

М.І. Корпан¹, І.С. Чекман², О.М. Магомедов³, А.Т. Бруско³, О.А. Бур'янов², А.С. Свінціцький²,
Т.В. Кутова², М.І. Загородний², Т.М. Омельченко², В. Фіалка-Мозер¹

¹Віденський медичний університет, Вена, Австрія

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

³ДУ „Інститут травматології та ортопедії АМН України”, Київ, Україна

ХОНДРОЦИТИ. СТРУКТУРА, ФУНКЦІЯ, ЗМІНИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ, ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В роботі показано, що хвороба обумовлена дією біомеханічних та біологічних факторів. Проявляється дестабілізацією нормального співвідношення між процесами синтезу та деградації хондроцитів, компонентів позаклітинного матриксу хряща та субхондральної кістки. Хондроцити – це зрілі клітинні форми, що втратили здатність до мітотичного поділу, але мають найвищі показники функціональної біосинтетичної активності. В основі дії протиартрозних препаратів лежить активація біосинтетичних процесів (синтез протеогліканів, глікозаміногліканів), пригнічення продукції хондроцитами протеолітичних ферментів та цитокінів, які стимулюють процеси деградації суглобового хряща.

Ключові слова: хондроцити, структура, функція, остеоартроз

Вступ

На сьогодні одним з найпоширеніших захворювань суглобів є остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче незапальне захворювання синовіальних суглобів, яке характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами субхондральної кістки й наявним або прихованим синовітом [1,7,8,16,17]. За даними популяційних досліджень його поширеність складає від 4,2 до 22,6%. У структурі ревматичних захворювань частота ОА становить 40-50%. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ОА в найближчі 10-15 років стане четвертою основною причиною інвалідності жінок і восьмою – чоловіків [9]. ОА За результатами епідеміологічних досліджень розповсюдженість ОА в різних регіонах земної кулі сягає 30% [14], причому серед осіб старше 60 років – 97% [27]. В Австралії на ОА страждають 15% населення [27], у Саудівській Аравії тільки клінічно маніфестний гонартроз встановлено в 13% людей [27]. Поширеність ОА в Україні складає 240 на 10000 населення, причому ці показники щорічно зростають [7,8]. Первинна інвалідність внаслідок ОА в Україні складає майже 1 на 10000 населення [7]. Економічні витрати в США пов'язані з ОА перевищують 60 млрд. доларів на рік [17], а в Гонконзі тільки один хворий, у середньому, витрачає за рік понад 40 тис. доларів [28]. У Франції щорічні витрати збільшуються на 8%, складаючи 1,8 млрд. євро [26].

Особливої значущості набуває ця проблема у зв'язку зі зростанням тривалості життя людини. Дистрофічні зміни в суглобах виявляються майже в 50% людей старше 40 років, а у віці 70 років це захворювання вже зустрічається в 90% населення. Частка ОА у загальній структурі захворюваності населення складає біля 12% і посідає перше місце у патології суглобів [10].

За визначенням American College of Rheumatology (ACR) ОА – хвороба, обумовлена дією біологічних та механічних факторів, що дестабілізують нормальне співвідношення між процесами деградації та синтезу хондроцитів, позаклітинного матриксу суглобового хряща та субхондральної кістки. У цьому аспекті однією з основних мішеней ураження при ОА є хондроцити. Перспективним у дослідженні ОА є вивчення структури, функцій хондроцитів, їх змін при ОА та дії різних груп лікарських засобів.

Мета роботи

Висвітлення структури і функції хондроцитів у нормі та аналіз біохімічних і гістологічних змін при ОА.

Структура хондроцитів. У віковій групі 23–49 років при морфологічному дослідженні визначено, що число хондроцитів у кубічному міліметрі суглобового хряща – 9626, середній діаметр клітин – 13 мкм, а їх щільність становить 1,65% [22].

У суглобовому хрящі різних суглобів відзначається значна варіабельність щільності хондроцитів. Найбільша щільність клітин у поверхневому шарі, найнижча у кальцифікованому. Крім того, навіть у межах одного суглоба щільність клітин нерівномірна: висока щільність спостерігається на ділянках найбільшого механічного навантаження, більш низька – на ділянках з незначним навантаженням. Хондроцити представляють собою фенотипічно неоднорідну популяцію клітин, що мають специфічно вертикально орієнтоване положення та різні метаболічні ознаки [5]. Хондроцити розташовані в капсулах, які захищають клітини від тиску, що діє на хрящову

тканину при різних функціональних станах. Хондроцити розділені матриксом, що має складну макромолекулярну організацію [1,9].

Таким чином, суглобовий хрящ людини складається з гідрогенізованого позаклітинного матриксу та занурених у нього клітин, які складають 2–3% від загального об'єму тканини. Оскільки хрящова тканина не має кровоносних та лімфатичних судин, взаємозв'язок між клітинами та доставка поживних речовин, видалення продуктів обміну здійснюється шляхом дифузії через позаклітинний матрикс. Не дивлячись на те, що метаболічно хондроцити надзвичайно активні, у нормі в дорослих вони не діляться. Хондроцити існують у безкисневому середовищі, їх метаболізм здійснюється переважно анаеробним шляхом.

Кожен хондроцит розглядається як окрема метаболічна одиниця хряща, ізольована від інших клітин позаклітинним матриксом та відповідальна за продукцію і підтримання його складових [24].

Контакт хондроцитів з капсулярним матриксом здійснюється за допомогою багаточисельних цитоплазматичних відростків, багатих мікрофіламентами, а також за допомогою специфічних матриксних молекул, таких як анкорин та CD44-подібні рецептори. Хондроцити зрілої хрящової тканини здійснюють активний метаболічний контроль за своїми прецилюлярним та територіальним матриксами, менш активно вони контролюють міжтериторіальний матрикс, який може бути метаболічно неактивним [22,31].

Між структурами хондроцитів різних зон суглобового хряща існують суттєві відмінності. У поверхневій зоні його хондроцити розташовуються в 1–2 шари, мають витягнуту форму та овальні ядра, що оточені вузьким шаром цитоплазми. Вісь клітин проходить паралельно поверхні суглобового хряща та відповідає напрямку колагенових волокон. Клітини цієї зони зазвичай не формують капсули, за формою нагадують фіброласти, мають ядро з компактним розташуванням хроматину, а їх цитоплазма містить розвинену ендоплазматичну сітку (ЕПС). На відміну від хондроцитів проміжної та глибокої зон, у цитоплазмі цих клітин не визначається гранул глікогену, який є одним із факторів цитодиференціювання хондроцитів. Хондроцити синтезують невелику кількість агрекану [18]. У них домінує синтез гіалуронової кислоти та колагену І типу, що не виключає впливу гіалуронатів синовіальної рідини на клітинний метаболізм. Хондроцити в більшій кількості продукують неагрегуючі малі протеоглікани, а також металопротеїнази у відповідь на стимуляцію цитокінами. Спорідненість рецепторів на мембрані

хондроцитів поверхневої зони до цитокінів у 6 разів вища, ніж у хондроцитів інших зон [9].

Проміжна зона займає 40–60% від загальної товщини суглобового хряща. У ній розташовані найбільш активні хондроцити. Кількість клітин переважає на ділянках, що прилягають до поверхневої зони, глибше вони формують ізогенні групи та колонки хондроцитів. Архітектоніка міжклітинного матриксу цієї зони характеризується присутністю колагенових волокон різної орієнтації, що формують сітку, яка пронизує всю товщу суглобового хряща та навколоклітинні перилакунарні ділянки. Така структурна будова міжклітинного матриксу забезпечує практично повне гасіння дії високого тиску та збереження клітинних елементів у «капсулах» [12]. Ядра клітин, в основному, представлені еухроматином. Гетерохроматин концентрується лише біля внутрішньої поверхні ядерної мембрани. Визначають хондроцити з розвинутою гранулярною ЕПС, що свідчить про високий рівень біосинтезу білка, в основному колагену. В інших клітинах розвинута гранулярна (гладка) ЕПС, складно організований комплекс Гольджі та міститься велика кількість секреторних бульбашок з гранулам, що вказує на інтенсифікацію синтезу вуглеводмісних сполук. Для хондроцитів характерна спеціалізація у біосинтезі колагену та глікозаміногліканів навіть у межах однієї ізогенної групи. Мітохондрії в клітинах поодинокі та, як правило, дрібні. Глікоген визначається практично в усіх клітинах у вигляді невеликих дифузно розташованих у цитоплазмі гранул [9,12].

Хондроцити глибокої зони мають переважно еліпсоїдну форму та об'єднуються в радіально розміщені ланцюжки з 2–6 клітин. Тут зустрічаються гіпертрофовані клітини та хондроцити з дистрофічними і некротичними змінами (пікнотичні ядра, каріорексис, виражена волокнистість у цитоплазмі та ін.). На це вказує також підвищена експресія лужної фосфатази, наявність матричних везикул та синтез колагену Х типу. У глибокій зоні суглобового хряща спостерігається збільшення концентрації сульфатованих глікозаміногліканів та зниження кількості колагену. Синтез колагенів та протеогліканів, а також регуляція та ремодуляція системи в цілому, здійснюються хондроцитами, які мають, ймовірно найдовший строк життя [12]. В основному в хондроцитів складно організована цитоплазма з розвинутою ЕПС, комплексом Гольджі, великою кількістю мітохондрій та лізосом. Виразною їх відмінністю від клітин інших шарів є великі скупчення гранул глікогену, що є сигналом до осифікації.

Хондроцити в ділянці кальцинації розташовані на значній відстані один від одного та мають капсули значних розмірів. Ядра клітин щільні, слабо організована цитоплазма з великою кількістю включень у вигляді гранул глікогену і ліпідів. У цій зоні зустрічаються гіпертрофовані клітини, на це вказує підвищена секреція лужної фосфатази та колагену Х типу. Хондроцити в ділянці кальцинації у великих кількостях декретують колаген ІІ типу [26].

Якщо розглядати клітинну організацію суглобового хряща в цілому, то ускладнення ультраструктурної організації клітин спостерігається в напрямку від поверхневої до глибокої зон [9,12].

Функція хондроцитів. У хрящовій, також як і в інших видах сполучної тканини, існує тісний взаємозв'язок між клітинними та не клітинними компонентами. Тобто, хондроцити синтезують та виділяють молекули колагену, неколагенових білків, глікопротеїну, протеоглікану, а молекули, у свою чергу, формують матрикс – оточуюче середовище хондроцитів – та впливають на процес диференціювання клітин. Кількісна характеристика та метаболічний баланс між молекулами матриксу визначають особливості функціонування хрящів у різних суглобах. Матрикс поділяється на територіальний, який розподіляється навколо клітин, та міжтериторіальний – основна маса хрящової тканини [8,9].

Специфічною функцією хондроцитів є біосинтез колагену ІІ типу. У різних зонах суглобового хряща цей процес неоднорідний. Хондроцити поверхневої зони, дегенеруючи хондроцити та хондробласти синтезують колаген І типу. У внутрішньоклітинному матриксі визначаються прецелюлярні колагени, що формують опору клітин за типом цитоскелету. Відомо, що цитоскелет хондроцитів відіграє роль фізичного інтерфейсу між хондроцитами та позаклітинною мембраною та індукуює формування біосинтетичної відповіді протидіючи механічному подразнику [19]. Тубулін – структурний елемент мікротрубочок, визначається переважно в поверхневих зонах хряща, у порівнянні з більш глибокими, та в хондроцитах, розміщених по периферії [29]. Актин – водорозчинний глобулярний білок, що міститься в тонких філаментах. Одна із основних функцій цього білка в хондроцитах є підтримка стабільності його форми, що дозволяє зберігати та вирівнювати до норми механічну міцність клітини [29]. У формуванні екзоскелета клітин бере участь колаген V типу, який складає приблизно 1% від всіх типів колагену та виявляється в позаклітинному матриксі [19].

Колаген VI типу концентрується, в основ-

ному, у територіальному матриксі та формує мікрофібрили, що здатні до агрегації. Фібрили мають періодичність, яка складає 110 нм, та сформована з 3-х ланцюгів: α_1 (VI), α_2 (VI), α_3 (VI) [31]. Цей тип колагену відіграє важливу роль у процесі кріплення клітин до фібрил [22]. Колаген Х типу є одним із основних маркерів гіпертрофії хондроцитів та перебігу процесів мінералізації. Такий тип колагену домінує в кальцинованих ділянках хряща [17].

Важливим компонентом позаклітинного матриксу є глікопротеїни, до яких слід віднести хондронектин та фібронектин. Молекули хондронектину є посередником при зв'язуванні хондроцитів з колагеном ІІ типу. Існують також трансмембранні глікопротеїди CD44, які експресуються хондроцитами та зв'язуються з колагенами І та IV типів. У позаклітинному матриксі (ПКМ) міститься ще один тип молекул – протеоглікани (ПГ), які складають 10–20% молекулярної маси. Молекули протеогліканів синтезуються хондроцитами та декретуються в позаклітинний матрикс. Основним протеогліканом суглобового хряща є агрекан, який складає приблизно 90% загальної маси протеогліканів. У ПКМ він стабілізується глюкозаміноглікановими та N- та C-кінцевими олігосахаридами [25].

Установлено два види агреканів у суглобовому хрящі [23]. Середній розмір агреканів першого типу – 60 S та другого типу – 120 S. Останній відрізняється великою кількістю молекул зв'язуючого білка [23]. Наявність цих суперагентів, можливо відіграє велику роль в функціонуванні тканини: після іммобілізації кінцівки під час відновлення тканини в середніх шарах суглобового хряща виявляють більш високі їх концентрації, у суглобі, ураженому ОА, на ранніх стадіях захворювання їх розміри значно зменшуються [23].

Молекули агрекану після секреції в позаклітинний матрикс за допомогою зв'язувальних білків та ниток гіалуронової кислоти формують стабільні агрегати. З однією молекулою гіалуронової кислоти можуть зв'язатися до 200 молекул агрекану. Сформовані агрегати зберігають зв'язок з хондроцитами шляхом взаємодії з рецепторами на клітинній мембрані [6]. Окрім агрекану суглобовий хрящ містить більш дрібні протеоглікани. Анкорин, білок масою 34 kDa, локалізується на поверхні хондроцитів та в клітинній мембрані, забезпечує взаємодію між клітиною та матриксом. У зв'язку з його високою афінністю до колагену ІІ типу, агрекан може виступати у якості механорецептора, що передає сигнал про зміну тиску на фібрилу хондроциту [22]. Білок 36 kDa продукується хондроцитами та приймає

участь у зв'язку клітин з матриксом, а також при перебудові хрящової тканини. Білок 21 кДа продукується гіпертрофованими хондроцитами, взаємодіє з колагеном X типу та функціонує в регіоні базofilної лінії. Білок 39 кДа синтезується хондроцитами проміжної та поверхневої зон, його функція до кінця не встановлено. Хрящовий олігомерний білок (COMP 83 кДа) відіграє роль маркера нормальної диференціації клітин, оскільки в гіпертрофованих хондроцитах його вміст дуже низький. [4].

У матриці виявляються глюкозаміноглікани – хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат та кератинсульфат. Основним глюкозаміногліканом хряща є хондроїтин-6-сульфат. Його кількість в основній речовині хряща, як і кератинсульфата, збільшується з віком, а концентрація хондроїтин-4-сульфата відчутно знижується. Глюкозаміноглікани є головним компонентом ПГ, які в хрящі представлені у вигляді комплексів. Мономер ПГ побудований таким приблизно зі 60 ланцюгів кератансульфата і близько 100 ланцюгів хондроїтинсульфата, які приєднані ковалентними зв'язками до поліпептидного ланцюга, утворюючи молекулу ПГ. Далі 100–140 таких молекул з інтервалом 300 А, у свою чергу, приєднані не ковалентними зв'язками через єднальний білок до довгої нитки гіалуронової кислоти. За будовою така структура дуже нагадує йорж для миття посуду [26].

Крім того, мономер ПГ може утворювати димер при асоціації С-кінцевих ділянок акцепторного білку. N-кінцеві ділянки акцепторних білків димера, у свою чергу, взаємодіють з молекулами зв'язуючого глікопротеїну та утворюють агрегати першого порядку. Далі можуть формуватися агрегати більш високого порядку, в яких димери одночасно зв'язані з двома та більшою кількістю молекул вищого порядку, в яких димери одночасно сполучені з двома і більш молекулами єднального білку [18]. Ланцюги хондроїтин-сульфату окремих мономерів ПГ переплітаються та створюють просторово щільну сітку. Така структура матриксу забезпечує стійкість хряща до перенавантажень та пояснює відомі його біологічні властивості.

При диференціюванні хрящових клітин змінюється склад глюкозаміногліканів. Встановлено, що для передхрящових клітин характерний високий рівень синтезу гіалуронової кислоти, що відіграє певну роль у міграції та проліферації хондроцитів [21]. Під час диференціювання клітин синтез гіалуронової кислоти знижується, а вміст гіалуронідази збільшується. Тобто процес диференціації хондроцитів перебуває у взаємозв'язку

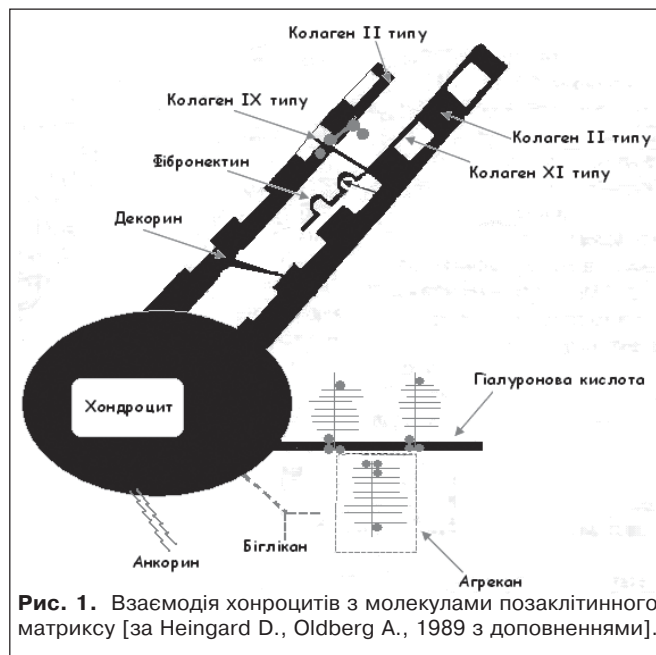


Рис. 1. Взаємодія хондроцитів з молекулами позаклітинного матриксу [за Heingard D., Oldberg A., 1989 з доповненнями].

з відношенням гіалуронової кислоти та гіалуронідази [20].

Вплив гіалуронової кислоти на метаболізм хрящової тканини здійснюється через специфічні рецептори на мембрані хондроцитів, а також вторинно через взаємодію з глікопротеїнами [21].

Зміни хондроцитів при ОА. При запальних ревматичних захворюваннях зміни в хрящі, як правило, вторинні та пов'язані з запальним процесом, який має аутоімунну та/або імунокомплементу природу. При цьому, у першу чергу, змінюється обмін синовіальної тканини, що і здійснює вирішальний вплив на метаболізм суглобового хряща. Відомо, що синовіальний шар суглобової капсули, синовіальна рідина та гіаліновий суглобовий хрящ утворюють синовіальне середовище суглоба [11,20].

У дослідженнях останніх років встановлена роль біомеханічних факторів у виникненні ОА. Тривале динамічне навантаження на хрящ зумовлює гіпертрофію хондроцитів, їх проліферацію, зміну якісного складу позаклітинного матриксу, що сприяє підвищенню адаптації до великих навантажень. Проте, наявність інших факторів ризику в різних поєднаннях спричиняє порушення рівноваги між процесами синтезу та деградації в тканині хряща в бік деградації, що викликає морфологічні зміни хряща [1,12].

Гістологічно на ранній стадії ОА характеризується дистрофічними та некротичними змінами та появою ознак розволоknення поверхневої зони суглобового хряща, явищами остеосклерозу та остеонекрозу субхондріальної кісткової тканини.

ОА характеризується якісними та кількісними змінами макромолекул хрящового матриксу

су. Внаслідок зміни фенотипу хондроцитів синтезується «короткий» колаген (підвищується деградація колагену II типу та збільшується вміст VI типу, який розглядається як фактор що стимулює формування ізогенних груп хондроцитів), які секретують негліколізовані форми малих протеогліканів, що не піддаються агрегації. У суглобі, ураженому ОА, на ранніх стадіях захворювання значно зменшуються розміри агрегату обох типів [28].

В суглобовій рідині хворих з ОА визначена висока концентрація фрагментів фібронектину, таким чином, вони можуть приймати участь в патогенезі захворювання на пізніх стадіях [30]. Фібронектин – компонент більшості хрящових тканин, незначно відрізняється від фібронектину плазми крові [16]. Фібронектин сприяє інтеграції матриксу шляхом взаємодії з клітинними мембранами та іншими складовими матриксу, такими, як колаген II типу та тромбоспондин [16]. Фрагменти фібронектину негативно впливають на метаболізм хондроцитів, оскільки пригнічують синтез агрегану, та стимулюють катаболічні процеси. Вірогідно, такими ж ефектами володіють фрагменти інших матриксних молекул, які зв'язуються з рецепторами хондроцитів [23].

У суглобовому хрящі визначаються різні ізоформи CD44V5, що синтезуються вже на пізніх стадіях остеоартрозу [13,24]. Експресія цього ізоферменту чітко корелює з гістологічними стадіями руйнування хряща [24].

ФНП- α стимулює руйнацію матриксу хряща та пригнічення синтетичних процесів у хондроцитах. ІЛ-1 продукується хондроцитами та стимулює катаболізм, інгібує синтез макромолекул матриксу, сприяє збільшенню синтезу металопротеїназ, особливо колагеназ, підвищує рівень оксиду азоту [18].

Існує думка, що молекули, які втратили свої функції, стають чужими для організму. Вони, а також продукти розпаду колагену та хондроцитів, набувають антигенних властивостей і можуть індукувати аутоімунне запалення, сприяючи прогресуванню дегенеративних змін у суглобовому хрящі та підтримку синовіального запалення [13].

Руйнування хондроцитів. За умови прогресування дистрофічних та деструктивних процесів у суглобовому хрящі знижується щільність хондроцитів внаслідок їх загибелі. Існує два шляхи загибелі клітин: природна запрограмована загибель – апоптоз, яка викликана дією регуляторних факторів організму за участю генетичних механізмів, та патологічна (випадкова) загибель, як результат глибоких, несумісних з життям ушкод-

жень клітин, викликаних дією патологічних факторів [6,13].

На сьогоднішній день доведено, що при ОА хондроцити гинуть шляхом апоптозу. Індукція апоптозу певною мірою пов'язана з дією тканинного метаболіту – оксиду азоту (NO), інтенсивність продукції якого підвищується при ОА. Одним з механізмів впливу оксиду азоту на клітини є пригнічення біосинтезу протеогліканів [21].

Основними ознаками апоптозу хондроцитів є фрагментація ДНК та активація цитозольних або мітохондріальних цистеїнівмісних аспартат-специфічних білків, що виступають у ролі медіаторів зв'язування мембранних рецепторів клітин з некротичним фактором росту (TNF- α) [13].

Антиапоптозну дію може здійснювати гормон пролактин, який виступає в ролі протектора хондроцитів. Зниження рівня пролактину в синовіальній рідині сприяє процесу деструкції клітин [28]. Вивчення механізмів розвитку апоптозу хондроцитів відкриває шлях до розвитку патогенетичної медикаментозної терапії [9].

Вплив лікарських засобів на функцію хондроцитів. Одним із методів лікування ОА є фармакологічний. В основі його лежить застосування медикаментів місцевої та системної дії.

Розрізняють повільно- та швидкодіючі препарати. До швидкодіючих симптоматичних засобів можна віднести ненаркотичні анальгетики або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикостероїди подовженої дії.

Як терапію першого кроку використовують ненаркотичні анальгетики. Більшість досліджень показують, що парацетамол забезпечує потужну анальгезуючу, протизапальну та жарознижуючу дію. Механізм дії парацетамолу ґрунтується на зниженні активності окислених форм циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) у ЦНС та спинному мозку [15].

Наступним кроком терапії є застосування інших НПЗП. У пацієнтів з підвищеним ризиком ураження травного каналу слід використовувати селективними інгібіторами ЦОГ-2 або неселективні НПЗП у поєднанні з ефективними гастропротекторами [9].

Ряд НПЗП впливають на синтез протеогліканів хондроцитами *in vitro* [1,8,9]. J.T. Dinger та M. Parker (1997) запропонували диференціювати НПЗП на основі дії препаратів на синтез макромолекул позаклітинного матриксу суглобового хряща при ОА: *інгібуючі* (ацетилсаліцилова кислота, індометацин та ін.), *стимулюючі* (ацеклофенак, тенідап та ін.), *нейтральні*: (ібупрофен, піроксикам, набуметон, німесулід та ін.).

Оптимальним НПЗП препаратом, що застосовується у даній категорії хворих є німесулід („*Німесіл*”). Препарат був розроблений в 1980 році і вже через 5 років використовувався більше чим в 50 країнах світу під різними назвами. Німесулід представляє собою 4-нітро-2-феноксиметан-сульфонанлід, є нейтральним протизапальним препаратом (рКа близько 6,5) і відноситься до високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, має протизапальну, знеболюючу та жарознижуючу дію, а також пригнічує утворення вільних кислотних радикалів без впливу на гомеостаз та фагоцитоз. Лейкоцитарна циклооксигеназа-2 інгібується препаратом на протязі 8 годин, а в синовіальній рідині – протягом 12 годин після прийому препарату. „*Німесіл*” добре переноситься пацієнтами різних вікових груп.

Після прийому „*Німесіл*” добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація активної речовини в плазмі крові визначається через 1,5-2,5 години і в цей же час настає аналгезія. В синовіальній рідині терапевтично максимальна концентрація досягається аналогічно крові. В синовіальній рідині німесулід в низькій концентрації інгібує колагеназу і на відміну від більшості препаратів не має шкідливої дії на хрящ. Зв'язування з білками крові до 99%. Метаболізується в печінці. Основний метаболіт – гідроксинімесулід (25%) – є фармакологічно активним. Дія препарату базується на пригніченні: синтезу простагландинів (ЦОГ-2), утворення токсичних метаболітів кисню, вивільнення цитокінів, синтезу інтерлейкінів-6 і урокинази при одночасному збільшенні утворення інгібітору, який активує плазміноген-1; зміні експресії глюкокортикоїдних генів-мішеней, які сприяють зменшенню проявів запального процесу; попередженню деградації хряща [1].

Середньо терапевтичні дози препарату: 100 мг двічі на добу після їжі або в вигляді суппозиторіїв 200 мг одноразово на протязі доби.

Наступним кроком терапії є застосування опіоїдних анальгетиків – застосування раціональне у випадку, якщо НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, неефективне, протипоказане або викликає значні ускладнення.

Системна ензимотерапія показана для лікування хворих на ОА у комбінації з НПЗП та хондропротекторами [7,8], які довели ефективність, безпеку та високі результати комбінованої терапії.

Модуляція активності цитокінів, факторів росту (ТФР- α) за допомогою ферментних препаратів є корисною із-за дисбалансу імунної системи, що спостерігається при ОА. Надлишок ІЛ-

1 та фактор некрозу пухлин відіграють значну роль в патогенезі синовііту та ушкоджень хрящової тканини, тому важливим є властивість активованого протеїназою макроглобуліну інактивувати та виводити ці агенти [3,18]. На сьогодні серед системних ензимів досить широко використовують флогензим і вобензим [3].

При наявності вираженого болю та синовііту в суглобі показано застосування глюкокортикоїдів пролонгованої дії. Така терапія показана за неефективності НПЗП та/або опіоїдних анальгетиків [9].

Повільнодіючі симптоматичні засоби, що застосовуються для лікування ОА, або хондропротектори – лікарські засоби, які сприятливо впливають на метаболізм суглобового хряща. До цієї групи засобів належать глюкозамін сульфат та його похідні, хондроїтин сульфат, гіалуронова кислота, діцерин, а також препарати рослинного походження (екстракт імбиру, неомилени сполуки авокадо та сої).

Глюкозамін сульфат – глікозаміноглікан, що міститься в позаклітинному матриксі, *in vivo* синтезується хондроцитами із глюкози в присутності глютаміну, використовується клітинами для синтезу глікозамінгліканів, протеогліканів та гіалуронової кислоти. Він пригнічує активність катаболічних ферментів, зокрема, колагенази, агрекінази, стромелізіну, фосфоліпази А₂, зменшує утворення супероксидних радикалів, пригнічує синтез оксиду азоту та активність лізосомальних ферментів, знижує вміст ІЛ-1 β у синовіальній рідині, володіє протизапальною активністю [2, 19]. Синтез простагландинів глюкозамін сульфат не пригнічує. При внутрішньому застосуванні він добре абсорбується та у високих концентраціях виявляється в синовіальній рідині [25].

Гіалуронова кислота та натрія гіалуронат – полісахарид, що є натуральним компонентом хряща, приймає активну участь у його трофіці та найефективніше застосовується для інтраартикулярного лікування остеоартрозу у складі багатьох фармакологічних препаратів (Гіалуальартро (*Hyalual® ARTRO*), Гіалган, Сингіал, Сінокром, Дюралан та ін.). Гіалуронова кислота нормалізує в'язко-еластичні, амортизуючі та змащувальні властивості синовіальної рідини, впливає на ноцирецептори проміжного шару синовіальної оболонки та знижує індукцію медіаторів болю, що обумовлює знеболюючий ефект, складає основу для агрекану, який є важливим для забезпечення структурної та функціональної цілісності суглобового хряща, утримує молекули води, для надання необхідних фізичних властивостей синовіальній рідині, має протективний ефект

по відношенню до клітин хрящової тканини — хондроцитів, полегшує проникнення живильних речовин та речовин, що необхідні для побудови матриксу хряща, взаємодіє із специфічними рецепторами клітин (CD-44, RHAMM, I-CAM) та знижує концентрацію медіаторів запалення в синовіальній рідині, обумовлюючи протизапальний ефект, пригнічує активність ферментів, що руйнують суглобовий хрящ. Екзогенна ГК стимулює синтез ендогенної ГК та синтез компонентів позаклітинного матриксу хряща, гальмує процес втрати протеогліканів хрящем, знижує рівень апоптозу хондроцитів. Сьогодні в Україні зареєстровано велику кількість препаратів на основі гіалуронату натрію. Серед них потрібно відзначити вітчизняний препарат **Hyalual® ARTRO фармацевтичної фірми „Юрія-Фарм”**. Ефективна комбінація гіалуронової кислоти з сукцинатом натрію у **Hyalual® ARTRO** обумовлює унікальність його впливу на метаболізм суглобового хряща при остеоартрозі та інших ураженнях хряща. При цьому сукцинат натрію у препараті **Hyalual® ARTRO** забезпечує нормалізацію внутрішньоклітинного обміну та тканинного дихання в умовах гіпоксії відновлюючи НАД+ через механізм зворотного переносу електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій, приймає участь у монооксигеназній системі біотрансформації ксенобіотиків ендоплазматичного ретикулуму, нормалізує фізіологічний стан і ряд показників кислотно-лужної рівноваги при ацидозі завдяки змінам іонів водню поза мітохондрій, приймає участь в регуляції транспорту K^+ та Ca^{2+} , забезпечує стабілізацію прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [1,8,21].

Діацереїн — дериват антрахінону, що пригнічує ІЛ-1, ІЛ-6. ФНП- α та лейкоїмічного інгібуєчого фактора, пригнічує утворення оксиду азоту, зменшує кількість рецепторів активатора плазміногену на хондроцитах та синовіоцитах. Завдяки цим ефектам препарат знижує продукцію металопротеаз колагенази, стромелізину, пригнічує вивільнення лізосомальних ферментів, стимулює синтез гіалуронової кислоти, протеогліканів та глікозаміногліканів.

Неомиленні сполуки авокадо та сої — стимулюють синтез колагену хондроцитами, пригнічують ІЛ-1 та індуковану ним продукцію стромелізину, ІЛ-6, ІЛ-8 та колагенази [15].

Екстракт імбиру — відновлює нормальний метаболізм суглобового хряща, шляхом пригнічування продукування хондроцитами ФНП- α та ІЛ-1 β — цитокинів, які стимулюють процеси деградації суглобового хряща [15].

Заключення

Остеоартроз — найбільш поширена форма суглобової патології. Хвороба обумовлена дією біомеханічних та біологічних факторів. Проявляється дестабілізацією нормального співвідношення між процесами синтезу та деградації хондроцитів, компонентів позаклітинного матриксу хряща та суглобової кістки. Хондроцити — це зрілі клітинні форми, що втратили здатність до мітотичного поділу, але мають найвищі показники функціональної біосинтетичної активності. Щільність клітин варіює в залежності від зони розташування в суглобовому хрящі, пропорційна навантаженню, якому піддається суглоб в процесі життєдіяльності, та його хряща. У різних зонах суглобового хряща розміщені різні за формою та електронно-мікроскопічними характеристиками хондроцити. У нормі хондроцит продукує макромолекули матриксу (колаген, протеоглікани, глікопротеїни та не колагенові білки), а макромолекули, у свою чергу, формують оточуюче середовище клітини та безпосередньо впливають на її функціонування. В ураженому ОА суглобовому хрящі хондроцити синтезують протизапальні цитокини ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , ММП. Хондропротектори та НПЗП — препарати, що безпосередньо впливають на метаболічні процеси суглобового хряща. В основі дії препаратів лежить активація біосинтетичних процесів (синтез протеогліканів, глікозаміногліканів), пригнічення продукції хондроцитами протеолітичних ферментів та цитокинів, які стимулюють процеси деградації суглобового хряща.

Література

1. Бур'янов О.А., Омельченко Т.М., Міхневич О.Е. та ін. Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування / за ред. О.А. Бур'янова, Т.М. Омельченка. — К.: Ленвіт, 2009. — 208 с.: іл. — Бібліогр.: с.177 — 202.
2. Бур'янов О.А., Чекман І.С., Омельченко Т.М., Стьожка В.А., Соболевський Ю.Л. Вплив хондроїтину сульфату на процес ліпопероксидації при лікуванні експериментального післятравматичного остеоартрозу // Ортопедія травматологія і протезирование — 2007. — № 2. — С. 56-61.
3. Веремеенко К. Н., Коваленко В. Н., Кизим А. И. и др. Влияние полиэнзимных препаратов на фибриноген-фибрин // Укр. кардиол. журнал. — 1999. — № 2. — С. 46-50.
4. Гнилорыбов А.М., Хрещаківа Т.П. Роль олигомерного матриксного протеїна хряща в діагностиці поразення суглобової кістки // Укр. ревматол. журнал. — 2004. — № 17 (3). — С. 8—11.

5. Дедух Н.В., Е.Я. Панков Скелетные ткани. Руководство по гистологии. – 2001. – Т. 1. – С. 248-327.
6. Егорова И.Ф., Серов Р.А. Апоптоз и некроз : Взаимоотношение явлений // Морфология. – 2004. – № 6. – С. 71-76.
7. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Ревматичні хвороби суглобів: Медико-соціальні проблеми Україні та шляхи їх вирішення // Укр. ревматол. журн. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 3 - 7.
8. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. – К.: Морион, 2003 – 448 с.
9. Корж Н.А., Хвисяк А.Н., Дедух Н.В и др. Остеоартроз: Консервативная терапия. – Х.: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
10. Миронов С.П. Остеоартроз: современное состояние проблемы // Весн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2001. № 2. – С. 96-102.
11. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. – М.: Медицина, 1980 – 296 с.
12. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Г.Г. и др. Хрящ. – М.: Медицина, 1988. – 320 с.
13. Потапнев М.В. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-242.
14. Філіпенко В.А. Маколінець В.І., Гращенкова Танькут В.О. і др. Реабілітація хворих при ендопротезуванні кульшового суглоба: Метод. рекомендації. – К., 2005. – 28 с.
15. Яременко О.Б. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу // Укр. ревматол. журн. – 2003. – Т. 13, № 3. – С. 24 - 32.
16. Aigner T., Dertinger S., Nedureiter D. et al. // Histopathology. – 1998. – Vol. 33. – P. 11.
17. Buckwalter J.A., Matrin J.A. Sports and osteoarthritis. – Curr. Opin. Rheum. – 2004. Vol. 16, № 5. – P.634-639.
18. Elliott S. F., Coon Ch. I., Hays E. Bcl-3 is an Interleukin-1- Responsive Gene in Chondrocytes and Synovial Fibroblasts That Activates Transcription of the Matrix Metalloproteinase 1 Gene // Arthr. Rheum. – 2002. – Vol. 46, No 12. – P. 3230-3239.
19. Emma J. Blain Involvement of the cytoskeletal elements in articular cartilage homeostasis and pathology // Intern. J. Experim. Pathol. – 2008. – P. 1-15.
20. Fam H., Bryant J.T., Kontopoulou M. (2007) Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology*, 44 (2): 59–74.
21. Grishko V., Min Xu, Renee Ho, Mates A. et al. Effects of Hyaluronic Acid on Mitochondrial Function and Mitochondria-driven Apoptosis following Oxidative Stress in Human Chondrocytes // The J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, № 14. – P. 9132-91.
22. Hunziker E.B. Articular cartilage repair: Basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. – Osteoarthritis and Cartilage. – 2002. Vol. 10. P. 432-463
23. Johnson A. R., Alexander G. et al. Discovery and Characterization of a Novel Inhibitor of Matrix Metalloprotease-13 That Reduces Cartilage Damage in Vivo without Joint Fibroplasia Side Effects // The J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, № 38, P. 27781–27791.
24. Joo-Hyon Kim, Keun-Ho Ryu, Ki-Won Jung et al. SKI306X Suppresses Cartilage Destruction and Inhibits the Production of Matrix Metalloproteinase in Rabbit Joint Cartilage Explant Culture // Life Science Research Center, SK Chemicals, 600 Jungja-1-Dong, Changan-Ku, Suwon-Si, Kyungki-Do 440-745, South Korea Received December 21, 2004; Accepted May 24, 2005.
25. Kahan A., Uebelhart D., Vathaire F. (de) et al. Long-Term Effects of Chondroitins 4 and 6 Sulfate on Knee Osteoarthritis // Arthr. Rheum. – 2009. – Vol. 60, № 2. – P. 524–533.
26. Kannu P., Bateman J. F., Belluoccio D. Employing Molecular Genetics of Chondrodysplasias to Inform the Study of Osteoarthritis // Arthr. Rheum. – 2009. – Vol. 60, No. 2. – P. 325-334
27. March L., M. Bagga, H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. – Med. J. Australia. – 2004. –Vol.180. – S. 6-10.
28. Pennock A. T., Robertson C. M., Emmerson B. C. et al. Role of Apoptotic and Matrix-Degrading Genes in Articular Cartilage and Meniscus of Mature and Aged Rabbits During Development of Osteoarthritis // Arthr. Rheum. – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 1529-1536.
29. Silva M. A. (da), Norikazu Yamada, Nicholas M.P. et al. Cellular and Epigenetic Features of a Young Healthy and a Young Osteoarthritic Cartilage Compared with Aged Control and OA Cartilage // Bone and Joint Research Group, University of Southampton, Southampton, United Kingdom Received 21 April 2008; accepted 25 September 2008
30. Takahito Yuasa, Tomohiro Otani, Tatsuya Koike et al. Wnt/b-catenin signaling stimulates matrix catabolic genes and activity in articular chondrocytes: its possible role in joint degeneration // Labor. Invest. – 2008. – Vol. 88. – P. 264-274.
31. Tiku M.L., Allison G.T., Karishma N. et al. Malondialdehyde oxidation of cartilage collagen

Резюме

*М.И. Корпан, И.С. Чекман, А.М. Магомедов,
А.Т. Бруско, А.А. Бурьянов, А.С. Свицицкий,
Т.В. Кутова, М.И. Загородний,
Т.Н. Омельченко, В. Фіалка-Мозер*

ХОНДРОЦИТЫ. СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ, ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В работе показано, что болезнь обусловлена действием биомеханических и биологических факторов. Проявляется дестабилизацией нормального соотношения между процессами синтеза и деградации хондроцитов, компонентов внеклеточного матрикса хряща и субхондральной кости. Хондроциты – это зрелые клеточные формы, утратившие способность к митотическому делению, но имеют высокие показатели функциональной биосинтетической активности. В основе действия противоартрозных препаратов лежит активация биосинтетических процессов (синтез протеогликанов, гликозаминогликанов), угнетение продукции хондроцитами протеолитических ферментов и цитокинов,

которые стимулируют процессы деградации суставного хряща.

Ключевые слова: хондроциты, структура, функция, остеоартроз.

Summary

*M. Korpan, I. Chekman, A. Magomedov,
A. Brusko, A. Burianov, A. Svintsitskiy,
T. Kutova, M. Zagorodniy, T. Omelchenko,
V. Fialka-Mozer*

CHONDROCYTES. THE STRUCTURE, FUNCTIONS, CHANGES IN OSTEOARTHRI- TIS, THE INFLUENCE OF DRUGS

It is shown that the disease is caused by the action of biomechanical and biological factors. Appears to destabilize the normal relations between the processes of synthesis and degradation, chondrocyte, extracellular matrix components of cartilage and subchondral bone. Chondrocytes – a mature cell forms that have lost the ability to mitosis, but have high rates of functional biosynthetic activity. The operation antiarthrosis drugs is the activation of biosynthetic processes (synthesis of proteoglycans, glycosaminoglycans), chondrocytes produce inhibition of proteolytic enzymes and cytokines that stimulate the degradation of articular cartilage.

Key words: chondrocytes, structure, function, osteoarthritis