

# О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину

О.А.Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю.Торшин<sup>1,2</sup>, А.М.Лила<sup>3</sup>, А.В.Наумов<sup>4</sup>, К.В.Рудаков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉ unesco.gromova@gmail.com

## Аннотация

**Цель.** Инсулинорезистентность, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) стимулируют развитие хронического воспаления и затрудняют реабилитацию пациентов с любой коморбидной патологией. В частности, СД 2 нарушает метаболизм хряща, приводя к остеоартриту (ОА). Для лечения артропатогенных последствий СД 2 используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), препараты на основе глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС).

**Материалы и методы.** Компьютерный анализ текстов 21 777 публикаций.

**Результаты.** ГС является одним из наиболее безопасных видов терапии ОА. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ГС может безопасно использоваться для лечения ОА у пациентов с СД 2. Противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования указывают на возможность профилактики осложнений СД 2.

**Заключение.** Несмотря на присутствие корня «глюко-» в названии ГС, данное вещество не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** остеоартрит, инсулинорезистентность, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, фармакобезопасность, Сустакс Артро, Хондрогард.

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 75–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190309

## Review

# On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance

Olga A. Gromova<sup>1,2</sup>, Ivan Iu. Torshin<sup>1,2</sup>, Aleksandr M. Lila<sup>3</sup>, Anton V. Naumov<sup>4</sup>, Konstantin V. Rudakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉ unesco.gromova@gmail.com

## Abstract

**Aim.** Insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM) stimulate the development of chronic inflammation and make it difficult to rehabilitate patients with any comorbid pathology. In particular, T2DM impairs cartilage metabolism, leading to osteoarthritis (OA). For the treatment of arthropathogenic effects of diabetes mellitus, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), drugs based on glucosamine sulfate (GS) and chondroitin sulfate (CS) are used.

**Materials and methods.** Computer analysis of texts 21 777 publications.

**Results.** GS is one of the safest OA therapies. Experimental and clinical studies have shown that HS can safely be used to treat OA in patients with type 2 diabetes. The anti-inflammatory effects of GS and the CS inhibition of O-acetylglucosamination processes by the molecules indicate the possibility of preventing the complications of type 2 diabetes.

**Conclusion.** Despite the presence of the root "gluco" in the name of the GS, this substance does not stimulate the formation or progression of insulin resistance.

**Key words:** osteoarthritis, insulin resistance, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, pharma-safety, Sustaguard Arthro, Chondroguard.

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Iu., Lila A.M. et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 75–83. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190309

## Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) ассоциирован с различной симптоматикой: нарастанием гиперхолестеринемии и гиперурикемии; частыми эпизодами повышения артериального давления, снижения фильтрационной функции почек, гипогликемическими эпизодами, приводящими к «мельканию мушек» в глазах и к падениям [1]; саркопенией скелетных мышц [2]; когнитивными нарушениями; полинейропатией; диабетической ретинопатией и остеоартритом (ОА). Поэтому при назначении терапии больным СД 2 необходимо принимать во внимание индивидуальный фон коморбидных патологий пациента.

Например, *чем старше пациент с СД 2, тем чаще и быстрее развивается ОА.* Заметим, что ОА достаточно редко является единственным заболеванием у пациента. В частности, крупномасштабное исследование пациентов с ОА (n=3040) показало, что сопутствующие заболевания включали гипертонию (39%), ожирение (36,3%) и СД 2 (12%). Отсутствие коморбидных патологий было отмечено только у 12,7% обследованных [3].

Сочетание нескольких коморбидных состояний у пациента (например, СД 2, ожирения и ОА) приводит, зачастую, к полипрагмазии. В то же время учет взаимодействий коморбидных состояний позволяет превентивно снижать фармакологическую нагрузку пациента. Например, известно, что СД 2 стимулирует артритическую трансформацию хрящевой ткани суставов. Поэтому использование хондропротекторных средств весьма актуально уже на ранних стадиях формирования резистентности к инсулину. При этом негативное влияние некоторых препаратов на обмен глюкозы (глюкокортикоидов, статинов, β-адреноблокаторов, тиазидных диуретиков и др.) ограничивает их применение для лечения заболеваний, коморбидных с СД 2.

Хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) – повсеместно используемые хондропротекторы, тормозящие прогрессию дегенеративных изменений хряща и проявляющие противовоспалительные свойства. Клиническая эффективность и безопасность препаратов на основе ХС/ГС была показана в многочисленных клинических исследова-

| Ключевые слова, достоверно ассоциированные с публикациями, анализирующими соотношение между ГС и патофизиологией СД 2<br>Key words, significantly associated with publication analyzing the relation between glucosamine sulphate and diabetes mellitus type 2 pathophysiology |                        |       |       |           |
|--|------------------------|-------|-------|-----------|
| Ключевое слово (англ.)   | Ключевое слово (рус.)  | $v_1$ | $v_2$ | $D_{инф}$ |
| Insulin  | Инсулин                | 0,544 | 0,000 | 543,7     |
| Diabetes mellitus  | Диабет                 | 0,360 | 0,009 | 37,7      |
| Langerhans   | Лангерганса (островки) | 0,069 | 0,001 | 37,4      |
| Hyperglycemia  | Гипергликемия          | 0,134 | 0,005 | 21,8      |
| Glucagon   | Глюкагон               | 0,019 | 0,000 | 18,8      |
| Hypoglycemia   | Гипогликемия           | 0,015 | 0,000 | 15,4      |
| Glomerular   | Гломерулярный          | 0,040 | 0,002 | 14,8      |
| Atherosclerosis  | Атеросклероз           | 0,024 | 0,001 | 12,9      |
| Nephropathy  | Нефропатия             | 0,057 | 0,003 | 12,8      |
| Cardiomyopathy   | Кардиомиопатия         | 0,010 | 0,000 | 10,3      |
| Muscle   | Мышцы                  | 0,097 | 0,009 | 10,1      |
| Hypothalamic   | Гипоталамический       | 0,009 | 0,000 | 9,4       |
| Cholesterol  | Холестерин             | 0,040 | 0,003 | 9,1       |
| Obesity  | Ожирение               | 0,053 | 0,005 | 8,6       |
| Neuropathy   | Невропатия             | 0,007 | 0,000 | 6,8       |
| Pituitary  | Гипофиз                | 0,007 | 0,000 | 6,8       |
| Estrogen   | Эстроген               | 0,007 | 0,000 | 6,8       |

Примечание.  $v_1$ ,  $v_2$  – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов  $K_1$  (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов  $K_2$  (контрольная выборка абстрактов),  $D_{инф}$  – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок  $K_1$  и  $K_2$ ; порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности  $D_{инф}$ .  
\* $v_1$ ,  $v_2$  – incidence of key word in  $K_1$  abstracts samples (abstracts on the studied subject) and in  $K_2$  abstracts samples (control sample of abstracts),  $D_{инф}$  – evaluation of informative value of key words for differentiation of  $K_1$  and  $K_2$  samples. Key words arrangement – according to decrease of informative value estimation  $D_{инф}$ .

ниях [4, 5]. Кроме того, исследования последних лет доказали положительное влияние ХС на атерогенез [6]. Это согласуется с результатами другого исследования, продемонстрировавшего снижение риска летального исхода при приеме ХС и/или ГС, обусловленного снижением риска кардиоваскулярной и онкологической летальности [7].

Тем не менее встречается недостаточное понимание того факта, что глюкозамин вовсе не является глюкозой и не может вызывать глюкозотолерантность. Предубеждение против ГС как вещества, якобы «вызывающего толерантность к глюкозе», все еще встречается среди отдельных врачей, уже не говоря о пациентах. Такого рода предубеждения приводят к формированию примитивных табу, препятствующих клиническому применению ГС для профилактики ОА.

В действительности, экспериментальные и клинические исследования показывают полную безопасность ГС с точки зрения формирования толерантности к глюкозе. Например, у здоровых собак кратковременный (21 сут) пероральный прием ХС/ГС не влияет на гликемический контроль и не стимулирует развитие резистентности к инсулину [8]. Возможность формирования резистентности к инсулину после внутривенного введения даже гипердоз глюкозамина не подтверждалась независимыми экспериментальными и клиническими исследованиями [9].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы, имеющейся по вопросу взаимосвязи между приемом ГС, инсулинорезистентностью и глюкозотолерантностью. По запросу «glucosamine AND insulin» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 697 ссылок. Мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [10], развиваемых в рамках топологического [11] и метрического [12] подходов к задаче распознавания/классификации [13, 14].

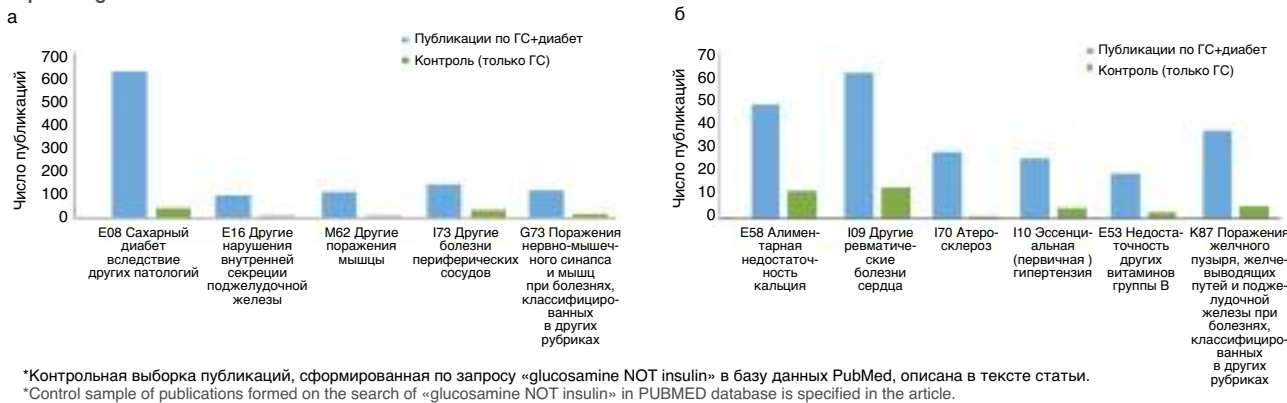
В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отли-

чающие публикации по взаимосвязи ГС и инсулинорезистентности от публикаций в контроле. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 700 случайно выбранных статей из 21 777 найденных по запросу «glucosamine NOT insulin» в базе данных PubMed, т.е. исследования ГС, не имеющие отношения к взаимодействиям с инсулином. В результате проведенного анализа текстов были отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие взаимоотношения между ГС и патофизиологией СД 2 (см. таблицу).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. таблицу) показал, что основными исследовательскими темами, рассматриваемыми в публикациях по взаимосвязи между ГС и метаболизмом сахаров, являются патофизиология СД 2 (инсулин, диабет, островки Лангерганса, гипергликемия, глюкагон) и патофизиологические последствия инсулинорезистентности (гломерулярные нарушения, атеросклероз, холестерин, ожирение, нефропатия, кардиомиопатия, невропатия, мышцы). Последующая рубрикация исследований по диагнозам Международной классификации болезней (МКБ-10) показала, что наиболее обсуждаемые диагнозы относились к диабету и его осложнениям (E08 Сахарный диабет вследствие других патологий, M62 Другие поражения мышц, I73 Другие болезни периферических сосудов, G73 Поражения нервно-мышечного синапса и мышц при болезнях, классифицированных в других рубриках, M94 Другие поражения хрящей), а также патологиям, коморбидным СД 2 (E58 Алиментарная недостаточность кальция, I09 Другие ревматические болезни сердца, I70 Атеросклероз, I10 Эссенциальная гипертензия, E53 Недостаточность других витаминов группы В); рис. 1.

Таким образом, рубрикация исследований по вопросам взаимосвязи ГС и инсулинорезистентности показала важность рассмотрения патофизиологических последствий инсулинорезистентности (в частности, хронического воспаления) и патологий, коморбидных СД 2. Поэтому далее

**Рис. 1. Результаты рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10\*: а – диабет и его осложнения, б – патологии, коморбидные СД 2.**  
**Fig. 1. Results of rubrication of the studies according to ICD-10 diagnoses\*: a – diabetes and its complications, b – comorbid with DM type 2 pathologies.**



рассмотрены механизмы коморбидных взаимодействий между СД 2 и ОА (в том числе противовоспалительные эффекты ГС и эффекты ГС на О-ацетилглюкозаминирование), возможные противодиабетические эффекты ГС и результаты клинических исследований, указывающие на безопасность применения ГС при наличии у пациентов инсулинорезистентности.

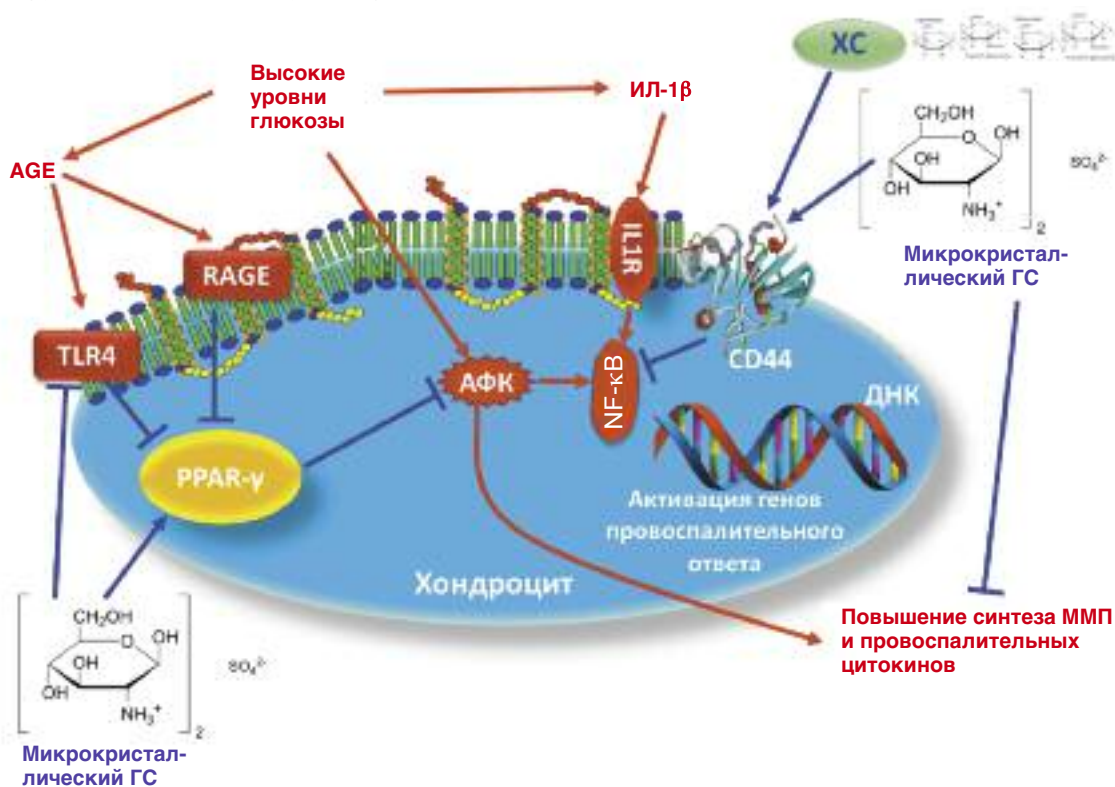
**Патогенетическая взаимосвязь между СД 2 и ОА и возможные мишени терапевтических интервенций**

СД 2 является фактором риска развития ОА, способствуя развитию хронического воспаления, обязательными критериями которого являются, в частности, гипергликемия и инсулинорезистентность. При СД 2 чаще всего наблюдаются ревматические поражения плечевого сустава (адгезив-

ный капсулит и др., характеризующиеся болью, существенно ограниченным диапазоном движений плечевого сустава), остеопения и остеопороз, диабетическая саркопения, вплоть до амиотрофии. Фармакотерапия ОА на фоне СД 2 включает кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкозамин и хондроитин [15]. Пациентам с СД 2 и ОА небезопасно назначать парацетамол и/или НПВП, в то время как назначение глюкозамина безопасно при ОА, коморбидном СД 2 [16]. ГС и ХС потенциально эффективны при саркопении, в том числе ассоциированной с курением и СД 2 [17].

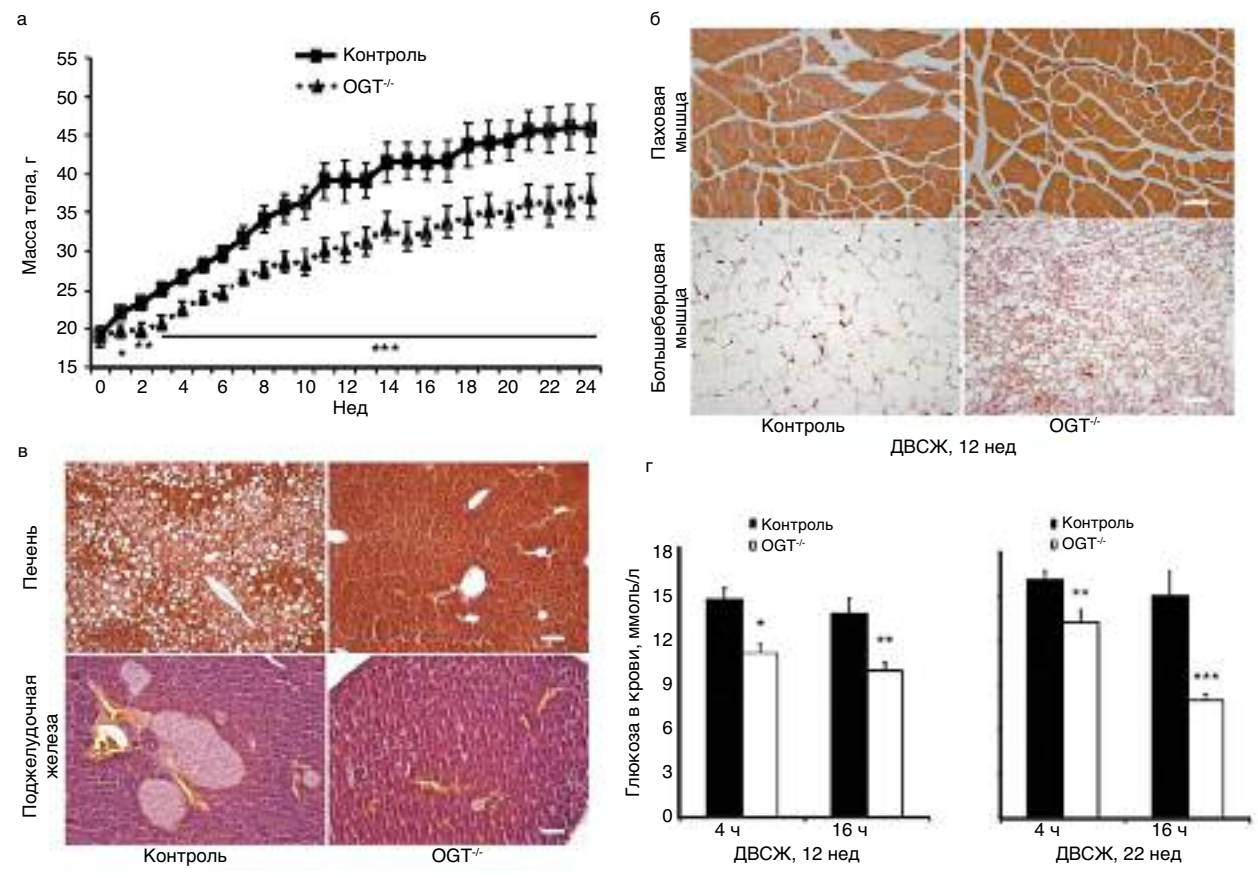
ГС тормозит коморбидные взаимодействия между ОА и СД 2 посредством двух основных механизмов: посредством противовоспалительного действия и посредством ингибирования О-ацетилглюкозаминирования (см. следующий раздел). Противовоспалительный эффект ГС мо-

**Рис. 2. Эффекты гипергликемии на хондроциты и роли ГС/ХС.**  
**Fig. 2. Hyperglycemia effects on chondrocytes and glucosamine sulphate/chondroitin sulphate role.**



Примечание. AGE – прогрессирующие продукты гликирования; RAGE – рецептор AGE, ИЛ-1β – интерлейкин-1β, NF-κB – транскрипционный фактор, опосредующий эффекты ИЛ-1β и других провоспалительных цитокинов, ММП – матриксные металлопротеиназы, АФК – активные формы кислорода; PPAR-γ – γ-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, TLR4 – толл-подобный рецептор 4.  
 Note. AGE, advanced glycation end products; RAGE, receptor AGE; IL-1β, interleukin-1beta; NF-κB, transcription factor defining IL-1β effects and other anti-inflammatory cytokines; MMP, matrix metalloproteinases; ROI, reactive oxygen intermediate; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor gamma; TLR4, toll-like receptor 4.

**Рис. 3. ДВСЖ не вызывает глюкозотолерантности и инсулинорезистентности у мышей с делецией гена OGT:** а – динамика массы тела; кормление ДВСЖ началось в возрасте 4 нед; б – сечения большеберцовой мышцы и паховой мышцы при делеции гена OGT и кормлении ДВСЖ; в – микрофотографии срезов печени и поджелудочной железы, окрашенных H&E; г – уровни глюкозы в крови, 12 нед ДВСЖ.  
**Fig. 3. High-fat diet does not cause glucose tolerance and insulin resistance in mice with OGT gene deletion:** a – body mass dynamics; feeding with high-fat diet was started at the age of 4 weeks; b – section of tibialis muscle and inguinal muscle in OGT gene deletion and feeding with high-fat diet; c – photomicrography of liver and pancreas sections, H&E staining; d – serum glucose levels, 12 weeks of feeding with high-fat diet.



Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  (по сравнению с контролем). К – контроль, OGT<sup>-/-</sup> – делеция гена OGT.  
 Note. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  (compared to control). K – control, OGT<sup>-/-</sup> – OGT gene deletion.

жет способствовать снижению воспаления островков Лангерганса, характерного для СД 2. Молекулярные механизмы осуществления противовоспалительных эффектов ГС включают взаимодействие с рецепторами CD44 и TLR4 на поверхности хондроцитов (рис. 2), которые приводят к ингибированию транскрипционного фактора NF-κB, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов [4].

Дифференциальный хемореатомный анализ молекулы ГС и ряда НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, целекоксиб, эторикоксиб) показал, что ГС стимулирует:

- ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов;
- ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-κB и фактора некроза опухоли (ФНО)-α;
- ингибирование матриксных металлопротеиназ;
- может проявлять антидиабетические эффекты (активация PPAR-γ, ингибирование киназы mTOR).

При этом ГС может эффективно дополнять противовоспалительное действие НПВП [18].

Важно подчеркнуть, что противовоспалительные эффекты ГС отнюдь не ограничены взаимодействиями с указанными выше рецепторами. В результате проведения хемотранскриптомного анализа ГС было показано, что ГС может дозозависимо снижать экспрессию 100 генов, кодирующих различные факторы воспаления (в частности, вовлеченных в каскад NF-κB и смежные с NF-κB каскады) [19]. Воздействие ГС на транскриптом соответствует долговременным противовоспалительным эффектам ГС, так

как именно уровень транскрипции гена определяет количество синтезируемого белка.

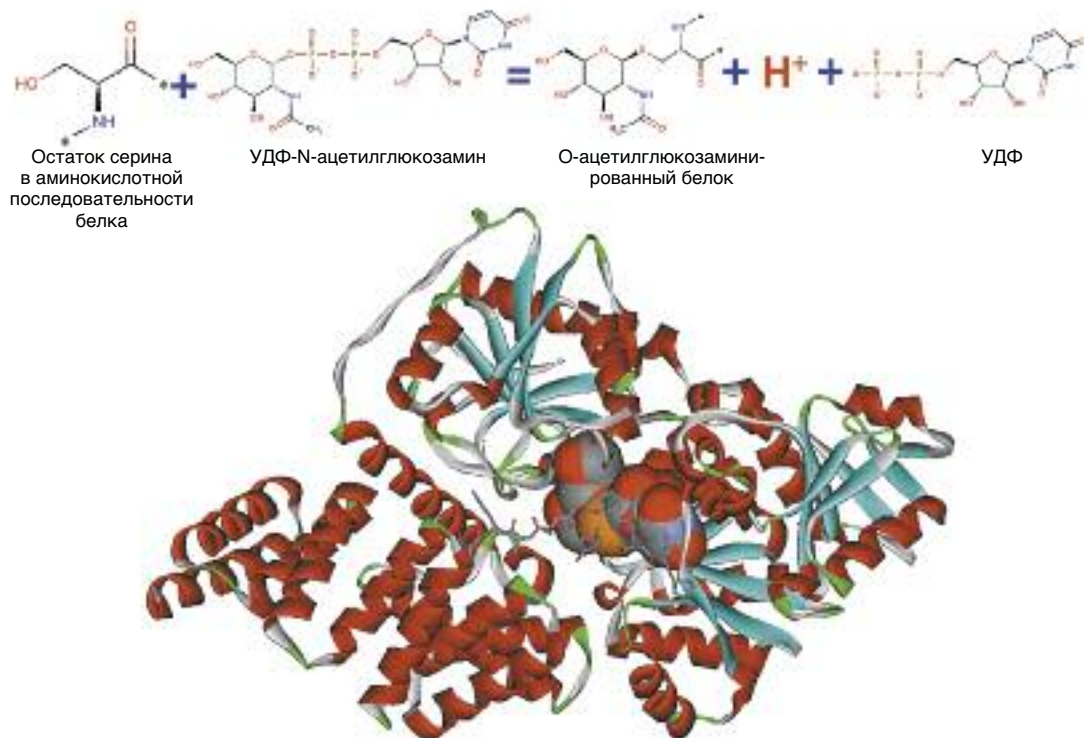
### ГС как патогенетическое средство, уменьшающее интенсивность воспаления тканей у больных СД и инсулинорезистентностью

Ингибирование молекулой ГС процессов O-ацетилглюкозаминирования объясняет патогенетическое влияние ГС на подавление воспаления в тканях сустава у больных СД 2. Инсулинорезистентность приводит к повышенным уровням O-ацетилглюкозаминирования, которое осуществляется ферментом O-глюкозамин трансферазой (OGT).

В эксперименте делеция гена OGT у мышей приводила к повышению чувствительности к инсулину, усвоения глюкозы и повышенной активности гликолитических ферментов в скелетных мышцах и в белой жировой ткани, причем даже при условии приема патогенной диеты с высоким содержанием жиров (ДВСЖ); рис. 3. OGT также ингибирует транскрипцию противовоспалительного интерлейкина (ИЛ)-15 посредством O-ацетилглюкозаминирования белка EZH2, который в свою очередь метилирует гистоновый белок H3 [20].

Фермент OGT катализирует перенос молекулы N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) из комплекса UDP-GlcNAc на аминокислотные остатки серина/треонина в цитоплазматических и ядерных белках [19]; рис. 4. На данном рисунке показана пространственная структура OGT (модель на основе PDB файла 4au5), в которой указан сайт связывания уридиндифосфат (УДФ)-N-ацетилглюкозамина (сферическая модель), соответствующий сайту связывания молеку-

Рис. 4. Пространственная структура OGT с сайтом связывания УДФ-N-ацетилглюкозамина (сферическая модель).  
Fig. 4. Three-dimensional structure of OGT with UDP-N-acetylglucosamine binding site (spherical model).



лы ГС. OGT гликозилирует несколько сотен белков протеома человека, включая гистон H2B, сигнальную киназу AKT1, сигнальные белки EZH2, MART/TAU и др. Участие активности OGT в поддержании резистентности мышечных и адипоцитарных клеток к инсулину осуществляется посредством ингибирования фосфорилирования аминокислотного остатка Thr-308 сигнальной киназы AKT1 и O-ацетилглюкозаминирования сигнальных компонентов инсулина (что приводит к ослаблению передачи сигналов в каскаде рецептора инсулина) [21].

Избыточное O-ацетилглюкозаминирование белков протеома ассоциировано с развитием различных хронических патологий, в том числе СД 2, ОА, кардиомиопатии, нефропатии, ретинопатии и нейропатии. Это связано с тем, что уровни N-ацетилглюкозамина в гликозилированных сывороточных белках являются неспецифической мерой воспаления. Поэтому ингибирование фермента OGT молекулой ГС может способствовать профилактике осложнений СД 2.

Анализ популяционной когорты (n=1225) показал, что уровни N-ацетилглюкозамина достоверно коррелируют с уровнями C-реактивного белка ( $r=0,60$ ;  $p<0,001$ ) и с индексом чувствительности к инсулину ( $p<0,01$ ), даже после поправок на возраст, пол, курение, физическую активность, уровни глюкозы в плазме крови и индекс массы тела (ИМТ) [22].

Избыточное O-ацетилглюкозаминирование транскрипционных факторов в макрофагах и в лимфоцитах стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов [23]. Например, O-ацетилглюкозаминирование провоспалительного фактора NF-κB снижает его взаимодействие с ингибитором IκB, тем самым активируя NF-κB и вызывая экспрессию провоспалительных цитокинов. NF-κB-зависимая экспрессия провоспалительных факторов играет ключевую роль в активации макрофагов и моноцитов при метаболических изменениях, вызванных острой или хронической гипергликемией (рис. 5). ГС нормализует эффекты повышенного O-глюкозаминирования субъединицы cRel фактора NF-κB [24].

Фактор транскрипции NF-κB, состоящий из субъединиц «p65» и «cRel», опосредует эффекты провоспалительного цитокина ФНО-α через сигнальную киназу IKK. O-ацетилглюкозаминирование фактора NF-κB («G») посредством фермента OGT приводит к удалению ингибитора NF-κB (IκB). В результате NF-κB активируется, что приводит к увеличению экспрессии генов других провоспалительных цитокинов, активирующих Т-клетки (ICAM1, VCAM1, ИЛ-2) и, параллельно, к повышенной экспрессии гена синтазы NO (оксида азота), который является медиатором эндотелиального воспаления. ГС ингибирует OGT и киназу IKK, тем самым тормозит описанные выше процессы.

Упомянутое ранее регулирование субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1) и AKT-киназы, участвующей в передаче сигнала от рецептора инсулина, также опосредовано процессами O-ацетилглюкозаминирования. Основные сигнальные белки инсулина, включая IRS-1, IRS-2 и PDK1, являются субстратами для фермента OGT, причем O-ацетилглюкозаминированные формы этих белков тормозят передачу сигналов от рецептора инсулина внутрь клетки. Увеличение уровней O-ацетилглюкозаминирования в адипоцитах в культуре (клеточная линия 3T3-L1) уменьшает взаимодействие фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) с IRS-1 и IRS-2, снижает фосфорилирование PI3K-связывающего мотива YXXM в структуре белка IRS-1, тем самым способствуя формированию резистентности к инсулину [25]. Экспрессия фермента глюкокиназы, повышающего усвоение глюкозы клетками печени и способствующего компенсации гипергликемии, также регулируется посредством O-ацетилглюкозаминирования [26].

Следует также отметить, что эффекты ингибирования киназы mTOR, участвующей в процессах клеточного старения, также осуществляются посредством O-ацетилглюкозаминирования. В активном состоянии киназа mTOR повышает стабильность фермента OGT, поэтому одним из эффектов ингибирования киназы mTOR является снижение стабильности фермента OGT [27].

В целом молекула ГС является фрагментом комплекса УДФ-N-ацетилглюкозамин, при участии которого фермент OGT катализирует перенос молекулы N-ацетилглюкозамина на аминокислотные остатки белков протеома. Поэтому связывание молекулы ГС в активном центре фермента OGT будет приводить к ингибированию OGT и, следовательно, к снижению общего уровня O-ацетилглюкозаминирования протеома, что *соответствует профилактике осложнений СД 2*.

### О возможных противодиабетических эффектах ГС

В ряде экспериментальных работ была показана возможность существования у молекулы ГС противодиабетических эффектов. Например, глюкозамин дозозависимо повышает биодоступность подкожно вводимого инсулина, тем самым снижая инсулинорезистентность тканей. Инъекция раствора глюкозамина в дозах 50, 100 и 200 мг/кг до введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг достоверно снижала уровень глюкозы в крови ( $p=0,01$ ). При этом все три дозы проявляли сопоставимые эффекты [28].

Описанные в предыдущем разделе статьи эффекты ингибирования процессов O-ацетилглюкозаминирования глюкозамином подтверждаются экспериментально. В частности, глюкозамин модулирует дифференцировку Т-клеток посредством подавления N-связанного гликозилирования белка-рецептора CD25. Высокие дозы глюкозамина значительно снижали N-гликозилирование Glut1 в Th1-поляризованных клетках. Обработка глюкозамином ингибировала клетки Th1 *in vivo*, а также продлевала выживание островковых трансплантатов поджелудочной железы в модели аутоиммунного диабета. Эти эффекты позволяют предположить, что глюкозамин может быть важным модулятором дифференцировки Т-клеток и иммунного гомеостаза [29].

При приеме экспериментальной ДВСЖ дополнительный прием глюкозамина, растворенного в питьевой воде (500 мг/кг, 21 нед), снижал увеличение внутрибрюшного жира, уровень лептина в сыворотке и резистентность к инсулину у крыс [30].

Глюкозамин (5 ммоль/л) снижал активность глюкокиназы в гомогенате островков поджелудочной железы и уменьшал реакцию инсулина на глюкозу (200 мг/дл) у крыс. *In vivo* глюкозамин снижает уровень инсулина в плазме у крыс [31]. В ряде клинических испытаний с участием пациентов с СД 2 или «преддиабетом», продолжавшихся от 1 до 3 лет, было найдено, что *прием ГС может вызывать снижение концентрации глюкозы в крови натощак*, но данное отличие не было статистически достоверным [32]. В целом, однако, накопленные к настоящему времени результаты клинических исследований указывают, скорее, на безопасность применения ГС на фоне инсулинорезистентности, чем на четкий противодиабетический эффект ГС.

### Результаты клинических исследований эффектов ГС на формирование и развитие инсулинорезистентности

Клинические исследования показали, что ГС не оказывают отрицательного влияния на показатели инсулинорезистентности ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов со сформировавшейся резистентностью к инсулину или с СД 2. Прием глюкозамина в дозе 1500 мг/сут (12 нед) не стимулирует развитие глюкозотолерантности у здоровых добровольцев ( $n=19$ ). Тест на глюкозотолерантность проводился с использованием 75 г декстрозы до начала исследования, через 6 и 12 нед (рис. 6). После начала исследования не было установлено никаких существенных различий между уровнями инсулина или глюкозы в крови натощак. Измерения гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) также не показали значительных изменений [33].

Пероральный прием ГС (1500 мг/сут, 90 сут) был безопасным для пациентов без диабета с ОА ( $n=40$ ) и не ока-

Рис. 5. O-ацетилглюкозаминирование, воспаление и ГС.  
Fig. 5. O-acetylglucosamination, inflammation and glucosamine sulphate.

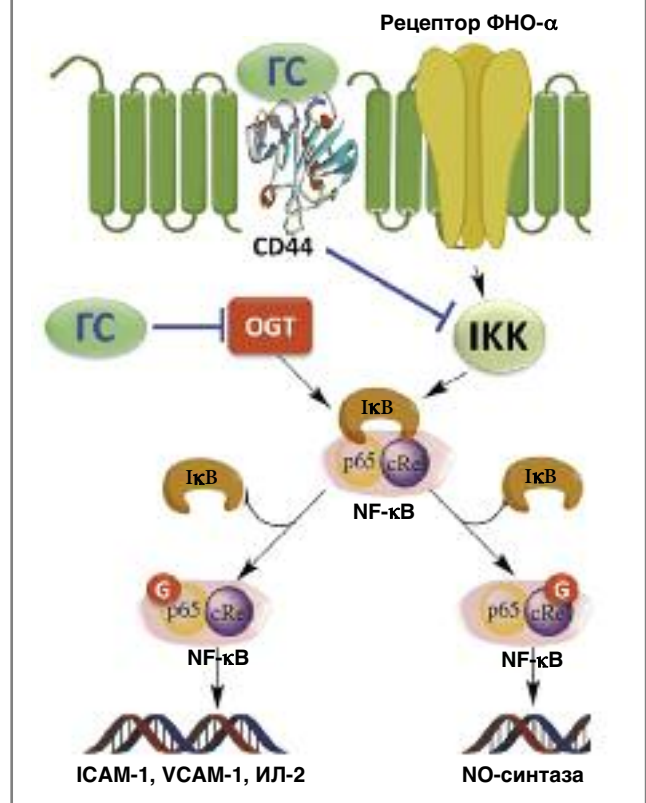
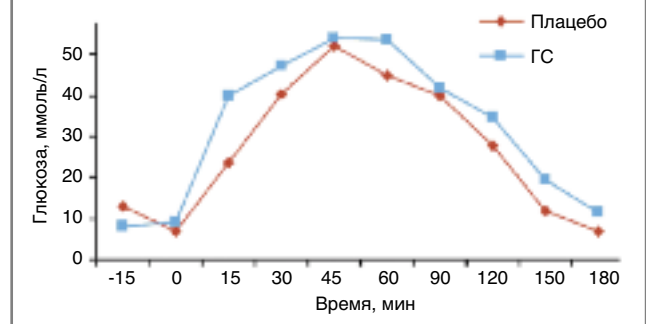


Рис. 6. Уровни инсулина в тесте на инсулинорезистентность (75 г декстрозы) после курсового приема ГС (1500 мг/сут, 12 нед).  
Fig. 6. Insulin levels in insulin resistance test (dextrose 75 g) after a course of glucosamine sulphate (1500 mg/day, 12 weeks).



зывал существенного влияния на метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину. В группе принимавших ГС не наблюдалось значительных отличий в уровнях глюкозы в крови натощак ( $94,1 \pm 7,14$  мг/дл, контроль  $93,5 \pm 9,45$  мг/дл,  $p=0,15$ ), результатах теста на толерантность к глюкозе ( $99,3 \pm 8,99$  мг/дл, контроль  $103,3 \pm 10,1$  мг/дл,  $p=0,07$ ) и баллах по гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности ( $1,57 \pm 0,21$ , контроль  $1,48 \pm 0,21$ ,  $p=0,13$ ) [34].

Схожая картина наблюдалась и в результатах клинических исследований с участием пациентов с ожирением или с СД 2. Например, в рандомизированном исследовании женщины среднего возраста с ожирением ( $n=407$ ,  $ИМТ > 27$  кг/м<sup>2</sup>) получали либо ГС, либо плацебо. Не было установлено никакого влияния ГС ни на средний уровень  $HbA_{1c}$ , ни на достижение высокого уровня  $HbA_{1c}$ , ни на возникновение СД 2 в течение 6,5 лет [35]. Глюкозамин в обычно потребляемых дозах (1500 мг/сут) не оказывал значительного влияния ни на гликемический контроль, ни на липидный профиль после 2 нед приема добавок у пациентов с СД 2 ( $n=22$ ) [36]. В случае более длительного (12 нед) применения ГС (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут)

также не приводили к клинически значимым изменениям метаболизма глюкозы у пожилых пациентов с СД 2. Средние концентрации  $HbA_{1c}$  достоверно не различались между группами до терапии глюкозаминном [37].

Следует отметить, что ГС является одним из наиболее безопасных среди повсеместно используемых препаратов. В ультракрупномасштабном анализе воздействия 368 широко используемых препаратов на результаты когнитивного теста было показано, что почти 1/3 препаратов (106 из 368) негативно влияли на результаты вербально-числового теста ( $n=165\ 493$ ) и на результаты теста на время реакции ( $n=496\ 813$ ). Лишь несколько препаратов, среди которых были антидиабетические средства и ГС, показали положительное влияние на когнитивные функции. В частности, потребление ГС было ассоциировано с более высокой оценкой по тесту на рассуждение (0,1, 95% ДИ 0,03–0,14) и с лучшим временем реакции (5, 95% ДИ 3–6) [38].

Хороший профиль эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения (в том числе по отношению к обмену глюкозы) демонстрирует курсовое применение препаратов Хондрогард® и Сустагард® Артро в виде старт-терапии [39]. Так, использование Хондрогарда по 2,0 мл (200 мг) внутримышечно через день №20 и Сустагарда Артро по 3,0 мл (2,0 мл – 200 мг внутримышечно действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день №20 у пациентов с рецидивом хронической боли в нижней части спины и суставах показало достоверное улучшение переносимости физической нагрузки при выполнении специального комплекса упражнений. Улучшалась балльная оценка боли по визуальной аналоговой шкале боли 100 мм, тяжесть остеоартроза коленных суставов – по валидизированной шкале WOMAC, качество жизни – по валидизированной русскоязычной версии общего опросника EuroQol-5D. В то же время не было отмечено влияния на уровень глюкозы в крови, в том числе у 7 пациентов с СД 2. Отдельный анализ содержания глюкозы в крови натощак у этих больных показал, что в начале и в конце исследования не отмечено достоверной динамики:  $6,4 \pm 0,7$  и  $6,2 \pm 0,4$  ммоль/л соответственно [39].

Комбинированная терапия Хондрогард® + Сустагард® Артро с парентеральным введением ХС и ГС по интермиттирующей схеме в качестве старт-терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов у пациентов с выраженным болевым синдромом и высоким риском коморбидности позволяет достичь более значительного улучшения функциональных показателей, снижения интенсивности боли при ходьбе и в покое по сравнению с пероральным комбинированным хондропротектором Артра [40]. Следует подчеркнуть, что в исследовании установлен более высокий профиль безопасности комбинации ХС и ГС (Хондрогард® + Сустагард® Артро) по сравнению с пероральным комбинированным хондропротектором Артра, о чем свидетельствует динамика уровня креатинина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, глюкозы в крови [40].

Согласно проведенному рандомизированному слепому клиническому многоцентровому плацебо-контролируемому исследованию по изучению эффективности и безопасности препарата Сустагард® Артро (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в виде раствора для внутримышечного введения у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах, уровень гликемии у больных, получающих Сустагард® Артро, не увеличивался [41].

## **Заключение**

СД, особенно в пожилом возрасте, нередко сопровождается ОА и другими патологиями хряща. И наоборот, у пациентов с ОА может происходить развитие СД 2 на фоне увеличения экспрессии генов гликолиза, цикла Кребса и регуляторов метаболизма АМРК и mTOR [42]. Поэтому од-

ной из проблем лечения таких пациентов является выбор препарата для длительного лечения ОА, нейтрального по отношению к обмену глюкозы (в идеале, положительно влияющего на обмен глюкозы). ГС является одним из наиболее безопасных видов терапии ОА. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ГС (например, микрокристаллический ГС в составе препарата Сустагард® Артро) и ХС могут безопасно использоваться для лечения ОА у больных СД 2.

Напомним, что глюкозамин – специфический моносахарид – предшественник глюкозаминогликанов хряща, который *таргетно полимеризуется в хондроитинсульфаты в соединительной ткани*. Глюкоза – моносахарид, который *таргетно полимеризуется в гликоген в печени*. В отличие от глюкозамина, глюкоза – один из самых распространенных источников энергии: в аэробных условиях глюкоза окисляется до пирувата, в анаэробных условиях – до лактата. Поэтому избыток глюкозы приводит к формированию глюкозотолерантности и инсулинорезистентности.

В то же время ГС в повсеместно применяемых дозах (в среднем, 1500–3000 мг/сут) не влияет на метаболизм углеводов и не вызывает резистентности к инсулину. Более того, противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования способствуют профилактике осложнений СД 2.

*Работа выполнена по гранту РФФИ № 18-07-00929.*

*This work was supported by the RFBR grant № 18-07-00929.*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

- Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications* 2006; 20 (3): 158–62. PMID: 16632235.
- Bianchi L, Volpato S. Muscle dysfunction in type 2 diabetes: a major threat to patient's mobility and independence. *Acta Diabetol* 2016; 53 (6): 879–89. DOI: 10.1007/s00592-016-0880-y. PMID: 27393005.
- Reginato AM, Riera H, Vera M et al. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol* 2015; 21 (8): 391–7. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000281. PMID: 26457483.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (2): 38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molekuliarnye mekhanizmy gliukozamina sulfata pri lechenii degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy sustavov i pozvonochnika: rezul'taty proteomnogo analiza. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2018; 10 (2): 38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44 (in Russian).]
- Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогадарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. [Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. Molekuliarnye efekty khondrogardada pri osteoartrite i gryzhakh mezhpозвоночного diska. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2017; 9 (3): 88–97 (in Russian).]
- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. *Atherosclerosis* 2015; 245: 82–7.
- Bell GA, Kantor ED, Lampe JW et al. Use of Glucosamine and Chondroitin in Relation to Mortality. *Eur J Epidemiol* 2012; 27 (8): 593–603.
- Lenox CE, Lunn KF. Effects of glucosamine-chondroitin sulfate supplementation on serum fructosamine concentration in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236 (2): 183–6. DOI: 10.2460/javma.236.2.183. PMID: 20074008.
- Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (4): 694–8. DOI: 10.1345/aph.1E658. PMID: 16569816.
- Torshin IY, Rudakov KV. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2015; 25 (4): 577–87.
- Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2016; 26 (2): 274–84.
- Torshin IY, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2016; 26 (3): 483–96.
- 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.
- Torshin IY, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)* 2017; 27 (2): 184–99.
- Garcilazo C, Cavallasca JA, Musuruana JL. Shoulder manifestations of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6 (5): 334–40. PMID: 20701586.
- Veronese N, Cooper C, Reginster JY et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 18: 30586–9. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005. PMID: 30712918.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Молекулярные механизмы миопротективного действия хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при саркопении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (1): 117–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Molekuliarnye mekhanizmy mioprotektivnogo deistviia khondroitina sulfata i gliukozamina sulfata pri sarkopenii. *Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2019; 11 (1): 117–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-117-124 (in Russian).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Соврем. ревматология*. 2018; 12 (2): 36–43. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Differentsial'nyi khemoreaktivnyi analiz gliukozamina sulfata i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov: perspektivnye sinerghichnye kombinatsii. *Sovrem. revmatologiya*. 2018; 12 (2): 36–43 (in Russian).]
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М. и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Соврем. ревматология*. 2018; 12 (4): 129–36. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M. et al. Rezul'taty postgenomnogo analiza molekuly gliukozamina sulfata ukazyvaiut na perspektivy lecheniia komorbidnykh zabolevaniy. *Sovrem. revmatologiya*. 2018; 12 (4): 129–36 (in Russian).]
- Shi H, Munk A, Nielsen TS et al. Skeletal muscle O-GlcNAc transferase is important for muscle energy homeostasis and whole-body insulin sensitivity. *Mol Metab* 2018; 11: 160–77. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.02.010. PMID: 29525407.
- Lazarus MB, Jiang J, Gloster TM et al. Structural snapshots of the reaction coordinate for O-GlcNAc transferase. *Nat Chem Biol* 2012; 8 (12): 966–8. DOI: 10.1038/nchembio.1109. PMID: 23103939; PMCID: PMC3508357.
- Lorenzo C, Festa A, Hanley AJ et al. Novel Protein Glycan-Derived Markers of Systemic Inflammation and C-Reactive Protein in Relation to Glycemia, Insulin Resistance, and Insulin Secretion. *Diabetes Care* 2017; 40 (3): 375–82. DOI: 10.2337/dc16-1569. PMID: 28031420.
- Banerjee PS, Lagerlof O, Hart GW. Roles of O-GlcNAc in chronic diseases of aging. *Mol Aspects Med* 2016; 51: 1–15. DOI: 10.1016/j.mam.2016.05.005. PMID: 27259471.
- Hwang SY, Shin JH, Hwang JS. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia* 2010; 58 (15): 1881–92. DOI: 10.1002/glia.21058. PMID: 20737476.
- Whelan SA, Dias WB, Thiruneelakantapillai L et al. Regulation of insulin receptor substrate 1 (IRS-1)/AKT kinase-mediated insulin signaling by O-Linked beta-N-acetylglucosamine in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285 (8): 5204–11. DOI: 10.1074/jbc.M109.077818. PMID: 20018868
- Baldini SF, Steenackers A, Olivier-Van Stichelen S. Glucokinase expression is regulated by glucose through O-GlcNAc glycosylation. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478 (2): 942–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.056. PMID: 27520373.
- Park S, Pak J, Jang I, Cho JW. Inhibition of mTOR affects protein stability of OGT. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453 (2): 208–12. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.05.047. PMID: 24858682.
- Al-Kurdi ZI, Chowdhry BZ, Leharne SA et al. Influence of glucosamine on the bioactivity of insulin delivered subcutaneously and in an oral nanodelivery system. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6167–76. DOI: 10.2147/DDDT.S91974. PMID: 26640369.
- Chien MW, Lin MH, Huang SH et al. Glucosamine Modulates T Cell Differentiation through Down-regulating N-Linked Glycosylation of CD25. *J Biol Chem* 2015; 290 (49): 29329–44. DOI: 10.1074/jbc.M115.674671. PMID: 26468284.
- Barrientos C, Racotta R, Quevedo L. Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats. *Nutr Res* 2010; 30 (11): 791–800. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.10.008. PMID: 21130299
- Balkan B, Dunning BE. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes* 1994; 43 (10): 1173–9. PMID: 7926284.



32. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (1): 14–27. DOI: 10.1002/dmrr.1150. PMID: 21218504.
33. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (6): 506–11. DOI: 10.1016/j.joca.2004.03.001. PMID: 15135147.
34. Saghafi M, Karimi M, Bonakdaran S, Massoudnia N. Oral Glucosamine Effect on Blood Glucose and Insulin Levels in Patients With Non-Diabetic Osteoarthritis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arch Rheumatol* 2016; 31 (4): 340–5. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5632. PMID: 30375553.
35. Gommans YMM, Runhaar J, Jacobs ML, Bierma-Zeinstra SMA. The Effect of Prolonged Glucosamine Usage on HbA1c Levels and New-Onset Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Middle-Aged Women. *Am J Med* 2017; 130 (6): 731–7.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.11.038. PMID: 28011309.
36. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S et al. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (11): 2800–3. DOI: 10.2337/dc07-0545. PMID: 17682119.
37. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163 (13): 1587–90. DOI: 10.1001/archinte.163.13.1587. PMID: 12860582.
38. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open* 2016; 6 (11): e012177. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012177. PMID: 27903560.
39. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 5: 35–42. [Naumov A.V., Tkacheva O.N., Khovasova N.O. Obostreniia khronicheskoi boli v spine u komorbidnykh bol'nykh: terapiia na perspektivu. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2018; 5: 35–42 (in Russian).]
40. Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *PMЖ*. 2017; 4: 446–50. [Udovika M.I. Sravnitel'naya effektivnost' in'ektsionnykh i peroral'nykh simptomaticheskikh preparatov medlennogo deistviia v terapii pervichnogo i posttravmaticheskogo osteoartraza kolennykh sustavov. *RMZh*. 2017; 4: 446–50 (in Russian).]
41. Рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Сустагард® Артро, раствор для внутримышечного введения (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах, РКИ №60 от 12.02.2014, Фаза исследования III. Обращение к сайту 25 марта 2019. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Randomizirovannoe slepoe mnogotsentrovое platsebo-kontroliruemoe klinicheskoe issledovanie po izucheniiu effektivnosti i bezopasnosti preparata Sustagard® Arthro, rastvor dlia vnutrimyshechnogo vvedeniia (ZAO "FarmFirma "Soteks", Rossiia) u patsientov s osteoartrozom kolennogo sustava (gonartrozom) v parallelnykh gruppakh, RKI №60 ot 12.02.2014, Faza issledovaniia III. Ob-rashchenie k saitu 25 marta 2019. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
42. Четина Е.В., Шарاپова Е.П., Кашеварова Н.Г. и др. Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом. *Соврем. ревматология*. 2019; 13 (1): 64–70. [Chetina E.V., Sharapova E.P., Kashevarova N.G. et al. Ekspressiia genov metabolizma gliukozy i destruktitsii sustavov pri razvitiu sakharnogo diabeta u bol'nykh osteoartritom. *Sovrem. revmatologiya*. 2019; 13 (1): 64–70 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Громова Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института Фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и Управление», ЦХАБД ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

**Торшин Иван Юрьевич** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института Фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и Управление», ЦХАБД ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова». E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

**Лила Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: amilla@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Наумов Антон Вячеславович** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНПМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

**Рудаков Константин Владимирович** – акад. РАН, проф., зам. дир. ФИЦ «Информатика и Управление», ЦХАБД ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова».

**Olga A. Gromova** – D. Sci. (Med.), Prof., Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Centre "Information and Management". Center for Big Data Storage and Analysis Technologies M.V.Lomonosov Moscow State University. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

**Ivan Iu. Torshin** – Cand. Sci. (Chemical), Institute of Pharmacoinformatics of the Federal Research Centre "Information and Management". Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V.Lomonosov Moscow State University. E-mail: tiy135@ccas.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

**Aleksandr M. Lila** – D. Sci. (Med.), Prof., V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: amilla@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Anton V. Naumov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian gerontological scientific clinical center – Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>

**Konstantin V. Rudakov** – Acad. RAS, Prof., Federal Research Centre "Information and Management", Center for Big Data Storage and Analysis Technologies, M.V.Lomonosov Moscow State University

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019