

Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Назаренко А.Г.²¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10

Современные фундаментальные и клинические исследования показывают, что молекулы хондропротекторов (хондроитина сульфата – ХС; глюкозамина сульфата – ГС) могут быть полезны в терапии нейровоспаления и так называемого «инфламейджинга» – хронического, вялотекущего системного воспаления, стимулирующего развитие нейродегенерации, атеросклероза, ишемии, остеоартрита и других патологий. Роли ХС и ГС в центральной нервной системе очевидны в свете концепций четырехкомпонентного синапса и перинейрональных сетей (ПНС). Молекулярные механизмы действия ХС и ГС на нейровоспаление включают: 1) взаимодействие с рецептором CD44, приводящее к ингибированию провоспалительного фактора NF-κB, антиатеросклеротическому и антикоагулянтному эффектам; 2) прямое участие в формировании ПНС, поддерживающих деление и дифференцировку нейронов; 3) ингибирование толл-подобных рецепторов; 4) антиоксидантные и нейропротекторные свойства посредством активации сигнального пути PKC/PI3K/Akt; 5) ингибирование матриксных металлопротеиназ. Эти молекулярные эффекты обуславливают нейропротекторные свойства ХС/ГС при ишемии, нейродегенерации и при болевых синдромах, связанных с нейровоспалением.

Ключевые слова: нейровоспаление; боль; нейродегенерация; ишемия; Хондрогард.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Назаренко АГ. Хондропротекторы как модуляторы нейровоспаления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(1):110–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-110-118

Chondroprotectors as modulators of neuroinflammationTorshin I. Yu.¹, Gromova O.A.¹, Nazarenko A.G.²¹Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Center “Computer Science and Management”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ²N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow¹44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²10, Priorova St., Moscow 127299, Russia

Modern fundamental and clinical studies show that chondroprotector molecules (chondroitin sulfate – CS; glucosamine sulfate – GS) can be useful in the treatment of neuroinflammation and so-called “inflammaging” – chronic, low-grade systemic inflammation that stimulates the development of neurodegeneration, atherosclerosis, ischemia, osteoarthritis and other pathologies. The role of CS and GS in the central nervous system are evident in the context of the concepts of the tetrapartite synapse and perineuronal nets (PNNs). Molecular mechanisms of action of CS and GS on neuroinflammation include: 1) interaction with the CD44 receptor, leading to inhibition of the pro-inflammatory factor NF-κB, antiatherosclerotic and anticoagulant effects; 2) direct contribution to the formation of the PNNs, which support the division and differentiation of neurons; 3) inhibition of Toll-like receptors; 4) antioxidant and neuroprotective properties through activation of the PKC/PI3K/Akt signaling pathway; 5) inhibition of matrix metalloproteinases. These molecular effects determine the neuroprotective properties of CS/GS in ischemia, neurodegeneration, and pain syndromes associated with neuroinflammation.

Keywords: neuroinflammation; pain; neurodegeneration; ischemia; Chondroguard.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Nazarenko AG. Chondroprotectors as modulators of neuroinflammation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023;15(1):110–118. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-1-110-118

В настоящее время хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) успешно применяются в ревматологии. Однако фармакологические эффекты ХС/ГС отнюдь не ограничены их применением в качестве лекарств для реконструкции хрящевой и соединительной ткани суставов при остеоартрите. Современные данные о коморбидной остеоартриту патологии с отчетливым воспалительным компонентом и постгеномные исследования ХС и ГС указывают на целый горизонт новых применений ХС/ГС в нейроревматологии [1], в терапии и профилактике коморбидных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением и болью, поскольку ХС/ГС способ-

ствуют кардиопротекции, детоксикации, поддержке анти-вирусного/антибактериального иммунитета и нейропротекции [2].

Интеллектуальный анализ данных большого числа публикаций (n = 42 051), посвященных ХС/ГС, показал, что нарушения метаболизма ХС и ГС характерны для различных патологий центральной нервной системы (ЦНС) – ишемических, нейродегенеративных, судорожных и нейропсихических (шизофрения, аффективные расстройства) [3]. Молекулы ХС и ГС необходимы для синтеза гелевой основы внеклеточного матрикса (ВКМ) – сети гликопротеинов, коллагеновых и эластиновых волокон, являющейся ос-

новой соединительной ткани. Диффузный ВКМ распределен по всему мозгу, заполняет перисинаптическое пространство и соединяет нейроны в единое гибкое целое.

Важность ХС/ГС в функции ЦНС подчеркивается в концепции так называемого «четырёхкомпонентного синапса» — функциональной единицы ЦНС, включающей не только пре- и постсинаптические окончания нейронов (которые, собственно, и осуществляют передачу сигнала), но и «перинеурональные сети» (ПНС), образованные ВКМ и клетками глии (рис. 1). ПНС, структура которых контролируется и поддерживается астроцитами, вносят важный вклад в регуляцию пластичности синапсов и регенерацию аксонов [4], задают направление роста нейрональных конусов, способствуют созреванию синапсов, регулируют дифференцировку нервных стволовых клеток [5]. Эффекты воздействия ХС в составе ПНС на синапсы осуществляются, в частности, посредством взаимодействия с нейрональными рецепторами (RPTP σ , NgR1 и NgR3) [6].

ХС и ГС полезны тем, что являются селективными модуляторами нейровоспаления и так называемого «инфламейджинга» (буквально «воспаление-старение», от англ. *inflammation-aging*) — хронического, вялотекущего системного воспаления, приводящего к развитию хронической боли, депрессии, нейродегенерации, атеросклероза и др. Основными показателями нейровоспаления и инфламейджинга являются повышенные уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ1 β , ИЛ2, ИЛ6), фактора некроза опухоли α (ФНО α) и др. — в крови и в других тканях. Причины возникновения хронического системного воспаления включают неполноценную (в том числе гиперкалорийную) диету, гиподинамию, хронический стресс и нарушения сна. Нейровоспаление стимулирует, в частности, дегенерацию клеток черной субстанции среднего мозга (что способствует развитию болезни Паркинсона) [7] и нарушения ремиелинизации при рассеянном склерозе [8].

Состояние ВКМ, которое зависит от ХС и ГС, влияет на нейровоспаление, ведь ВКМ регулирует миграцию, дифференцировку, деление и апоптоз клеток [9]. ПНС, сформированные эндогенными ХС и другими молекулами ВКМ, продуцируемыми нейронами и глией, влияют на гомеостаз синапсов. Снижение экспрессии компонентов нейронального ВКМ отрицательно сказывается на синаптической пластичности, миелинизации, регенерации нервной ткани. Хотя те-

рапевтическое использование ферментов, способствующих деградации ХС (хондроитиназа АВС и др.), способствует росту аксонов и синаптической пластичности после травмы или при болезни Альцгеймера; избыточная активность таких ферментов вызывает серьезное нарушение функции ВКМ и стимулирует нейродегенерацию. Таким образом, для снижения нейровоспаления и обеспечения физиологических условий для функционирования нейронов необходимо поддерживать тонкий баланс компонентов ВКМ [10]. Данная задача может быть решена посредством приема экзогенных молекул ХС/ГС, снижающих уровень нейровоспаления посредством специфических молекулярных механизмов.

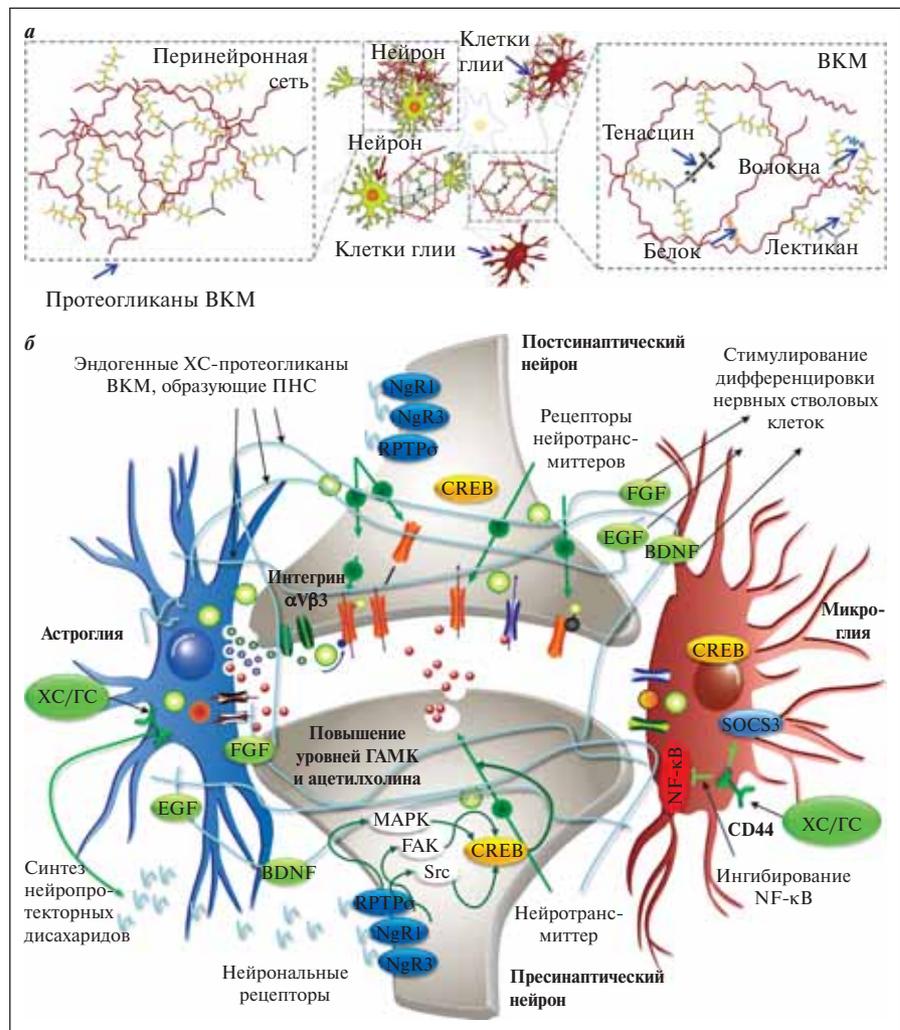


Рис. 1. ВКМ в ЦНС.

а — интерстициальный ВКМ слабо распределен в ЦНС и телах нейронов, тесно связан с ПНС и покрыт ими. Нервные ВКМ в основном состоят из протеогликанов и гиалуроновой кислоты с небольшим количеством волокнистой матрицы; *б* — концепция четырехкомпонентного синапса

Fig. 1. Extracellular matrix (ECM) in the CNS.

а — interstitial ECM is poorly distributed in the CNS and neuron bodies, closely associated with and covered by the PNNs. Neural ECMs are primarily composed of proteoglycans and hyaluronic acid with a small amount of fibrous matrix; *б* — the concept of tetrapartite synapse

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Молекулярные механизмы нейротекторного действия ХС и ГС

ХС является важным «строительным материалом» хряща, а также оказывает противовоспалительный, анальгетический, антиоксидантный эффекты.

Во-первых, ХС/ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибируют транскрипционный фактор NF-κB, блокируя, таким образом, провоспалительные сигнальные пути с участием белков ADAMTS, MMP, ИЛ1β. ХС также ингибирует провоспалительные рецепторы TLR4, MyD88 и рецептор ФНОα на поверхности лимфоцитов [10]. ХС ингибирует воспаление, вызванное липополисахаридами (ЛПС) в астроцитах крысы, посредством предотвращения активации NF-κB. В концентрации 10 мкМ ХС предотвращал транслокацию белка NF-κB p65 в ядро клетки, снижал экспрессию генов ФНОα, циклооксигеназы-2 и индуцируемой синтазы оксида азота iNOS, тем самым уменьшая нейровоспаление [11] (рис. 2).

Нейровоспаление отягощается атеросклеротическими поражениями сосудов и гиперкоагуляцией. **Передача сигналов через каскад NF-κB в клетках эндотелия и в моноцитах играет ключевую роль в прогрессировании атеросклероза.** Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что ингибирование NF-κB посредством ХС/ГС будет тормозить формирование и рост

атеросклеротических бляшек, параллельно снижая уровни других маркеров воспаления. **Ингибирование активности сигнального каскада NF-κB также необходимо для устранения эпигенетических нарушений** (абнормальное метилирование ДНК, нарушения динамики свертывания/развертывания хроматина, посттрансляционных модификаций гистонов), ассоциированных с повышенным риском атеросклероза [12].

Антикоагулянтные механизмы ХС осуществляются через ингибирование активации коагуляционного фактора 10, антиагрегантные – посредством активации рецептора CD44, приводящей к инактивации сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. Ингибирование NF-κB тормозит коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов [13].

Во-вторых, не менее важным молекулярным механизмом действия ХС/ГС на нейровоспаление является прямое участие этих молекул в формировании ПНС. Эндогенный ХС служит своего рода каркасом, который облегчает регенерацию сетей нейронов в мозге. Усиление биосинтеза эндогенного ХС, происходящее как защитная реакция организма на воздействие ЛПС в модели нейровоспаления у мышей, было связано с уменьшением когнитивных поражений мозга. При воспроизведении модели изменения в экспрессии ХС-релевантных генов у мышей, получавших ЛПС, были более очевидны в дорсальном гиппокампе (когнитивный центр), чем в вентральном гиппокампе (эмоцио-

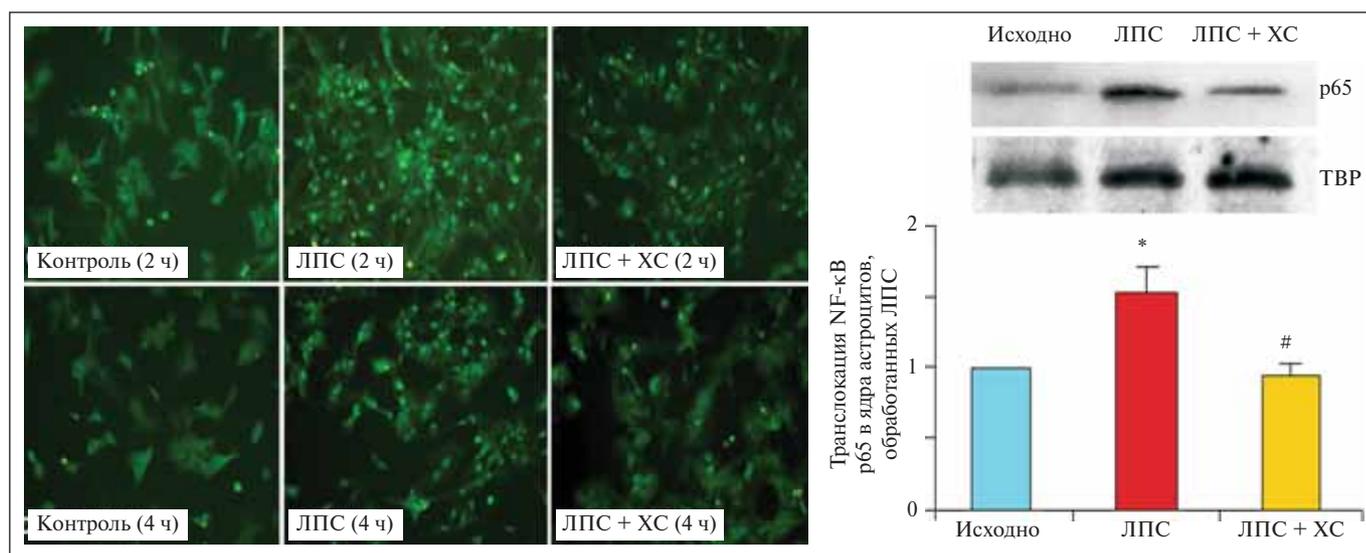


Рис. 2. ХС предотвращает транслокацию NF-κB p65 в ядра астроцитов, обработанных ЛПС (по данным работы [11]).

Слева: иммуноцитохимия p65 в контрольных астроцитах или астроцитах, подвергавшихся воздействию ЛПС (10 мкг/мл) в течение 2 или 4 ч в отсутствие или в присутствии ХС (10 мкМ). Обратите внимание на диффузное распределение NF-κB p65 в цитоплазме контрольных клеток, при воздействии ЛПС белок локализуется преимущественно в ядрах. Совместная инкубация ХС с ЛПС показывает, что NF-κB p65 расположен преимущественно в цитоплазме, особенно в астроцитах, подвергшихся воздействию ЛПС в течение 4 ч. Справа: анализ содержания белка NF-κB p65 в ядерных экстрактах контрольных клеток или астроцитов, подвергнутых в течение 4 ч воздействию только ЛПС или ХС. * – $p=0,05$ по сравнению с базовым; # – $p=0,01$ по сравнению с ЛПС

Fig. 2. CS prevents translocation of NF-κB p65 into the nuclei of astrocytes exposed to lipopolysaccharides (LPS) (according to [11]).

On the left: immunocytochemistry of p65 in the control astrocytes or astrocytes exposed to LPS (10 μg/ml) for 2 or 4 h in the absence or presence of CS (10 μM). Note the diffuse distribution of NF-κB p65 in the cytoplasm of control cells; upon exposure to LPS, the protein is localized predominantly in the nuclei. Co-incubation of CS with LPS shows that NF-κB p65 is located predominantly in the cytoplasm, especially in astrocytes exposed to LPS for 4 h. On the right: analysis of the content of the NF-κB p65 protein in nuclear extracts of control cells or astrocytes exposed for 4 hours to only LPS or CS. * – $p=0.05$ compared to the baseline; # – $p=0.01$ compared to LPS

нальный центр). Повышение синтеза эндогенного ХС снижало нарушения контекстуальной памяти, вызванные нейровоспалением [14].

Эндогенные ХС также необходимы для регулирования дифференцировки нейрональных клеток-предшественников. Так, в эксперименте показано, что недостаточность ХС в нервной пластинке эмбриона приводит к изменениям нормальной последовательности экспрессии нейрональных генов (например, снижению экспрессии гена *Sox2*). ХС способствует поддержанию нервных клеток в состоянии нейрональных клеток-предшественников (НКП) [5].

Интрацеребрально трансплантированные НКП, инкапсулированные в гидрогель на основе экзогенного ХС-А (хондроитин-4-сульфат), могут улучшать регенерацию после инсульта. Использование комбинации ХС + НКП после

воспроизведения модели инсульта влияет на реакцию микроглии/макрофагов, способствуя регенерации, повышению уровней микроглии/макрофагов, экспрессирующих PPAR γ , и уровней противовоспалительных белков – моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP1) и ИЛ10 [15].

Всасываясь внутрь нейронов, олигосахариды ХС оказывают противовоспалительное и анальгетическое действие, а воздействуя на нейрональные рецепторы (LAR, RPTP σ , NgR1 и NgR3) [6], осуществляют нейропротекцию. ХС-протеоглики, связывающиеся с нейрональным рецептором тирозинфосфатазы (RPTP σ), могут способствовать ослаблению нейровоспаления, росту аксонов и их миелинизации (рис. 3). В частности, ингибирование RPTP σ способствует целостности белого вещества головного мозга и функциональному восстановлению после воспроизведе-

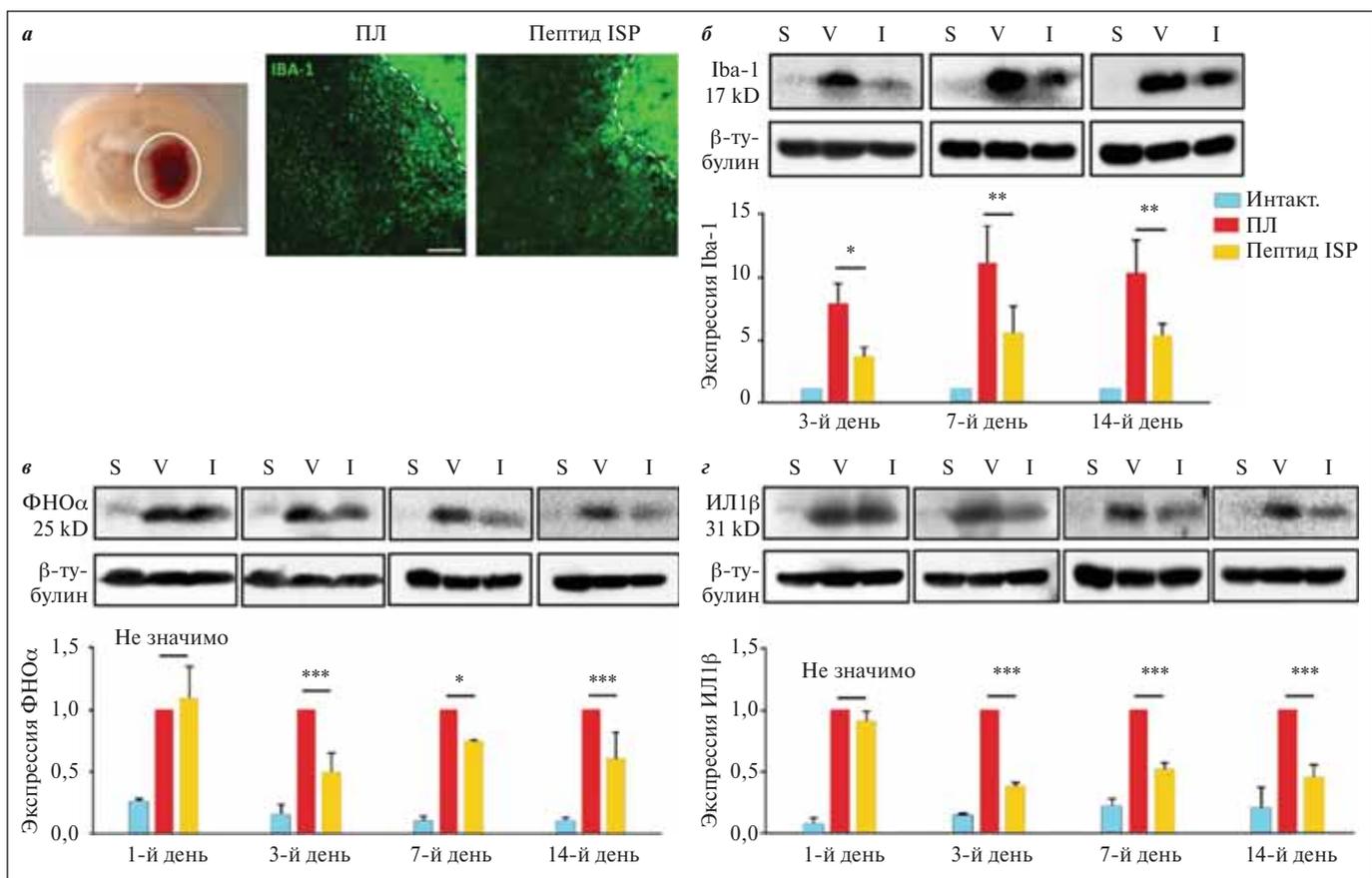


Рис. 3. Ингибирование RPTP σ способствует благоприятным воспалительным реакциям (по данным [16]).

а – слева: белок экстрагировали из ткани, окружающей ВМК, показанную белым кругом. Масштабная линейка – 2,5 мм. Справа: окрашивание белка Iba-1 вокруг гематомы на 14-й день после ВК. Масштабная линейка – 200 мкм; *б* – анализ содержания белка показал, что ингибирование RPTP σ посредством ISP снижало экспрессию белка Iba-1 в по сравнению с плацебо уже на 3-и сутки после ВК; *в, г* – анализ белков показал значительное снижение экспрессии белков ФНО α и ИЛ1 β в группе ISP по сравнению с группой, получавшей носитель, на 1, 3, 7 и 14-й дни после ВК. Данные нормализовали по экспрессии белка β -тубулина. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ (тест ANOVA с последующим тестом Тьюки). ПЛ – плацебо (физиологический раствор)

Fig. 3. Inhibition of tyrosine phosphatase receptor σ (RPTP σ) promotes favorable inflammatory responses (according to [16]).

a – on the left: protein was extracted from the tissue surrounding the ECM, shown as a white circle. Scale bar – 2.5 mm. On the right: Iba-1 protein staining around the hematoma on day 14 after intracerebral hemorrhage (IH). Scale bar – 200 μ m; *b* – analysis of protein content showed that inhibition of RPTP σ by ISP reduced the expression of Iba-1b protein compared with placebo as soon as the 3rd day after IH; (*v, z*) Protein analysis showed a significant decrease in the expression of TNF α and IL1 β proteins in the ISP group compared to the group that received the vehicle on days 1, 3, 7, and 14 after IH. Data were normalized by β -tubulin protein expression.

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$ (ANOVA test followed by Tukey's test)

ния модели геморрагического инсульта у мышей C57BL/6. Ингибирование RPTP σ внутриклеточным σ -пептидом ISP (который, подобно ХС, специфически взаимодействует с RPTP σ), улучшало целостность белого вещества (рис. 4) и сенсомоторное восстановление посредством иммуномодуляции (включая электрофизиологически оцениваемые сенсомоторные функции) в модели внутримозгового кровоизлияния (ВК). Ингибирование RPTP σ способствует миелинизации путем модулирования сигнального пути Erk/CREB [16].

ХС способствует формированию эндогенных «ниш» в ПНС, *повышающих выживаемость нейронов* после травматических повреждений мозга. В эксперименте при инкапсуляции НКП субвентрикулярной зоны мозга крысы в культуре с добавлением ХС жизнеспособность клеток составила $88 \pm 6\%$, тогда как в контроле – всего лишь 6% [17]. Действительно, ХС-протеогликаны специфически взаимодействуют с факторами роста (BDNF, плейотрофин, EGF, FGF и др.) и молекулами, направляющими рост нейронов [18]. ХС-протеогликан версикан V1 индуцирует дифференцировку нейронов и способствует росту нейритов на линии клеток PC12 в культуре посредством активации сигнальных ферментов-киназ (MAPK и Src) [19]. ХС-протеогликаны также тормозят дифференцировку НКП в астроциты, что необходимо для восстановления поврежденных нейронов [20].

В эксперименте показано, что интрапаренхимальное введение ХС способствует поддержанию выживаемости стволовых нейрональных клеток и нейропротекции после черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Крысам вводили взвесь клеток НКП и смеси ХС (86% ХС-4, 5% ХС-6, 6% ХС-4,6) непосредственно в очаг ЧМТ. Окрашивание по Нисслю че-

рез 4 нед после воспроизведения ЧМТ продемонстрировало значительно улучшенную нейропротекцию у животных, получавших ХС, по сравнению с контролем ($p < 0,05$) [21].

В-третьих, важным механизмом действия ХС/ГС на нейровоспаление является ингибирование толл-подобных рецепторов (ТЛР, от англ. toll-like receptors). ТЛР распознают бактериальные ЛПС и другие антигены бактерий, вирусов и грибков, активируя соответствующие ответы врожденного клеточного иммунитета. ТЛР, как правило, локализируются на клеточной мембране; они обостряют воспалительные реакции инфекционного и неинфекционного генеза и переводят воспаление в хроническую форму.

Компьютерный анализ текстов 52 312 публикаций, посвященных ТЛР, позволил систематически описать механизмы, посредством которых ХС/ГС могут способствовать снижению активности ТЛР. В частности, механизмы действия ТЛР включают усиление синтеза/секреции NF- κ B-зависимых цитокинов (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, α - и γ -интерферонов), изменение активности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2 и др.), повышение синтеза провоспалительных простагландинов, усиление дегрануляции эозинофилов. Обострение воспаления (вне зависимости от того, носит оно инфекционный или неинфекционный характер) ассоциировано с повышением риска формирования и более тяжелого течения хронических коморбидных патологий: нарушения функции почек, печени, ишемических и инфекционных поражений головного мозга и поражения хрящевой ткани. Результаты хемореактомного анализа позволяют утверждать, что дисахариды ХС именно ингибируют, а не активируют ТЛР типов 2/4/7/8/9 [22].

Низкомолекулярный экзогенный ХС ослабляет патологические изменения в модели болезни Альцгеймера у мы-

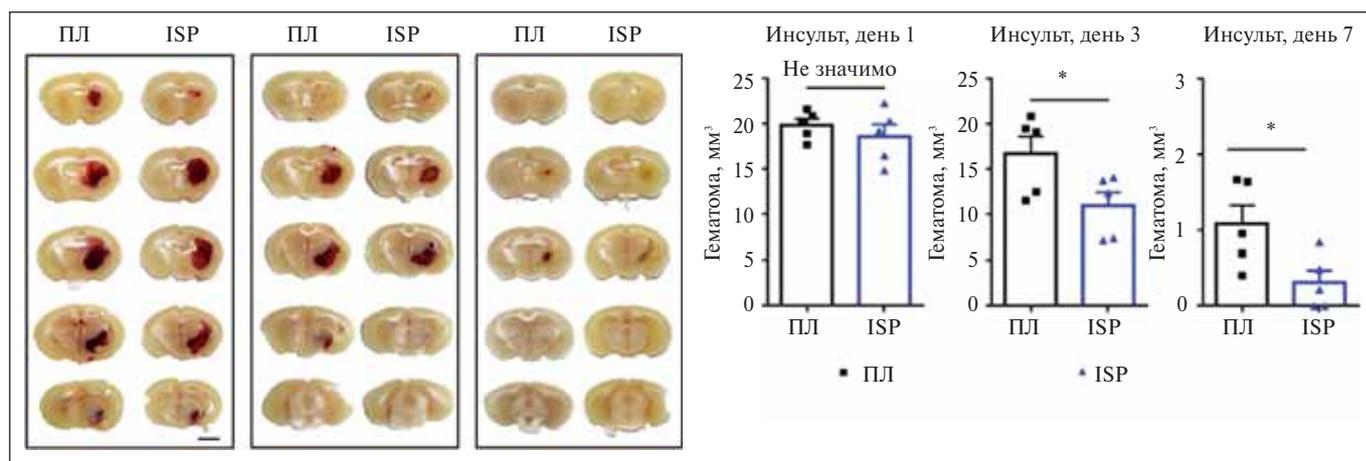


Рис. 4. Ингибирование RPTP σ посредством ISP улучшает состояние белого вещества головного и шейного спинного мозга в долгосрочной перспективе после ВК (по данным [16]). Слева: репрезентативные серые коронарные срезы головного мозга, показывающие объем гематомы красного оттенка, у мышей, получавших ISP, были значительно меньше, чем у мышей, получавших плацебо. Масштабная линейка – 2,5 мм. Справа: количественная оценка объемов гематомы была основана на фотографиях последовательных срезов головного мозга, сделанных на 1, 3 и 7-й день после ВК.

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; ns – различия не значимы. ПЛ – плацебо (физиологический раствор)

Fig. 4. Inhibition of RPTP σ by ISP improves the state of the white matter of the brain and cervical spinal cord in the long term after IH (according to [16]). On the left: representative serial coronal sections of the brain in mice, who received ISP, showing the significantly less volume of red-tinted hematoma than in mice treated with placebo. Scale bar – 2.5 mm. On the right: quantification of hematoma volumes was based on photographs of consecutive brain sections taken on days 1, 3, and 7 after IH.

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$; ns – differences are not significant

шей (трансгенная линия 5XFAD). После 4-месячного приема ХС *per os* (через желудочный зонд) уровни белка — предшественника амилоида APP и пресенилина-1 в головном мозге значительно снизились. Подавление нейровоспаления сопровождалось снижением экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и TLR2 в нейронах, снижением продукции активных форм кислорода и уровня фосфорилированного тау-белка в головном мозге на фоне ингибирования секреции провоспалительных ИЛ1 β , ФНО α и ИЛ6 [23].

Нейровоспаление, осуществляемое при воздействии ЛПС на TLR, стимулирует демиелинизацию и другие повреждения нейронов. В частности, хроническое потребление этанола запускает выработку медиаторов воспаления (через активацию TLR4). Интоксикация этанолом подавляет белки, участвующие в миелинизации (протеолипидный белок PLP, основной белок миелина MBP, миелин-олигодендроцитный гликопротеин, 2,3-циклический нуклеотид-3-фосфодиэстераза, миелин-ассоциированный гликопротеин и др.), что приводит к негативным изменениям морфологии миелина и к гибели олигодендроцитов (о чем свидетельствует увеличение количества каспазы-3-положительных олигодендроцитов). Делеция гена *TLR4* отменяет большинство изменений миелина [24]. Таким образом, ингибирование TLR посредством ХС/ГС позволяет предполагать благоприятное воздействие при воспалительной полиневропатии и нейродегенерации.

В-четвертых, экзогенный ХС проявляет антиоксидантные и нейропротекторные свойства за счет активации сигнального пути РКС/PI3K/Акт, что приводит к повышению уровней антиоксидантного фермента гемоксигеназы-1. Кроме того, ХС защищает нейроны от эксайтотоксичности за счет подавления активации каспазы-3. Для получения нейропротекторных, противовоспалительных и противопоптотических эффектов на клетках в культуре ХС следует добавлять по крайней мере за 24 ч до создания оксидативного стресса (добавление H₂O₂ и т. п.). Нейропротекторными свойствами обладают и олигосахариды N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, получаемые при деградации ХС [11].

В-пятых, олигосахариды, образующиеся из экзогенного ХС, ингибируют матриксные металлопротеиназы (ММП) — ММП1, ММП3 (избыточная активность которых деградирует соединительнотканную основу), ММП16 (деградирует коллаген III), ММП24 (медиатор воспалительной гипералгезии) и др. Заметим, что снижение активности ММП1 и ММП3 было установлено в ходе фармакопротеомных исследований стандартизированной фармацевтической субстанции ХС [25].

В геноме человека присутствует не менее 25 генов ММП, которые фрагментируют большинство компонентов внеклеточной матрицы: интерстициальные коллагены, коллагены базальной мембраны, ХС и другие протеогликаны, декорин, фибромодулин, фибронектин и т. п. [26]. Избыточная активность ММП ассоциирована с рядом заболеваний, протекающих на фоне хронического воспаления (артрит, атеросклероз, опухолевые заболевания и др.) [27]. Практически все ММП характеризуются весьма сходной полноатомной структурой индивидуальных молекул белка; каждая молекула фермента включает четыре обязательных иона Ca²⁺ и два иона Zn²⁺. При обработке клеток ХС было ус-

тановлено выраженное повышение уровней тромбоспондина-1 (TSP1) и дозозависимое снижение уровней ММП в условиях окислительного стресса [28].

Таким образом, ХС-протеогликаны в составе ПНС играют существенную роль в поддержании связности нервной ткани и функционирования нейронов. Воздействие экзогенных ХС/ГС поддерживает структуру ПНС и способствует снижению нейровоспаления посредством различных молекулярных механизмов.

Нейропротекторные свойства ХС/ГС при ишемии

Экзогенное введение фармацевтических форм ХС снижает гибель нейронов в срезах гиппокампа крыс в культуре в условиях дефицита кислорода и глюкозы на фоне ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы MAPK-p38 и фактора NF- κ B [29]. Эксперименты на нейронах линии SH-SY5Y показали, что ХС проявляет антиоксидантное и нейропротекторное действие через индукцию гемоксигеназы-1 и подавление активации каспазы-3. Дисахариды, полученные в результате метаболизации экзогенного ХС, защищают нейроны, уменьшая секрецию ФНО α и блокируя NF- κ B [30].

ГС является одним из ингибиторов O-глюкозамин-N-ацетилтрансферазы [28], которая осуществляет O-гликозилирование нейрональной синтетазы азота, способствующее апоптозу нейронов при эксайтотоксическом воздействии глутамата. Ингибирование O-гликозилирования синтетазы азота защищает нейроны от избыточного апоптоза [31]. Прием производных ГС гипертензивными крысами с моделью ишемического инсульта (обратимая окклюзия средней мозговой артерии) приводил к значительному снижению воспаления, объема инфаркта и пенумбры на фоне улучшения неврологических симптомов [32]. Внутривентрикулярное введение ГС значимо уменьшало объем инфаркта и способствовало преодолению неврологического дефицита [33].

Нейропротекторный и нейротрофический эффекты ГС были показаны на модели окклюзии сонной артерии у мышей. Глюкозамин улучшал поведенческую дисфункцию, восстанавливал индуцированное ишемией повреждение полосатого тела и подавлял индуцированную ишемией активацию провоспалительных генов в ткани полосатого тела. Анализ клеток *in vitro* с участием нейрональных стволовых клеток / НКП из субвентрикулярной зоны показал, что глюкозамин увеличивает количество крупных нейросфер (скоплений нейронов) наряду с повышением уровня мРНК маркеров деления нейронов (Nestin, NeuroD1 и Sox2). Срезы головного мозга, содержащие полосатую область с субвентрикулярной зоной, показали повышенное количество BrdU-позитивных клеток и DCX-позитивных клеток у мышей с ишемией, получавших глюкозамин, что является маркером вновь дифференцирующихся и незрелых нейронов [34].

Участие ХС/ГС в торможении нейродегенеративных процессов

Восстановление физиологической микросреды нейронов возможно посредством использования фармацевтических форм ХС. *In vitro* защитные эффекты перорального приема низкомолекулярных форм ХС на очаги мозга, поврежденные бета-амилоидом, проявляются в снижении

уровней активных форм кислорода, деполяризации митохондриальной мембраны, экспрессии белка каспазы-3 и, как следствие, уменьшения апоптоза нейронов. *In vivo* применение фармацевтических форм ХС у мышей с амилоидным повреждением мозга повышало уровни холинацетилтрансферазы, супероксиддисмутазы-1, глутатионпероксидазы, уменьшал уровни малонового диальдегида и ацетилхолинэстеразы [35], что способствовало повышению выживаемости нейронов и уменьшению когнитивного дефицита.

Физические нагрузки способствуют повышению в крови уровней глюкозамина, который оказывает противовоспалительное действие по описанным выше механизмам. Произвольный бег в колесе улучшает когнитивные функции у молодых мышей с моделью болезни Альцгеймера (трансгенная линия APP/PS1). Мышей линии APP/PS1, молодых (9 нед) и среднего возраста (24 нед), случайным образом распределили на контроль и группу с физической нагрузкой (неограниченный доступ к беговому колесу в течение 16 нед). Добровольные упражнения улучшали когнитивные функции у молодых мышей на фоне снижения нейровоспаления, уменьшения фосфорилирования тау-белка за счет ингибирования активности киназы GSK3 β и повышения уровней белков синаптической пластичности. Кроме того, физические упражнения также повышают уровень глюкозамина в крови и улучшают профили микробиоты кишечника (например, повышенный уровень *Oscillibacter*, *Allobaculum* и сниженный уровень *Alistipes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium*). Повышение уровней глюкозамина и других метаболитов, наряду с улучшением состояния кишечного микробиома, также важно для предотвращения снижения когнитивных функций при нейродегенерации [36].

ХС/ГС и торможение болевых синдромов

Пероральный прием ХС (300 мг/кг в сутки, курс – 20 дней) приводил к преодолению тактильной аллодинии, вызванной частичной перевязкой седалищного нерва у мышей. При этом ХС способствовал снижению фосфорилирования p38 митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) и ингибировал киназу c-Fos в ипсилатеральных нейронах дорсального рога спинного мозга, на которые поступал сигнал от ноцицептивных нервов [37]. Пероральный прием ХС (600 мг/кг в сутки, курс – 10 дней) ослабляет постоянную тактильную аллодинию, индуцированную формалином, что также сопровождалось ингибированием МАРК-p38 и c-Fos [38]. В клиническом исследовании препарата на основе ХС подтверждено влияние на нейровоспаление у пациентов с хронической болью в нижней части спины (n=41), включая снижение баллов визуальной аналоговой шкалы, опросника DN4 для определения степени нейропатического компонента боли, опросника Роланда–Морриса, индекса ак-

тивности боли в поясничном отделе (Sciatica Bothersomeness Index — SBI) и уровней ФНО α в плазме крови [39].

Важно отметить, что рассмотренные выше эффекты экзогенных ХС и ГС против нейровоспаления возможны только в случае применения высокоочищенных и стандартизированных форм ХС/ГС. Дело в том, что примеси токсичных металлов (свинца, ртути, кадмия и др.) и белковых аллергенов, присутствующие в низкокачественных субстанциях ХС/ГС, будут провоцировать воспаление и аллергические реакции. Примером субстанций ГС и ХС надлежащего качества являются микрокристаллические субстанции, концентрированные до 99% действующего вещества (производитель «Биоиберика», Испания): ГС в составе препарата Сустагард Артро и ХС в составе Хондрогарда («Сотекс», Россия).

Возрастает интерес к фармацевтическим композициям, содержащим ХС, ГС и неденатурированный коллаген II типа (НК-II), который воздействует на аутоиммунный компонент заболеваний хряща, дискоидиновые рецепторы коллагена и способствует снижению активности провоспалительных цитокинов, дополняя тем самым описанные выше действия ХС и ГС. Хондрогард ТРИО (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) – пример такой усиленной комбинации (1200 мг ХС + 1500 мг ГС + 40 мг НК-II), специально разработанной для оптимизации восстановительных процессов в хрящевой ткани суставов и позвоночника.

Заключение

Нейровоспаление – патофизиологическая основа для старта различных неврологических заболеваний центральной и периферической нервной системы. Молекулы ХС и ГС способствуют подавлению хронического, вялотекущего нейровоспаления посредством пяти молекулярных механизмов: 1) взаимодействие с рецептором CD44, приводящее к ингибированию NF- κ B; 2) формирование ПНС, поддерживающих деление и дифференцировку нейронов, направленные свойства через активацию пути РКС/PI3K/Акт; 3) ингибирование ТЛР; 4) антиоксидантные свойства через активацию пути РКС/PI3K/Акт; 5) ингибирование ММП. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что экзогенно вводимые стандартизированные фармацевтические формы ХС и ГС могут тормозить нейровоспаление и осуществлять нейропротекцию при ишемии мозга, ЧМТ, нейродегенеративных заболеваниях (полиневропатии, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и другие нарушения миелинизации).

Благодарность. Расчеты выполнены по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сарвилина ИВ, Лиля АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ. Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции. *Современная ревматология*. 2022;16(2):92-8. doi: 10.14412/1996-7012-2022-2-92-98

[Sarvilina IV, Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu. Analysis of the mechanisms of development of neuro-rheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):92-8. doi: 10.14412/1996-7012-

2022-2-92-98 (In Russ.)].

2. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*.

- 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
[Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-36. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136 (In Russ.)].
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Семенов ВА и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 [Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):137-43. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-137-143 (In Russ.)].
4. Chelini G, Pantazopoulos H, Durning P, Berretta S. The tetrapartite synapse: a key concept in the pathophysiology of schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2018 Apr;50:60-9. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.02.003. Epub 2018 Mar 2.
5. Canning DR, Brelsford NR, Lovett NW. Chondroitin sulfate effects on neural stem cell differentiation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2016 Jan;52(1):35-44. doi: 10.1007/s11626-015-9941-8
6. Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Chondroitin sulfate proteoglycans: Key modulators in the developing and pathologic central nervous system. *Exp Neurol*. 2015 Jul;269:169-87. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.04.006
7. Белова ОВ, Арефьева ТИ, Москвина СН. Иммуновоспалительные аспекты болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 [Belova OV, Aref'eva TI, Moskvina SN. Immunological aspects of Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):110-9. doi: 10.17116/jnevro2020120021110 (In Russ.)].
8. Ghorbani S, Yong VW. The extracellular matrix as modifier of neuroinflammation and remyelination in multiple sclerosis. *Brain*. 2021 Aug 17;144(7):1958-73. doi: 10.1093/brain/awab059
9. Jang DG, Sim HJ, Song EK, et al. Extracellular matrices and neuroinflammation. *BMB Rep*. 2020 Nov;53(10):491-9. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.10.156
10. Bosiacki M, Gassowska-Dobrowolska M, Kojder K, et al. Perineuronal Nets and Their Role in Synaptic Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 22;20(17):4108. doi: 10.3390/ijms20174108
11. Canas N, Gorina R, Planas AM, et al. Chondroitin sulfate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in rat astrocytes by preventing nuclear factor kappa B activation. *Neuroscience*. 2010 May 19;167(3):872-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.069
12. Лила АМ, Торшин ИЮ, Громова ОА. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043 [Lila AM, Torshin IYu, Gromova OA. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-91. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043 (In Russ.)].
13. Торшин ИЮ, Лила АМ, Громова ОА и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. *РМЖ*. 2020;(7):44-8. [Torshin IYu, Lila AM, Gromova OA, et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2020;(7):44-8 (In Russ.)].
14. Yamada J, Maeda S, Soya M, et al. Alleviation of cognitive deficits via upregulation of chondroitin sulfate biosynthesis by lignan sesamin in a mouse model of neuroinflammation. *J Nutr Biochem*. 2022 Oct;108:109093. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109093
15. McCrary MR, Jiang MQ, Jesson K, et al. Glycosaminoglycan scaffolding and neural progenitor cell transplantation promotes regenerative immunomodulation in the mouse ischemic brain. *Exp Neurol*. 2022 Nov;357:114177. doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114177. Epub 2022 Jul 20.
16. Yao M, Fang J, Li J, et al. Modulation of the proteoglycan receptor PTP α promotes white matter integrity and functional recovery after intracerebral hemorrhage stroke in mice. *J Neuroinflammation*. 2022 Aug 18;19(1):207. doi: 10.1186/s12974-022-02561-4
17. Karumbaiah L, Enam SF, Brown AC, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Hydrogels Create Endogenous Niches for Neural Stem Cells. *Bioconjug Chem*. 2015 Dec 16;26(12):2336-49. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00397
18. Rauvala H, Paveliev M, Kuja-Panula J, Kuleskaya N. Inhibition and enhancement of neural regeneration by chondroitin sulfate proteoglycans. *Neural Regen Res*. 2017 May;12(5):687-91. doi: 10.4103/1673-5374.206630
19. Wu Y, Sheng W, Chen L, et al. Versican V1 isoform induces neuronal differentiation and promotes neurite outgrowth. *Mol Biol Cell*. 2004 May;15(5):2093-104. doi: 10.1091/mbc.e03-09-0667
20. Liu C, Fan L, Xing J, et al. Inhibition of astrocytic differentiation of transplanted neural stem cells by chondroitin sulfate methacrylate hydrogels for the repair of injured spinal cord. *Biomater Sci*. 2019 Apr 23;7(5):1995-2008. doi: 10.1039/c8bm01363b
21. Betancur MI, Mason HD, Alvarado-Velez M, et al. Chondroitin Sulfate Glycosaminoglycan Matrices Promote Neural Stem Cell Maintenance and Neuroprotection Post-Traumatic Brain Injury. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017 Mar 13;3(3):420-30. doi: 10.1021/acsbiomaterials.6b00805
22. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Толл-подобные рецепторы как компонент патофизиологии остеоартрита: противовоспалительное, анальгетическое и нейропротекторное действие. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. Toll-like receptors as a part of osteoarthritis pathophysiology: anti-inflammatory, analgesic and neuroprotective effects. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):123-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-123-129 (In Russ.)].
23. Zhao N, Wu L, Zhang X, et al. Low molecular weight chondroitin sulfate ameliorates pathological changes in 5XFAD mice by improving various functions in the brain. *Neuropharmacology*. 2021 Nov 1;199:108796. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108796
24. Alfonso-Loeches S, Pascual M, Gomez-Pinedo U, et al. Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. *Glia*. 2012 May;60(6):948-64. doi: 10.1002/glia.22327
25. Calamia V, Lourido L, Fernandez-Puente P, et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 2;14(5):R202. doi: 10.1186/ar4040
26. Cauwe B, van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2007 May-Jun;42(3):113-85. doi: 10.1080/10409230701340019
27. Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochem Cell Biol*. 1996;74(6):759-75. doi: 10.1139/o96-083
28. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты хондроарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88-97. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97 (In Russ.)].
29. Martin-de-Saavedra MD, del Barrio L, Canas N, et al. Chondroitin sulfate reduces cell death of rat hippocampal slices subjected to oxygen and glucose deprivation by inhibiting

- p38, NFκB and iNOS. *Neurochem Int.* 2011 May;58(6):676-83. doi: 10.1016/j.neuint.2011.02.006
30. Egea J, Garcia AG, Verges J, et al. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun;18 Suppl 1:S24-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.016
31. Chen R, Gong P, Tao T, et al. O-GlcNAc Glycosylation of nNOS Promotes Neuronal Apoptosis Following Glutamate Excitotoxicity. *Cell Mol Neurobiol.* 2017 Nov;37(8):1465-75. doi: 10.1007/s10571-017-0477-1
32. Fluri F, Grunstein D, Cam E, et al. Fullerenols and glucosamine fullerenes reduce infarct volume and cerebral inflammation after ischemic stroke in normotensive and hypertensive rats. *Exp Neurol.* 2015 Mar;265:142-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.01.005
33. Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia.* 2010 Nov 15;58(15):1881-92. doi: 10.1002/glia.21058
34. Jhelum P, Radhakrishnan M, Paul ARS, et al. Neuroprotective and Proneurogenic Effects of Glucosamine in an Internal Carotid Artery Occlusion Model of Ischemia. *Neuromolecular Med.* 2022 Sep;24(3):268-73. doi: 10.1007/s12017-021-08697-5
35. Zhang Q, Li J, Liu C, et al. Protective effects of low molecular weight chondroitin sulfate on amyloid beta (Aβ)-induced damage *in vitro* and *in vivo*. *Neuroscience.* 2015 Oct 1;305:169-82. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.002
36. Wang G, Zhou HH, Luo L, et al. Voluntary wheel running is capable of improving cognitive function only in the young but not the middle-aged male APPSwe/PS1De9 mice. *Neurochem Int.* 2021 May;145:105010. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105010
37. Nemoto W, Yamada K, Nakagawasai O, et al. Effect of repeated oral administration of chondroitin sulfate on neuropathic pain induced by partial sciatic nerve ligation in mice. *J Pharmacol Sci.* 2018 Aug;137(4):403-6. doi: 10.1016/j.jphs.2018.03.003. Epub 2018 Mar 23.
38. Nemoto W, Yamada K, Ogata Y, et al. Chondroitin sulfate attenuates formalin-induced persistent tactile allodynia. *J Pharmacol Sci.* 2016 Aug;131(4):275-8. doi: 10.1016/j.jphs.2016.07.009
39. Самарцев ИН, Живолупов СА, Баранцевич ЕР, Данилов АБ. Оценка терапевтической эффективности Алфлутона в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AB. The evaluation of the efficacy of Alfluton in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(2):24-30. doi: 10.17116/jnevro202112102124 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.12.2022/27.01.2023/30.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Назаренко А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1314-2887>