

Уважаемые читатели!

Методы молекулярной фармакологии используются сегодня во всем мире. Они востребованы в клинической медицине, поскольку позволяют получить более полную информацию о механизмах действия лекарственных средств, более точно прогнозировать эффективность терапии и риск развития побочных эффектов.

В статье, которую мы предлагаем Вашему вниманию, представлены результаты молекулярно-фармакологического анализа молекулы глюкозамина сульфата, который используется в терапии заболеваний суставов, в том числе остеоартрита, а также при коморбидных заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением.

Возможно, исследования из области молекулярной фармакологии сложны для восприятия клинициста, тем не менее они отражают современное направление клинической фармакологии.

Редакция

Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний¹

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Лила А.М.², Наумов А.В.³, Сорокина М.А.⁴, Рудаков К.В.¹

¹Институт фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление», РАН, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия; ⁴НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия
¹119333, Москва, ул. Вавилова, 40; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ⁴117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Постгеномный анализ эффектов действующих веществ лекарств подразумевает оценку влияния соответствующих молекул на транскрипцию генов (транскриптом), изменения активности белков (протеом) и активность молекулярных каскадов (реактом). В статье представлены результаты применения современных хемоинформационных подходов к постгеномному анализу эффектов глюкозамина сульфата (ГС). Основным результатом исследования является установление синергического действия ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. В частности, ГС способствует снижению не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB (NFKB2, TNFRSF1B, PYCARD, TRAF2, TNFSF12 и др.), но и активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB (CD44, TLR4, ICAM1, NF-κB, JAK/STAT и др.). Комплексное противовоспалительное действие ГС, снижающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их эффекты в отношении клеток, является патогенетическим при лечении не только остеоартрита, но и коморбидных заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением.

Ключевые слова: молекулярно-фармакологический анализ; глюкозамина сульфат; Сустагард® Артро; остеоартрит; коморбидность.

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

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Лила АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. Современная ревматология. 2018;12(4):129–136.

The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities Torshin I. Yu.¹, Gromova O. A.¹, Lila A. M.², Naumov A. V.³, Sorokina M. A.⁴, Rudakov K. V.¹

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Control», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Russian Gerontology Research and Clinical Center, Moscow, Russia; ⁴Dmitry Rogachev Federal Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow, Russia
¹40, Vavilov St., Moscow 119333; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³16, First Leonov St., Moscow 129226; ⁴1, Samory Mashela St., Moscow 117997

Postgenomic analysis of the effects of active ingredients of drugs involves the evaluation of the effects of relevant molecules on the transcription of genes (transcriptomes), on the changes in the activity of proteins (proteomes), and on the activity of molecular cascades (reactomes). The paper gives the results of applying the current chemoinformational approaches to the postgenomic analysis of the effects of glucosamine sulfate (GS). The main result of the investigation is to simultaneously establish the synergistic effect of GS on transcriptomes, proteomes, and reactomes. In particular, GS assists in reducing not only the transcription of genes involved in the NF-κB proinflammatory signaling cascade (NFKB2, TNFRSF1B, PYCARD, TRAF2, TNFSF12, etc.), but also the activity of proteomic proteins that transmit a signal at different levels of the NF-κB cascade (CD44, TLR4, ICAM1, NF-κB, JAK/STAT, etc.). The complex anti-inflammatory effect of GS in reducing the synthesis of proinflammatory cytokines and weakening their effects on the cells is pathogenetic in the treatment of not only osteoarthritis, but also comorbidities accompanied by chronic inflammation.

¹Печатается с сокращениями.

Keywords: *molecular pharmacological analysis; glucosamine sulfate; Sustagard® Arthro; osteoarthritis; comorbidity.*

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

For reference: *Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):129–136.*

DOI: *10.14412/1996-7012-2018-4-129-136*

Коморбидные состояния, т. е. одновременное наличие у пациента нескольких заболеваний, представляют серьезную проблему для современной терапии. Рассмотрение таких патологических состояний как «независимых друг от друга» неизбежно приводит к полипрагмазии и увеличению побочных эффектов лекарств, тем самым отягощая протекание болезней цивилизации [1].

В ряде случаев причиной коморбидных состояний может являться дефицит тех или иных микронутриентов. Например, в крупномасштабном российском исследовании пациентов многопрофильных стационаров (n=2000, возраст 18–90 лет) было показано, что недостаточность магния (<0,8 ммоль/л в плазме крови) соответствует достоверному повышению риска таких коморбидных состояний, как E6b. Ожирение (МКБ-10), R56.8. Судороги, I63.0. Ишемический инфаркт мозга, I10. Эссенциальная первичная гипертония, E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет, I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная и др. [2].

Однако в случае конкретных пациентов далеко не всегда можно свести наличие коморбидных заболеваний только к микронутриентному дефициту. Одной из типичных причин коморбидных состояний является повышенный уровень системного хронического воспаления. Хорошо известно, что ускоренное старение соединительной ткани и заболевания с преимущественным вовлечением в воспалительный и дегенеративный процесс суставов (т. е. связок, капсулы, периартикулярных мышц, субхондральной части кости, синовии) значительно чаще встречаются у пациентов с коморбидной патологией. Так, риск возникновения остеоартрита (ОА) у пациента с травмой сустава в анамнезе многократно выше, а при сочетании травмы сустава и таких дополнительных факторов, как возраст старше 60 лет, ожирение и любой воспалительный очаг в организме, он приближается к 100% [3]. Риск развития ОА при артериальной гипертензии (АГ) возрастает на 55,2%, при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта – на 22%, при сахарном диабете (СД) – на 17%, при ишемической болезни сердца (ИБС) – на 12,9% [4]. Анализ встречаемости ОА у 40 118 мужчин 18–59 лет показал, что сильными предикторами его развития в локтевом суставе были повышенный индекс массы тела, высокое систолическое артериальное давление и сниженная сила мышц при сгибании локтя [5].

Взаимодействия между коморбидными состояниями не всегда оказываются очевидными. Например, ожирение (особенно лептин-зависимое), АГ, ИБС, СД и, разумеется, травма сустава – общеизвестные коморбидные состояния для ОА. В то же время депрессия, суицидальное поведение, синдром сухого глаза, деструкция стекловидного тела, рак легких или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) были установлены как значимые коморбидные ОА заболевания совсем недавно. В уже упомянутом исследовании встречаемости ОА выявлено, что ОА сопутствует раку легкого и ХОБЛ [5]. При ретроспективном анализе популя-

ции пенсионного возраста (n=959 881) в США показано, что синдром сухого глаза наиболее тесно связан с ОА (относительный риск, ОР 1,97; 95% доверительный интервал, ДИ 1,96–1,98) [6]. Хронические ревматические заболевания и ОА характеризуются не только воспалением, но и болью. Хроническая боль при ОА коморбидна депрессии и суицидальному поведению [7].

Клинические исследования, направленные на изучение состояний, сочетающихся с ОА (включая микроэлементные и генетические факторы), позволяют получить результаты, крайне необходимые для повышения эффективности комплексной терапии, в частности для назначения лекарственных средств (ЛС). Такой подход может быть существенно дополнен анализом молекулярной фармакологии действующих начал ЛС.

В настоящей работе представлены результаты молекулярно-фармакологического анализа молекулы ГС (действующее вещество препарата Сустагард® Артро субстанции Биоиберики С.А.У. Испания), который используется в терапии заболеваний суставов, в том числе ОА. Наиболее современным подходом к рассмотрению комплексных эффектов ЛС является постгеномный анализ, при котором оценивается воздействие ЛС не только на отдельные таргетные белки, но и на геном (совокупность *всех* генов данного организма), транскриптом (совокупность *всех* мРНК, синтезируемых в ходе экспрессии генома), протеом (совокупность *всех* белков, синтезируемых на основании мРНК транскриптома), метаболом (совокупность *всех* метаболитов, найденных в клетках и жидкостях данного организма) и реактом (совокупность *всех* химических реакций, протекающих в клетках и тканях организма). Воздействие ЛС на геном, транскриптом, протеом, метаболом и реактом изучается постгеномной фармакологией (рис. 1).

Настоящее исследование проводилось с использованием важного направления постгеномной фармакологии – хемоинформационного моделирования. В рамках постгеномной парадигмы молекула любого ЛС мимикрирует под определенные метаболиты (вследствие наличия тех или иных сходств в химической структуре) и, связываясь с теми или иными белками протеома, производит соответствующие данному ЛС эффекты (как желательные, так и нежелательные) [8]. Анализ фармакологических «возможностей» ГС был проведен на основе хемоинформационного подхода. Процедура анализа основана на новейших технологиях машинного обучения, разрабатываемых в рамках теории комбинаторного анализа разрешимости и теории метрического анализа признаков описаний [9–13].

Исследование включило три взаимодополняющих хемоинформационных подхода: 1) хемотранскриптомный анализ эффектов молекулы ГС (воздействие на транскриптом человека); 2) хемопротеомный анализ молекулы ГС (воздействие на протеом) и 3) хемореактомный анализ молекулы ГС (воздействие на реактом) [14]. Далее последовательно рассмотрены результаты каждого подхода.

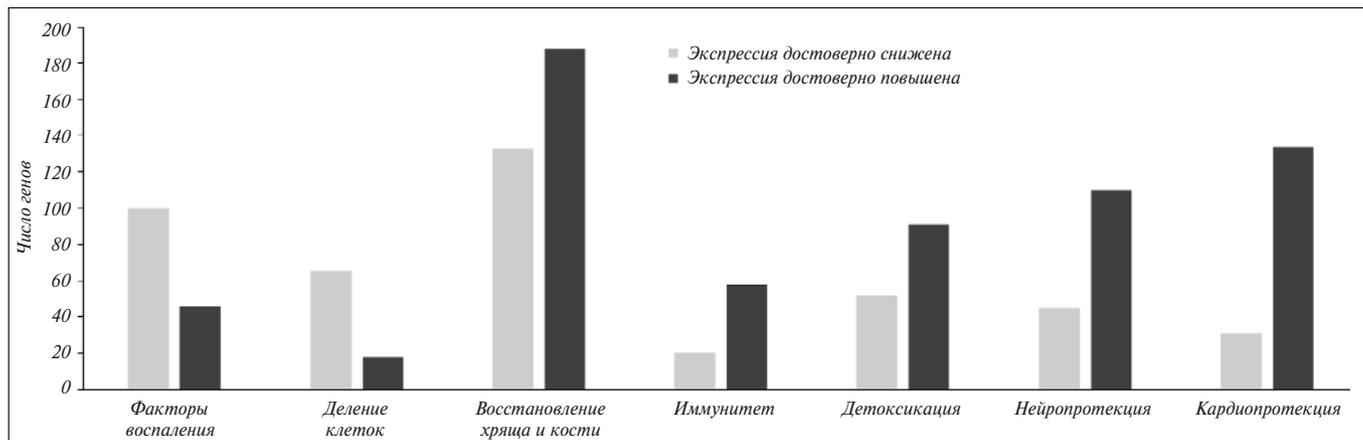


Рис. 3. Число генов, транскрипция которых дозозависимо изменялась под воздействием ГС (результаты хемотранскриптомного анализа)

скулярным (аневризма, пороки клапанов, в том числе пролапс митрального клапана) и реноваскулярным заболеваниями, дистопии внутренних органов и др. [15].

Соответственно, состояние транскриптома фибробластов является важным фактором, определяющим формирование и прогрессирование коморбидной патологии. При этом важно, что ГС не только оказывал противовоспалительное и энергосберегающее действие на фибробласты, но и способствовал преимущественному повышению транскрипции групп генов, вовлеченных в поддержание кардиопротекции (134 генов), нейропротекции (110 генов), детоксикации (91 ген) и антивирусного/антибактериального им-

мунитета (58 генов; рис. 3). Все эти направления действия ГС на транскриптом соответствуют патогенетическому влиянию на коморбидную патологию, обусловленную хроническим воспалением и нДСТ.

Одним из важнейших эффектов ГС в отношении транскриптома является преимущественное снижение экспрессии генов, вовлеченных в осуществление биологического действия провоспалительного фактора NF-kB (см. таблицу).

Хемотранскриптомные оценки изменений транскрипции показывают, что для большинства перечисленных генов (*PYCARD*, *UBC*, *TRAF2*, *BIRC2*, *NFKB2*, *TNFRSF1B*,

Гены, вовлеченные в осуществление биологических эффектов провоспалительного фактора NF-kB, экспрессия которых достоверно изменяется под действием ГС (по данным хемотранскриптомного анализа)

ИЭ, %	Ген	Белок	Функция
-0,19058	<i>PYCARD</i>	PYCARD – домен	Способствует апоптозу, активации каскада NF-kB
-0,13493	<i>UBC</i>	Убиквитин С	Протеосомная деградация белков, активация NF-kB
-0,11051	<i>TRAF2</i>	Фактор 2, связанный с рецептором ФНО	Активация NF-kB через EIF2AK2
-0,10775	<i>BIRC2</i>	Белок, содержащий повтор IAP-2	Убиквитин-белковая лигаза, регулирующая передачу сигналов через NF-kB
-0,09837	<i>NFKB2</i>	NFKB2 В-клеток	Провоспалительный транскрипционный фактор NF-kB
-0,07458	<i>TNFRSF1B</i>	Рецептор SF1B	Рецептор ФНОα
-0,05374	<i>PSMD10</i>	Просома 26S, не-АТФазная	Ускорение транспорта NF-kB в ядро
-0,05321	<i>TNFSF12</i>	ФНО-подобный лиганд SF12	Индукция апоптоза, активация NF-kB, повышение секреции ИЛ8
-0,05039	<i>RPS27A</i>	Рибосомальный белок S27a	Активация NF-kB
0,055537	<i>TNFRSF17</i>	Рецептор TNFRSF17	Повышение выживаемости В-клеток, активация NF-kB
0,058557	<i>IL25</i>	ИЛ25	Активация NF-kB, продукции провоспалительного ИЛ8
0,060288	<i>CHUK</i>	CHUK-киназа	Подавление фосфорилирования NF-kB, активация NF-kB
0,071002	<i>CD28</i>	CD28-лиганд	Стимуляция Т-клеток, усиление опосредованной CD40L активации NF-kB, киназ MAPK8 и PAK2 в Т-клетках
0,081936	<i>ADAM17</i>	Металлопептидаза ADAM17	Усиление созревания ФНОα

Примечание. ИЭ – изменение экспрессии на 1 мкмоль ГС. Гены расположены по возрастанию процента ИЭ. ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин.

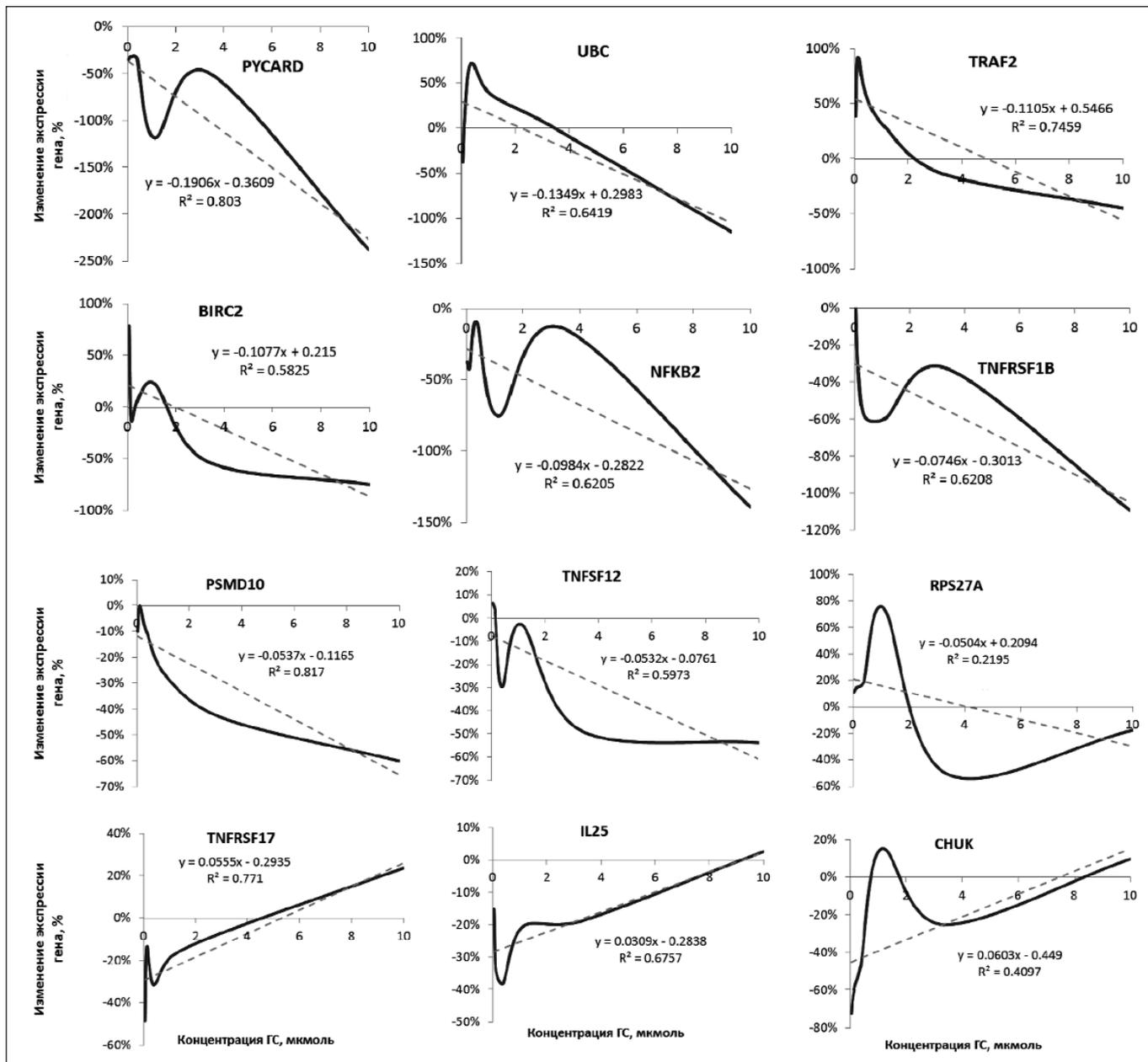


Рис. 4. Примеры дозозависимого ИЭ генов, вовлеченных в регуляцию каскада NF-κB, при воздействии ГС на фибробласты линии FIBRNPC (результаты хемотранскриптомного анализа). Графики упорядочены в соответствии с процентом ИЭ на 1 мкмоль ГС. Приведены регрессионные уравнения и значения квадратов коэффициента корреляции

PSMD10, *TNFSF12*, *RPS27A*) отмечалось значительное дозозависимое снижение экспрессии (на 5–19% на 1 мкмоль/л ГС), в то время как экспрессия остальных генов (*TNFRSF17*, *IL25*, *CHUK*, *CD28*, *ADAM17*) несколько повышалась (на 5,5–8,19% на 1 мкмоль/л ГС; см. рис. 4 и таблицу).

Под воздействием ГС наиболее значительно снижалась транскрипция генов, непосредственно вовлеченных в активацию каскада NF-κB (гены *PYCARD*, *TRAF2*, *TNFSF12*, *TNFRSF1B*, *PSMD10*, *RPS27A*, в том числе гена *NFKB2*, кодирующего сам провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB). Среди перечисленных генов указаны гены рецепторов ФНОα (*TNFRSF1B*, *TNFSF12*), которые активи-

руют ранние стадии передачи сигнала по каскаду NF-κB, и ген *PSMD10*, кодирующий белок, который ускоряет транспорт активированного белка NF-κB в ядро. Кроме того, снижалась транскрипция генов убиквитина (*UBC*) и *BIRC2*, участвующих в протеасомной деградации белков, принципиально необходимой при активации каскада NF-κB [16]. Описанные изменения в транскрипции генов под действием ГС соответствуют усилению его противовоспалительной эффективности и влияния на уровне протеома и реактома, что указывает на перспективы использования ГС у пациентов с несколькими коморбидными состояниями, ядром которых является хроническое асептическое воспаление.

Результаты хемотреоминого анализа молекулы ГС

Проведенный систематический анализ воздействия ГС на протеом позволил выделить ключевые таргетные белки ГС, участвующие в *метаболизме внеклеточного матрикса соединительной ткани, воспалительном ответе, модуляции передачи сигнала от факторов роста*. Как показал анализ, среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 540 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых известны хотя бы основные биологические роли), среди которых было 40 белков метаболизма ГС. С учетом результатов системно-биологического анализа этого массива белков посредством метода функционального связывания [8] было выделено 15 потенциальных таргетных белков ГС, посредством которых осуществляются его основные фармакологические эффекты. Среди этих белков особенно важными, на наш взгляд, являются следующие:

- *рецептор CD44* – рецептор хондроитина сульфата (ХС)/гиалуроновой кислоты, активирует усвоение ХС и гиалуронана (ГС активирует CD44);
- *матриксные металлопротеиназы (ММП) 1, 3, 24* – деградируют соединительнотканную основу хряща и связок (ГС ингибирует эти белки);
- *рецептор CD97* – активирует лейкоциты (ГС ингибирует CD97);
- *провоспалительные цитокины ИЛ6, ИЛ1 α , ИЛ8, ИЛ17 δ* (ГС снижает уровни этих цитокинов).

При протеомном анализе установлено, что ГС взаимодействует с рецептором CD44 на поверхности хондроцитов и затем подавляет образование активной формы фактора NF- κ B. Кроме того, ГС также воздействует на цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, синтез IgA, регулирует миграцию лейкоцитов и активность интерферона. Таким образом, воздействуя на хондроциты пациентов с ОА, ГС, как и ХС, является не только «строительным материалом» для хряща, оказывая синергический эффект с молекулами ХС и усиливая синтез компонентов соединительной ткани хряща, но и снижает активность процессов деградации этой вновь образованной ткани. При этом ГС начинает действовать намного раньше, чем ХС, что сопровождается быстрым противовоспалительным и противоболевым эффектом.

В соответствии с результатами биоинформационного анализа протеома основным молекулярным механизмом противовоспалительного действия ГС является *ингибирование транслокации внутрь клеточного ядра фактора NF- κ B – одного из центральных медиаторов воспаления во всех типах клеток*. В норме NF- κ B практически не связывается с ДНК хондроцитов, и поэтому сигнальные каскады воспаления в ткани хряща не активируются. В экспериментальной модели коллаген-индуцированного артрита связывание NF- κ B с ДНК значительно увеличивалось [17]. Кроме того, активация молекулой ГС рецептора CD44 приводит к снижению избыточного уровня ММП, в том числе за счет регуляции транскрипции соответствующих генов.

В эксперименте показано, что ГС и ХС действительно снижают уровни биомаркеров воспаления ИЛ1, ИЛ6 и СРБ [18]. На культуре остеоартритических хондроцитов ГС дозозависимо и достоверно ингибировал активность фактора NF- κ B и транслокацию обоих типов субъединиц NF- κ B (p50 и p65) внутрь клеточного ядра. При этом противовоспалительные эффекты ГС наиболее выражены на фоне стимулирования клеток провоспалительным ИЛ1 β . Параллель-

но ГС подавлял экспрессию гена *COX2*, кодирующего фермент циклооксигеназу 2 (ЦОГ2), синтез самого белка ЦОГ2 и синтез простагландина Е₂. При этом не отмечено влияния ГС на уровень белка ЦОГ1 [19].

Таким образом, ГС способствует снижению как транскрипции генов, кодирующих белки провоспалительного сигнального каскада NF- κ B, так и активность самих белков этого сигнального каскада. Далеко не каждое ЛС обладает таким синергизмом, когда молекула ЛС оказывает надлежащее «тактическое» действие на протеом и «стратегическое» действие на транскриптом фибробластов. Например, некоторые противоопухолевые средства *ингибируют* транскрипцию генов, ассоциированных с ростом опухолей (что и обуславливает основной фармакологический эффект молекул). И одновременно те же молекулы ингибируют многочисленные белки протеома, что приводит к тяжелым побочным явлениям.

Противовоспалительное действие ГС на уровне и транскриптома, и протеома подтверждается высокой клинической эффективностью ГС при ОА [20], причем без возникновения нежелательных реакций [21]. Хотя доказательная база для ГС в настоящее время ограничена только терапией ОА, его противовоспалительное действие посредством ингибирования каскада NF- κ B указывает на фундаментальные перспективы использования ГС в терапии коморбидных ОА патологий.

Хемотреоминый анализ молекулы ГС

Хемотранскриптомный и протеомный анализ позволил установить, что ГС воздействует на процессы воспаления, подавляя продукцию фактора NF- κ B. Хемотреоминый анализ молекулы ГС [16] указал на ряд других механизмов противовоспалительного действия ГС. В результате хемотреоминого анализа ГС были получены оценки более 4500 биологических активностей, осуществляемых в рамках реактома человека. Данные активности были разделены на пять подразделов: 1) *ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов*; 2) *ингибирование эффектов фактора NF- κ B и ФНО α* ; 3) *противовоспалительное действие на клетки в культуре по отношению к различным цитокинам*; 4) *ингибирование различных ММП*; 5) *вазодинамическое и антидиабетическое действие на клетки в культуре*.

В частности, хемотреоминый анализ определил, что ГС является слабым ингибитором ЦОГ2 – важнейшего таргетного белка всех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). ГС ингибировал ЦОГ2 всего на 13,5% (константа ингибирования, IC₅₀=2006 нМ), в то время как ингибирование ЦОГ2 у НПВП гораздо более выражено (35–90%). Воздействие ГС на метаболизм лейкотриенов более многогранно, чем на ЦОГ2. Так, ГС в значительной мере подавляет синтез фермента арахидонат-15-липоксигеназы (на 41%, IC₅₀=348 нМ), что сравнимо с эффектами большинства НПВП (62–65%). В то же время исследованные НПВП гораздо более эффективно могут ингибировать другие белки лейкотриенового метаболизма: арахидонат-12-липоксигеназу (0,7–73%), арахидонат-5-липоксигеназу (40–64%) и лейкотриеновый В4-рецептор 1 (0,9–24%) [14].

Результаты дифференциального хемотреоминого анализа эффектов ГС и НПВП показали, что описанные выше молекулярно-фармакологические эффекты ГС существен-

но дополняются основным действием всех НПВП – ингибированием ЦОГ2 и метаболизма лейкотриенов [14]. Помимо указания на дополнительные молекулярные механизмы противовоспалительного действия молекулы ГС, дифференциальный хемореактомный анализ ГС и 7 НПВП (декскетопрофен, диклофенак, кеторолак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб) также указал на перспективные синергические комбинации ГС с НПВП. Анализ полученных результатов с использованием разработанной балльной шкалы позволил установить, что наиболее подходящими синергистами для ГС являются декскетопрофен и в несколько меньшей степени кеторолак [14]. Существование очевидного синергизма между ГС и НПВП также открывает важные направления для лечения коморбидной ГС патологии.

Результаты хемореактомного, хемопротеомного и хемотранскриптомного анализа ГС свидетельствуют о существенном ингибировании ГС фактора NF-κB (на 42±27% в Т-лимфоцитах человека при концентрации ГС 100 мкМ, IC₅₀=151±149 нМ), что сравнимо с эффектами НПВП (56–71%, IC₅₀=187–995 нМ). Напомним, что более высокое значение IC₅₀ соответствует более слабому ингибированию. Также, ГС подавлял экспрессию ФНОα, вызываемую бактериальными липополисахаридами (21±20%, IC₅₀=113±97 нМ), причем величина этого эффекта была сопоставима с таковой всех изученных в данном исследовании НПВП (21–40%, IC₅₀=39–170 нМ). ГС и НПВП также ингибировали секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ1 и ИЛ6,

активность MAP-киназы p38 (обеспечивающей секрецию ФНОα) и активность ММП ADAM17 (трансформирующей неактивный пробелок ФНОα в активную форму ФНОα). Все эти противовоспалительные эффекты ГС на уровне реактома способствуют быстрому (несколько часов) снижению воспаления при приеме ГС.

З а к л ю ч е н и е

Постгеномный анализ эффектов действующих веществ ЛС подразумевает оценку их влияния на транскрипцию генов (транскриптом), изменения активности белков (протеом) и активность молекулярных каскадов (реактом). В статье представлены результаты применения современных хемоинформационных подходов к постгеномному анализу эффектов ГС (Сустагард® Артро). Основным результатом исследования является установление синергического действия ГС одновременно на транскриптом, протеом и реактом. В частности, ГС способствует снижению не только транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB (*PYCARD*, *TRAF2*, *NFKB2*, *TNFRSF1B*, *TNFSF12*, *CD28*, *ADAM17* и др.), но и активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB (*CD44*, *TLR4*, *ICAM1*, *NF-κB*, *JAK/STAT* и др.). Комплексное противовоспалительное действие ГС, уменьшающее синтез провоспалительных цитокинов и ослабляющее их влияние на клетки, является патогенетическим при лечении не только ОА, но и коморбидных состояний, сопровождающихся хроническим воспалением.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с. [Gromova OA, Torshin IYu. *Magnii i «bolezni tsivilizatsii»* [Magnesium and «diseases of civilization»]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 800 p.]
2. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):115-29. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Deficiency of magnesium – a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;(6):115-29. (In Russ.)].
3. Jimenez G, Cobo-Molinos J, Antich C, Lopez-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:63-83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_3.
4. Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ, Крассюков ПА, Чубаров ТВ. Современные тенденции терапии остеоартроза у коморбидных пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(28):2025-7. [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Krasnyukov PA, Chubarov TV. Current trends in the treatment of osteoarthritis in comorbid patients. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;22(28):2025-7. (In Russ.)].
5. Magnusson K, Turkiewicz A, Timpka S, Englund M. Prediction of midlife hand osteoarthritis in young men. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Aug;26(8):1027-1032. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.010. Epub 2018 May 21.
6. Lee CJ, Levitt RC, Felix ER, et al. Evidence that dry eye is a comorbid pain condition in a U.S. veteran population. *Pain Rep*. 2017 Nov 20;2(6):e629. doi: 10.1097/PR9.0000000000000629. eCollection 2017 Nov.
7. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: a narrative review. *Rheumatol Int*. 2018 Apr;38(4):537-548. doi: 10.1007/s00296-017-3909-9. Epub 2017 Dec 20.
8. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
9. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. part 1: fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014; 24(1):11-23.
10. Torshin IY, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: part 2. local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2014;24(2):196-208.
11. Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека*. 2013;(13):95-104. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemical and information analysis of orotic acid molecule indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of magnesium ligand. *Farmateka*. 2013;(13):95-104. (In Russ.)].
12. Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28.
13. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011;21(4):652-62.
14. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и не-

стероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. Современная ревматология. 2018;12(2):36–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):36–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43

15. Громова ОА, Торшин ИЮ. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. Кардиология. 2008;(10):57–64. [Gromova OA, Torshin IYu. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya*. 2008;(10):57–64. (In Russ.)].

Поступила 5.11.2018

Исследование поддержано ЗАО «Фармфирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

16. Samuel T, Okada K, Hyer M, et al. cIAP1 Localizes to the nuclear compartment and modulates the cell cycle. *Cancer Res*. 2005 Jan 1;65(1):210–8.

17. Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF-kB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Dec;16(12):1474–83. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.002. Epub 2008 May 23.

18. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011 Dec;19(6):299–306. doi: 10.1007/s10787-011-0098-0. Epub 2011 Nov 1.

19. Largo R, Alvarez-Soria MA,

Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Apr;11(4):290–8.

20. Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun; 67(6):585–94. doi: 10.1111/ijcp.12115.

21. Poolsup N, Suthisang C, Channark P, Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2005 Jun; 39(6):1080–7. Epub 2005 Apr 26.