

ОГЛЯДИ І РЕЦЕНЗІЇ

УДК 616.72-007.248-092:577.1

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРОЗА И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ (обзор литературы)

М. И. Корпан¹, С. Магомедов³, А. Т. Бруско³, И. С. Чекман², А. А. Бурьянов³,
О. А. Костогрыз³, Т. Н. Омельченко³, А. М. Утюшев³, В. Фиалка-Мозер¹

¹ Венский медицинский университет, Австрия

² Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

³ ГУ "Институт травматологии и ортопедии АМН Украины", г. Киев

ROLE OF GLYCOSAMINOGLYCAN METABOLIC IMBALANCE IN OSTEOARTHRITIS PATHOGENESIS AND ITS MEDICATION CORRECTION (literature review)

M. I. Korpan, S. Magomedov, A. T. Brusko, I. S. Chekman, A. A. Burianov,
O. A. Kostogryz, T. N. Omelchenko, A. M. Utiushev, V. Fialka-Mozer

The article deals with physiological, biochemical and morphological particular features of glycosaminoglycans (GAG) normal and in osteoarthritis (OA). General main influence of medication on the condition of GAG in the articular cartilage is reported.

The literature review detected direct dependance between degenerative processes in osteoarthritis and change of physiological, biochemical and morphological GAG values. Influence of medication on the content and function of GAG in cartilage tissue in osteoarthritis is considered.

GAGs are the most significant structures of cartilage tissue with exceptional properties ensuring the basic functions of cartilage tissue. In OA glucosaminoglycans change structurally and functionally in close connection with development of destructive changes in cartilage tissue. Different pharmacological groups of medication influence positively on biochemical content of GAG in the cartilage tissue.

Key words: cartilage tissue, osteoarthritis, glucosaminoglycans.

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ (огляд літератури)

М. І. Корпан, С. Магомедов, А. Т. Бруско, І. С. Чекман, О. А. Бурьянов,
О. А. Костогрыз, Т. М. Омельченко, А. М. Утюшев, В. Фіалка-Мозер

У статті представлені фізіологічні, біохімічні та морфологічні особливості глікозаміногліканів (ГАГ) у нормі та при остеоартрозі (ОА) і узагальнені основні напрямки впливу лікарських засобів (ЛЗ) на стан ГАГ суглобового хряща.

Огляд літератури виявив пряму залежність дегенеративних процесів при ОА від зміни фізіологічних, біохімічних та морфологічних показників ГАГ та вплив лікарських препаратів на вміст та функцію ГАГ у хрящовій тканині при ОА.

ГАГ — найважливіші структури хрящової тканини, яким властиві виняткові якості, що забезпечують основні функції хрящової тканини. При ОА глікозаміноглікани змінюються структурно та функціонально в тісному зв'язку з розвитком патологічних змін хрящової тканини. Вплив різних фармакологічних груп лікарських засобів на остеоартрозний хрящ позитивно впливає на біохімічний склад ГАГ хрящової тканини.

Ключові слова: хрящова тканина, остеоартроз, глікозаміноглікани.

Выявление патогенетических факторов развития и ранняя диагностика *дегенеративно-дистрофического заболевания суставов* продолжают оставаться актуальными. Среди многих аспектов развития остеоартроза (ОА) ученые большое внимание уделяют роли в этом процессе нарушений метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ). Эти наноструктуры имеют важное значение в патогенезе и течении ОА. Поскольку ГАГ являются специфическими маркерами метаболизма хряща, их определение позволяет своевременно выявить патологические изменения и уточнить стадию заболевания с учетом возрастных особенностей организма и нарушений функции суставов [1, 4–6].

Физиология и морфология ГАГ

ГАГ — сложные физиологически активные наноструктуры, состоящие из димерных повторяющихся структур, которые содержат глюконовую или индуроновую кислоты, D-галактозу и замещенный глюкозамин (N-глюкозамин или N-ацетилгалактозамин). Многие из гидроксильных или некоторые из N-ацетилглюкозаминных остатков замещены сульфатной группой. Такая структура формируется благодаря гидрофильным концам цепочки, так как заряженные отрицательно сульфатные группы отталкиваются друг от друга [1, 5].

В зависимости от структуры и функций, которые выполняют ГАГ, различают следующие структурно-функциональные их составляющие: гиалуроновая кислота, гепарансульфаты, дерматансульфаты, кератансульфаты и хондроитинсульфаты.

Одной из главных особенностей, обеспечивающей широкое разнообразие функций ГАГ, является то, что они могут находиться в суставах как в связанном (протеогликаны, агреканы), так и в свободном состоянии (гиалуроновая кислота) [1, 5]. ГАГ является составной частью протеогликанов (агреканов), в которых они находятся в комплексе с белками. Образование такого комплекса обеспечивают суставному хрящу высокую гидрофильность и свойство поддаваться эластическим деформациям [18]. Основным белком, который участвует в формировании комплексов протеогликанов и гиалуроновой кислоты, является стержневой белок [5].

Одной из главных полигликозаминогликаных структур суставного хряща является агрекан. Агрекан — достаточно большая молекула, молекулярная масса которой примерно 240 кДа, общее количество агрекана составляет 90% массы всех протеогликанов в тканях. Центральный белок (*protein core*) агрекана гликокоризируется со многими ковалентно связанными гликозаминогликановыми цепями (хондроитинсульфатом и кератансульфатом). Цепи хондроитинсульфатов, а также дерматан- и гепарансульфаты прикреплены к *protein core* в месте остатков серина или треонина через ксилозо-галактозосый трисахаридный фермент. Катализирует этот процесс ксилозил-трансфераза. Ген агрекана человека клонирован и секвестрирован. Исследованиями обнаружена связь между полиморфизмом этого гена и развитием артроза [20, 21].

Сульфатированные ГАГ имеют два хондроитинсульфатных изомера (хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-

сульфат), кератансульфат и дерматансульфат (бигликан и декорин). Одной из главных особенностей ГАГ является то, что они, в зависимости от развития хряща, потребностей и процессов в нем, могут неравномерно распределяться в толще суставного хряща. Хондроитинсульфаты распределяются в суставном хряще довольно равномерно, а концентрация кератансульфатов возрастает по направлению к глубокой зоне. Увеличение сульфатированных форм ГАГ отражает более высокий уровень организации матрикса. Они повышают биосинтез коллагена и регулируют его ориентационную упорядоченность в матриксе. Протеогликаны, образованные гликозаминогликановыми бигликанами, состоят из декорина и фибромодулина. Основой являются две цепи дерматансульфата, которые связываются с фибриллами коллагенов, которые формируются в условиях *in vitro* и ингибируют процессы фибриллогенеза [15].

Важной составляющей ГАГ является гиалуроновая кислота, принимающая участие в значительном количестве метаболических и структурных процессов суставного хряща. Гиалуроновая кислота — несulfатированная форма ГАГ, характеризующаяся высокой молекулярной массой, достигающей нескольких миллионов дальтон. Гиалуроновая кислота — одна из главных макромолекул, которая связывает агрекан — важный компонент матрикса суставного хряща и поверхностной зоны синовиальной мембраны. Данная кислота присутствует в высокой концентрации в синовиальной жидкости. Одна молекула гиалуроновой кислоты способна связываться с 200 молекулами агрекана, которые могут достигать 8 мкм [5].

Возможность поглощать и удерживать воду определяет основное свойство гиалуроновой молекулы. В концентрации 0,3 мг/мл раствор гиалуроновой кислоты полностью насыщен, между молекулами нет свободного пространства, хотя эта концентрация в 10 раз меньше таковой в синовиальной жидкости здорового коленного сустава человека [22].

Гиалуроновая кислота влияет на метаболизм суставного хряща через специфические рецепторы, чувствительные к данной кислоте и расположенные на клеточной мембране хондроцитов, а также через взаимодействие “гиалуроновая кислота — гликопротеины”. В исследованиях на культуре ткани и в экспериментах на животных показано, что гиалуроновая кислота индуцирует агрегацию протеогликанов и биосинтез в хондроцитах и синовиальных клетках [5]. Выполненные многоцентровые исследования позволили выявить различные уровни воздействия гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости. Ее введение повышает метаболическую активность хрящевой ткани в целом и способствует восстановлению ее структурных и функциональных свойств ГАГ [5].

Гиалуроновую кислоту широко применяют для лечения ОА благодаря выраженному хондропротекторному эффекту. Хондроциты суставного хряща человека активно продуцируют реактивные кислород и азот, способные вызывать клеточную дисфункцию и развитие апоптоза. Митохондриальная дисфункция и митохондриальные поражения ДНК играют главную роль в расстройствах,

связанных со сверхнормовым высвобождением из кислорода свободных радикалов. Хондропротекторный эффект гиалуроновой кислоты на окислительной основе хондроцитов обеспечивается благодаря сохранению митохондриальной функции и регуляции митохондриально направленного апоптоза. Когда культуры тромбоцитов человека были подвержены влиянию реактивного кислорода или азота, то митохондриальные поражения ДНК наряду с митохондриальной дисфункцией сочетались с активизацией апоптоза. Предварительная обработка хондроцитов гиалуроновой кислотой вызвала уменьшение поражения митохондриальной ДНК, усиление митохондриальной репарации ДНК, повышение уровня жизнедеятельности, сохранение уровня АТФ и нормализацию апоптоза [16].

Именно за счет ГАГ обеспечивается гомеостаз матрикса хрящевой ткани в течение жизни, что в сумме и обуславливает высокое свойство хрящей к адаптации при нагрузках [19].

Биохимия ГАГ

Общей биохимической особенностью разных хрящей является высокое содержание липидов и сульфатированных ГАГ, среди которых преобладают хондроитинсульфаты и кератансульфаты [3].

Дерматансульфат количественно преобладает среди гликозаминогликанов дермы, откуда он был впервые выделен. От хондроитин-4-сульфатов отличается наличием в составе индуроносовой кислоты вместо глюкуроносовой. Еще одно отличие от хондроитинсульфатов заключается в том, что он резистентен к действию тестикулярной и бактериальной гиалуронидазы. Также дерматансульфат стабилизирует волокна коллагена и проявляет антикоагулянтное действие [3].

Кератансульфаты существуют как две разновидности — кератансульфат I и кератансульфат II, которые отличаются аминокислотным составом белка, к которому они присоединены, суммарным содержанием углеводов и локализацией в тканях. Не содержат ни глюкуроновой, ни индуроносовой кислот.

Кератансульфат I, выделенный из роговицы глаза, содержит фруктозу, сиаловую кислоту и маннозу. Олигосахаридная цепь связана с полипептидным остовом N-гликозидной связью.

Кератансульфат II — гликозаминогликан хряща и костей — отличается высокой степенью сульфатирования, а также наличием N-ацетилгалактозамина, который присоединяется к белку O-гликозидной связью.

Кератансульфаты, резистентные к воздействию гиалуронидазы, расщепляются энзимами, которые действуют на групповые вещества крови. С возрастом концентрация кератансульфатов медленно возрастает [3].

Основу межклеточного вещества соединительной ткани образуют протеогликаны, состоящие из небольшой белковой части (5–10%) и гликозаминогликанов (90–95%). ГАГ присоединяются к белковой части ковалентными связями по ОН-группе серина, треонина или NH₂-группе аспарагина [3].

Степень влияния экзогенных аминокислот на синтез гликозаминогликанов определяют добавлением

к человеческим хондроцитам глюкозамина или ацетил-N-глюкозамина, следя в это время за ростом концентрации гиалуроновой кислоты. Глюкозамин ингибирует синтез сульфатированного глюкозамина и гиалуроновой кислоты. Ацетил-N-глюкозамин не ингибирует синтез сульфатированных гликозаминогликанов и стимулирует синтез гиалуроновой кислоты [27].

Гиалуронан (ГА) является гликозаминогликановым полимером. Структурные компоненты ГА: N-ацетилглюкозамин, глюкуроновая кислота и повторяющиеся дисахаридные единицы [33]. Они являются крупнейшими компонентами экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Гиалуронан обуславливает основные биохимические и биофизические свойства ЭЦМ, защищая сустав от функциональной перегрузки [30]. Этот важный компонент синтезируется в плазматической мембране гиалуронансинтетазой (ГАС), которая существует в трех трансмембранных формах [24]. В синовиоцитах гены ГАС1 и ГАС2 являются постоянно активированными и ГАС1 может быть индуцирован несколькими цитокинами [12, 20].

Повышенная метаболическая активность суставного хряща не только стимулирует биосинтез протеогликанов, коллагена и не коллагеновых белков — участников репаративных процессов в хрящевой ткани, но и лежит в основе его катаболических потенций. Растет активность кислых лизосомальных гидролаз. В очагах суставного хряща с деструктивными изменениями при остеоартрозе оказывается значительное повышение одной из лизосомальных протеиназ — катепсина D, который расщепляет стержневой белок протеогликанов и вызывает этим высвобождение и последующее выведение из матрикса ГАГ. Именно такой механизм обеспечивает характерное для ОА обеднение хрящевой ткани протеогликанами [8].

Согласно “биохимической концепции” нарушение биосинтеза и организации основных компонентов матрикса суставного хряща — агрекана и коллагена — могут привести к его дистрофии и деструкции. К ранним признакам ОА можно отнести снижение метахромазии ГАГ, сопряженное с нарушением распределения и содержания в суставном хряще при сохранении его общей структуры [10]. Снижается свойство хряща удерживать снова синтезированные хондроцитами макромолекулы гликозаминогликанов в матриксе за счет превращения их в форму, которая не способна вступать в связь с гиалуроновой кислотой [28].

В артрозных хрящах уменьшение общего уровня ГАГ, особенно хондроитинсульфатов и кератансульфатов, может быть следствием снижения длины цепей этих полисахаридов [29]. В остеоартрозных хрящах зафиксировано снижение биосинтеза связывающего белка (*link protein*), который является осевой основой протеогликанов [7], и увеличение соотношения “протеин/полисахариды” и “галактозамин/глюкозамин” [16]. В синовиоцитах нарушается количественный состав и молекулярная масса ГАГ. Это приводит к увеличению в синовиальной жидкости содержания гиалуроновой кислоты, что, в свою очередь, отражается на трофических и метаболических показателях суставного хряща.

Следующей составляющей в цепи патогенетических изменений может быть нарушение связи протеогликанов с коллагеном и вымывание их из матрикса. Продукты распада коллагена и протеогликанов, будучи антигенами, индуцируют аутоиммунный ответ организма, который усиливает и поддерживает воспаление синовиальной ткани и дегенеративные изменения суставного хряща [9].

В основе адаптационно-компенсаторных процессов, развивающихся при старении хрящей и в условиях предпатологии и патологии, лежат качественные изменения состава ГАГ и их ориентационной упорядоченности, которые необходимо рассматривать в неразрывном единстве с учетом специфичности и иерархии их взаимодействия с другими макромолекулами. Дефицит кремния обуславливает нарушение биосинтеза ГАГ и сопровождается патологией хрящевой и костной ткани [11].

Проведенными исследованиями установлено, что в начале заболевания, уже на I стадии развития патологического процесса, нарушается метаболизм ГАГ и содержание его в сыворотке крови составляет 390% выше нормы [29].

На II стадии остеоартроза наблюдаются более глубокие нарушения метаболизма ГАГ. Если показатель содержания ГАГ крови на I стадии превышает норму в 4 раза, то на II стадии этот показатель более чем в 14 раз выше нормы. Эти показатели позволяют сделать вывод, что ГАГ подвергаются наиболее глубоким изменениям в метаболизме, чем любая другая органическая составляющая хряща. Эти изменения характеризуют развитие патологического процесса. При III стадии уровень ГАГ сравнительно такой же, как и при II стадии процесса. Несмотря на это, III стадия считается наиболее опасной в плане нарушения метаболизма ГАГ [29].

Влияние лекарственных средств на ГАГ

Одним из методов лечения ОА является медикаментозный. В основе его лежит применение фармакологических препаратов местного и системного действия. Различают медленно- и быстродействующие препараты. К быстродействующим симптоматическим средствам можно отнести ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды пролонгированного действия.

Как терапию первого шага используют ненаркотические анальгетики. Одним из механизмов, способствующих снижению уровня протеогликанов в суставном хряще, может быть влияние салицилатов на ферменты, отвечающие за биосинтез ГАГ, включая уридин-5-дифосфоглюкозодегидрогеназу, необходимую для синтеза хондроитинсульфатов, составных аггрекана. Доказана супрессия салицилатами биосинтеза протеогликанов хондроцитами, которые выделены из суставного хряща быков, путем ингибирования глюкокурозилтрансферазы [17]. Наблюдения свидетельствуют об ингибировании включения SO_4 в ГАГ в терапевтических концентрациях [25]. Доказано, что аспирин и салицилат натрия ингибировали биосинтез ГАГ от 14 до 52% в нормальных хрящах, а в артрозных — от 40 до 99% [24]. Большинство исследований показывают, что парацетамол

обеспечивает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Механизм действия парацетамола основывается на снижении активности окисленных форм ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в ЦНС и спинном мозге.

У пациентов с повышенным риском поражения желудочно-кишечного тракта следует использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2 или неселективные НПВП в сочетании с эффективными гастропротекторами.

Ряд НПВП влияют на синтез протеогликанов хондроцитами *in vitro*. J. T. Dinger и M. Parker [13] предложили дифференцировать НПВП на основе действия препаратов на синтез макромолекул внеклеточного матрикса суставного хряща при ОА:

- 1) *ингибирующие* — ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.;
- 2) *стимулирующие* — ацеклофенак, тенидап, нимесулид и др.;
- 3) *нейтральные* — ибупрофен, пироксикам, набуметон и др.

Оптимальным НПВП препаратом, который применяется у больных остеоартрозом, является нимесулид (“Нимесил”). Препарат был разработан в 1980 г. и уже через 5 лет использовался более чем в 50 странах мира под разными названиями. Нимесулид представляет собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид, является нейтральным противовоспалительным препаратом (рН около 6,5) и относится к высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2, обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, а также подавляет образование свободных кислотных радикалов без влияния на гомеостаз и фагоцитоз. Препарат характеризуется стимулирующим влиянием на синтез ГАГ и аггреканов суставного хряща. Лейкоцитарная циклооксигеназа-2 ингибируется препаратом в течение 8 ч, а в синовиальной жидкости — в течение 12 ч после приема препарата. “Нимесил” хорошо переносится пациентами различных возрастных групп.

После приема “Нимесил” хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация активного вещества в плазме крови определяется через 1,5–2,5 ч и в это же время наступает анальгезия. В синовиальной жидкости терапевтически максимальная концентрация достигается аналогично крови. В синовиальной жидкости нимесулид в низкой концентрации ингибирует коллагеназу и в отличие от большинства препаратов не имеет вредного воздействия на хрящ. Связывание с белками крови — до 99%. Метаболизируется в печени. Основной метаболит — гидроксинимесулид (25%) является фармакологически активным. Действие препарата основано на подавлении синтеза простагландинов (ЦОГ-2), образования токсичных метаболитов кислорода, высвобождение цитокинов, синтеза интерлейкин-6 и урокиназы при одновременном увеличении образования ингибитора, который активирует плазминоген-1; изменении экспрессии глюкокортикоидных генов-мишеней, которые способствуют уменьшению проявлений воспалительного процесса, предупреждению деградациии хряща [1].

При наличии выраженной боли и синовите в суставе показано применение депонированных глюкокортикоидов пролонгированного действия. Такая терапия

показана при неефективності НПВС и/или опиоидних анальгетиків. Традиційні глюкокортикостероїди системного дії по характеру впливу на біосинтез ГАГ в організмі оказують не однакове вплив. Гидрокортизон подавляє біосинтез ГАГ в сугнальному хрящі. Преднізолон підвищує вміст ГАГ за рахунок посилення біосинтетических процесів в хондроцитах, знижує вихід ГАГ в культуральну середу [2].

Медленнодіючі симптоматическі засра, примєняємі для лічєня ОА, или **хондропротєкторы** — лікарсвенні засра, которє благопрятно впливають на метаболізм сугнального хряща. К этой групє засра относятся *глюкозамин сульфат* и его производное — *хондроитин сульфат*, *гиалуроновая кислота*, *диациреин*, а также препараты растительного происхождения: *экстракт имбиря*, *неомыляемые соединения авокадо и сои*.

Глюкозамин сульфат — гликозаминогликан, содержащийся во внеклеточном матриксе, *in vivo* синтезируется хондроцитами из глюкозы в присутствии глутамина, используется клетками для синтеза гликозамингликанов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он подавляет активность катаболических ферментов, в частности, коллагеназы, агрекиназы, стромелизина, фосфолипазы А₂, уменьшает образование супероксидных радикалов, подавляет синтез оксида азота и активность лизосомальных ферментов, снижает содержание ИЛ-1β в синовиальной жидкости, обладает противовоспалительной активностью, уменьшает интенсивность липопероксидации [1].

Синтез простагландинов глюкозамина сульфат не подавляет. При внутреннем применении он хорошо абсорбируется и в высоких концентрациях обнаруживается в синовиальной жидкости [26].

Хондроитин сульфат предупреждает истощение хряща и уменьшает отек в хрящевой ткани. Оказывая такое действие, хондроитин сульфат проявляет противовоспалительное влияние при ОА. Хондроитин сульфат и его дисахариды уменьшают ядерный фактор-κВ (NF-κB) ядерных перемещений, вероятно, снижают внутриклеточную регуляцию киназ [киназы (фосфотрансферазы) — ферменты, катализирующие перенос фосфатной группы от молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) на различные субстраты]. Действие хондроитин сульфата похоже в хондроцитах и синовиоцитах, возможно, потому, что у них общие механизмы протєканія биологических процессов [18]. Хондроитин сульфат уменьшает признаки синовита. Опыты показали, что внутрисугнальная инъекция гиалуроната, гликозаминогликанов пациентам с ревматоидным артритом улучшает местные клинические признаки, уменьшает количество синовиальной жидкости, уменьшает концентрацию простагландина Е₂ (PG-E₂), а также утоляет боль. Исследования на животных показали, что хондроитин сульфат снижает признаки синовита [23].

Сугнальной хрящ является метаболічєски активной тканью. Хондроциты поддерживают баланс между скоростью деградации компонентов матрикса и скоростью их синтеза. Внеклеточный матрикс защищает клетки от потенциально опасных биомеханических

сил, возникающих при нагрузке на сугнал при движении. В хряще при ОА существует дисбаланс этих скоростей, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему нарушению матрикса и потере его компонентов. Подавляющее большинство молекул матрикса сугнального хряща составляют коллаген и протеогликаны. Путем нековалентной связи большого количества полианионных мономеров протеогликанов одноцепная молекула гиалуроната формирует сверхмолекулярные агрегаты очень больших размеров, которые впоследствии могут прочно удерживаться в больших концентрациях коллагеновой сеткой, что обеспечивает хрящу эластичность и устойчивость к компрессии [8].

Гиалуроновая кислота и натрий гиалуронат — полисахарид, который является натуральным компонентом хряща, принимает активное участие в его трофике и эффективно применяется для интраартикулярного лечения остеоартроза в составе многих фармакологических препаратов (Гиалуаль-Артро (Hyalual® ARTRO), Гилган, Сингиал, Синокрот, Дюралан и др.).

Гиалуроновая кислота нормализует вязкоэластичные, амортизирующие и смазывающие свойства синовиальной жидкости, влияет на ноцирецепторы промежуточного слоя синовиальной оболочки и снижает индукцию медиаторов боли, что обуславливает обезболивающий эффект, составляет основу для агрегата, который является важным для обеспечения структурной и функциональной целостности сугнального хряща, удерживает молекулы воды, для предоставления необходимых физических свойств синовиальной жидкости, имеет протєктивный эффект в отношении клеток хрящевой ткани — хондроцитов, облегчает проникновение питательных веществ и веществ, необходимых для построения матрикса хряща, взаимодействует со специфическими рецепторами клеток (CD-44, RHAMM, I-CAM) и снижает концентрацию медиаторов воспаления в синовиальной жидкости, обуславливая противовоспалительный эффект, подавляет активность ферментов, разрушающих сугнальную хрящ. Экзогенная ГК стимулирует синтез эндогенной ГК и синтез компонентов внеклеточного матрикса хряща, тормозит процесс потери протеогликанов хрящом, снижает уровень апоптоза хондроцитов.

Сегодня в Украине зарєєтрировано большое количество препаратов на основе гиалуроната натрия. Среди них нужно отметить отечественный препарат “Гиалуаль-Артро” фармацевтической фирмы “Юрия-Фарм”. Эффективная комбинация гиалуроновой кислоты с сукцинатом натрия в “Гиалуаль-Артро” обуславливает уникальность его влияния на метаболізм сугнального хряща при остеоартрозе и других поражениях хряща. При этом сукцинат натрия в препарате “Гиалуаль-Артро” обеспечивает нормализацию внутриклеточного обмена и тканевого дыхания в условиях гипоксии, восстанавливая НАД⁺ через механизм обратного переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий, участвует в монооксигеназной системе биотрансформации ксенобиотиков эндоплазматического ретикула, нормализует физиологическое состояние и ряд показателей кислотно-щелочного равновесия при ацидозе благодаря изменениям ионов водорода вне митохондрий, участвует

в регуляції транспорту K^+ і Ca^{2+} , забезпечує стабілізацію прооксидантно-антиоксидантного рівноважності.

Диациреин — дериват антрахинона, подавляючий ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α і лейкемічного інгібуєчого фактора, угнетає утворення оксиду азоту, зменшує кількість рецепторів активатора плазміногена на хондроцити, синовіоцити. Благодаря цьому ефектам препарат знижує продукцію металопротеаз, колагенази, стромелізіна, подавляє высвобождение лизосомальних ферментів, стимулює синтез гіалуронової кислоти, протеогліканів і глікозаміногліканів.

Екстракт імбиря відновлює нормальний метаболізм суглобового хряща, шляхом подавлення продукування хондроцитами ФНО- α і ИЛ-1 β — цитокинів, які стимулюють процеси дегенерації суглобового хряща [14].

Неом'яляемі зв'язки авокадо і сою стимулюють синтез колагену хондроцитами, подавляють ИЛ-1 і індукційовану їм продукцію стромелізіна, ИЛ-6, ИЛ-8 і колагенази [14].

Висновки

ГАГ — важливі наноструктури хрящової тканини, які мають виключальніми властивостями, забезпечують біомеханічну і фізіологічну функції хрящової тканини. Розвиток ОА відбувається на фоні метаболічних порушень ГАГ. При ОА глікозаміноглікани змінюються структурно і функціонально в тісній зв'язці з деструктивними змінами хрящової тканини. Вплив різних фармакологічних груп ЛС на остеоартрозний хрящ позитивно впливає на біохімічний склад і вміст ГАГ хрящової тканини.

Література

1. Бур'янов О. А. Остеоартроз : Генез, діагностика, лікування / За ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омел'ченка. — К. : Ленвіт, 2009. — 208 с.
2. Дедух Н. В. Морфологічні аспекти впливу гормонів на суглобовий хрящ в онтогенезі : автореф. дис. на соискання ученої ступеня доктора біологічних наук : спец. 16.00.02 "Патологія, онкологія і морфологія тварин" / Н. В. Дедух. — М., 1988. — 32 с.
3. Клінічна біохімія : [навч. посіб.] / За ред. О. П. Тимошенко; Нац. фармац. ун-т. — К. : Золоті сторінки, 2004. — 239 с.
4. Магомедов С. Метаболічні порушення в організмі основи хрящової тканини у хворих остеоартрозом колінного суглоба / Магомедов С., Осадчук Т. И., Кузуб Т. А. // Вісн. ортопед., травматол. та протезування. — 2007. — № 2. — С. 34–41.
5. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. проф. М. О. Коржа. — К. : Золоті сторінки, 2007. — 423 с.
6. Прогнозування перебігу остеоартрозу колінного суглоба / Магомедов С., Зазірний І. М., Бур'янов О. А., Євсєєнко В. Г., Соболевський Ю. Л. // Літопис травматол. та ортопед. — 2006. — № 1–2. — С. 77–81.
7. Adams M. E. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 in the treatment of osteoarthritis of the knee : a Canadian multicentre trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) alone / M. E. Adams, M. H. Atkinson // Osteoarthr. Cartilage. — 1995. — Vol. 3, № 4. — P. 213–255.
8. Biomechanical regulation of matrix metalloproteinase-9 in cultured chondrocytes / Gang Jin, Sab L. Robert, Yi-Shuan Li, Lotz Martin [et al.] // J. Orthopaedic Research. — 2000. — Vol. 18, № 6. — P. 899–908.
9. Brandt K. D. Osteoarthritis / Brandt K. D., Doberty M., Lobman L. S. // Oxford University Press. — 1998. — 600 p.
10. Brandt K. D. Should osteoarthritis be treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs? / K. D. Brandt // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1993. — Vol. 19. — P. 697–712.
11. Carlisle E. M. The nutritional essentiality of silicon / E. M. Carlisle // Nutr. Reviews. — 1982. — Vol. 40, № 7. — P. 192–197.
12. Differential regulation and expression of hyaluronan synthases in human articular chondrocytes, synovial cells and osteosarcoma cells / Recklies A. D., White C., Melchior L., Roughley P. J. // Biochem. J. — 2001. — Vol. 354. — P. 17–24.
13. Dingle J. T. The effect of NSAIDs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis / J. T. Dingle // Eur. J. Rheum. Inflamm. — 1996. — Vol. 16. — P. 47–52.
14. Discovery and Characterization of Novel Inhibitor of Matrix Metalloprotease-13 That Reduces Cartilage Damage in vivo without joint Fibrosis Side Effects / Johnson A. R., Alexander G., Gubi G. F. [et al.] // The J. Biol. Chem. — 1999. — Vol. 274. — P. 25085–25092.
15. Effects of an oral administration of glucosamine-chondroitin-queretin glucoside on the synovial fluid properties in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis / Matsuno Hiroaki, Nakamura Hiroshi, Katayama Kou [et al.] // Biosci. Biotechnol. Biochem. — 2009. — Vol. 73, № 2. — P. 288–292.
16. Effects of hyaluronic acid on mitochondrial function and mitochondria-driven apoptosis following oxidative stress in human chondrocytes / Grishko Valentina, Xu Min, Ho Renee [et al.] // J. Biol. Chem. — 2009. — Vol. 284, № 14. — P. 9132–9139.
17. Fam H. Rheological properties of synovial fluids / Fam H., Bryant J. T., Kontopoulou M. // Biorheology. — 2007. — Vol. 44, № 2. — P. 59–74.
18. Formation of collagen-glycosaminoglycan blended nanofibrous scaffolds and their biological properties / Shaoping Zhong, Wee Eong Teo, Xiao Zhu [et al.] // Biomacromolecules. — 2005. — Vol. 6, № 6. — P. 2998–3004.
19. Glycosaminoglycan in articular cartilage : in vivo assessment with delayed Gd (DTPA) (2-) — enhanced MR imaging / Bashir A., Gray M. L., Boutin R. D., Burstein D. // Radiology. — 1997. — Vol. 205, № 2. — P. 551–558.
20. Hardingham T. Proteoglycans and glycosaminoglycans / T. Hardingham // San Diego : Academic press. — 1999. — P. 71–81.
21. Horton W. A. Growth curves for height for diastrophic dysplasia. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita and pseudoachondroplasia / Horton W. A., Hall J. G., Scott C. I. // Am. J. Dis. Child. — 1982. — Vol. 136, № 4. — P. 316–319.
22. Hyaluronic acid in synovial fluid. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids / Balazs E. A., Watson D., Duff I., Roseman S. // Arthritis and Rheumatism. — 1967. — Vol. 10, № 4. — P. 357–376.
23. Iovu M. D. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate / Iovu M. D., Dumais B. S., Souich M. D. // Osteoarthritis and Cartilage. — 2008. — Vol. 16. — P. 14–18.
24. Kannu P. Employing Molecular Genetics of Chondrodysplasias to Inform the Study of Osteoarthritis / Kannu P., Bateman J. F., Belluocchio D. // Arthr. Rheum. — 2009. — Vol. 60, № 2. — P. 325–334.
25. Lliott S. F. Bcl-3 is an Interleukin-1- Responsive Gene in Chondrocytes and Synovial Fibroblasts That Activates Transcription of the

- Matrix Metalloproteinase 1 Gene / *Lliott S. F., Coon Cb. I., Hays E.* // *Arthr. Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 12. — P. 3230–3239.
26. Long-Term Effects of Chondroitins 4 and 6 Sulfate on Knee Osteoarthritis / *Kaban A., Uebelbart D., Vaibaire F. [et al.]* // *Arthr. Rheum.* — 2009. — Vol. 60, № 2. — P. 524–533.
27. *McDonald J. A.* Hyaluronan: genetic insights into the complex biology of a simple polysaccharide / *J. A. McDonald, T. D. Camenisch* // *Glycoconjugate J.* — 2003. — Vol. 19. — P. 331–339.
28. Non-proteoglycan forms of biglycan increase with age in human articular cartilage / *Roughley P. J., White R. G., Magny M. C. [et al.]* // *Biochem. J.* — 1993. — Vol. 295. — P. 421–426.
29. Prognostic factors of progression of knee osteoarthritis / *Belo J. N., Berger M. Y., Reijman M. [et al.]* // *Arthritis & Rheumatism.* — 2007. — Vol. 57, № 1. — P. 13–26.
30. *Sanchez-Lazaro J.* The clinical impact of physical-chemical characteristics of different hyaluronic acids as a treatment of osteoarthritis / *J. Sanchez-Lazaro, L. Diaz-Gallego* // *Int. J. Biol. Macromol.* — 2006. — Vol. 38. — P. 300–301.
31. *Stublmeier K. M.* Glucocorticoids inhibit induced and non-induced mRNA accumulation of genes encoding hyaluronan synthases (HAS): hydrocortisone inhibits HAS1 activation by blocking the p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathway / *K. M. Stublmeier, C. Pollaschek* // *Rheumatology (Oxford).* — 2004. — Vol. 43. — P. 164–169.
32. Three isoforms of mammalian hyaluronan synthases have distinct enzymatic properties / *Itano N., Sawai T., Yoshida M., Lenas P. [et al.]* // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 25085–25092.
33. *Weissmann B.* The structure of hyalobiuronic and hyaluronic acid from umbilical cord / *B. Weissmann, K. Meyer* // *J. Am. Chem. Soc.* — 1954. — Vol. 76. — P. 1753–1757.

УДК 616.728.3-089.844-06.047.5

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕВІЗІЙНОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КОЛІННОГО СУГЛОБА (огляд літератури)

I. M. Zazirnyi

*Центр ортопедії, травматології та спортивної медицини
клінічної лікарні “Феофанія” ДУС, м. Київ, Україна*

ACTUAL PROBLEMS OF REVISION TOTAL KNEE ARTHROPLASTY (literature review)

I. M. Zazirnyi

Total knee arthroplasty (TKA) is a reliable surgical procedure aimed at functional recovery of the knee joint and pain relief. The increasing number of total knee arthroplasties and expansion of indications led to a great number of revision surgeries. The main principles of revision arthroplasty are: understanding of reasons of previous surgery failure, sufficient surgical approach, restoration of the correct mechanical axis of the limb (limb alignment), appropriate soft tissue balance, correct implant disposition, restoration of the joint line and ensuring of sufficient range of motions. The literature data on revision TKA are diverse and not always convincing on many aspects.

The results of revision surgery are not as good as those of the primary TKA because of increase of polyethylene wear, aseptic loosening, misarrangement of components, joint instability, extensor mechanism problems, infection. Revision TKA is not repetition of the primary surgery, technically and financially it is more complicated surgery. To achieve good results the careful preoperative planning is necessary. As well one needs to follow the principles of revision knee arthroplasty, have different kinds of implantas and adequate bone graft.

Key words: knee, revision arthroplastie.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА (обзор литературы)

I. M. Zazirnyi

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭП КС) – это надежная хирургическая процедура, направленная на восстановление функционального состояния коленного сустава и уменьшение боли. Все более увеличивающееся количество ТЭП КС и расширение показаний