima S., Horiuchi T., Wang Y., et al. Sorting nexin 19 regulates the number of dense core vesicles in pancreatic β -cells. *J Diabetes Investig.* 2012; 3 (1): 52–61. https://doi.org/10.1111/j.2040-1124. 2011.00138.x.
- 75. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of the effectiveness of treatment of osteoarthitis with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA*. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS*. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 18–29 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
- 76. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaichik B.Ts., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA*. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONO-MICS*. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 40–52 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.ф-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» PAH (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, пульмонолог, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5070-5450; РИНЦ SPIN-код: 7742-2054.

About the authors

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center "Informatics and Management", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Federal Research Center "Informatics and Management", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Aleksandr G. Chuchalin – Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Pulmonologist, Chief of Chair of Hospital Therapy, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5070-5450; RSCI SPIN-code: 7742-2054.