

ISSN: 2310-6255**Founder:** Academic Publishing House *Researcher***DOI:** 10.13187/issn.2310-6255

Has been issued since 2013.

**European Journal of Molecular Biotechnology**

UDC 616.72-008.8 : 57.05

**Molecular Mechanisms of the Lubricating Function
of the Synovial Fluid Control**

Dmitry A. Antonov

Open company Rusvisc, Russian Federation
Nagatinskaya st. 3A, bd. 5, Moscow, 117105
PhD (Medicine)
E-mail: drantonov@gmail.com

Abstract. The author in his review presents up-to-date information, concerning the composition and properties of human synovial fluid with an emphasis on detailed description of the molecular mechanisms of the lubricating function control. Three main groups of molecules: (surface-active phospholipids (1), hyaluronic acid (2), and proteins group SZP/lubricine (3), were described in synovial fluid being able to support lubrication; the latter group was considered as the main biopolymers, ensuring the boundary lubrication. On author's opinion, the modern practice of viscosupplementation is not fully functional, since it did not restore the function of the boundary lubrication, lost in the osteoarthritis progression.

Besides the need to correct the composition of current drugs for viscosupplementary therapy, the ensuring of lubricating properties of tissue engineering constructs and media to grow cartilage tissue was in vitro attributed to the practical tasks of joints regenerative biomedicine.

Keywords: synovial fluid; lubricants; surface-active phospholipids; hyaluron acid; lubricine; tribology; viscosupplementation.

Введение. Общебиологическое значение суставов заключается в обеспечении локомоторной функции организма (перемещения всего тела или его частей относительно друг друга) в оптимальном сочетании с другими физиологическими функциями в процессе жизнедеятельности. Это весьма древнее изобретение природы в определенной степени начинает терять свою эффективность у современного человека, прежде всего под влиянием изменившихся условий жизни и ее продолжительности. Только в США более чем у 26 миллионов взрослых зафиксирована дегенеративная патология суставов в виде остеоартроза (ОА), что существенно ограничивает повседневную деятельность людей, и снижает качество жизни. При сплошном исследовании популяций признаки ОА коленного сустава обнаруживаются у 50 % людей обоего пола после 60 лет, у 90 % - после 75 лет, имеются доказательства «омоложения» заболевания [1–3].

Выявлено два ключевых фактора, имеющих значение для развития ОА, - величина нагрузок на сустав и возраст человека. Оба эти фактора в тесной мере взаимосвязаны с уменьшением содержания и нарушением состава биополимеров, составляющих матрикс хряща и органическую часть синовиальной жидкости (СЖ). Доминирует среди этих протеогликанов гиалуриновая кислота (ГК, или гиалуронан по номенклатуре IUPAC) [4, 5].

Основой молекулярных механизмов при ОА, по современным представлениям, является дисбаланс цитокинов, факторов роста, ферментов синтеза и распада матриксных белков и их ингибиторов, что позволяет относить ОА к воспалительным заболеваниям [4, 6]. Современные подходы к лечению ОА основаны на этих молекулярных представлениях о

механизмах его развития, и включают в себя широкий спектр фармакологических и нефармакологических консервативных методик, инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств: внутрисуставные и околоуставные инъекции лекарственных препаратов, артроскопический лаваж и дебридмент, корригирующая остеотомия, эндопротезирование. После успехов аутологичной хондропластики, «золотым стандартом» для лечения поздних стадий ОА на сегодня стали технологии, основанные на пересадке аутологичных культивированных хондроцитов или мезенхимальных стволовых клеток [7, 8].

Тем не менее, основная группа пациентов в течение многих лет нуждается в более щадящих методах лечения, не связанных с оперативной коррекцией суставных поверхностей. Именно для них технологией выбора становится интраартикулярная коррекция состава и свойств СЖ, получившая название вискоапплементарной терапии. Поскольку первоначально препараты ГК были единственными, используемыми для этой цели, этот термин у большинства травматологов-ортопедов до настоящего времени ассоциируется с инъекциями ГК [9, 10].

Вязко-эластичные свойства СЖ рассматривались до самого последнего времени, как необходимые и достаточные для возмещения при вискоапплементарной терапии, в то время как ее фрикционные, смазочные свойства оставались на втором месте. Данный обзор призван систематизировать теоретические предпосылки и эмпирический опыт по оценке и улучшению лубрикативных свойств СЖ в технологиях лечения и восстановления функции сустава при остеоартрозе.

1. Биомеханическое обоснование необходимости смешанной смазки при движениях в суставе. При движениях в суставах трение неизбежно и неустранимо, но задачей смазочного аппарата становится минимизация трения. С биофизической точки зрения, поскольку трение определяется как произведение коэффициента трения μ и приложенной силы W ($F = \mu W$), задача сводится к минимизации μ , определяемого свойствами контактирующих поверхностей. Гиалиновый хрящ обладает самым низким коэффициентом трения из известных биоматериалов: в пределах от 0,005 до 0,02. Но при больших величинах сил, которые актуальны при движениях в крупных суставах человека, этого свойства недостаточно. Такие силы могут быть уменьшены с помощью разобщения непосредственного контакта при движениях – смазки, которые в суставах принято делить на две группы – гидродинамические и поверхностные (граничные) лубриканты [11, 12].

Гидродинамическая смазка максимально эффективна при малых и умеренных величинах нагрузок, при этом толщина поверхностной пленки превышает амплитуду неровностей суставной поверхности. Это предотвращает непосредственный контакт при боковом скольжении и обеспечивает рассеивание силы давления всей тощей СЖ, находящейся между противоположными суставными поверхностями. Толщина такой пленки зависит от вязкости СЖ, геометрии и шероховатости суставных поверхностей, а также величины приложенной нагрузки и скорости скольжения. Применяемые нагрузки и давление такой жидкости приводят к упругой деформации суставной поверхности [13]. При низких скоростях скольжения, высоких нагрузках, снижении вязкости СЖ формирования гидродинамической смазки не происходит. В этом случае суставные поверхности оказываются разделенными лишь молекулярной пленкой, или граничной смазкой [14]. Этот слой неизбежно удаляется при каждом повышении нагрузки, и, следовательно, граничные лубриканты должны быстро и непрерывно пополняться [11, 13].

Во время цикла ходьбы суставные поверхности в коленном суставе имеют широкий спектр контактных напряжений и скоростей скольжения. Очевидно, что скорость скольжения становится равной нулю в течение каждого изменения направления движений конечности при шаге. Таким образом, суставные поверхности работают в смешанном режиме смазки, где сосуществуют режимы как гидродинамической, жидко-пленчатой, так и граничной смазки [12, 14].

В составе смешанной смазки, могут присутствовать также экссудативный (*weeping*) и форсированный механизмы лубрикации. Первый порождается высвобождением тканевой жидкости из сжимаемого хряща. Нагрузки передаются через неровности контактирующих поверхностей и сжимают хрящевой матрикс, вызывая экссудацию интерстициальной жидкости. Форсированная смазка происходит в условиях, когда давление возвращает жидкость обратно в хрящевой матрикс, тем самым эффективно увеличивая (или форсируя)

поток смазочных веществ из хряща на суставную поверхность. Подробно эти механизмы приведены в работе [13].

Наличие описанных трибологических свойств имеет решающее значение для снижения износа и обеспечения здорового и функционирующего хряща, и абсолютно необходимо, чтобы предотвращать дегенерацию суставного хряща и развитие ОА.

2. Молекулы, отвечающие за обеспечение лубрикативных свойств СЖ в естественных условиях. Состав СЖ в процессе нормальной жизнедеятельности определяется тремя процессами: трансудацией жидкой части крови, секрецией клеток синовиальной оболочки, диффузией и сдвиганием хрящевого матрикса и мягких тканей сустава. Наличие барьерной функции синовиальной оболочки приводит к тому, что в СЖ отсутствуют белки массой более 160 кД. К важнейшим индикаторам, по которым можно судить об эффективности смазочной функции СЖ, является ее вязкость [5, 13].

При определении основных молекулярных игроков, отвечающих за лубрикативные свойства СЖ, исследователи сосредоточены на трех группах молекул: поверхностно-активных липидах, ГК и белке поверхностной зоны (SZP/lubricin/PRG4). Несмотря на определенные разночтения о роли каждого из этих компонентов [15], накопленные результаты являются основанием для более подробного рассмотрения роли каждой из этих биомолекул.

Фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин) были найдены в составе СЖ, часть их была активно связана с суставной поверхностью. По аналогии с их ролью в уменьшении поверхностного натяжения в составе сурфактанта в легких, эти фосфолипиды были предложены в качестве молекул граничной смазки для суставной поверхности хрящей [16]. Другие исследования, в которых изучались эффекты удаления фосфолипидов с поверхности хряща, не выявили никакого влияния на коэффициент трения, так что текущее мнение состоит в том, что фосфолипиды не способствуют граничной смазке суставного хряща, хотя их состав может существенно изменяться при ОА [14, 17].

Следует признать, что даже если фосфолипиды и могут быть модификаторами и минорными компонентами в обеспечении лубрикативной функции, на роль основных молекул в этом процессе они претендовать не могут.

ГК является основным веществом, определяющим реологические (вязкостные и эластические) свойства СЖ. Она синтезируется фибробластоподобными клетками синовиальной оболочки и частично поступает в СЖ из матрикса хряща. Трехмерная структура ГК близка к спиральной, что позволяет образовывать в растворах сетчатые структуры, обеспечивающие им одновременно эластичность, вязкость, и способность варьировать этими свойствами при смене сдавливающих сил на скользящие [13, 19].

Тем не менее, эксперименты с помощью атомно-силового микроскопа на обработанном гиалуронидазой хряще подтверждают, что ГК служит хондропротектором в основном за счет предотвращения износа поверхности хрящевого матрикса, а не путем уменьшения коэффициента трения [14].

Основной компонент СЖ, обеспечивающий граничную смазку суставных поверхностей - гликопротеин лубрицин (227 кД), синтезируемый клетками синовиальной оболочки. Он относится к семейству белков с муциновым доменом, кодируемых геном *prg4*, куда входят также белок SZP (345 кД, синтезируется хондроцитами поверхностной зоны хряща), собственно протеогликан 4, предшественник мегакариоцит-стимулирующего фактора и гемангиопоэтин. Различия в структуре гомологов появляются в результате посттрансляционной O-гликолизации [19, 20].

Высокая степень гликолизации (O-связанный олигосахарид Gal(β 1-3)-G alNAc-NeuAc в центральном муциновом домене) позволяет лубрицину легко образовывать на поверхности хряща нано пленки с выраженными антиадгезивными и лубрикативными свойствами [21]. Участие лубрицина в обеспечении граничной смазки подтверждено результатами исследований генетических нарушений у человека [21], на животных с экспериментальным артритом [22], нокаутированием гена *prg4* у грызунов [23] и функциональных трибологических экспериментах [24]. В то время как СЖ, обработанная гиалуронидазой, не теряла своих смазочных свойств, обработка протеазой, что позволяло ликвидировать лубрицин, приводило к полной их потере. Также показано, что добавление лубрицина к ГК снижают вязкость и улучшают диффузионные свойства растворов, моделирующих СЖ [22].

Белок SZP синтезируется хондроцитами поверхностной (но не средней и глубокой) зон хряща, а также экспрессирован в жировом теле, менисках, сухожилиях и связках. Считается, что именно он в основном формирует поверхностные нанопленки на суставном хряще, сглаживая неровности и снижая силы "прилипания-скольжения" при контактах суставных поверхностей [25-27]. Поскольку управление синтезом этих двух ключевых белков в суставе ведется содружественно через экспрессию гена *prg4*, в дальнейшем для описания регуляции состава и лубрикативных свойств на молекулярном уровне будет использоваться обозначение SZP/лубрицин.

3. Управление лубрикативной функцией суставной жидкости в норме и при ОА. Экспрессия SZP/лубрицина модулируется многими цитокинами и факторами роста. Так, трансформирующий фактор роста- β и костные морфогенетические белки (BMP) усиливают продукцию этого белка как в хондроцитах поверхностной зоны, так и в синовиоцитах. Эти эффекты синергетичны в обеих популяциях клеток [24, 28]. Регуляция продукции SZP/лубрицина в хондроцитах инсулиноподобным фактором роста-1 (который стимулирует экспрессию аггрекана) в большей мере зависит от ситуации. ИЛ-1 и ФНО- α снижают экспрессию SZP/лубрицина в синовиоцитах и хондроцитах. Хотя ИЛ-1 однократно уменьшал коэффициент трения, в долгосрочной перспективе это повреждение ускоряло изнашивание суставной поверхности [27, 29].

Известно, что экспрессия SZP/лубрицина гетерогенно распределена по суставной поверхности [30]. Топография этой экспрессии может быть частично связана с возникающими в естественных условиях механическими нагрузками. Было установлено, что в коленном суставе быка экспрессия SZP/лубрицина в основном локализована в зоне опорной нагрузки в передних отделах бедренных мышечков, в то время как менее нагруженные задние отделы экспрессировали значительно меньше протеогликана. Повышенные количества SZP/лубрицина в нагружаемых областях коррелировали с низкими величинами коэффициента трения [26].

В других экспериментах экспланты хряща подвергались сжатию в течение 24 часов при статических нагрузках в 6 и 100 кПа, или переменных сжимающих нагрузках в интервалах 3-10 кПа и 3-300 кПа с частотой 0,01 Гц. Во всех опытах происходило значительное снижение экспрессии SZP/лубрицина сразу после воздействия, лишь динамическая нагрузка в 3-300 кПа вызывала полуторакратное увеличение секреции белка в 1-е сутки после нагрузки. Все другие методы воздействия не вызывали достоверных изменений [26]. В монослойной культуре хондроцитов человека при двухосной деформации в 0,5 % и 3,0 % наблюдали почти двукратное увеличение транскрипции *prg4*. Идентичная обработка хондроцитов после более длительного культивирования сопровождалась значительным уменьшением экспрессии, вероятно, ввиду частичной потери хондрального фенотипа [31].

Таким образом, хотя синтез SZP/лубрицина изменяется при сжатии тканей, отсутствие надежного ответа показывает, что механические нагрузки не могут действовать в качестве основного регулятора экспрессии генов.

Современные представления о молекулярном контроле синтеза основных лубрикантов суммированы на рис.

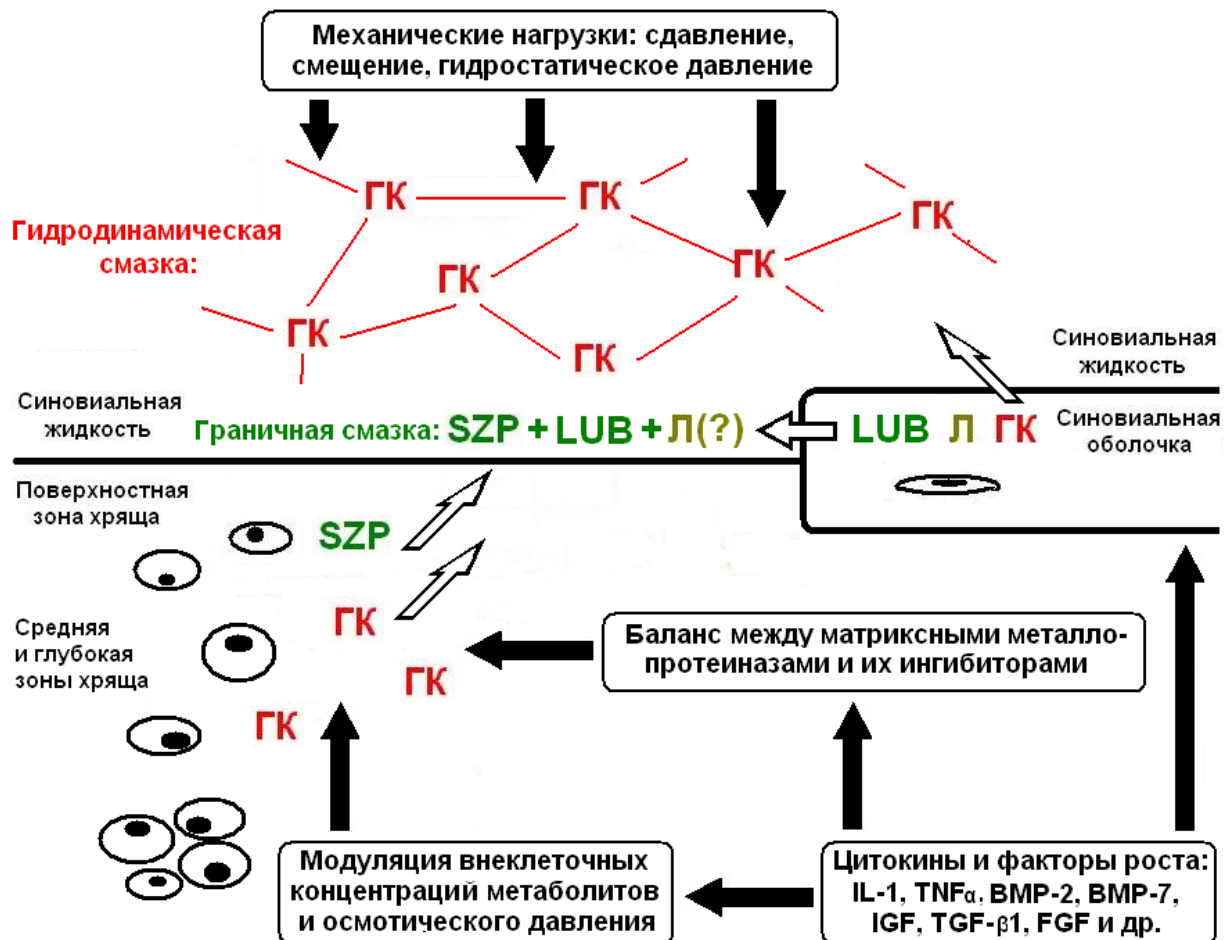


Рис. Основные регуляторные механизмы, обеспечивающие лубрикативные свойства суставных поверхностей. ГК – гиалуроновая кислота, SZP – белок поверхностной зоны хряща, LUB – его гомолог лубрицин, Л - поверхностно-активные фосфолипиды. Темными стрелками показаны управляющие воздействия, светлыми – пути поступления лубрикантов в СЖ

Проблема разрушения хрящевого матрикса и последующая потеря биомеханических функций хряща, являются базисом к пониманию основных событий при ОА. Разрушение хряща при ОА возникает под действием специфических ферментов – матриксных металлопротеиназ (1-3, 8, 9 и 13), которые действуют как на коллаген, так и на протеогликаны матрикса. Основными медиаторами распада хряща при ОА считают ИЛ-1 β и ФНО α . Под действие этих медиаторов при ОА вначале устанавливается определенный баланс на уровне высокой интенсивности как синтеза, так и распада полимеров хрящевого матрикса, затем число клеток в хряще уменьшается, и происходит быстрое снижение синтеза протеогликанов, а распад сохраняется на высоком уровне. Нарушается способность хондроцитов синтезировать полноценные гликозаминогликаны [4]. Параллельно и взаимосвязанно с этим происходит модификация СЖ с уменьшением концентрации ГК и доли в ней молекул с высокой молекулярной массой. Функции такой СЖ, как более вязкой, но менее упругой, меняют весь диапазон движений в суставах, что приводит к дальнейшему снижению защитного действия на клетки и матрикс хряща. Механизмы деградации ГК были описаны. Эти изменения снижают вязкоупругие свойства СЖ и ее способность защищать сустав [32, 33].

Постепенно приходит и понимание того, что при ОА повреждаются также механизмы граничной смазки, обеспечиваемой группой белков SZP/лубрицина. Так, показано, что уровень лубрицина в СЖ уменьшается у пациентов с перенесенными травмами передней крестообразной связки, и это соотносено с краткосрочным подъемом уровня цитокинов после травмы [34, 35]. Также обнаружено, что травмирование изолированных эксплантов хрящевой ткани приводило к повышению трения поверхностей и сопровождалось

повышенным экспрессии SZP/лублицина в хондроцитах, что свидетельствовало о возможной компенсаторной реакции [36]. Моделирование ОА у животных продемонстрировало понижение синтеза лублицина и увеличения коэффициента трения после травм коленного сустава, таких как рассечение передней крестообразной связки и менискэктомия [23, 37].

Взятые вместе описанные факты представляют собой убедительное свидетельство связи развития ОА и нарушения регуляции SZP/лублицина. Подавление синтеза белков граничной смазки приводит к увеличению трения и износа суставной поверхности [25, 36].

4. Подходы к повышению лубрикативных свойств СЖ и хряща. Понимание того, что СЖ коленного сустава больных с ОА содержит гиалуронан со сниженной молекулярной массой и в меньшей концентрации, чем в здоровом суставе, и это влияет на защитные свойства СЖ, стало основой для изучения возможности внутрисуставного введения экзогенного гиалуронана [32]. Уже в течение десятилетия время внутрисуставное введение ГК (вискосапплементарная терапия) официально входит в руководство по лечению ОА коленного сустава, так как обезболивающий эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после введения [10, 18, 38]. Имеются положительные результаты использования внутрисуставных инъекций ГК при ОА плечевого, бедренного и голеностопного суставов [39-41].

В настоящее время в мировой практике используются различные составы ГК: от сравнительно низкомолекулярных препаратов (диапазон 500-730 кД) и с промежуточной массой (800-2000 кД), до поперечно-сшитых, с массой 6000 кД и выше. Первая группа – это препараты ГК (гиалуронат натрия) линейного строения, в физиологических растворителях образующие петли случайной формы. Наиболее известны «Hyalgan» (Fidia Farmaceutici, Италия), «Go-on» (Rottapharm, Ирландия), «Suvenyl» (Chugai Pharmaceutical Co, Япония), «Orthovisc» (Anika Therapeutics Inc., США), «Synocrom» (Cromapharma GmbH, Австрия), «Ostenil» и «Viscoseal» (TRB Chemedica, Швейцария), «Fermathron» (Hyaltech Ltd, Великобритания) и Русвиск (Русвиск, Россия). Вторая группа содержит перекрестно-сшитые молекулы ГК. Наиболее известны из них препараты Synvisc (Hylan GF-20, Biomatrix, США), Viscorneal-Ortho (Corneal, Франция) и Durolane (Q-Med AB, Швеция). Период полувыведения ГК зависит от ее средней молекулярной массы, что в итоге определяет длительность курса: препараты первой группы обычно используют до 5 раз, второй группы – до трех раз еженедельно [38, 42].

Однако эффективность вискосапплементарной терапии при ОА по-прежнему обсуждается. Помимо мета-анализов, подтверждающих положительные эффекты ГК (снижение болевого синдрома, улучшение объема движений в суставе, умеренное противовоспалительное действие) [43-45], имеются работы, не подтверждающие преимуществ ГК над плацебо [46, 47].

Преимущество поперечно-сшитых ГК состоит, главным образом, в повышении стабильности и времени пребывания препарата в суставе, тогда как основные клинические эффекты большинства препаратов ГК с различной молекулярной массой практически сопоставимы [48, 49].

Однако чтобы успешно воспроизвести хрящевую смазку, требуется создать условия, максимально отображающую свойства СЖ в нормальном суставном хряще. Новой концепцией в этом подходе является необходимость обеспечить все компоненты смешанной смазки сустава, то есть провести полную трибосупплементацию. Очевидно, что необходимым элементом такого воздействия должно стать обеспечение адекватной граничной смазки, на первом этапе – при сохранении разработанной и апробированной схемы внутрисуставных инъекций.

Flannery et al. [50] с успехом использовали рекомбинантную форму лублицина с укороченным центральным доменом муцина для уменьшения прогрессирования ОА у крыс в модели с менискэктомией. Это исследование не включало ни рентгенографического анализа, ни биохимического анализа СЖ или экспрессии фенотипических маркеров в хондроцитах. Более доказательные результаты, с использованием рентгенологических и гистологических критериев, были получены для очищенного лублицина, полноразмерного рекомбинантного протеогликана 4 человека и модифицированного лублицина у крыс в модели с пересечением передней крестообразной связки [51].

ГК и SZP/лублицины могут использоваться совместно в качестве потенциальной комбинированной терапии для ОА, улучшающей реологические свойства СЖ и лубрикации граничащих поверхностей сустава [23, 37].

В экспериментальных условиях и модельных опытах *in vitro* опробованы и другие трибосуплементы. Chawla et al. [52] показали, что протеогликан 4, функционально соединенный с альдегидной группой, является хорошим спограничным лубрикантом. Другие гликозаминогликаны, такие как хондроитинсульфаты, также изучались в качестве граничной смазки [53]. На основе поверхностно-активных фосфолипидов в виде липосом разработан вариант граничной тонкопленчатой смазки [54].

В то же время понятно, что только повышение граничной смазки, по всей вероятности, будет не в состоянии ослабить симптомы ОА в случае обширной дегградации суставного хряща. Следующим этапом станет обеспечение лубрикативной функции непосредственно в процессе создания биомиметических протезов хрящевой ткани. Эти работы уже начинаются [55, 56].

Поскольку собственный хрящ работает в условиях смешанного режима смазки, принципиально важно подключать компонент граничной смазки в любую тканеинженерную конструкцию для восстановления суставных поверхностей [36]. Проблемы ограниченной доступности клеток здесь будут связаны с тем, что SZP экспрессирован исключительно в хондроцитах поверхностной зоны хряща, что затрудняет их получение для культивирования. Стволовые клетки более доступны, но у них труднее вызвать индукцию синтеза целевого продукта в достаточном количестве [27, 57, 58].

Также не совсем ясно, могут ли трибологические характеристики в должной мере формироваться в процессе ремоделирования тканеинженерной конструкции, или же их следует привносить в нее при изготовлении, сообщая определенные свойства поверхностным слоям на границе с полостью сустава. Предстоит определить, как именно свойства среды или технические характеристик биореактора могут привести к выходу хондроцитов с необходимыми свойствами в отношении устойчивого синтеза лубрикантов. Не исключено, что к процедуре имплантации необходимо будет добавлять временную трибосупплементацию гелями на основе, например, белков группы SZP/лублицина.

Закключение. Проведенный анализ позволяет на современном этапе выделить в понимании регуляции лубрикативной функции синовиальной жидкости суставов две ключевые тенденции. Во-первых, помимо гидродинамических механизмов (и ГК в качестве ее молекулярного носителя), гораздо больше внимания уделяется граничной смазке и, соответственно, группе белков SZP/лублицина, а также механизмам взаимодействия между различными механизмами в суставе в рамках концепции смешанной смазки. Во-вторых, технологии восполнения утраченной лубрикативной функции выходят за пределы вискоапплементарной терапии препаратами ГК, как в направлении внутрисуставных инстилляций других лубрикантов, так и по пути управления их синтезом хондроцитами (в том числе и при аутогенной трансплантации) или придании лубрикативных свойств создаваемым тканеинженерным конструкциям.

Примечания:

1. Sharma L., Kapoor D., Issa S. (2006) Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 18 (2). pp. 147–156.
2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., et al. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis, other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 58(1). pp. 26–33.
3. Hunter D.J. (2011) Pharmacologic therapy for osteoarthritis – the era of disease modification. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7 (1). pp. 13–22.
4. Brandt K.D., Dieppe P., Radin E.L. (2008) Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 34 (3). pp. 531–559.
5. Hui A.Y., McCarty W.J., Masuda K., et al. (2012) A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 4(1). pp. 15–37.
6. Bondeson J., Wainwright Sh., Lauder S., et al. (2006) The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 8(6). R187.
7. van Osch G.J., Brittberg M., Dennis J.E., et al. (2009) Cartilage repair: past and future – lessons for regenerative medicine. *J. Cell Mol. Med.* 13 (5), pp. 792–810.

8. Malanin D.A., Pisarev V.B., Novochadov V.V. (2010) Restoration of Cartilage Lesions in a Knee Joint: Monograph. *Volgograd: Volgograd Scientific Publishing*, 518 pp. [in Rus.].
9. Aggarwal A., Sempowski I.P. (2003) Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 19 (1), pp. 41-56.
10. Goldberg V.M., Buckwalter J.A. (2005) Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartil.* 13, pp. 216–224.
11. Greene G.W., Banquy X., Lee D.W., et al. (2011) Adaptive mechanically controlled lubrication mechanism found in articular joints. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 108(13), pp. 5255–5259.
12. McNary S.M., Athanasiou K.A., Reddi A.H. (2012) Engineering lubrication in articular cartilage. *Tissue Eng. Pt B. Rev.* 18(2), pp. 88–100.
13. Neu C.P., Komvopoulos K., Reddi A.H. (2008) The interface of functional biotribology and regenerative medicine in synovial joints. *Tissue Eng. Pt B. Rev.* 14 (3), pp. 235–247.
14. Chan S.M., Neu C.P., Duraine G., et al. (2010) Atomic force microscope investigation of the boundary-lubricant layer in articular cartilage. *Osteoarthritis Cartil.* 18(7), pp. 956-963.
15. Krishnan R., Caligaris M., Mauck R.L., et al. (2004) Removal of the superficial zone of bovine articular cartilage does not increase its frictional coefficient. *Osteoarthritis Cartil.* 12, pp. 947-955.
16. Sarma A.V., Powell G.L., LaBerge M. (2001) Phospholipid composition of articular cartilage boundary lubricant. *J. Orthop. Res.* 19, pp. 671-676.
17. Kosinska M.K., Liebisch G., Lochnit G., et al. (2013) A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 65(9), pp. 2323-2333.
18. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Raynauld J.-P. (2006) Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. *Arthritis Res. Ther.* 8(2), pp. 1-14.
19. Ikegawa S., Sano M., Koshizuka Y., Nakamura Y. (2000) Isolation, characterization and mapping of the mouse and human PRG4 (proteoglycan 4) genes. *Cytogenet Cell Genet.* 90, pp. 291-297.
20. Liu Y.J., Lu S.H., Xu B., et al. (2004) Hemangiopoietin, a novel human growth factor for the primitive cells of both hematopoietic and endothelial cell lineages. *Blood*. 103, pp. 4449-4456.
21. Rhee D.K., Marcelino J., Baker M., et al. (2005) The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J. Clin. Invest.* 115, pp.622–631.
22. Wei L., Fleming B.C., Sun X., et al. (2010) Comparison of differential biomarkers of osteoarthritis with and without posttraumatic injury in the Hartley guinea pig model. *J. Orthop. Res.* 28, pp. 900-906.
23. Coles J.M., Zhang L., Blum J.J., et al. (2010) Loss of cartilage structure, stiffness, and frictional properties in mice lacking PRG4. *Arthritis Rheum.* 62, pp. 1666-1674.
24. DuRaine G., Neu C.P., Chan S.M., et al. (2009) Regulation of the friction coefficient of articular cartilage by TGF-beta1 and IL-1beta. *J. Orthop. Res.* 27(2), pp. 249-256.
25. Jay G.D., Torres J.R., Rhee D.K., et al. (2007) Association between friction and wear in diarthrodial joints lacking lubricin. *Arthritis Rheum.* 56, pp. 3662–3669.
26. Neu C.P., Khalafi A., Komvopoulos K., et al. (2007) Mechanotransduction of bovine articular cartilage superficial zone protein by transforming growth factor beta signaling. *Arthritis Rheum.* 56, pp. 3706-3714.
27. Lee S.Y., Nakagawa T., Reddi A.H. (2008) Induction of chondrogenesis and expression of SZP/lubricin by mesenchymal progenitors in the infrapatellar fat pad of the knee joint treated with TGF-beta1 and BMP-7. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 376 (1), pp.148-153.
28. Iwakura T., Sakata R., Reddi A.H. (2013) Induction of chondrogenesis and expression of superficial zone protein in synovial explants with TGF-β1 and BMP-7. *Tissue Eng. Part A.* 19(23-24), pp. 2638-2644.
29. Schmidt T.A., Gastelum N.S., Han E.H., et al. (2008) Differential regulation of proteoglycan 4 metabolism in cartilage by IL-1α, IGF-I, and TGF-β1. *Osteoarthritis Cartil.* 16(1), pp. 90-97.
30. Nugent-Derfus G.E. Takara T. et al. (2007) Continuous passive motion applied to whole joints stimulates chondrocyte biosynthesis of PRG4. *Osteoarthritis Cartil.* 15(5), pp. 566-574.
31. Das R.H., Jahr H., Verhaar J.A., et al. (2008) In vitro expansion affects the response of chondrocytes to mechanical stimulation. *Osteoarthritis Cartil.* 16(3), pp. 385-391.
32. Balazs E.A. (2004) Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Inter.* 12, pp. 278–289.
33. Rinaudo M. (2007) Properties and degradation of selected polysaccharides. *Corros Eng. Sci. Technol.* 42, pp. 324–334.

34. Elsaid K.A., Fleming B.C., Oksendahl H.L., et al. (2008) Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in synovial fluids from patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum.* 58, pp. 1707–1715.
35. Teeple E, Elsaid KA, Fleming BC, et al. (2008) Coefficients of friction and cartilage damage in the guinea pig knee. *J. Orthop. Res.* 26, pp. 231–237.
36. Jones A.R., Chen S., Chai D.H., et al. (2009) Modulation of lubricin biosynthesis and tissue surface properties following cartilage mechanical injury. *Arthritis Rheum.* 60 (1), pp. 133–142.
37. Flannery C.R., Zollner R., Corcoran C., et al. (2009) Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis Rheum.* 60 (4), pp. 840–847.
38. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) *Ann. Rheum. Dis.* 62, pp. 1145–1155.
39. Blaine T., Moskowitz R., Udell J., et al. (2008) Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 90 (5), pp. 970–979.
40. Witteveen A.G., Giannini S., Guido G., et al. (2008) A prospective multi-centre, open study of the safety and efficacy of hylan G-F 20 (Synvisc) in patients with symptomatic ankle (talo-crural) osteoarthritis. *Foot Ankle Surg.* 14 (3), pp. 145–152.
41. Richette P., Ravaut P., Conrozier T., et al. (2009) Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 60 (3), pp. 824–830.
42. Trigkilidas D., Anand A. (2013) The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 95(8), pp. 545–551.
43. Modawal A., Ferrer M., Choi H.K., et al. (2005) Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J. Fam. Pract.* 54 (9), pp. 758–767.
44. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., et al. (2006) Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD005321.
45. Bagga H., Burkhardt D., Sambrook P., March L. (2006) Long term effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.* 33 (5), pp. 946–950.
46. Arrich J., Piribauer F., Mad P., et al. (2005) Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 172 (8), pp. 1039–1043.
47. Medina J.M., Thomas A., Denegar C.R. (2006) Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? *J. Fam. Pract.* 55 (6), pp. 669–675.
48. Kirchner M., Marshall D. (2006) A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of the high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartil.* 14 (2), pp. 154–162.
49. Reichenbach S., Blank S., Rutjes A.W., et al. (2007) Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 57 (8), pp. 1410–1418.
50. Flannery C.R., Zollner R., Corcoran C., et al. (2009) Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin. *Arthritis Rheum.* 60 (3), pp. 840–847.
51. Fleming B.C., Watkins B.A., McHugh K.A., et al. (2010) Prevention of cartilage degeneration and restoration of chondroprotection by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum.* 62 (8), pp. 2382–2391.
52. Chawla K., Ham H.O., Nguyen T., Messersmith P.B. (2010) Molecular resurfacing of cartilage with proteoglycan 4. *Acta Biomater.* 6 (9), pp. 3388–3394.
53. Katta J., Jin Z., Ingham E., Fisher J. (2009) Chondroitin sulphate: an effective joint lubricant? *Osteoarthritis Cartil.* 17 (8), pp. 1001–1008.
54. Wang M., Liu C., Thormann E., Dedinaite A. (2013) Hyaluronan and phospholipid association in biolubrication. *Biomacromolecules.* 14(12), pp. 4198–4206.
55. Moutos F.T., Guilak F. (2010) Functional properties of cell-seeded three-dimensionally woven poly(epsilon-caprolactone) scaffolds for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part A.* 16:1291–1301.
56. Smith A.M., Fleming L., Wudebwe U., et al. (2013) Development of a synovial fluid analogue with bio-relevant rheology for wear testing of orthopaedic implants. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 18 (32C), pp. 177–184.

57. Malanin D.A., Novochadov V.V., Samusev S.R., et al. (2009) Innovative technologies in restoration of damaged or diseased knee joint. *Herold Volgograd State Med. Univ. [Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta]*. (2), pp. 7-13. [in Rus.]

58. Lee S.Y., Nakagawa T., Reddi A.H. (2010) Mesenchymal progenitor cells derived from synovium and infrapatellar fat pad as a source for superficial zone cartilage tissue engineering: analysis of superficial zone protein/lubricin expression. *Tissue Eng Part A*. 16(1), pp. 317-325.

УДК 616.72-008.8 : 57.05

Молекулярные механизмы управления смазочной функцией синовиальной жидкости

Dmitry A. Antonov

ООО «Русвиск», Москва, Россия
Ул. Нагатинская, 3А, стр. 5, Москва, 117105
Генеральный директор, кандидат медицинских наук
E-mail: drantonov@gmail.com

Аннотация. В обзоре приведены современные сведения о составе и свойствах синовиальной жидкости человека с акцентом на детальное описание молекулярных механизмов поддержания лубрикативной функции. Из спектра молекул с доказанными лубрикативными свойствами в СЖ (поверхностно-активные фосфолипиды, гиалуроновая кислота, белки группы SZP/лубрицина), последние были рассмотрены в качестве основных биополимеров, обеспечивающих свойства граничной смазки. Указано на относительную физиологическую неполноценность современной практики вискоссаплементации, поскольку ее использование не восстанавливает функцию граничной смазки, утраченную при прогрессировании остеоартроза. Помимо необходимости координировать состав современных препаратов для вискоссаплементарной терапии, обеспечение лубрикативных свойств тканеинженерных конструкций и сред для выращивания хрящевой ткани *in vitro* отнесено к насущным задачам в области регенераторной биомедицины суставов.

Ключевые слова: синовиальная жидкость; лубриканты; поверхностно-активные фосфолипиды; гиалуроновая кислота; лубрицин; трибология; вискоссаплементарная терапия.