



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.406>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Разбираем фейковые новости и нарушения научной этики в научных публикациях: анализ текста статьи «Гипергликозилирование — метаболический фактор болезни Альцгеймера»

И.Ю. Торшин¹, А.Г. Чучалин², О.А. Громова¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: ogromova@frcsc.ru

РЕЗЮМЕ

Глюкозамин в форме глюкозамина сульфата используется в терапии остеоартрита, в т.ч. на фоне сахарного диабета, ожирения, хронической ишемии и нейродегенеративных заболеваний (включая болезнь Альцгеймера). Хорошо известно, что помимо хондропротекторного эффекта глюкозамина сульфат проявляет гепатопротекторные и нейропротекторные эффекты. Несмотря на достаточно большой объем соответствующих фундаментальных и клинических исследований по данному вопросу, иногда в научных журналах достаточно авторитетных издательств появляются «неожиданные» статьи, противоречащие не только всему массиву уже имеющихся данных, но и здравому смыслу. Такого рода публикации часто вызывают нежелательный медийный резонанс, который в конечном итоге крайне отрицательно сказывается на лечении пациентов. В настоящей работе представлены результаты детального разбора одной из подобного рода статей, опубликованной в 2026 г. в журнале *Nature Metabolism*. Экспертный анализ текста установил: 1) отсутствие верифицируемых данных, которые бы указывали на проведение заявляемых экспериментов; 2) очевидные нарушения этики работы с пациентами в заявляемых медицинских процедурах (вплоть до утверждений наподобие «взятия образцов лобной коры головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера»); 3) многочисленные логические и количественные несоответствия в заявляемых результатах биохимических и экспериментальных исследований; 4) грубые ошибки в клинической характеристике и анализе заявляемых когорт пациентов (например, «10-летняя динамика за 5 лет наблюдений»); 5) шаблонное использование неопределенных или чересчур общих терминов во всем тексте статьи, включая результаты («гипергликозилирование», «фенотип гликозилирования» и др.); 6) очевидные статистические артефакты (например, строго на 25% увеличиваются самые разные показатели, в т.ч. «смертность от болезни Альцгеймера вследствие применения глюкозамина»); 7) недостаточную осведомленность авторов в области биохимии гликозилирования белков. Следует подчеркнуть, что целые разделы разбираемой статьи содержат многочисленные логические ошибки и внутренне противоречивые утверждения, которые можно сформулировать как «токсичное действие нетоксичного вещества» или «детоксикационное воздействие высокотоксичного эффекта». Сделано предположение (отчасти подтверждаемое текстом публикации), что данная статья в *Nature Metabolism* была подготовлена посредством таких информационных технологий, как ChatGPT.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

глюкозамина сульфат, остеоартрит, болезнь Альцгеймера, нарушения научной этики, искусственный интеллект

Для цитирования

Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Громова О.А. Разбираем фейковые новости и нарушения научной этики в научных публикациях: анализ текста статьи «Гипергликозилирование — метаболический фактор болезни Альцгеймера». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2026; 19 (3): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.406>.

Dissecting fake news and violations of scientific ethics in scientific publications: analysis of the article “Hyperglycosylation is a metabolic driver of Alzheimer's disease”

I.Yu. Torshin¹, A.G. Chuchalin², O.A. Gromova¹

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 bldg 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: ogromova@frcsc.ru

ABSTRACT

Glucosamine in the form of glucosamine sulfate is used in the treatment of osteoarthritis, including in patients with concomitant diabetes, obesity, chronic ischemia, and neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease). In addition to its chondroprotective effects, glucosamine sulfate is well known to exert hepatoprotective and neuroprotective effects. Despite the considerable body of basic and clinical research on this subject, “unexpected” articles occasionally appear in scientific journals published by reputable publishers that contradict not only the existing body of evidence but also common sense. Such publications often generate undesirable media attention, which may ultimately have a profoundly negative impact on patient care. This article presents the results of a detailed analysis of one such article, published in “Nature Metabolism” in 2026. Expert analysis identified the following: (1) the absence of verifiable data indicating that the reported experiments were actually performed; (2) apparent ethical violations in the reported medical procedures, including claims that “frontal cortex samples were collected from patients with Alzheimer's disease”; (3) numerous logical and quantitative inconsistencies in the reported results of biochemical and experimental studies; (4) major errors in the clinical characterization and analysis of the reported patient cohorts (e.g., “10-year dynamics over 5 years of observation”); (5) formulaic use of vague or overly general terms throughout the article, including in the Results (“hyperglycosylation”, “glycosylation phenotype”, etc.); (6) apparent statistical artifacts (e.g., increases of exactly 25% in a wide variety of outcomes, including “mortality from Alzheimer's disease due to glucosamine use”); and (7) insufficient knowledge of the biochemistry of protein glycosylation on the part of the authors. It should be emphasized that entire sections of the article under review contain numerous logical errors and internally contradictory statements that can be summarized as “the toxic effect of a nontoxic substance” or “the detoxifying effect of a highly toxic effect”. It is hypothesized, based in part on the text of the publication itself, that the article published in “Nature Metabolism” was prepared using information technologies such as ChatGPT.

KEYWORDS

glucosamine sulfate, osteoarthritis, Alzheimer's disease, violations of scientific ethics, artificial intelligence

For citation

Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Gromova O.A. Dissecting fake news and violations of scientific ethics in scientific publications: analysis of the article “Hyperglycosylation is a metabolic driver of Alzheimer's disease”. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* / *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (3): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.406>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Глюкозамин – молекула метаболита человека, необходимая для поддержания многочисленных физиологических функций. В норме гликоген мозга содержит значительное количество глюкозамина, необходимого, в частности, для поддержания баланса процессов посттрансляционной модификации белков, включая их гликозилирование. Препараты на основе глюкозамина сульфата (ГС) повсеместно используются в терапии остеоартрита (ОА) и характеризуются весьма объемной доказательной базой. Показаны противовоспалительные и нейропротекторные эффекты самого глюкозамина как части метаболита и таких экзогенно принимаемых субстанций, как ГС, при ишемии мозга, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях: болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз, полиневропатия, рассеянный склероз. Массив имеющихся данных указывает на целесообразность дополнения комплексной терапии ишемических, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний [1].

Авторы настоящей статьи давно изучают фармакологию ГС, поэтому активно мониторят публикации по данному

вопросу. В ходе такого мониторинга наше внимание привлекла статья T.R. Hawkinson et al. под названием «Гипергликозилирование – метаболический фактор болезни Альцгеймера», опубликованная в июне 2026 г. в журнале *Nature Metabolism* [2]. Помимо характерных особенностей текста как псевдонаучного (детальная аргументация приведена далее в настоящей статье) разбираемая публикация интересна своим негативным медийным воздействием. Например, медийный материал [3], опубликованный на основании текста [2] и содержащий исключительное количество манипулятивных языковых конструкций (бета-балл –14 по системе ANTIFAKE, что указывает на абсолютное преобладание манипулятивных языковых конструкций над конструктивными (подробнее о бета-балле см. в работе [4])), несет очевидное деструктивное воздействие. Кроме того, имеется обоснованное подозрение об обширном использовании так называемого искусственного интеллекта (ИИ) [5–7] для написания текста статьи [2] (см. подробнее в конце настоящей статьи).

Для предотвращения негативного медийного шума, создаваемого на основе текстов, публикуемых в высокорейтинговых

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Глюкозамин – молекула метаболома человека, необходимая для поддержания многочисленных физиологических функций, в т.ч. баланса гликозилирования
- ▶ В норме гликоген мозга содержит значительное количество глюкозамина, необходимого, в частности, для поддержания баланса процессов посттрансляционной модификации белков, включая их гликозилирование
- ▶ Так называемый искусственный интеллект стал использоваться для написания научных статей ненадлежащего качества, примитивно и неточно отражающих научные данные, игнорирующих этические принципы и конфликт интересов. Генерированные тексты низкого качества используются масс-медиа в новостных лентах для врачей и затрудняют получение достоверной информации при выборе терапии

Что нового дает статья?

- ▶ В тексте рассмотренной статьи выявлены многочисленные логические и арифметические ошибки, грубейшие нарушения этики относительно «взятия образцов мозга» у пациентов, несоблюдение правил анализа клинических данных, полное отсутствие сведений о вмешивающихся факторах
- ▶ Приведены данные о нейропротекторных эффектах физиологических доз глюкозамина сульфата при ишемии мозга, нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, рассеянный склероз)
- ▶ Показано, что факторами риска для болезни Альцгеймера в сочетании с остеоартритом являются повышенные уровни ртути в биосубстратах, онкологические заболевания (глиобластомы и др.), сахарный диабет 2-го типа, гипераммониемия

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Представленная информация позволяет ожидать положительного эффекта препаратов глюкозамина сульфата при применении у пациентов с нейродегенеративной патологией
- ▶ Учет факторов риска для болезни Альцгеймера в сочетании с остеоартритом важен в клинической практике

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Glucosamine is a component of the human metabolome that is essential for maintaining numerous physiological functions, including glycosylation balance
- ▶ Under physiological conditions, brain glycogen contains significant amounts of glucosamine, which is required, in particular, to maintain the balance of post-translational protein modification processes, including glycosylation
- ▶ So-called artificial intelligence has been used to produce poor-quality scientific articles that present scientific data in a simplistic and inaccurate manner and disregard ethical principles and conflicts of interest. Such low-quality generated content is disseminated by the media through news feeds for physicians and hinders access to reliable information for treatment decisions

What are the new findings?

- ▶ The article under review contains numerous logical and arithmetic errors, serious ethical violations concerning the reported “collection of brain samples” from patients, violations of the principles of clinical data analysis, and a complete lack of information on confounding factors
- ▶ Evidence is presented on the neuroprotective effects of physiological doses of glucosamine sulfate in cerebral ischemia and neurodegenerative and demyelinating diseases, including Alzheimer's disease, Huntington's disease, and multiple sclerosis
- ▶ Elevated mercury levels in biological samples, cancer (including glioblastoma), type 2 diabetes mellitus, and hyperammonemia were identified as risk factors for Alzheimer's disease in combination with osteoarthritis

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

- ▶ The findings suggest suggests glucosamine sulfate preparations may have beneficial effects in patients with neurodegenerative disorders
- ▶ Consideration of risk factors for Alzheimer's disease in patients with concomitant osteoarthritis is important in clinical practice

научных журналах, должна быть решена задача адекватной оценки соотношения между заявляемыми и реально получаемыми результатами этих публикаций (включая научную достоверность текстов, которые публикуются как «научные»). Поэтому далее представлен детальный анализ текста и заявляемых результатов статьи [2].

ОБЩИЙ АНАЛИЗ ТЕКСТА СТАТЬИ / GENERAL ANALYSIS OF THE ARTICLE TEXT

Характерной особенностью разбираемой статьи является крайняя неточность и размытость терминологии, которая многократно используется в тексте [2]. Авторы очень часто употребляют весьма общие термины (например, «гипергликозилирование», «фенотип гликозилирования» и т.п.), не определяя их, не предоставляя никаких конкретных данных и не приводя никаких конкретных терминов, относящихся к олигосахаридным цепям. Но есть одно заметное, прямо-таки «бросающееся в глаза» исключение – термины «глюкозамин» и «гексозаминовый путь», которые появляются в тексте статьи достаточно внезапно (см. далее).

Для наглядной иллюстрации вышесказанного в **таблице 1** представлены количества различных терминов в тексте разбираемой статьи. Подсчитаны все термины из одного слова и термины-словосочетания (длиной до 3 слов) – суммарно более 12 000. Экспертный анализ списка терминов не позволил выявить какие-либо конкретные позиции, относящиеся

к определенной структуре боковых цепей гликозидов (за исключением термина «глюкозамин», который выглядит как сфабрикованный артефакт, поскольку исследование касалось «гликомики» – изучения уровней всех гликозидов). В тексте даже ни разу не упоминаются такие важные боковые цепи гликозидов, как «галактоза» или «сиаловая кислота», что усиливает подозрения в том, что статья была написана либо в отсутствие каких-либо достоверных научных результатов, либо же просто с использованием несовершенной версии ИИ для генерации текста [2].

Напомним, что в результате структурной классификации боковых цепей N-связанного гликозилирования (подробнее см. в последующих разделах) выделено несколько сотен основных структурных типов гликозидов. Если рассматривать фактическое число уникальных углеводных последовательностей гликоформ (тонкие вариации концевой разветвления полисахаридов), или «микрорегетерогенность», общее количество гликозильных цепей в организме человека достигает нескольких тысяч [8].

Основные категории гликозидов включают сотни разновидностей. В частности, все N-связанные гликозиды имеют общую основную пентасахаридную структуру, содержащую два остатка N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) и три остатка маннозы. В зависимости от способа их обработки в аппарате Гольджи они могут быть подразделены на три основных типа [9, 10]:

– олигоманнозные, содержащие только остатки маннозы, присоединенные к ядру (5–9 единиц маннозы);

Таблица 1. Количество наиболее часто встречающихся терминов, использованных в тексте статьи [2]*

Table 1. Number of the most frequently occurring terms used in the text of the article [2]*

N**	Англоязычный термин / English term	Русский перевод / Russian translation
90	Glucosamine	Глюкозамин
52	Hyperglycosylation	Гипергликозилирование
51	Glycosylation	Гликозилирование
46	N-glycan	Н-гликан
46	Increase	Увеличение
39	Metabolic	Метаболический
33	Brains	Мозг
30	Social memory	Социальная память
29	Glycomics	Гликомика
27	Abundance(s)	Изобилие
25	Glycan biosynthesis	Биосинтез гликанов
21	Glucosamine supplementation	Добавки глюкозамина
17	Glycan abundance	Изобилие гликанов
15	Phenotype(s)	Фенотип
9	Neurodegenerative	Нейродегенеративное заболевание
9	Hexosamine pathway	Гексозаминовый путь
7	Hyperglycosylation phenotype	Фенотип гипергликозилирования
2	N-acetylglucosamine	N-ацетилглюкозамин

Примечание. * На основании текста статьи на странице <https://www.nature.com/articles/s42255-026-01538-4> (дата обращения 14.07.2026), с учетом списка литературы, абстракта и описаний дополнительных материалов на указанной странице статьи.

** Число раз, которое соответствующий термин встречается в тексте статьи.

Note. * Based on the article text on the page <https://www.nature.com/articles/s42255-026-01538-4> (accessed 14.07.2026), including the list of references, the abstract, and descriptions of supplementary materials on the specified article page.

** The number of times the corresponding term appears in the text of the article.

– сложные, содержащие основную структуру, дополненную другими типами сахаров (галактоза, фукоза, сиаловая кислота);

– гибридные, содержащие признаки как высокоманнозных, так и сложных типов.

Хотя количество основных классов гликозидов ограничено, специфические последовательности сахаров создают огромное структурное разнообразие гликозильных групп. При гликозилировании один участок белка может содержать широкий спектр гликоформ. Например, при разветвлении гликозидов и их сиалировании сложные гликаны могут иметь до 5 ответвлений («антенн»). В сочетании с вариабельными концевыми модификациями (фукоза, сиаловая кислота, бисекционный GlcNAc) количество уникальных гликоструктур организма достигает нескольких тысяч. Результаты масс-спектрометрических гликомных исследований гликопротеинов сыворотки и клеток человека позволили идентифицировать тысячи уникальных N-связанных гликоструктур в организме человека. Эти гликозидные структуры влияют на функцию белка, профиль N-гликанов конкретного гликопротеина (например, антител класса иммуноглобулинов G) и др. [11].

Учитывая такую сложность известных молекулярных структур гликозидов, примитивная терминология статьи [2] в целом заставляет задуматься, не была ли использована какая-то

несовершенная версия ИИ. Далее рассмотрим текст по разделам. Для облегчения чтения в представленном далее разборе цитаты из оригинала приведены в литературно приемлемых переводах на русский язык. Все желающие могут найти точные цитаты в исходном тексте на английском языке [2].

АНАЛИЗ ТЕКСТА «ВВЕДЕНИЯ» / “INTRODUCTION” ANALYSIS

Начиная с введения (и даже с самого названия) авторы используют весьма странные формулировки, противоречащие упоминаемому ранее (и цитируемому далее) массиву экспериментальных фактов.

Само название «Гипергликозилирование – метаболический фактор болезни Альцгеймера» уже приводит в недоумение любого исследователя, хоть немного разбирающегося в посттрансляционных модификациях белков. Как отмечено выше, существует более 1000 гликозильных модификаций, которые находятся друг с другом в сложном равновесии (что подразумевается специальным термином постгеномной системной биологии – «гликом», по аналогии с «геномом», «протеомом» и др.). Однако вместо использования точной терминологии вводится некоторое неопределенное «гипергликозилирование». Грамотный в постгеномной биологии специалист (примеры соответствующих публикаций приведены далее) будет говорить о «профилях гликома», конкретных нарушениях «профилей гликома», конкретных гликопротеинах, а не о каком-то неопределенном и многозначно понимаемом «гипергликозилировании» (особенно принимая во внимание, что авторы не дают точного определения данного термина).

«Здесь мы определяем гипергликозилирование как фактор, способствующий развитию болезни Альцгеймера». Не определив, что они собираются называть «гипергликозилированием», авторы уже торопятся назвать нигде в тексте статьи не определенное «гипергликозилирование» фактором патогенеза БА. Дальнейший текст продолжает грешить постоянным введением и использованием терминов, смысл которых не был изначально определен авторами. Более того, в самой области «гликомики» (термин постгеномной биологии, сформированный по аналогии с «протеомикой») такого рода термины считаются чересчур общими и вводящими в заблуждение. Употребляя такие неопределенные термины и во «Введении», и в «Результатах», и даже в разделе «Материалы и методы», авторы буквально «вываливают» на читателя множество сомнительных утверждений, основанных на широко известных логических ошибках (подмена тезиса, использование неопределенных терминов (ошибка нечеткости), ложная дилемма, порочный круг, неправомерное (поспешное) обобщение и др.).

В результате многие из заявляемых авторами утверждений являются очевидно ложными и противоречащими не только обильному массиву экспериментальных фактов, но и здравому смыслу. Приведем несколько примеров.

«Генетическое подавление активности ферментов биосинтеза гликозидов улучшает когнитивные показатели у мышей с болезнью Альцгеймера» [2]. В протеоме человека насчитывается от 200 до 250 ферментов (гликозилтрансфераз), отвечающих за биосинтез гликозидов, гликопротеинов и гликолипидов. Ингибирование даже одного из них может приводить к последствиям, несовместимым с жизнью [12]. Поэтому с точки зрения фундаментальной биохимии общее и неточно определенное «подавление активности ферментов биосинтеза

гликозидов» звучит скорее как «быстрая гибель нейронов и любых других типов клеток».

«Прием глюкозамина внутрь ухудшает когнитивные функции» [2] – утверждение полностью ложное, не только не соответствующее данным разбираемой статьи, но и противоречащее всему имеющемуся массиву независимой научной информации (см. отдельный раздел ниже).

«Ретроспективный анализ электронных медицинских карт пациентов с болезнью Альцгеймера различной степени тяжести показывает, что прием добавок глюкозамина связан с ускоренным прогрессированием болезни Альцгеймера и ухудшением выживаемости...» [2] – ложное утверждение, которое не следует из представленных в разбираемом тексте данных и противоречит результатам независимых клинико-эпидемиологических исследований (приведены далее в особом разделе).

«Установить гипергликозилирование как патологический фактор развития болезни Альцгеймера» – классическая ошибка нечеткости [13, 14] плюс построение фразы в стиле «пропаганда» и «суггестивное внушение». Утверждение содержит неопределенный термин «гипергликозилирование», поэтому его смысл ускользает от сознания специалиста.

Начиная с верного, но достаточно общего утверждения «Нарушения всего метаболизма при болезни Альцгеймера до сих пор не были всесторонне изучены», авторы по какой-то причине спешно детализируют его в область углеводного метаболизма («например, метаболизм сложных углеводов»), сводя к еще более узкой области биохимии, а именно к биосинтезу гликозидов [2].

Вообще говоря, научная логика диктует, что, поскольку весь метаболизм (который включает гликом как достаточно малую часть – 5–10% метаболизма) не был изучен, то изменения в метаболизме гликозидов, о которых говорится в разбираемом тексте, могут быть всего лишь артефактом более глубоких метаболических изменений всего метаболизма пациента. Поэтому приведенная выше серия утверждений представляет собой типичную попытку взять какой-то частный фактор и сделать из него «ключевой фактор» – классическая ошибка неправомерного обобщения, или редукционизма. В отдельном разделе настоящей статьи мы разбираем так называемые спутывающие факторы/переменные (англ. confounding factors), которые могут влиять и на гликозилирование, и на риск БА.

РАЗДЕЛЫ «МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ» И «ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ» / “MATERIALS AND METHODS” AND “ADDITIONAL MATERIALS” SECTIONS

Во введении к разбираемому тексту авторы заявляют, что «достижения в пространственной метаболомике, липидомике и гликомике предоставляют мощные инструменты» [2]. Казалось бы, учитывая сложность собираемых данных (о которой по крайней мере заявляют авторы), следовало бы использовать и специальные методы их анализа. Поэтому несколько странно читать в подразделе, озаглавленном «Количественная оценка и статистический анализ», очень примитивное описание методов анализа данных. Фактически, авторы ограничиваются всего одним предложением: «Анализ проводился с использованием однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) или t-критерия Стьюдента. Значения P указаны на каждом графике». Еще более «инте-

ресный» комментарий относительно статистической обработки данных встречается в другом месте «Предполагалось, что распределение данных является нормальным, но это не проверялось формально», что ставит статью [2] в еще более уязвимое положение с точки зрения применения методов статистики.

В современных биомедицинских исследованиях, публикуемых в высокорейтинговых журналах, хорошим тоном исследовательской группы является предоставление обширных «дополнительных материалов», вплоть до баз данных, сформированных по результатам исследования. Заметим, что раздел «Дополнительные материалы» [2] крайне скуден: вместо реальных исходных данных протеомики и гликомики авторы утверждают что-то совсем непонятное: «источником данных являются исходные данные для рисунков». Вместо реальных изменений в мультиомных данных, которые должны были бы наглядно проиллюстрировать выводы, заявляемые в тексте статьи, приведен бессмысленный «краткий отчет» (англ. reporting summary), не содержащий никакой полезной информации. Доступ к некоторым совершенно не охарактеризованным «исходным данным» на веб-сайте авторов¹ не работает, поскольку «заявка» (которую авторы, по-видимому, в реальности никому не предоставляют) «не была одобрена». Практически та же картина, что и в случае с анализом кокрейновского метаанализа, где читателям вообще не были представлены никакие фактически собранные данные [15].

Сравним крайне скудное количество данных в обсуждаемой статье, например, с результатами исследования кинема человека (300–400 ферментов), опубликованными в журнале Science [16]. В этой работе представлены данные систематического хеомпротеомного анализа кинема человека для 243 клинически используемых ингибиторов киназ. Раздел «Дополнительные материалы» содержит результаты десятков тысяч (!) хеомкиномных измерений, полученных авторами исследования, причем в сравнении с результатами других крупномасштабных хеомпротеомных исследований. Данные, дополнительные к этому ресурсу (который ценен и сам по себе), представлены в свободном доступе и в базе данных ProteomicsDB [16].

Научный журнал Cell почти к каждой публикации предоставляет еще более совершенные дополнительные материалы, позволяющие любому опытному читателю проверить достоверность утверждений, излагаемых в статье. Например, дополнительные материалы/данные к статье по хеомтранскриптомным исследованиям [17] занимают более 40 гигабайт. Результаты и дополнительные материалы [17] позволяют другим исследователям не только проверить достоверность утверждений статьи, но и проводить самостоятельные исследования [18–20] на основании надежных и верифицируемых больших данных (гигабайты дополнительных материалов к любому «мультиомному» исследованию, публикуемому в журнале Cell).

Поэтому, когда в тексте обсуждаемой статьи [2] декларируется проведение «мультиомного» исследования «гликозилирования при болезни Альцгеймера», то внимательный читатель научных журналов ожидает видеть гигабайты исходных и мегабайты обработанных данных в разделе «Дополнительные материалы» (или по крайней мере в соответствующих базах данных со свободным доступом, как это принято в современных высокорейтинговых изданиях). Вместо этого в дополнительных

¹ <https://sunlabresources.rc.uff.edu>.

материалах к тексту [2] он получает две маленькие таблицы Excel с тремя столбцами, которые не содержат вообще никакой информации ни о конкретных гликозильных группах, ни о «гипергликозилировании», заявляемом авторами.

Следует отметить, что файлы с исходными «сырыми» данными, добавленные в базы данных Proteomics Central/PRIDE (идентификатор PXD075438) и ассоциированные с публикацией [2], бесполезны, т.к. они не содержат информации обо всей серии экспериментов (приводимые файлы могут рассматриваться в лучшем случае просто как примеры собранных данных, а не собранные данные), условиях эксперимента, свойствах исследованных образцов (о которых читатель должен догадываться только из названия файлов вроде «control_H_0_5_ug_ETD»), использованных экспериментаторами конкретных баз данных масс-спектров, которые применялись для их расшифровки, стадиях предобработки данных (таковых обычно 4–5 – см., в частности, файлы баз данных в цитируемых выше примерах мультиомных исследований [16, 17]) и методах предобработки данных, а также о промежуточных результатах предобработки данных (должны быть дополнительные файлы для каждого «сырого»). Дополнительные файлы, содержащие эту ключевую информацию и, собственно, результаты расшифровки масс-спектров, не представлены авторами [2] ни на сайте журнала, ни в указанных базах данных. Нельзя также не отметить, что приведенные авторами [2] отдельные примеры файлов «сырых» данных не открываются ни одним из общедоступных программных пакетов для обработки масс-спектрометрических данных (ProteoWizard, OpenMS, Trans-Proteomic Pipeline).

РАЗДЕЛ «ГИПЕРГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ В ОБРАЗЦАХ ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА» / «HYPERGLYCOSYLATION IN HUMAN AD SPECIMENS» SECTION

Еще один важный момент, привлечший наше внимание к рассматриваемой статье [2], – грубейшие нарушения этики клинических исследований (вне зависимости от того, был ли текст написан посредством ИИ-технологий или нет). В самом деле, авторы говорят о «взятии образцов лобной коры у пациентов с болезнью Альцгеймера» (очевидно, *post mortem*) и «от здоровых контролей» (каким образом можно взять образец мозга у «здорового контроля»?), при этом еще упоминая 50 000 пациентов (без указания конкретных чисел образцов и пациентов, у которых были «взяты образцы» головного мозга), без указания процедур, данных о протоколе этического комитета. В разбираемой статье не только не указаны данные протоколов этического комитета, но и отсутствует даже информация о том, каким образом образцы были взяты у «здоровых контролей» – при нейрохирургических вмешательствах или *post mortem*.

Вспомним, что этика взятия образцов тканей (биопсии или посмертного забора) всегда опирается на принципы информированного согласия, автономии пациента и минимизации вреда. Хирургическая операция на головном мозге связана с тяжелыми рисками (кровотечение, инфекция, повреждение здоровых тканей), которые часто превышают пользу для самого ослабленного больного. На средних и поздних стадиях пациенты теряют способность принимать осознанные решения, из-за чего не могут дать юридически и этически чистое согласие на инвазивную процедуру. Решение за пациента часто принимают родственники или опекуны, что создает конфликт интересов и моральное бремя. Посмертный забор ткани мозга

с этой точки зрения несколько более этичен, но проводить забор этично только в том случае, если человек при жизни оставил письменное согласие (договор пожертвования мозга для науки) или если на это есть четкое разрешение семьи, знавшей его позицию. Описание «взятия образцов мозга» в тексте [2], таким образом, соответствует грубейшим нарушениям этики по отношению либо к живым пациентам («здоровым контролям»), либо к достоинству умершего и причиняет дополнительную психологическую травму близким в период утраты.

Итак, в этом разделе просто упоминаются «образцы мозга людей с болезнью Альцгеймера». Ни здесь, ни в соответствующих пунктах раздела «Материалы и методы», ни в дополнительных материалах нет никакой точной информации, что это за «образцы мозга», от каких пациентов (какой точный диагноз по МКБ-10, какие дополнительные особенности пациентов, что значит «здоровые контроли»), у какого числа пациентов были взяты и в каком количестве, каким образом пациенты (точное число не указано, из текста [2] следует, что более 6) выбирались из заявляемых 50 000 обследованных и т.д. Еще раз подчеркнем отсутствие каких-либо конкретных данных об этическом протоколе и о том, где данный протокол был одобрен.

Вместо подробного описания процедуры «взятия образцов» авторы безапелляционно и без всяких аргументов (например, в виде массивов гликомных данных) делают расплывчатый вывод о том, что якобы «наблюдалась заметно низкая интенсивность гликанного сигнала с плохим пространственным разрешением», используя некий непроверенный «протокол промывки ксилолом», и утверждают «10–20-кратное увеличение интенсивности гликанов в тканях пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой».

Обратим внимание биохимически грамотных читателей на чрезвычайно неправдоподобные количественные характеристики, приводимые авторами, наподобие упомянутого выше «10–20-кратного увеличения интенсивности гликанов в тканях пациентов». Конечно, само по себе произвольное «увеличение интенсивности» в 20 раз не говорит о повышении количества гликанов на порядок. Однако в контексте статьи утверждается использование масс-спектрометрического определения количеств гликанов, что представляет собой именно количественную характеристику.

Увеличение концентраций или количеств в 10–20 раз крайне неправдоподобно для любых метаболитов в организме, включая гликопроизводные. Изменения уровней метаболитов или белков на порядок величин известны, но достаточно атипичны для подавляющего большинства биологических процессов (за исключением, пожалуй, особых молекулярных каскадов, для которых характерно резкое увеличение концентраций сигнальных молекул в рамках лавинообразных процессов – например, в фоторецепторах глаз или в каскаде свертывания крови). Утверждение об увеличении на порядок «гликанов» вообще лежит за рамками известных биологических процессов.

Поясним вышесказанное. В нормальной эукариотической клетке при адаптации к физиологическим стрессам (например, при воспалении, активации иммунитета или росте клетки) интенсивность гликозилирования определенных белков может возрасти в 1,5–2 раза, но никак не более чем в 10 раз. Точный показатель зависит от конкретного типа модификации: например, при тяжелом клеточном стрессе или при активации транскрипции при делении клеток количество O-связанных GlcNAc на некоторых регуляторных белках (прежде всего,

транскрипционных факторах) может увеличиваться в 2–5 раз за несколько часов (и затем также быстро падать). При дифференцировке клеток или их гиперактивации (например, в случае В-лимфоцитов при активации продукции антител) экспрессия ферментов гликозилтрансфераз в аппарате Гольджи действительно может повышаться в 3–10 раз [21].

Очень резкое увеличение гликозилирования в 10–15 раз – явление экзотическое и наблюдается крайне редко и в искусственно созданных условиях (в частности, при неферментативном гликировании в моделях диабета или в некоторых моделях малигнизации) [21]. Увеличение гликозилирования более чем в 20 раз в биохимии и молекулярной биологии просто неизвестно. Поэтому утверждения авторов о «возрастании в 10–20 раз» (пусть даже «интенсивности масс-спектрометрического сигнала») [2] весьма неправдоподобны.

Заявляемые авторами «результаты анализа» «образцов лобной коры» не подтверждены никакой научной аргументацией – данные в статье отсутствуют, за исключением отдельных разрозненных примеров в виде иллюстраций. Утверждения о «специфических молекулярных изменениях, связанных с болезнью Альцгеймера, включая как повышенные, так и пониженные виды» приводятся в тексте статьи в крайне общей форме, без какой-либо конкретики относительно упоминаемых «видов» (перевод термина, используемого авторами [2]) гликанов.

Вместо того чтобы предоставить какие-либо существенные и поддающиеся проверке доказательства, авторы продолжают использовать «хорьковые слова» и языковые конструкции класса «пропаганда» [4] – очевидно, чтобы побудить некоторых читателей поверить в их утверждения [2]. Действительно, в следующем предложении: «Однако пространственный гликомический анализ выявил особенно поразительную закономерность: количество гликозильных остатков резко возросло как в белом, так и в сером веществе», – содержится как минимум три оборота, ассоциированных с «сентиментами», направленными на эмоциональное манипулирование («однако», «особенно поразительно», «резко возросло»). Судя по тексту [2] и полному отсутствию конкретных данных, авторы не идентифицировали никаких гликозильных остатков определенной структуры, вместо этого ссылаясь только на нереалистичные данные масс-спектрометрии, такие как «1688 m/z», «гликозильные остатки с высокой маннозой 1419, 1581 и 1905 m/z». Фраза «неожиданное и широко распространенное увеличение гликозилирования подчеркивает необходимость механистических исследований» также не содержит никаких полезных научных данных, но сконструирована так, чтобы стимулировать эмоциональный отклик неопытных читателей.

Утверждения авторов в данном разделе о том, что «для исследования механистической основы гипергликозилирования мы собрали дополнительный набор образцов пациентов с болезнью Альцгеймера» не подкреплены никакими верифицируемыми данными. Снова не идентифицированы конкретные гликозильные остатки, вместо этого используются расплывчатые и неточные характеристики масс-спектрометрии, такие как «1419 m/z в областях серого вещества».

Проведя читателя через дебри очень общих терминов и формулировок, подозрительно напоминающих различные типы логических ошибок, авторы внезапно, не представляя никаких фактических данных и без какой-либо логической связи с предыдущими утверждениями, заявляют: «Эта стратификация позволила нам оценить, следует ли гипергликозилирование временной регулируемой траектории на протяжении

всего прогрессирования заболевания», многократно повторяя мантра-подобные формулировки вроде «подтвердить трансляционное влияние фенотипа гипергликозилирования и предположить, что модификации N-гликанов являются потенциальным фактором развития патологии болезни Альцгеймера» [2]. Как следует из приведенных ниже фундаментальных данных о биохимии нейронального гликозилирования, эти утверждения противоречат огромному массиву результатов независимых научных исследований процессов гликозилирования в головном мозге.

НАРУШЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГА / DISRUPTIONS IN THE MOLECULAR MECHANISMS OF PROTEIN GLYCOSYLATION AND NEURODEGENERATIVE CHANGES IN THE BRAIN

Гликоген мозга содержит значительное количество глюкозамина, необходимого для поддержания многочисленных метаболических процессов, включая гликозилирование белков [22, 23]. Даже сами авторы разбираемой статьи [2] не отрицают, что физиологически гликоген мозга служит запасом глюкозамина, принципиально необходимого для гликозилирования белков [24]. Он функционирует как резервуар глюкозамина для биосинтеза многочисленных гликоконъюгатов. В моделях гликогенных болезней у мышей нарушения метаболизма гликогена и глюкозамина в головном мозге вызывает глобальное снижение уровней уридин-дифосфат-GlcNAc и, соответственно, N-связанного гликозилирования белков [24].

Напомним, что известны два фундаментально различных типа гликозилирования белков (т.е. присоединения олигосахаридных цепочек к белкам): N-гликозилирование и O-гликозилирование. Они обеспечивают правильную пространственную укладку молекул тысяч белков (фолдинг белков), стабильность структур белков от преждевременной деградации, а также участвуют в формировании межбелковых взаимодействий (включая и те, что формируют межклеточные контакты). Между этими двумя процессами гликозилирования белков есть существенные биохимические отличия.

N-гликозилирование осуществляется присоединением олигосахаридов к атому азота амидной группы аспарагина (Asn) в консенсусной аминокислотной последовательности «Asn – X – Ser/Thr» (X – любая аминокислота, кроме пролина). N-гликозилирование начинается в шероховатой эндоплазматической сети и продолжается в аппарате Гольджи. Исходный большой олигосахаридный блок (14 сахаров) переносится на белок единым комплексом, затем усекается и/или достраивается. N-гликозилирование важно для правильного фолдинга белка и для контроля качества структуры белков в клетках.

O-гликозилирование осуществляется посредством присоединения гликозил-радикала к атому кислорода гидроксильной группы серина (Ser) или треонина (Thr). Четкой консенсусной последовательности нет, часто O-гликозилирование происходит в аминокислотных последовательностях белков с повышенным содержанием пролина, серина, треонина. O-гликозилирование происходит полностью в аппарате Гольджи; группы сахара присоединяются по одному начиная с остатка N-ацетилгалактозамина (GalNAc), так что олигосахаридная цепочка строится постепенно. O-гликозилирование защищает белки от протеаз, придавая структурную «жесткость» молекуле белка, а также участвуя в формировании слизистых секретов (муцинов) [25].

Несмотря на указанные биохимические различия, достаточные уровни N- и O-гликозилирования белков принципиально важны для защиты нейронов. Поэтому при рассмотрении влияния гликозилирования или некоего неопределенного «гипергликозилирования» нельзя рассматривать N-гликозилирование нейрональных белков в отрыве от O-гликозилирования (как это пытаются представить авторы разбираемой статьи [2]). В нейронах N-гликозилирование не существует отдельно от O-гликозилирования.

O-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ / PROTEIN O-GLYCOSYLATION AND NEUROPROTECTION

O-гликозилирование – динамическая посттрансляционная модификация, происходящая на остатках серина или треонина во многих белках. Оно играет ключевую роль в различных нейронально-клеточных процессах, включая регуляцию генов, метаболизм и реакцию на стресс. O-гликозилирование способствует биосинтезу Asp-(N)-связанных гликанов (т.е. N-гликозилированию), которые, взаимодействуя с белками-галектинами, регулируют кластеризацию и эндоцитоз многих гликопротеинов.

В нейронах головного мозга O-гликозилирование участвует в репарации клеток центральной нервной системы, поддерживает сборку синапсов, нейрогенез, синаптическую пластичность и энергетический метаболизм нейронов и глии. Нарушение регуляции O-гликозилирования головного мозга приводит к широкому спектру неврологических расстройств, в т.ч. к нейродегенеративным и нейропсихическим состояниям [26].

В головном мозге экспрессия и активность двух ферментов, ответственных за O-гликозилирование (O-гликозилтрансфераза (англ. O-glycosyltransferase, OGT) и O-GlcNAc гликозидгидролазы) зависят от возраста. Идентифицировано более 1000 белков-мишеней O-гликозилирования, которые играют критическую роль во многих нейрональных процессах. O-гликозилирование тау-белка снижает его фосфорилирование и токсичность, что указывает на нейропротекторную роль этого процесса [27].

Потеря O-гликозилирования в возбуждающих нейронах переднего мозга вызывает нейродегенерацию. Удаление гена *OGT*, ответственного за эту модификацию, приводит к ранней постнатальной летальности у мышей, что затрудняет изучение O-гликозилирования в зрелых нейронах и понимание роли этого процесса в развитии заболеваний. Специфическая для переднего мозга потеря активности OGT у взрослых мышей вызывала прогрессирующую нейродегенерацию вследствие нейровоспаления, повышенную продукцию гиперфосфорилированного тау-белка и амилоидогенных A-бета-пептидов, апоптоз нейронов, приводящий к нарушениям памяти, повышенной тревожности и нарушениям обучения. В тканях коры головного мозга человека, взятых от пациентов с БА *post mortem*, наблюдается значительно сниженный уровень экспрессии белка OGT по сравнению с тканями коры головного мозга контрольной группы, взятыми *post mortem* [28].

Уровни O-гликозилирования белков головного мозга, включая тау-белок, сокращаются при БА (вероятно, из-за снижения метаболизма глюкозы в головном мозге). Другими словами, снижение O-гликозилирования при БА предполагает, что гипометаболизм глюкозы может ослаблять его защитную роль в нейронах и способствовать нейродегенерации. Исследования на моделях тауопатий у мышей показали нейропротекторную

роль фармакологического повышения уровня O-гликозилирования головного мозга, что потенциально может стать перспективным подходом к лечению БА и других нейродегенеративных заболеваний [29].

Повышенный уровень O-гликозилирования защищает головной мозг от токсичности тау-белка и бета-амилоидного пептида [30]. Рост нейронального O-гликозилирования улучшает когнитивные функции у стареющих мышей. Противостояние возрастному снижению экспрессии OGT и O-гликозилирования смягчает когнитивные нарушения. Моделирование старения у молодых взрослых особей путем подавления активности нейрональной OGT воспроизводило некоторые клеточные и когнитивные особенности старения мозга. Напротив, сверхэкспрессия OGT в зрелых нейронах гиппокампа с использованием вирусных векторов усиливала ассоциативную память у взрослых мышей [31].

Увеличение O-гликозилирования оказывает нейропротекторное действие в моделях транзиторного ишемического инсульта у мышей. Фармакологическое усиление O-гликозилирования с помощью вещества тиамет-6 улучшало долгосрочное функциональное восстановление как у молодых, так и у пожилых животных [32].

Нейропротекторные эффекты повышенного O-гликозилирования (посредством ГС) показаны на модели черепно-мозговой травмы у взрослых рыбок *Danio rerio*. Травма мозга привела к снижению уровня фосфорилированного белка, связывающего элемент ответа на циклический аденозинмонофосфат (англ. cAMP response element-binding protein, CREB) и O-гликозилирования в телозэнцефалоне, уровня OGT и повышению концентрации O-гликозилказы. Лечение ГС на 3-й день после травмы значительно повысило уровни O-гликозилирования и улучшило функции мозга. Ингибирование пути биосинтеза гексозамина 6-диазо-5-оксо-L-норлейцином блокировало нейропротекторные эффекты ГС [33].

Таким образом, с БА связано именно ослабление O-гликозилирования белков (и, неизбежно, ослабление N-гликозилирования, которое в существенной степени зависит от O-гликозилирования). Поэтому утверждения авторов текста [2] относительно связи некоторого «гипергликозилирования» с БА противоречат фундаментальной биохимии гликозилирования белков.

N-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ / PROTEIN N-GLYCOSYLATION AND NEUROPROTECTION

Профиль N-гликанов в коре головного мозга и гиппокампе изменяется при БА. Например, гликомные исследования спинномозговой жидкости показали характерные точечные изменения паттерна гликозилирования у пациентов с различными стадиями когнитивных нарушений (включая БА) по сравнению со здоровыми лицами. Все 11 конкретных структур гликанов, уровни которых в спинномозговой жидкости различались между пациентами с БА и группой контроля, характеризовались структурами, схожими с сиаловой кислотой, фукозой и O-GlcNAc и детально описаны в работе [34]. Однако ничего даже отдаленно напоминающего «гипергликозилирование» в работе [34] не найдено.

Сниженная сиализация нейрональных белков при нарушениях N-гликозилирования или O-гликозилирования вызывает потерю нейронов у мышей среднего возраста. Нарушения активности рецепторов сиаловой кислоты, связывающих имму-

ноглобулин-подобные лектины (англ. Siglec), ассоциированы с нейродегенеративными процессами. Влияние сниженной синаптической нейрональной белков на мозг показано на модели мышей, гетерозиготных по гликосинтетическому ферменту глюкозамин-2-эпимеразе/N-ацетилманнозамин киназе (GNE+/-) (фермент необходим для биосинтеза сиаловой кислоты). Гипосинапсизация в разных областях мозга была связана с меньшим количеством синапсов в гиппокампе и уменьшением разветвления микроглии в возрасте 6 мес, за которым последовала повышенная потеря нейронов в возрасте 12 мес [35]. Таким образом, именно сниженное N-гликозилирование связано с нейродегенеративными процессами, а никакое не «гипергликозилирование», как утверждается в работе [2].

РАЗДЕЛ «ГИПЕРГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ В МОЗГЕ МЫШЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦЕЙМЕРА» / “HYPERGLYCOSYLATION IN MOUSE AD BRAINS” SECTION

Авторы [2] выражают намерение «исследовать, воспроизведут ли модели БА у мышей» (линии животных 5xFAD и PS19) некий «фенотип гипергликозилирования, наблюдаемый в мозге людей с болезнью Альцгеймера». Помимо того факта, что термин «гипергликозилирование» по-прежнему не был определен, это очень смелое заявление – учитывая многочисленные существенные различия в метаболизме, протеомике и транскриптомике человека и мышей. Как вообще можно воспроизвести «человеческий фенотип» у мышей? В лучшем случае можно ожидать воспроизведения в моделях у мышей лишь некоторых характерных черт какого-нибудь «человеческого фенотипа» (который, в свою очередь, неясен из-за отсутствия определения терминов и фактических экспериментальных данных).

Как и термин «гипергликозилирование», термин «фенотип гликозилирования» является неточным. Фактически, «фенотип гликозилирования» – это настолько же общий термин, насколько таковым является, например, термин «фенотип человека». Поскольку гликозилирование (добавление гликозидных цепей к белкам и/или липидам) – невероятно сложный, многоступенчатый процесс, использование общего термина вроде «фенотип гликозилирования» существенно размывает специфические молекулярные и клинические аспекты гликозилирования [36].

Вообще говоря, для повышения точности и практичности терминологии наподобие «фенотип гликозилирования» авторам текста [2] помимо общего типа гликозилирования (N/O-связанное гликозилирование) следовало бы указать следующие ключевые аспекты [37]:

- характер изменений – вместо того чтобы просто отмечать «фенотип», следует точно определять, в каком именно участке метаболического пути находится аномалия (например, может происходить дефект биосинтеза/сборки (проблемы с созданием предшественника – липид-связанного олигосахарида) или же дефект обработки (нарушение укорочения или модификации гликана после его присоединения к белку), возможны и дефекты транспорта (проблемы с перемещением молекул внутри клетки) [38]);

- конкретная структура реально вовлеченных в «фенотип» гликозидов – точное текстовое описание конкретных изменений структуры гликозильных цепей (например, авторы [2] могли бы конкретно описать наличие укороченных гликозильных цепей, недостаточно галактозилированных цепей (отсутствующие молекулы галактозы, что часто встречается при

многих воспалительных заболеваниях), дефектов синапсирования – отсутствующих или избыточных остатков сиаловой кислоты (часто диагностируется с помощью изoeлектрического фокусирования трансферрина) [39] или тысячи других вариантов нарушений структур гликозидов);

- конкретные молекулярные механизмы – авторам [2] следовало бы характеризовать «фенотипы гликозилирования», сопоставляя биохимические изменения гликозного профиля с конкретной генетической причиной (указать ген, с нарушением экспрессии (или активности белков) которого связан тот или иной фенотип (например, *PMM2*, *ALG3* и др.), назвать биохимический каскад, нарушение активности которого приводит к зарегистрированному изменению гликозилирования [40]).

Ни один из перечисленных выше трех пунктов (биохимическая природа дефекта, точная структура гликозильных цепей, конкретные молекулярные механизмы) так и не был описан авторами статьи [2]. Вместо предоставления детальной биохимической информации они продолжают повторять какие-то расплывчатые и неспецифические «широко распространенные изменения в метаболизме и липидоме», ссылаясь на низкокачественный рисунок 3b и на дополнительные данные на рисунках 2a и 3 (которые очень трудно прочитать вследствие недостаточного разрешения графики). В любом случае указанные рисунки содержат лишь отдельные детали, никоим образом не подтверждающие утверждения авторов, которые заявили, что получили результаты сложного «мультиомного» анализа.

Фраза «одинаковый фенотип гипергликозилирования как в модели 5xFAD, так и в модели PS19 у мышей, аналогичный наблюдаемому в образцах болезни Альцгеймера у человека (рис. 3bc и дополнительные данные, рис. 2cd и 3a)» не содержит никакой научной информации и является логически и научно неверной (непонятно, что означает «одинаковый», если не определены критерии «сходства», которые следовало бы сформулировать в соответствии с тремя пунктами выше).

Таким образом, в тексте статьи [2] не представлено никаких убедительных научных доказательств того, что некий неохарактеризованный феномен под названием «гипергликозилирование» поражает области мозга, связанные с памятью, когнитивными процессами и нейровоспалением (что соответствует известным закономерностям нейродегенерации при БА). Низкое качество представленного материала, включая невысокое качество иллюстраций и полное отсутствие фактических данных в дополнительных материалах, в принципе не могут указывать на то, что «гипергликозилирование» является консервативной особенностью патологии БА у разных видов (еще одно смелое утверждение, ни на чем не основанное).

РАЗДЕЛ «ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ» / “GENETIC AND DIETARY INTERVENTIONS OF GLYCOSYLATION DURING NEURODEGENERATION” SECTION

Текст данного раздела содержит странный и логически неожиданный переход к конкретным веществам. Как детально показано выше, авторы статьи [2] до сих пор избегали сколько-нибудь точной характеристики молекулярных разновидностей гликозидных групп, реально участвующих в «гипергликозилировании», о существовании которого при БА заявлено. В разделе происходит внезапный переход к очень специфическим и совершенно не связанным с «гиперглико-

зилированием» химическим веществам, а именно к производным глюкозамина.

Данный переход неожидан, алогичен и чрезвычайно напоминает логическую ошибку типа «порочный круг» (при которой исходный тезис является простым перефразом делаемого вывода, а весь остальной текст не имеет отношения к тезису). В самом деле, до сих пор в тексте анализируемой статьи не было ни малейшего упоминания сколько-нибудь конкретных молекулярных форм гликозидов (коих известны тысячи). После такого неконкретного текста, написанного практически полностью с использованием очень общих или просто неопределенных терминов («гипергликозилирование», «абerrантный фенотип» и т.п.), внезапно возникает единственное и вполне конкретное химическое соединение – глюкозамин. Такого рода алогические переходы могут указывать как на очень обширное использование «ИИ-технологий» при написании текста, так и на преднамеренное сокрытие (а может быть, даже и подлог) данных.

В рассматриваемом разделе авторы формулируют свою цель как тестирование генетических и диетарных стратегий для избирательного снижения и повышения уровня N-гликанов в мозге. Далее заявляется, что для подавления гликозилирования ингибировали экспрессию гена фосфоглюкомутазы-3 (гена *PGM3*) у мышей. *PGM3* – ключевой фермент в пути биосинтеза гексозамина, ответственный за превращение глюкозамин-6-фосфата в GlcNAc.

Напомним основы курса медицинской биохимии. Действительно подавление гликозилирования путем ингибирования экспрессии гена *PGM3* или активности фермента фосфоглюкомутазы-3 является весьма обоснованным с концептуальной точки зрения, особенно для лечения особых форм рака, сопровождающихся тяжелыми нарушениями процессов гликозилирования (глиобластомы и др.). Однако такой подход (прямое ингибирование *PGM3*) сопряжен с серьезными рисками тяжелых форм системной токсичности. Не будем забывать, что фосфоглюкомутаза-3 – один из важнейших ферментов гликолиза [41].

Поэтому, хотя ингибирование *PGM3* и может быть эффективно для краткосрочного противоопухолевого вмешательства, полное или системное его подавление крайне вредно для любой системы организма, включая центральную нервную систему. Врожденные генетические ошибки, снижающие активность *PGM3*, вызывают известное врожденное нарушение гликозилирования (англ. congenital disorder of glycosylation, CDG). Клинические последствия дефицита активности гена и фермента *PGM3* включают тяжелый иммунодефицит, нарушение пролиферации Т-клеток и В-клеток, приводящее к рецидивирующим, опасным для жизни инфекциям, аутоиммунным заболеваниям и аллергиям, тяжелой экземе, высокому уровню сывороточного иммуноглобулина Е (часто имитирующий гипер-IgE-синдром). Если ингибирование *PGM3* происходит во время беременности, формируются дефекты развития (в т.ч. аномалии скелета) и неврологические дефекты, гипомиелинизация, задержка когнитивного развития и другие нарушения [40].

Таким образом, результаты фундаментальных биохимических исследований, подкрепленные данными молекулярной генетики, показывают, что ингибирование фосфоглюкомутазы-3 вызывает очень серьезные побочные эффекты. Так, ингибирование фосфоглюкомутазы-3 (или экспрессии гена *PGM3*) нарушает путь биосинтеза гексозамина и все процессы гликозилирования белков. При генетическом дефиците *PGM3* у пациентов наблюдается врожденное нарушение гликозили-

рования, вызывающее тяжелый иммунодефицит, рецидивирующие инфекции (бактериальные/вирусные), хроническую нейтропению, задержку развития и аномалии скелета. Люди с вариантами гена *PGM3* часто страдают рецидивирующими инфекциями и атопией, сопровождающимися снижением количества наивных CD4+ Т-клеток. Ингибирование активности *PGM3* дозозависимо нарушает опосредованную Т-клеточными рецепторами пролиферацию CD4+ Т-клеток и синтез уридин-дифосфат-GlcNAc, сложных N-гликанов, O-гликанов, гликолитический стресс и митохондриальное дыхание [42].

Таким образом, ингибирование экспрессии гена *PGM3* само по себе приводит к столь тяжелым последствиям, что обсуждать достаточно долговременные эффекты такового (наподобие нейродегенерации при БА) просто нелепо. В самом деле, «исследователи» фактически проводят над животными процедуру, несовместимую с жизнью, а затем утверждают, что она якобы «моделирует гипергликозилирование».

Впрочем, ни один из указанных выше фундаментальных биохимических фактов ни разу не упоминается авторами рассматриваемого текста [2], которые продолжают смело и поспешно писать об «оценивании уровней гликозидов с помощью пространственной гликомики и проведении нейроповеденческого тестирования для оценки когнитивных результатов». При этом, игнорируя крайне тяжелые (и хорошо известные даже из учебников биохимии) последствия ингибирования *PGM3*, они заявляют о выявлении каких-то (опять же нигде не определяемых) «нарушений поведения» с помощью малоизвестного «теста на социальную память – поведенческой парадигмы, измеряющей память на узнавание путем отслеживания времени социального взаимодействия при повторных предъявлениях». В качестве описания теста приводится только цитируемый выше текст. С точки зрения экспериментальной фармакологии заметим, что этот неопределенный и неизвестный «тест на социальную память» используется, вообще говоря, вместо целого комплекса нейрокогнитивных тестов, которые должны были бы применяться авторами в случае таких тяжелых неврологических поражений, как те, что вызываются ингибированием *PGM3*.

Представляя «результаты» этого «теста на социальную память», авторы [2] утверждают о «значительном улучшении моделей взаимодействия в социальной памяти по сравнению с предыдущими исследованиями» (что более чем странно, учитывая серьезные побочные эффекты дефицита активности *PGM3*, особенно если он сохраняется в течение нескольких недель жизни животных). Что еще более интересно, заявленное ингибирование экспрессии гена *PGM3* привело к «незначительному снижению общего уровня N-гликанов и ... к изменениям в гликозилировании, которые не достигли статистической значимости». Таким образом, данный «эксперимент» даже не воспроизвел желаемых изменений в гликозилировании, которые, по утверждению авторов, якобы связаны с БА.

В этом же разделе заявлено, что использовался ингибитор олигосахарилтрансферазы (ген *OST*), известный как ингибитор N-связанного гликозилирования-1 (англ. N-linked glycosylation inhibitor-1, NGLI-1), – соединение, которое блокирует перенос N-гликанов к синтезируемым белкам. Как известно, NGLI-1 непосредственно воздействует на каталитические субъединицы киназ STT3A/B, блокируя тем самым N-связанное гликозилирование, локализацию на поверхности клетки и передачу сигналов гликопротеинов (в т.ч. рецептора эпидермального фактора роста, рецептора фактора роста фибробластов и мно-

гочисленных других белков-рецепторов) [43]. Далее, данное соединение авторы [2] применяли (внимание!) «путем однократного внутривенного введения NGI-1 в боковой желудочек мозга 8-месячных мышей 5xFAD» – т.е. посредством высокоинвазивной и, опять же, крайне опасной для жизни животного процедуры. После проведения очередной смертельно опасной для животных процедуры авторы утверждают, что «лечение препаратом NGI-1 снижает количество N-гликанов в мозге и улучшает способность к социальному распознаванию». Однако они не предоставили никаких фактических данных, за исключением нескольких разрозненных примеров на отдельных и разрозненных рисунках.

После этого нагромождения биохимических, молекулярно-генетических и экспериментально абсурдных утверждений авторы [2], совершая очередной алогический скачок в изложении, ни с того ни с сего пишут: «Известно, что глюкозамин легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и непосредственно включается в гликозиды мозга, что делает его идеальным субстратом для исследования эффектов усиленного гликозилирования» – и заявляют, что «добавки глюкозамина усугубят нейродегенеративные фенотипы, тогда как ингибирование *PGM3* окажет защитное действие».

Давайте просто осознаем, что означает эта фраза. Утверждается, что фармаконутицевтик глюкозамин с низкой токсичностью (полуметаллическая доза (англ. lethal dose 50%, LD50) у крыс *per os* более 5000 мг/кг, т.е. он относится к классу «нетоксичные соединения»), оказывающий широкий спектр нейропротекторных эффектов (см. ниже), оказывается, «усугубляет нейродегенеративные фенотипы». Как известно, LD50 для перорального приема глюкозамина у различных животных составляет 5000–8000 мг/кг в тестах на острую токсичность. Неблагоприятных эффектов не наблюдается при исследовании хронической токсичности глюкозамина в дозе 2700 мг/кг в течение 12 мес [44].

В то же время крайне опасное и фактически «токсичное» для животного ингибирование экспрессии гена *PGM3*, оказывается, «способно проявлять защитное действие» от нетоксичного глюкозамина! «Токсичность» ингибирования *PGM3* вполне очевидна из приведенных выше ссылок, касающихся дефицита активности фермента *PGM3*. Формально, конечно, нет установленных значений LD50 для ингибиторов *PGM3* в моделях на людях или животных – ведь эти соединения по-прежнему находятся на самых ранних доклинических стадиях исследований и летальные дозы у животных все еще не определены [45, 46].

Затем, чтобы прикрыть столь явное противоречие между, скажем так, «токсичным действием нетоксичного вещества» и «детоксикационным действием высокотоксичного эффекта», авторы [2] опять используют лингвистические штампы класса «пропаганда» [4] и заявляют, что они «продемонстрировали, что гликозилирование является потенциально эффективной мишенью для нейрокогнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера. Улучшение социальной памяти после ингибирования биосинтеза гликозидов предполагает, что гипергликозилирование функционально способствует поведенческим нарушениям, связанным с болезнью Альцгеймера. И наоборот, ухудшение социальной памяти при приеме добавок глюкозамина...» и т.д. Все эти утверждения прямо противоречат имеющемуся массиву экспериментальных и клинических данных по фармакологии глюкозамина, приведенных далее.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И МИСКОНЦЕПЦИИ, ПРОПАГАНДИРУЕМЫЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ДАННОГО ВЕЩЕСТВА / THE USE OF GLUCOSAMINE SULFATE IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS AND MISCONCEPTIONS PROMOTED REGARDING THIS SUBSTANCE

ОА является одной из ведущих причин хронической боли у взрослых, причем в половине случаев присутствует нейропатический компонент. В терапии боли при ОА успешно используются такие вещества с хондропротекторными и нейропротекторными свойствами, как хондроитин сульфат (ХС) и ГС, которые проявляют комплекс противовоспалительных, антиоксидантных и хондрорегенераторных эффектов, способствующих восстановлению ткани хряща [47].

Внедрение мiskonцепций о ХС и ГС (препаратах для лечения ОА, характеризующихся обширной доказательной базой класса А) вполне ожидаемо. Например, в одной из наших предыдущих работ методами машинного обучения проведен анализ мiskonцепций, связанных с медицинской терминологией, используемой для ХС и ГС в терапии болевого синдрома при ОА, и с некоторыми очевидными «нападками» на препараты ХС и ГС [47].

Сентимент-анализ соответствующих текстов в работе [47] выполнен на основе топологической теории анализа данных и алгоритмов, позволяющего с 90% аккуратностью классифицировать тексты по 16 классам сентиментов (манипулятивные обороты речи, исследования без положительных результатов, пропаганда, подделка результатов и др.). Используя методы вычислительной лингвистики и интеллектуального анализа данных биомедицинской литературы, мы показали, что некоторые из мiskonцепций относительно глюкозамина, интенсивно продвигаемых на так называемых «крупных конференциях» и «международных конгрессах», практически не представлены в реально публикуемой научной литературе. Тексты, пропагандирующие такие мiskonцепции, легко распознаются как манипулятивные не только экспертами по анализу медицинской литературы, но и алгоритмами машинного обучения. На конкретных примерах показано, как практикующие врачи могут отличать манипулятивную пропаганду от взвешенного изложения результатов научных исследований [47].

Одной из «нападков» на глюкозамин и фармацевтическую субстанцию ГС являются утверждения вроде «глюкозамин вызывает диабет». Данная мiskonцепция была развенчана в результате проведения компьютерного анализа текстов 21 777 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ГС. Глюкозамин представляет собой один из наиболее безопасных видов терапии ОА и может использоваться для лечения ОА у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Противовоспалительные эффекты ГС указывают на возможность профилактики осложнений СД2. Поэтому, несмотря на присутствие корня «глюко-» в названии ГС, данное вещество вовсе не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности [48].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОЗАМИНА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ / NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF GLUCOSAMINE UNDER ISCHEMIC CONDITIONS

Показаны нейропротекторные, противовоспалительные и нейротрофические эффекты ГС в модели ишемии, вызванной окклюзией внутренней сонной артерии. ГС улучшал поведенческую дисфункцию, устранял вызванные ишемией повреждения

полосатого тела, повышение экспрессии провоспалительных генов, стимулировал увеличение числа BrdU-положительных и DCX-положительных клеток (маркеры вновь дифференцирующихся и развивающихся нейронов) [49]. Анализ патогенеза нейроревматологических расстройств при COVID-19 указал на потенциальную терапевтическую эффективность ХС и ГС в профилактике и терапии неврологических осложнений [43].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ГЛЮКОЗАМИНА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ / NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF GLUCOSAMINE IN NEURODEGENERATION

Интеллектуальный анализ данных 42 051 публикации по ХС и ГС показал, что для ишемических, нейродегенеративных, судорожных и нейropsychических патологий характерны нарушения метаболизма хондроитина и глюкозамина. Результаты фундаментальных и клинических исследований свидетельствуют о целесообразности использования ХС и ГС в терапии ишемических и нейродегенеративных патологий [50].

Наночастицы «глюкозамин/хитозан» усиливают нейропротекторные свойства рутин в модели индуцированной шизофрении у мышей [51]. Глюкозамин и его аналоги (GlcNAc, глюкозамин-6-сульфат, глюкозамин-6-фосфат) снижают нейротоксичность бета-амилоида, уменьшая апоптоз нейронов, инсулинорезистентность и уровни провоспалительных маркеров [52]. Регуляция фосфорилирования тау-белка посредством О-гликозилирования, индуцированного ГС, является нейропротекторным механизмом в модели ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. Однократная доза ГС 200 мг/кг внутривенно введена за 60 мин до воспроизведения модели. Фосфорилирование тау-белка по серину-396 значительно снизилось при введении ГС по сравнению с плацебо, что указывает на нейропротекторное действие ГС [53].

Производное глюкозамина GlcNAc избирательно снижало нейровоспаление в модели митохондриальной дисфункции у мышей (на основе дефицита кофермента Q10). Митохондриальная дисфункция играет центральную роль во многих нейродегенеративных заболеваниях. При воспроизведении модели активация астроцитов и потеря нейронов были обнаружены до появления клинических симптомов, а провоспалительные микроглиальные клетки появлялись на более поздних стадиях заболевания. Пероральный GlcNAc снижал активацию глиальных клеток и нейровоспалительные маркеры [54].

ГС оказывает нейропротекторное действие за счет подавления воспаления при ишемически-реперфузионном повреждении головного мозга крыс. Внутривенное введение ГС уменьшило объем инфаркта до 14,3±7,4% от объема инфаркта в контроле и привело к уменьшению двигательных нарушений и неврологических дефицитов. ГС подавлял постишемическую активацию микроглии, вызванную липополисахаридами, активацию провоспалительных медиаторов как *in vivo*, так и в культуральных системах с использованием клеток микроглии или макрофагов. Противовоспалительные эффекты ГС в основном обусловлены его способностью ингибировать активацию провоспалительного ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF-κB) [55].

Показаны нейропротекторные эффекты глюкозамина посредством ингибирования инфламмасы NLRP3 на трансгенной модели R6/2 болезни Гентингтона у мышей. ГС эффективно ослаблял активацию инфламмасы NLRP3, индуцированную липополисахаридом/аденозинтрифосфатом, приводя

к значительному снижению секреции интерлейкинов 1b и 18 посредством ингибирования сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK) и снижения активации NF-κB. В модели болезни Гентингтона пероральное введение ГС повышало выживаемость нейронов, подавляло гиперактивацию инфламмасы NLRP3 и микроглии [56].

GlcNAc подавляет воспаление и нейродегенерацию в модели рассеянного склероза у мышей. Это производное ГС проникает через гематоэнцефалический барьер, увеличивая ветвление N-гликанов, подавляя воспалительную демиелинизацию, вызываемую Т- и В-клетками, и запуская восстановление миелина, опосредованное стволовыми/прогениторными клетками. Клиническая тяжесть рассеянного склероза, размер очагов демиелинизации и нейродегенерация обратно пропорциональны уровням эндогенного О-гликозилирования [57].

GlcNAc активирует миелинизацию, запуская дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов в модели рассеянного склероза на основе купризона. Это важный метаболит для разветвления N-гликанов. У взрослых мышей с демиелинизацией, вызванной токсином (купризонем), пероральный прием GlcNAc предотвращал повреждение нейроаксонов, стимулируя восстановление миелина. У пациентов с рассеянным склерозом эндогенные уровни GlcNAc в сыворотке крови обратно пропорциональны показателям демиелинизации и микроструктурных повреждений по данным магнитно-резонансной томографии [58].

ГС смягчает вызванные скополамином нарушения пространственного обучения и памяти у крыс. У крыс, получавших скополамин, наблюдалось увеличение времени побега и длины пути до скрытой платформы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У животных, получавших ГС (1 и 2 г/кг), эти показатели были значительно ниже (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$), чем в группе, получавшей скополамин. Таким образом, ГС может быть перспективным средством как для профилактики, так и для лечения нейродегенеративных заболеваний, в т.ч. БА [59].

ГС улучшает выживаемость после тяжелого геморрагического шока в сочетании с травмой (лапаротомия) у крыс. Внутривенное введение ГС значительно повысило выживаемость по сравнению с введением маннитола (выживаемость через 2 ч 47% против 20%; $p < 0,05$) [60]. Среднее артериальное давление было значительно выше в группе, получавшей глюкозамин, в течение 18 мин после лечения. Нормализация среднего артериального давления может указывать на вазоактивный и/или положительный инотропный эффект ГС при гиповолемическом шоке. Кроме того, глюкозамин способствовал поддержке биосинтеза аденозинтрифосфата в различных тканях [60].

РАЗДЕЛ «РЕАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА НА ПАЦИЕНТОВ С ДЕМЕНЦИЕЙ» / “REAL-WORLD IMPACT OF GLUCOSAMINE IN THE DEMENTIA PATIENT POPULATION” SECTION

Возвратимся к разбору текста статьи [2]. В разделе «Реальное влияние глюкозамина на пациентов с деменцией» авторы продолжают формулировать различные утверждения, не подкрепленные никакими достоверными экспериментальными доказательствами. Несмотря на достаточно претенциозное название раздела, они просто взяли какие-то (не описанные ими должным образом) клинические данные (опять же, ни единого

показателя для описания этих данных не приводится ни в тексте, ни в дополнительных материалах статьи на сайте издателя; ни от издателя, ни от авторов ответа на запрос не получено).

Авторы утверждают, что смогли найти такого рода данные в «Системе здравоохранения Университета Флориды» (англ. University of Florida Health) где выявлено, как они заявляют, «50 000 пациентов с диагнозом деменции, связанной с болезнью Альцгеймера». Такая достаточно витиеватая формулировка допускает возможность того, что в реальности брали пациентов со всеми видами деменции (в т.ч. сосудистой, которая встречается существенно чаще, чем верифицированная по стандартам БА). Кроме того, само число «50 000 пациентов с БА» подозрительно круглое и слишком большое для базы данных одного университета. Учитывая, что во Флориде проживает всего 573 806 человек старше 65 лет с БА, 50 000 составляет 11,3% от этого числа [61]. Трудно предположить, что база данных медицинской системы всего лишь одного университета располагает данными об 11% пожилого населения всего штата Флорида, страдающего подтвержденной БА.

В любом случае далее авторы утверждают, что «выявили пациентов, у которых было задокументировано использование глюкозамина в течение как минимум 1 года после постановки диагноза деменции», и что их число составляет 24 481.

Логически, приведенные выше два утверждения приводят к следующему выводу (который авторы почему-то скромно опускают): среди примерно 50 000 пациентов с деменцией, связанной с БА, почти половина принимала «добавки с глюкозамином» (который назначается для лечения суставов). Это утверждение крайне нереалистично, поскольку, согласно данным той же Системы здравоохранения Университета Флориды², всего 8% пациентов старше 65 лет принимают глюкозамин [2].

Крайне важно отметить, что в разделе «Материал и методы» авторы заявляют, что «принимавшие глюкозамин были идентифицированы с помощью конвейера обработки естественного языка, который извлекал связанные с глюкозамином записи из клинических данных, используя подход сопоставления ключевых слов на основе регулярных выражений». При переводе данного выражения с языка информатики на более подходящий для врача язык это означает, что если слово «глюкозамин» просто встречалось в медицинской карте пациента (в любом контексте), то он был помечен как «принимающий глюкозамин». Учитывая крайне примитивные методы информатики, использованные авторами (а именно «сопоставление ключевых слов на основе регулярных выражений»), такие утверждения в электронной карте как, например, «пациент никогда не принимал глюкозамин» или «пациент принимал глюкозамин 10 лет назад», будут считаться «доказательством» того, что «пациент принимал глюкозамин». Очевидно, что такой метод дает очень ненадежную информацию о приеме чего бы то ни было, включая фармаконутрицевтик глюкозамин.

Далее авторы [2] в качестве группы сравнения якобы использовали пациентов с неким «легким когнитивным расстройством (ЛКР), клинически определяемым как продромальная фаза, а не как окончательный диагноз деменции». Фраза является точной цитатой из статьи в переводе на русский, и любой практикующий невролог может предложить несколько десятков вариантов интерпретации этого утверждения. Итак, кем были пациенты в контрольной группе? Как определялось ЛКР?

Каким образом был верифицирован диагноз БА в основной группе? Какие другие характеристики пациентов с ЛКР и БА были исследованы, помимо заявляемого основного диагноза? Как контролировали вмешивающиеся факторы? Ни на один из этих важнейших вопросов авторы не предоставляют ответа.

Вопрос о влиянии вмешивающихся (англ. confounding) факторов особенно интригует, учитывая, что (по крайней мере согласно утверждениям, которые авторы приписывают «Системе здравоохранения Университета Флориды») 50% пациентов с БА принимают добавки с глюкозамином, тогда как в целом в базе данных Университета Флориды (в которой в подавляющем большинстве представлены именно жители Флориды) их принимают только 8% пожилого населения. Поскольку медицинские центры и клиники Университета Флориды расположены преимущественно в самом штате (в городах Гейнсвилл и Джексонвилл), подавляющее большинство пациентов (предположительно более 90–95%), скорее всего, являются постоянными жителями Флориды.

Соотношение частот 50% и 8% для выборки в 50 000 человек с БА дает отношение шансов (ОШ) 11 (95% доверительный интервал (ДИ) 10,6–11,5; $p < 10^{-20}$), что однозначно говорит о том, что в 11 раз более высокие шансы потребления глюкозамина пациентами именно с БА зависят по крайней мере от некоторых дополнительных вмешивающихся факторов (социально-экономических, нейропсихических, биохимических и др.). С точки зрения клинической биохимии такими факторами могут быть, к примеру, уровни ртути в биосубстратах пациентов [62], с точки зрения терапии – коморбидный БА диагноз глиобластомы [63], СД2 [64], гипераммониемии [65] и др.

В крупномасштабном проспективном когортном исследовании ($n = 495\,942$) 18,8% участников сообщили о регулярном употреблении ГС. За период наблюдений 16 лет был зарегистрирован 6831 случай деменции. Регулярное употребление ГС пациентами с СД2 было связано со значительно более низким риском развития деменции (отношение рисков (ОР) 0,87; 95% ДИ 0,82–0,93). Степень взаимодействия между применением ГС и деменцией была изменяема независимым фактором риска – наличием СД2. Так, ОШ для деменции без СД2 составило 0,92 (95% ДИ 0,86–0,99), а для деменции после СД2 – 0,79 (95% ДИ 0,67–0,93). Таким образом, СД2 фактически усиливает положительный эффект ГС против деменции [66].

Однако ни один из перечисленных выше пунктов, касающихся важнейшего вопроса о вмешивающихся факторах, авторы [2] даже не упоминают. Вместо этого они переходят к очередному необоснованному утверждению о том, что «в течение 1835 дней (~5 лет) наблюдений» они «провели 10-летний анализ выживаемости во всех трех (!) когортах».

Последнее утверждение совершенно сбивает с толку. Всего лишь абзацем ранее было две когорты: БА и «контрольная» ЛКР, а теперь их три... И как, в самом деле, можно было провести 10-летний анализ выживаемости всего за 5 лет наблюдений (что, с точки зрения анализа данных, в лучшем случае является сильно зашумленной экстраполяцией данных по 5 годам исследований на 10 лет). Учитывая, что в разделе «Материал и методы» авторы заявляют: «Пациенты были разделены на пять групп: (1) БА, (2) ЛКР, (3) ADRD (англ. Alzheimer's Disease and Related Dementias – болезни, связанные с болезнью Альцгеймера), (4) ЛКР-к-БА и (5) ЛКР-к-ADRD; для групп 4 и 5 диагноз ЛКР предшествовал БА/ADRD», вопрос о неких

² <https://sunlabresources.rcf.ufl.edu>.

трех когортах становится еще более запутанным. Ни одно из этих несоответствий совсем не беспокоит ни авторов, ни рецензентов журнала Nature (которые, по всей видимости, свою обычную жесткость, если не сказать жестокость, рецензирования вдруг по непонятным причинам резко снизили).

Учитывая явные логические и арифметические ошибки, а также грубые нарушения в представлении результатов научных исследований, представленные далее выводы не заслуживают ни малейшего доверия. Например, авторы [2] заявляют: «анализ показал, что использование глюкозамина было связано с 25% увеличением риска смертности среди пациентов с БА и связанными с ней деменциями ($p=0,0023$; рис. 6h)». Поскольку в статье не приведено никаких других данных (включая по крайней мере клинические данные обеих групп пациентов), кроме нарисованного (по всей видимости, от руки) рисунка 6h, этот вывод необоснован. Удивительно, но та же цифра 25% используется и в следующем утверждении авторов: «мы наблюдали 25% увеличение доли пациентов с легкими когнитивными нарушениями, переходящими в болезнь Альцгеймера и связанные с ней деменции в группе пользователей глюкозамина (рис. 6j)».

Учитывая столь фундаментальные недостатки во всей аргументации статьи (некий неспецифический «фенотип аберрантного гипергликозилирования», для которого не предоставлены никакие молекулярные детали и который якобы был найден в моделях у мышей и пациентов с БА, грубейшие нарушения этики относительно «взятия образцов мозга», ошибки анализа клинических данных, многочисленные логические нестыковки, очевидная путаница в арифметике и статистике), остальная часть не представляет интереса (т.к. утверждение о «сходстве» фенотипов приводится без предоставления каких-либо фактических молекулярных критериев этого сходства). Поэтому рассмотрим результаты независимых клинических исследований глюкозамина по отношению к нейродегенеративным процессам.

ГЛЮКОЗАМИН И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНОМАСШТАБНЫХ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ / GLUCOSAMINE AND NEURODEGENERATION: RESULTS OF LARGE-SCALE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Крупномасштабное лонгитюдное исследование у пожилых ($n = 24\ 155$, 11 лет наблюдений) показало, что применение ГС снижает риск развития оптического неврита (H46 Неврит зрительного нерва, H47 Другие заболевания зрительного нерва и зрительных районов). Прием глюкозамина пациентами был связан со снижением частоты заболевания на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,90; $p=0,001$). В подгруппе пациентов, принимавших ГС, начало заболевания наступало на 129 дней позже ($6,83 \pm 4,27$ года; в контрольной группе $6,47 \pm 4,01$ года; $p<0,001$). Важно отметить, что применение ГС было связано со снижением риска развития оптического неврита даже у пациентов без сахарного диабета, гипертонии или хронической сердечной недостаточности. При применении глюкозамина риск снижался более чем вдвое среди пациентов 45–64 лет (ОР 0,43; 95% ДИ 0,32–0,54; $p<0,001$) [66].

В крупномасштабном продольном клиническом исследовании ($n = 214\ 945$) установлено, что регулярный прием ГС пожилыми старше 60 лет снижает риск сосудистой деменции независимо от генотипов APOE и от исходного уровня когни-

тивных функций. Генотипы APOE определялись комбинацией вариантов rs429358 и rs7412. За период наблюдения 12 лет у 1039 участников развилась сосудистая деменция. Регулярное употребление ГС было достоверно связано с более низким риском сосудистой деменции (скорректированное ОР 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96). Взаимосвязь между регулярным употреблением ГС и снижением риска сосудистой деменции была более выражена у участников, принимавших одновременно и добавки кальция ($p=0,011$) [67].

Наблюдательное исследование представило доказательства причинно-следственной связи между регулярным применением ГС и снижением риска развития деменции. За период наблюдения 8,9 года зарегистрировано 2458 случаев деменции всех типов, 924 случая БА и 491 случай сосудистой деменции. ОШ у лиц, принимавших ГС, для деменции всех типов составило 0,84 (95% ДИ 0,75–0,93), для БА – 0,83 (95% ДИ 0,71–0,98), а для сосудистой деменции – 0,74 (95% ДИ 0,58–0,95). Обратная связь между применением глюкозамина и БА оказалась сильнее среди участников моложе 60 лет, чем среди участников старше 60 лет ($p=0,04$ для взаимодействия). Генотип APOE не влиял на ассоциацию между снижением риска деменции и приемом ГС ($p>0,05$) [68].

Пациентам с рассеянным склерозом перорально назначали глюкозамин в дозах 6 г/сут ($n=18$) и 12 г ($n=16$) в течение 4 нед вместе с глатирамером ацетатом. Глатирамер снижал активность Th1-, Th17- и В-клеток, а также уровень легкой цепи нейрофиламента (англ. neurofilament light, NfL) в сыворотке. Добавление перорального ГС дозозависимо снижало уровни интерферона альфа, интерлейкинов 17, 6 и NfL в сыворотке. У 30% пациентов, получавших лечение, наблюдалось подтвержденное улучшение неврологических нарушений, при этом среднее снижение баллов по расширенной шкале оценки инвалидности (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) составило 0,52 балла [69].

Таким образом, ложные заявления авторов [2] о якобы найденной ими «ассоциации» между приемом глюкозамина и риском БА противоречат результатам обширного пула независимых исследований, проведенных профессиональными врачами и фармакологами.

РАЗДЕЛЫ «БЛАГОДАРНОСТИ» И «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ» / “ACKNOWLEDGMENTS” AND “CONFLICT OF INTEREST” SECTIONS

В конце статьи [2], в разделе «Благодарности», авторы пишут: «Для внесения незначительных грамматических улучшений в текст использовались крупные языковые модели, например ChatGPT». Эта фраза звучит очень странно, учитывая, что алгоритм и программная система ChatGPT (OpenAI, США) вовсе не предназначены для «внесения незначительных грамматических улучшений». Учитывая рассмотренный выше уровень «доказательств» в тексте, легче предположить, что весь он был составлен с помощью ChatGPT (особенно принимая во внимание множество поразительных несоответствий, повсеместных логических ошибок и других недостатков текста, описанных выше).

Как специалисты по анализу данных, работающие в организации³, в которой фактически были разработаны математические концепции, использующиеся в современных системах ИИ, не

³ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ранее – Вычислительный центр Академии наук СССР).

можем не уделить внимания данному вопросу. В целом само словосочетание «искусственный интеллект» связано, прежде всего, не с какими-то выдающимися успехами в фундаментальной математике и прикладной информатике, а именно с медийным шумом. Импортёр из США имитационное представление об ИИ как о компьютерном агенте, в случае работы которого «человек не может понять, общается он с программой или с живым собеседником по результатам текстового диалога» (так называемый тест Тьюринга), не выдерживает никакой критики с точки зрения как прикладной математики, так и здравого смысла – ведь имитация чего-либо не есть имитируемое (например, подделка под золото может быть очень похожа на золото, но не является им). Поэтому имитационная концепция ИИ, являвшаяся одной из «священных коров» западного менталитета более 80 лет, хоть и не считается «лженаучной», но признается научно несостоятельной для определения наличия «интеллекта». В академической среде упомянутый тест критикуют за подмену понятий, субъективизм, отсутствие четких объективных критериев оценки и ультраредакционистский бихевиоризм (симуляция вместо понимания) [5].

С другой стороны, разработанные инженерные решения на уровне поисковых систем, реализованные в рамках технологий так называемых генеративных языковых моделей, действительно привели к определенным успехам в обработке текстов (прежде всего, в рамках задач машинного перевода, поиска и генерации текстов). Эти успешно сконструированные программные системы могут создавать у большинства неспециалистов иллюзию, что стала возможной «автоматизация научных открытий», тем самым поддерживая медийный шум вокруг «искусственного интеллекта» (см. публикации [6] или [7], где упомянуты и так известные молекулы-кандидаты как «результат применения ИИ»). Поэтому указанное выше имитационное представление об ИИ, реализованное практически в виде систем вроде ChatGPT, вполне могло быть использовано для имитации результатов научных исследований наподобие текста статьи [2] и создания последующего медийного шума [3].

В том же разделе «Благодарности» указана «исследовательская поддержка» от Maze Therapeutics, Valerion Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals. С точки зрения конфликта интересов

биотехнологические компании США Maze Therapeutics (персонализированные лекарства для лечения метаболических заболеваний) и Valerion Therapeutics (биофармацевты для лечения орфанных генетических заболеваний) не представляют интереса в рамках разбираемой темы (терапия ОА).

В то же время Ionis Pharmaceuticals (лекарства нового поколения на основе так называемой antisense (дословно «антисмысловой») РНК декларирует разработку лекарств «против разрушения суставов» на основе блокады металлопротеиназ ADAMTS [70], «антисмысловых» нуклеотидов [71] и др. Клинически не было получено сколько-нибудь обоснованных доказательств эффективности и безопасности этих подходов в терапии ОА. Тем не менее совпадение тематики исследований (терапия ОА) наряду с агрессивной атакой против известного, эффективного и безопасного фармаконутрицевтика глюкозамина с обширной доказательной базой указывает на явный и должным образом задекларированный конфликт интересов авторов публикации [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Глюкозамин – неотъемлемая молекула метаболома человека. Фармацевтическая субстанция ГС используется для лечения заболеваний суставов у пациентов с различными сопутствующими патологиями. Приводимые в настоящей работе результаты фундаментальных и клинических исследований глюкозамина и ГС указывают на благоприятное воздействие этих соединений не только при заболеваниях суставов, но и при ряде нейродегенеративных патологий (рассеянный склероз, БА, болезнь Гентингтона, сосудистая деменция и др.).

Разбор текста статьи, опубликованной в журнале Nature Metabolism, показал, что ее авторы не дают читателю адекватного научного представления о специфической биохимической роли процессов гликозилирования в нейродегенеративных заболеваниях и полностью игнорируют данные независимых исследований. Врачам и контент-менеджерам российских медицинских информационных сайтов следует быть крайне осторожными, активно использовать логическое мышление и не принимать за чистую монету сомнительные тексты, даже если они опубликованы в высокорейтинговых научных журналах.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 04.08.2026 В доработанном виде: 17.09.2026 Принята к печати: 23.09.2026 Опубликована: 30.09.2026	Received: 04.08.2026 Revision received: 17.09.2026 Accepted: 23.09.2026 Published: 30.09.2026
Вклад авторов	Authors' contribution
Торшин И.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Чучалин А.Г. – концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Громова О.А. – концепция статьи, обзор литературы, анализ материала, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	Torshin I.Yu. – study concept and design, material collection and analysis, statistical processing, text writing and editing, approval of the final version of the article; Chuchalin A.G. – article concept, approval of the final version of the article; Gromova O.A. – article concept, literature review, material analysis, text writing and editing, approval of the final version of the article. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Финансовая поддержка в рамках текущего финансирования организации	Financial support within the framework of the organization's ongoing funding

Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты в неврологии. Руководство М.: GEOTAR-Media; 2026: 984 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients in neurology. Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2026: 984 pp. (in Russ.).
- Hawkinson T.R., Liu Z., Ribas R.A., et al. Hyperglycosylation is a metabolic driver of Alzheimer's disease. *Nat Metab.* 2026; 8 (6): 1410–25. <https://doi.org/10.1038/s42255-026-01538-4>.
- «И суставам не помогли, и голову потеряли...» URL: https://vrachirf.ru/concilium/187866.html?utm_source=vrch&utm_medium=dstr_22&utm_campaign=msg_27270 (дата обращения 18.07.2026).
“They neither helped the joints nor kept their heads...” Available at: https://vrachirf.ru/concilium/187866.html?utm_source=vrch&utm_medium=dstr_22&utm_campaign=msg_27270 (in Russ.) (accessed 18.07.2026).
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications in the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to summarizing accumulated data and the “fake news” phenomenon. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
- Израэлян М.А., Черноусова О.Г. Проблемы искусственного интеллекта. Критика теста Тьюринга. *Форум молодых ученых.* 2016; 4: 436–9.
Israelyan M.A., Chernousova O.G. Problems of the artificial intelligence. Criticism of the Turing Test. *Forum of Young Scientists.* 2016; 4: 436–9 (in Russ.).
- Ghareeb A.E., Chang B., Mitchener L. A multi-agent system for automating scientific discovery. *Nature.* 2026; 655 (8122): 497–505. <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10652-y>.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемо-реактивный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус 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/farmakoeconomika.2021.078>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemo-reactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
- epidemiologiya / *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
- Abdelbary M., Nolz J.C. N-linked glycans: an underappreciated key determinant of T cell development, activation, and function. *Immunometabolism (Cobham).* 2023; 5 (4): e00035. <https://doi.org/10.1097/IN9.0000000000000035>.
- N-linked glycans overview. <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/technical-documents/technical-article/protein-biology/protein-labeling-and-modification/n-glycans> (accessed 21.07.2026).
- Boune S., Hu P., Epstein A.L., Khawli L.A. Principles of N-Linked glycosylation variations of IgG-based therapeutics: pharmacokinetic and functional considerations. *Antibodies.* 2020; 9 (2): 22. <https://doi.org/10.3390/antib9020022>.
- Gebrehiwot A.G., Melka D.S., Kassaye Y.M., et al. Healthy human serum N-glycan profiling reveals the influence of ethnic variation on the identified cancer-relevant glycan biomarkers. *PLoS One.* 2018; 13 (12): e0209515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209515>.
- Jöud M., Möller M., Olsson M.L. Identification of human glycosyltransferase genes expressed in erythroid cells predicts potential carbohydrate blood group loci. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 6040. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24445-5>.
- Уемов А.И. Логические ошибки. Как они мешают правильно мыслить. М.: Госполитиздат; 1958: 119 с.
Uyomov A.I. Logical errors: how they hinder correct thinking. Moscow: Gospolitizdat; 1958: 119 pp. (in Russ.).
- Никольский А. Логические ошибки. Приложение к курсу «Логика, логика и логика». Летняя экологическая школа, 2009. URL: http://www.r-5.org/files/books/ethology/human-mind/logic/Alexander_Nikolskiy-Logical_Fallacies-RU.pdf (дата обращения 21.07.2026).
Nikolsky A. Logical errors. Supplement to the course “Logic, Logic, and Logic”. Summer Ecology School, 2009. Available at: http://www.r-5.org/files/books/ethology/human-mind/logic/Alexander_Nikolskiy-Logical_Fallacies-RU.pdf (in Russ.) (accessed 21.07.2026).
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях ω -3 полиненасыщенных жирных кислот адипатами доказательной медицины. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2019; 12 (2): 91–114. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. On the repression of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adherents of evidence-based medicine. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12 (2): 91–114 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
- Klaeger S., Heinzlmeir S., Wilhelm M., et al. The target landscape of clinical kinase drugs. *Science.* 2017; 358 (6367): eaan4368. <https://doi.org/10.1126/science.aan4368>.

17. Subramanian A., Narayan R., Corsello S.M., et al. A next generation connectivity map: L1000 platform and the first 1,000,000 profiles. *Cell*. 2017; 171 (6): 1437–52.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.049>.
18. Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н., Громова О.А. Хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы 7-гидроксиматаирезинола на опухолевые клетки молочной железы человека линии MCF7. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023; 17 (5): 584–96. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.
- Torshin I.Yu., Rubashkina A.N., Gromova O.A. Chemotranscriptomic analysis of 7-hydroxymatairesinol-related effects on MCF7 human breast tumor cells. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023; 17 (5): 584–96 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.409>.
19. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хироинозитола и миоинозитола в контексте постгеномной фармакологии. *Акушерство и гинекология*. 2022; 9: 135–45. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.135-145>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetraashvili N.K. Chemotranscriptome analysis of synergism between D-chiroinositol and myoinositol in the context of postgenomic pharmacology. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 9: 135–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.9.135-145>.
20. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (4): 91–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-91-99>.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (4): 91–9 (in Russ.).
21. He M., Zhou X., Wang X. Glycosylation: mechanisms, biological functions and clinical implications. *Sig Transduct Target Ther*. 2024; 9 (1): 194. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01886-1>.
22. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002; 5 (4): 8–16. <https://doi.org/10.14341/DM200248-16>.
- Balabolkin M.I. The role of protein glycation and oxidative stress in the pathogenesis of vascular complications in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2002; 5 (4): 8–16 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM200248-16>.
23. Trentini G., Cazzanelli G., Lolli G. Protein glycosylation and synaptic transmission: brain glycogen keeps them separated. *Brain*. 2026; 149 (2): 439–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awaf396>.
24. Sun R.C., Young L.E.A., Bruntz R.C., et al. Brain glycogen serves as a critical glucosamine cache required for protein glycosylation. *Cell Metab*. 2021; 33 (7): 1404–17.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.003>.
25. Гармаза Ю.М., Мигун Д.С., Тамашевский А.В. Роль гликозирования белков в диагностике и лечении онкозаболеваний. *Новости медико-биологических наук*. 2023; 23 (2): 98–108.
- Harmaza Yu.M., Migun D.S., Tamashevski A.V. Glycosated proteins as diagnostic and treatment tools of cancer diseases. *News of Medical and Biological Sciences*. 2023; 23 (2): 98–108 (in Russ.).
26. Chen L., Jiang H., Licinio J., Wu H. Brain O-GlcNAcylation: bridging physiological functions, disease mechanisms, and therapeutic applications. *Mol Psychiatry*. 2025; 30 (6): 2754–72. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-02943-z>.
27. Wani W.Y., Chatham J.C., Darley-Usmar V., et al. O-GlcNAcylation and neurodegeneration. *Brain Res Bull*. 2017; 133: 80–7. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.002>.
28. Wang A.C., Jensen E.H., Rexach J.E., et al. Loss of O-GlcNAc glycosylation in forebrain excitatory neurons induces neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113 (52): 15120–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606899113>.
29. Gong C.X., Liu F., Iqbal K. O-GlcNAcylation: a regulator of tau pathology and neurodegeneration. *Alzheimers Dement*. 2016; 12 (10): 1078–89. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.011>.
30. Zhu Y., Shan X., Yuzwa S.A., Vocadlo D.J. The emerging link between O-GlcNAc and Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2014; 289 (50): 34472–81. <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.601351>.
31. Wheatley E.G., Albarran E., White C.W. 3rd, et al. Neuronal O-GlcNAcylation improves cognitive function in the aged mouse brain. *Curr Biol*. 2019; 29 (20): 3359–69.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.003>.
32. Wang Z., Li X., Spasojevic I., Lu L., et al. Increasing O-GlcNAcylation is neuroprotective in young and aged brains after ischemic stroke. *Exp Neurol*. 2021; 339: 113646. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113646>.
33. Sung H.J., Kim D.Y., Bui N.A., Han I.O. Neuro-protective effects of increased O-GlcNAcylation by glucosamine in an optic tectum traumatic brain injury model of adult zebrafish. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2024; 83 (11): 927–38. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlae092>.
34. Gaunitz S., Tjernberg L.O., Schedin-Weiss S. The N-glycan profile in cortex and hippocampus is altered in Alzheimer disease. *J Neurochem*. 2021; 159 (2): 292–304. <https://doi.org/10.1111/jnc.15202>.
35. Klaus C., Hansen J.N., Ginolhac A., et al. Reduced sialylation triggers homeostatic synapse and neuronal loss in middle-aged mice. *Neurobiol Aging*. 2020; 88: 91–107. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.008>.
36. Reily C., Stewart T.J., Renfrow M.B., Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15 (6): 346–66. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4>.
37. Liu J., Xu X., Zhong H., et al. Glycosylation and its role in immune checkpoint proteins: from molecular mechanisms to clinical implications. *Biomedicine*. 2024; 12 (7): 1446. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12071446>.
38. Tham E., Eklund E.A., Hammarsjö A., et al. A novel phenotype in N-glycosylation disorders: Gillespie-Kaesbach-Nishimura skeletal dysplasia due to pathogenic variants in ALG9. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (2): 198–207. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.91>.
39. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. 3-е изд. М.: Лаборатория знаний; 2017.
- Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger principles of biochemistry*. 6th ed. Macmillan Learning; 2012: 1198 pp.
40. Wang C., Patel M., Urban A., et al. Extended clinical phenotypes and long-term outcomes of phosphoglucomutase-3 deficiency. *J Hum Immun*. 2025; 2 (2): e20250176. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250176>.
41. Yang L., Zerbato B., Pessina A., et al. PGM3 insufficiency: a glycosylation disorder causing a notable T cell defect. *Front Immunol*. 2024; 15: 1500381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1500381>.
42. Lopez Sambrooks C., Baro M., Quijano A., et al. Oligosaccharyl-transferase inhibition overcomes therapeutic resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2018; 78 (17): 5094–106. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0505>.
43. Сарвилина И.В., Лиля А.М., Громова О.А. и др. Анализ механизмов развития нейроревматологических последствий COVID-19 и возможности их фармакологической коррекции. *Современная ревматология*. 2022; 16 (2): 92–8. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-92-98>.
- Sarvilina I.V., Lila A.M., Gromova O.A., et al. Analysis of the mechanisms of development of neurorheumatological consequences of COVID-19 and the possibility of their pharmacological correction. *Sovremennaya Revmatologiya / Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16 (2): 92–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-92-98>.
44. Anderson J.W., Nicolosi R.J., Borzelleca J.F. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43 (2): 187–201. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.11.006>.
45. Ricciardiello F., Votta G., Palorini R., et al. Inhibition of the hexosamine biosynthetic pathway by targeting PGM3 causes breast cancer growth arrest and apoptosis. *Cell Death Dis*. 2018; 9 (3): 377. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0405-4>.

46. Lee H., Cai F., Kelekar N., et al. Targeting PGM3 as a novel therapeutic strategy in KRAS/LKB1 co-mutant lung cancer. *Cells*. 2022; 11 (1): 176. <https://doi.org/10.3390/cells11010176>.
47. Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Вычислительная лингвистика и сентимент-анализ мисконцепций в фармакотерапии хронической боли при остеоартрите. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (3): 294–308. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.164>.
- Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. Computational linguistics and sentiment analysis of misconceptions in pharmacotherapy of osteoarthritis pain. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (3): 294–308 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.164>.
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4): 75–83. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190309>.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (4): 75–83 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190309>.
49. Jhelum P., Radhakrishnan M., Paul A.R.S., et al. Neuroprotective and proneurogenic effects of glucosamine in an internal carotid artery occlusion model of ischemia. *Neuromolecular Med*. 2022; 24 (3): 268–73. <https://doi.org/10.1007/s12017-021-08697-5>.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О неврологических ролях хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: систематический анализ. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (3): 137–43. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-137-143>.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Semenov V.A., et al. On the neurological roles of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a systematic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11 (3): 137–43 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-137-143>.
51. Salama A., Elgohary R., Salama A.H., Elmotasem H. Glucosamine/chitosan blend surface-engineered rutin-loaded polymer/lipid hybrid nanoparticles for neuroprotection in induced schizophrenia model. *Sci Rep*. 2026; 16 (1): 18860. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-52920-x>.
52. Araújo A.R., Castro V.I.B., Reis R.L., Pires R.A. Glucosamine and its analogues as modulators of amyloid- β toxicity. *ACS Med Chem Lett*. 2021; 12 (4): 548–54. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.0c00350>.
53. Cardozo C.F., Vera A., Quintana-Peña V., et al. Regulation of Tau protein phosphorylation by glucosamine-induced O-GlcNAcylation as a neuroprotective mechanism in a brain ischemia-reperfusion model. *Int J Neurosci*. 2023; 133 (2): 194–200. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1901695>.
54. Jiménez-Sánchez L., Ruiz-López P., González-García P., et al. N-acetylglucosamine selectively attenuates neuroinflammation in a mouse model of mitochondrial dysfunction. *Acta Physiol*. 2026; 242 (3): e70179. <https://doi.org/10.1111/apha.70179>.
55. Hwang S.Y., Shin J.H., Hwang J.S., et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia*. 2010; 58 (15): 1881–92. <https://doi.org/10.1002/glia.21058>.
56. Chu L.J., Hsu Y.T., Aoh Y., et al. Neuroprotective effects of glucosamine in huntington's disease through NLRP3 inflammasome inhibition. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2025; 20 (1): 104. <https://doi.org/10.1007/s11481-025-10265-8>.
57. Sy M., Newton B.L., Pawling J., et al. N-acetylglucosamine inhibits inflammation and neurodegeneration markers in multiple sclerosis: a mechanistic trial. *J Neuroinflammation*. 2023; 20 (1): 209. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02893-9>.
58. Sy M., Brandt A.U., Lee S.U., et al. N-acetylglucosamine drives myelination by triggering oligodendrocyte precursor cell differentiation. *J Biol Chem*. 2020; 295 (51): 17413–24. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.015595>.
59. Jamialahmadi K., Sadeghnia H.R., Mohammadi G., et al. Glucosamine alleviates scopolamine induced spatial learning and memory deficits in rats. *Pathophysiology*. 2013; 20 (4): 263–7. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.04.003>.
60. Nöt L.G., Marchase R.B., Fülöp N., et al. Glucosamine administration improves survival rate after severe hemorrhagic shock combined with trauma in rats. *Shock*. 2007; 28 (3): 345–52. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3180487ebb>.
61. Database of the University of Florida medical centers. Available at: <https://flhealthcharts.gov/ChartsReports/rdPage.aspx?rdReport=NonVitalInd.DataViewer&cid=8687> (accessed 21.07.2026).
62. Bjørklund G., Tinkov A.A., Dadar M., et al. Insights into the potential role of mercury in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2019; 67 (4): 511–33. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01274-3>.
63. Vergueiro A., Menezes A., Rocha N., et al. Hyperglycemia promotes O-GlcNAcylation-dependent vulnerability and modulates temozolomide response in glioblastoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2026; 828: 154088. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2026.154088>.
64. Xu C., Hou Y., Fang X., et al. The role of type 2 diabetes in the association between habitual glucosamine use and dementia: a prospective cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2022; 14 (1): 184. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01137-x>.
65. Li H., Zhao Y., Sun Z., et al. O-GlcNAc as ammonia-induced glycosylation during the development of hyperammonemia. *J Mol Histol*. 2025; 56 (6): 367. <https://doi.org/10.1007/s10735-025-10649-3>.
66. Yang Y.Y., Chien W.C., Chung C.H., et al. Glucosamine use and risk of first-ever optic neuritis: a nationwide 16-year longitudinal analysis. *Neuroepidemiology*. 2025; 59 (6): 686–700. <https://doi.org/10.1159/000543184>.
67. Zhou C., Zhang Y., Yang S., et al. Habitual glucosamine use, APOE genotypes, and risk of incident cause-specific dementia in the older population. *Alzheimers Res Ther*. 2023; 15 (1): 152. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01295-6>.
68. Zheng J., Ni C., Zhang Y., et al. Association of regular glucosamine use with incident dementia: evidence from a longitudinal cohort and Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2023; 21 (1): 114. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02816-8>.
69. Sy M., Newton B.L., Pawling J., et al. N-acetylglucosamine inhibits inflammation and neurodegeneration markers in multiple sclerosis: a mechanistic trial. *J Neuroinflammation*. 2023; 20 (1): 209. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02893-9>.
70. Hecht J.T., Veerisetty A.C., Hossain M.G., et al. Loss of CHOP prevents joint degeneration and pain in a mouse model of pseudoachondroplasia. *Int J Mol Sci*. 2024; 26 (1): 16. <https://doi.org/10.3390/ijms26010016>.
71. Nakamura A., Ali S.A., Kapoor M. Antisense oligonucleotide-based therapies for the treatment of osteoarthritis: opportunities and roadblocks. *Bone*. 2020; 138: 115461. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115461>.

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.м-н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: ogromova@frccsc.ru.

Чучалин Александр Григорьевич, д.м.н., проф., акад. РАН / Alexander G. Chuchalin, Dr. Sci. Med., Prof., Member of RAS – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>. eLibrary SPIN-code: 7742-2054.