

CONDROCITOS. SU ESTRUCTURA, FUNCIONES, CAMBIOS EN LA OSTEOARTRITIS, LA INFLUENCIA DE LAS DROGAS

M. Korpan¹, I. Chekman², A. Magomedov³, A. Brusko³, A. Burianov², A. Svintsitskiy², T. Kutova², M. Zagorodniy², T. Omelchenko², V. Fialka-Mozer¹

¹Viena Medical University, Viena,
Austria

²Bogomolets National Medical University, Kiev,
Ukraine

³Instituto de Traumatologia y
ortopedia academia de ciencias
Academia Médica de Ciencias Ucrania, Kiev,
Ucrania.

El estudio ha demostrado que la osteoartritis es causada por la acción de factores biomecánicas y biológicos. Se manifiesta como una desestabilización de la correlación normal entre los procesos de síntesis y degradación de los condrocitos, los componentes de la matriz extracelular del cartílago y el hueso subcondral. Los condrocitos son formas celulares maduras que han perdido la capacidad de mitosis, pero tienen altas tasas de actividad biosintética funcional. La acción de los medicamentos contra la osteoartritis se basa en la activación de procesos biosintéticos (síntesis de proteoglicanos, glicosaminoglicanos), inhibición de la producción de enzimas proteolíticas y citocinas por los condrocitos, que estimulan la degradación del cartílago articular.

Palabras clave: condrocitos, estructura, función, osteoartritis.

INTRODUCCIÓN

Hoy, una de las enfermedades articulares más comunes es la osteoartritis (OA), una enfermedad crónica, Enfermedad no inflamatoria progresiva de las articulaciones sinoviales, caracterizada por degeneración del cartílago articular, cambios estructurales del hueso subcondral y sinovitis existente u oculta [1, 7, 8, 16,17]. Según estudios basados en la población, su prevalencia varía de 4.2 a 22.6%. En la estructura de las enfermedades reumáticas, la incidencia de OA es del 40-50%. Según el pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la OA en los próximos 10-15 años será la cuarta causa principal de discapacidad entre las mujeres y la octava entre los hombres [9]. Según los resultados de los estudios epidemiológicos, la prevalencia de OA en diferentes regiones del mundo alcanza el 30% [14], y entre las personas de 60 años. - 97% [27]. En Australia, la OA afecta al 15% de la población [27], en Arabia Saudita la única gonartrosis clínicamente sintomática se diagnostica en el 13% de las personas [27]. La prevalencia de OA en Ucrania es de 240 por 10 000 de la población, y estas tasas crecen año tras año [7,8]. La discapacidad primaria debida a la artrosis en Ucrania es casi 1 por cada 10 000 de la población [7]. En los Estados Unidos, los costos económicos asociados con la OA superan los \$ 60 mil millones por año [17], y en Hong Kong, solo un paciente, en promedio, gasta más de 40 mil dólares al año [28]. En Francia, los costes anuales aumentan un 8%, lo que representa 1.800 millones de euros [26].

El problema es de especial importancia debido al aumento de la longevidad humana. Se detectan cambios degenerativos en las articulaciones en casi el 50% de las personas mayores de 40 años, y a la edad de 70 años. La enfermedad se encuentra en el 90% de la población. La tasa de OA en la morbilidad general de la población es de aproximadamente el 12% y ocupa el primer lugar en la patología articular [10].

Por definición del American College of Rheumatology (ACR), la OA es una enfermedad causada por la acción de factores biológicos y mecánicos que desestabilizan la correlación normal entre los procesos de degradación y síntesis de condrocitos, matriz extracelular de cartílago articular y hueso subcondral. En este sentido, los condrocitos son uno de los principales objetivos de destrucción en OA. En la

investigación de la OA, la perspectiva es el estudio de la estructura, las funciones de los condrocitos, sus cambios en la OA y las acciones de varios grupos de drogas.

OBJETIVOS

- Estudio de la estructura y función de los condrocitos en condiciones normales.
- Análisis de cambios bioquímicos e histológicos en la OA.

Estructura de los Condrocitos.

Estudio morfológico en el grupo de edad de 23-49 años. Determinó que el número de condrocitos en el milímetro cúbico del cartílago articular es 9626, el diámetro promedio de las células es de 13 micras y su densidad es 1.65% [22].

En el cartílago articular de varias articulaciones, existe una variación considerable en la densidad de los condrocitos. La densidad más alta de células está en la capa superficial, la más baja está en la calcificada. Además, incluso dentro de la misma unión, la densidad de la celda es desigual: la densidad más alta se encuentra en sitios de carga mecánica, la más baja se encuentra en áreas con baja carga. Los condrocitos son poblaciones fenotípicamente heterogéneas de células que tienen una posición específica orientada verticalmente y diversas características metabólicas [5]. Los condrocitos se encuentran en cápsulas que protegen las células de la presión que afecta el tejido del cartílago en diferentes estados funcionales. Los condrocitos están espaciados con la matriz, que tiene una organización macromolecular compleja [1,9].

Por lo tanto, el cartílago articular humano está compuesto por una matriz extracelular hidrogenada y células sumergidas en ella, que constituyen el 2-3% del tejido total. Debido a que el cartílago no tiene vasos sanguíneos y linfáticos, la interacción entre las células, el suministro de nutrientes y la eliminación de productos metabólicos se llevan a cabo por difusión a través de la matriz extracelular. A pesar de que los condrocitos son extremadamente activos metabólicamente, normalmente en adultos no son fisionables. Los condrocitos existen en un ambiente libre de oxígeno, su metabolismo es predominantemente anaeróbico.

Cada condrocito se considera una unidad metabólica de cartílago separada, aislada de

otras células por matriz extracelular, y responsable de la producción y mantenimiento de sus componentes [24].

El contacto de los condrocitos con la matriz capsular se realiza mediante numerosos apéndices citoplasmáticos ricos en micro filamentos, y mediante moléculas de matriz específicas como ankorina y receptores similares a CD44. Los condrocitos del tejido cartilaginoso maduro realizan el control metabólico activo sobre su matriz pericelular y territorial, la matriz interterritorial está menos controlada y puede ser metabólicamente inactiva [22,31].

Entre las estructuras de los condrocitos en diferentes zonas del cartílago articular, hay diferencias significativas. En su zona superficial, los condrocitos están dispuestos en 1-2 capas, tienen una forma alargada y núcleos ovals rodeados por una delgada capa de citoplasma. El eje de las células corre paralelo a la superficie del cartílago articular y corresponde a la dirección de las fibras de colágeno. Las células de esta zona generalmente no forman cápsulas, se parecen a los fibroblastos por su forma, tienen un núcleo con una disposición compacta de cromatina y su citoplasma contiene un retículo endoplásmico (EPR) bien desarrollado. A diferencia de los condrocitos en las zonas intermedias y profundas, en el citoplasma de estas células los gránulos de glucógeno no están definidos, que es uno de los factores de la citodiferenciación de los condrocitos. Los condrocitos sintetizan una pequeña cantidad de agregano [18].

La zona intermedia ocupa el 40-60% de la profundidad total del cartílago articular. Los condrocitos más activos se encuentran allí. El número de células prevalece en las áreas adyacentes a la zona de superficie, más profundas forman grupos isogénicos y columnas de condrocitos. La arquitectura de la matriz extracelular en esta zona se caracteriza por la presencia de fibras de colágeno de diferente orientación, formando una cuadrícula que impregna toda la profundidad del cartílago articular y las áreas perilacelulares pericelulares. Dicha composición estructural de la estructura de la matriz extracelular proporciona una supresión prácticamente completa de la acción de la alta presión y la conservación de los elementos celulares en las "cápsulas" [12]. Los núcleos celulares están representados principalmente por euchromatin. La heterocromatina se concentra solo en la superficie interna de la membrana nuclear.

Están dominados por la síntesis de ácido hialurónico y colágeno tipo I, que no excluye la influencia del hialuronato de líquido sinovial en el metabolismo celular. Los condrocitos producen una mayor cantidad de pequeños proteoglicanos y metaloproteinasas no agregantes en respuesta a la estimulación de las citocinas. La afinidad de los receptores en la membrana de los condrocitos de la zona superficial con las citocinas es 6 veces mayor que en los condrocitos de otras zonas [9].

La determinación de condrocitos con EPR granular desarrollado indica un alto nivel de biosíntesis de proteínas, principalmente colágeno. Otras células contienen EPR granular (liso) desarrollado, complejo compuesto de Golgi organizado y una gran cantidad de vesículas secretoras con gránulos, lo que indica la intensificación de la síntesis de compuestos de carbohidratos. Los condrocitos generalmente se especializan en la biosíntesis de colágeno y glucosaminoglucanos, incluso dentro de un grupo isogénico. Las mitocondrias en las células son esporádicas y generalmente pequeñas. El glucógeno se determina virtualmente en todas las células como gránulos pequeños, localizados difusamente en el citoplasma [9,12].

Los condrocitos de la zona profunda tienen principalmente forma elipsoidal y se combinan en las cadenas radiales de 2-6 células. Hay células hipertrofiadas y condrocitos con cambios degenerativos y necróticos (núcleos picnóticos, cariorrexis, fibrosidad evidente en el citoplasma, etc.). Esto también está indicado por el aumento de la expresión de fosfatasa alcalina, la presencia de vesículas de matriz y la síntesis de colágeno tipo X. En la zona profunda del cartílago articular, la concentración de glicosaminoglucanos sulfatados aumenta y la cantidad de colágeno se reduce. La síntesis de colágenos y proteoglucanos, así como la regulación y la remodelación del sistema en su conjunto, son realizadas por condrocitos que tienen probablemente el período más largo de vida [12]. En general, los condrocitos tienen un citoplasma complejo organizado con EPR desarrollado, complejo de Golgi, gran cantidad de mitocondrias y lisosomas. Su diferencia distintiva de las células de otras capas son grandes grupos de gránulos de glucógeno, que es una señal para la osificación.

Los condrocitos en el área de calcificación se encuentran a una distancia significativa entre sí y tienen una cápsula considerable. Los núcleos celulares son densos, el citoplasma está mal organizado con muchas impurezas como gránulos de glucógeno y lípidos. En esta zona, las células hipertrofiadas son comunes, lo que está indicado por una mayor secreción de fosfatasa alcalina y colágeno tipo X. Los condrocitos en el área de calcificación decretan grandes cantidades de colágeno tipo II [26].

Si consideramos la organización celular del cartílago articular como un todo, la complejidad de la organización ultraestructural de las células se observa en la dirección de la superficie a la zona profunda [9,12].

Función de los condrocitos

En el cartílago, así como en otros tipos de tejido conectivo, existe una fuerte correlación entre los componentes celulares y extracelulares. Es decir. Los condrocitos sintetizan y secretan moléculas de colágeno, proteínas no colágenas, glicoproteína, proteoglicano, y las moléculas, a su vez, forman la matriz, el ambiente para los condrocitos, y afectan el proceso de diferenciación celular. La caracterización cuantitativa y el equilibrio metabólico entre las moléculas de la matriz determinan las peculiaridades de funcionamiento de los cartílagos en varias articulaciones. La matriz se divide en territorial, que se distribuye alrededor de las células, e interterritorial: la mayor parte del tejido del cartílago [8,9].

La función específica de los condrocitos es la biosíntesis de colágeno tipo II. En diferentes áreas del cartílago articular, este proceso es diferente. Los condrocitos de la zona superficial, los condrocitos degenerativos y los condroblastos sintetizan colágeno tipo I. Los colágenos pericelulares se determinan en la matriz intracelular, formando un soporte de tipo citoesqueleto para las células. Se sabe que el citoesqueleto de los condrocitos desempeña un papel de interfaz física entre los condrocitos y la membrana extracelular e induce la formación de una respuesta biosintética, contrarrestando el irritante mecánico [19]. La tubulina es un elemento estructural de los microtúbulos, determinado predominantemente en zonas superficiales de cartílago, en comparación con las zonas más profundas, y en los condrocitos ubicados en la periferia [29]. La actina es una proteína

globular soluble que se encuentra en los filamentos delgados. Una de las principales funciones de esta proteína en los condrocitos es apoyar la estabilidad de su forma, lo que permite mantener y alinear a la norma la resistencia mecánica de la célula [29].

La elaboración del exoesqueleto de las células se realiza con colágeno tipo V, que es aproximadamente el 1% de todos los tipos de colágeno, y aparece en la matriz extracelular [19].

El colágeno tipo VI se concentra principalmente en la matriz territorial y forma microfibrillas que son capaces de agregarse. Las fibrillas tienen una periodicidad de 110 nm y están formadas por 3 cadenas: $\alpha 1$ (VI), $\alpha 2$ (VI), $\alpha 3$ (VI) [31]. Este tipo de colágeno desempeña un papel importante en el proceso de unión de las células a las fibrillas [22]. El colágeno tipo X es uno de los principales marcadores del proceso de hipertrofia y mineralización. Este tipo de colágeno domina en las áreas calcificadas del cartílago [17].

Un componente importante de la matriz extracelular son las glicoproteínas que deben incluir fibronectina y condronectina. Las moléculas de condronectina median la unión de los condrocitos al colágeno tipo II. También hay glicoproteínas transmembrana CD44, que se expresan por los condrocitos y se unen a los tipos de colágeno I y IV. La matriz extracelular (ECM) contiene otro tipo de molécula: los proteoglicanos (PG), que constituyen el 10-20% del peso molecular. Las moléculas de proteoglicanos son sintetizadas por los condrocitos y decretadas en la matriz extracelular. El principal proteoglicano del cartílago articular es el agregano, que representa aproximadamente el 90% del peso total de los proteoglicanos. En la ECM se estabiliza con glucosaminoglucanos y oligosacáridos N y C terminales [25].

Se identifican dos tipos de agregano en el cartílago articular [23]. El tamaño promedio del primer tipo de agregano es 60 S, y el segundo tipo - 120 S. El último difiere en gran cantidad de moléculas de proteínas de unión [23]. La presencia de estos superagentes puede desempeñar un papel importante en el funcionamiento de los tejidos: después de la inmovilización de la extremidad durante la recuperación del tejido, en las capas medias del cartílago articular, sus concentraciones más altas se encuentran en las articulaciones afectadas con OA, en las primeras etapas de

la enfermedad. su tamaño se reduce significativamente [23].

Las moléculas de agregcan, después de la secreción en la matriz extracelular a través de la unión de proteínas y los hilos de ácido hialurónico, forman agregados estables. Hasta 200 moléculas de agregcano pueden unirse a una molécula de ácido hialurónico. Los agregados formados mantienen la conexión con los condrocitos a través de la interacción con los receptores en la membrana celular [6]. Además del agregcano, el cartílago articular contiene proteoglicanos más pequeños. Ankörin, proteína que pesa 34 kDa, se localiza en la superficie de los condrocitos y en la membrana celular, proporciona la interacción entre la célula y la matriz. Debido a su alta afinidad con el colágeno tipo II, el agregcano puede servir como mecanorreceptor, transmite una señal de cambio de presión sobre las fibrillas de condrocitos [22]. La proteína de 36 kDa es producida por los condrocitos y está involucrada en la comunicación célula-matriz, así como en la reestructuración del tejido cartilaginoso. La proteína de 21 kDa es producida por los condrocitos hipertróficos, interactúa con el colágeno tipo X y opera en la región de la línea basófila. La proteína de 39 kDa es sintetizada por los condrocitos de la zona intermedia y de la superficie, su función no ha sido completamente comprobada. La proteína oligomérica del cartílago (COMP 83 kDa) sirve como marcador de diferenciación celular normal, ya que su contenido en condrocitos hipertróficos es muy bajo [4].

Los glucosaminoglucanos de la matriz se detectan en condroitin-4-sulfato, condroitin-6-sulfato y queratina sulfato. El principal glucosaminoglucano de un cartílago es la condroitina-6-sulfato. Su cantidad en la sustancia fundamental del cartílago, así como de la queratina, aumenta con la edad, y la concentración de condroitina-4-sulfato se reduce perceptiblemente. Los glicosaminoglucanos son componentes principales de la PG, que se presentan en el cartílago como complejos.

El monómero PG está formado por aproximadamente 60 cadenas de sulfato de queratán y aproximadamente 100 cadenas de sulfato de condroitina, que están unidas por enlaces covalentes en una cadena de polipéptidos, formando una molécula de PG. Además, 100-140 de tales moléculas con un intervalo de 300 Å, a su vez, están unidas por

enlaces no covalentes a través de la proteína de unión al hilo largo de ácido hialurónico. En cuanto a su estructura, es muy similar al cepillo para lavar platos [26].

Además, el monómero PG puede formar un dímero en asociación con áreas C-terminales de la proteína aceptora. Las áreas N-terminales de las proteínasceptoras del dímero, a su vez, interactúan con las moléculas de glicoproteína de unión y forman agregados primarios. Además, se pueden formar los agregados de orden superior, donde los dímeros se unen simultáneamente a dos o más moléculas de un orden superior, en el que los dímeros se conectan simultáneamente a dos o más moléculas de proteína de unión [18]. Las cadenas de sulfato de condroitina de monómeros PG individuales se entrelazan y crean una red espacialmente densa. Esta estructura asegura la estabilidad de la matriz del cartílago a las sobrecargas y explica sus propiedades biológicas conocidas.

Durante la diferenciación de las células del cartílago, la composición de los glicosaminoglucanos cambia. Se ha comprobado que el alto nivel de síntesis de ácido hialurónico es específico para las células precartilaginosas, que desempeña un cierto papel en la migración y proliferación de condrocitos [21]. Durante la diferenciación celular, la síntesis de ácido hialurónico se reduce y aumenta el contenido de hialuronidasa. Es decir, el proceso de diferenciación de los condrocitos está en interacción del ácido hialurónico y la hialuronidasa [20].

La exposición al ácido hialurónico en el metabolismo del tejido del cartílago se produce a través de receptores específicos en la membrana de los condrocitos, así como a través de una interacción secundaria con las glucoproteínas [21], resultado de lesiones celulares profundas, incompatibles con la vida, causadas por la acción de factores patológicos [6,13].

Hoy en día se ha demostrado que en los OA los condrocitos mueren por apoptosis. La inducción de apoptosis en cierta medida está relacionada con la acción del metabolito tisular: el óxido nítrico (NO), cuya producción se intensifica en la OA. Uno de los mecanismos de la influencia del óxido nítrico en las células es la inhibición de la biosíntesis de los proteoglicanos [21].

Los principales signos de la apoptosis de los condrocitos son la fragmentación del ADN y la activación de proteínas específicas de aspartato que contienen cisteína citosólica y mitocondrial que actúan como mediadores de la unión del receptor de la membrana celular con el factor de crecimiento necrotizante (TNF- α) [13].

La acción antiapoptótica puede ser llevada a cabo por la hormona prolactina, que actúa como un protector de los condrocitos. La disminución del nivel de prolactina en el líquido sinovial contribuye al proceso de destrucción de las células [28]. El estudio de los mecanismos de apoptosis de los condrocitos allana el camino para el desarrollo de la terapia farmacológica patógena [9].

LAS DROGAS INFLUYEN EN LA FUNCIÓN DE LOS CONDROCITOS

Uno de los métodos de tratamiento de OA es farmacológico. Se basa en el uso de medicamentos de acción local y sistémica.

Hay medicamentos de acción lenta y rápida. Los analgésicos no narcóticos o los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los glucocorticosteroides de acción prolongada pertenecen a agentes sintomáticos rápidos.

Los analgésicos no narcóticos se usan como terapia de primer paso. La mayoría de los estudios muestran que el paracetamol proporciona una potente actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. El mecanismo de acción del paracetamol se basa en reducir la actividad de las formas oxidadas de ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) en el SNC y la médula espinal [15].

El siguiente paso de la terapia es el uso de otros AINE. En pacientes con un mayor riesgo de lesiones gastrointestinales, se deben usar inhibidores selectivos de la COX-2 o AINE no selectivos, en combinación con gastroprotectores efectivos [9].

Varios AINE afectan la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos in vitro [1,8,9]. JT Dinger y M. Parker (1997) han sugerido la diferenciación de los AINE en función de la acción del fármaco en la síntesis de macromoléculas de matriz extracelular del cartílago articular en OA: inhibidor (ácido acetilsalicílico, indometacina, etc.), estimulante (aceclofenaco, tenidap, etc.),

neutro (ibuprofeno, piroxicam, nabumetona, nimesulida, etc.).

El medicamento AINE óptimo que se usa en estos pacientes es la nimesulida. El medicamento se desarrolló en 1980 y después de 5 años se usó en más de 50 países de todo el mundo con diferentes nombres. La nimesulida es un fenoximetan 4-nitro-2-sulfonamidas y es un fármaco antiinflamatorio neutral (pKa es aproximadamente 6.5), y pertenece a un inhibidor altamente selectivo de la COX-2, que proporciona efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos e inhibidores de la formación de radicales ácidos libres sin afectar la homeostasis y la fagocitosis. La droga inhibe la ciclooxigenasa leucocitaria-2 durante 8 horas y en el líquido sinovial, dentro de las 12 horas posteriores a la ingestión. La nimesulida es bien tolerada por pacientes de diferentes grupos de edad.

Al recibirla, la nimesulida se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. La concentración máxima de sustancia activa en plasma se determina en 1.5-2.5 horas, y la analgesia se produce al mismo tiempo. En el líquido sinovial, la concentración terapéuticamente máxima se alcanza de manera similar a la sangre. En el líquido sinovial, la nimesulida a baja concentración inhibe la colagenasa y, a diferencia de la mayoría de los fármacos, no ejerce un efecto adverso sobre el cartílago. La unión con proteínas sanguíneas depende de 99%. Se metaboliza en el hígado. El metabolito principal, la hidroxinimesulida (25%), es farmacológicamente activo.

El efecto del fármaco se basa en: inhibición de la síntesis de prostaglandinas (COX-2), formación de metabolitos tóxicos de oxígeno, liberación de citocinas, síntesis de IL-6 y uroquinasa al tiempo que aumenta la formación del inhibidor, que activa el plasminógeno-1; cambiar la expresión de genes diana de glucocorticoides que contribuyen a la reducción de la apariencia del proceso inflamatorio; prevención de la degradación del cartílago [1].

La dosis terapéutica promedio es de 100 mg dos veces al día, después de las comidas, o en forma de supositorios: 200 mg una vez durante el día.

El siguiente paso es la aplicación de la terapia con analgésicos opioides: el uso es racional en caso de que los AINE (incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2) sean ineficaces, estén contraindicados o causen dificultades significativas.

La terapia enzimática sistémica está indicada para el tratamiento de pacientes con OA en combinación con AINE y condroprotectores [7,8], que han demostrado eficacia, seguridad y alto rendimiento de la terapia combinada.

La modulación de la actividad de las citocinas, los factores de crecimiento (TGF- α) por medio de agentes enzimáticos es útil debido al desequilibrio del sistema inmune que ocurre en la OA. El exceso de IL-1 y el factor de necrosis tumoral desempeña un papel importante en la patogénesis de la sinovitis y el daño del tejido del cartílago, por lo que la propiedad importante de la macroglobulina activada por la proteinasa es inactivar y retirar estos agentes [3,18]. Por el momento, entre las enzimas sistémicas, ampliamente utilizadas son phlogenzym y vobenzim [3].

En presencia de dolor intenso y sinovitis de la articulación, están indicados los glucocorticoides con acción prolongada. Dicha terapia está indicada para la ineficacia de los AINE y / o analgésicos opioides [9].

Los agentes sintomáticos de acción lenta, utilizados para tratar la OA, o los protectores de cartílago son medicamentos que tienen un efecto beneficioso sobre el metabolismo del cartílago articular. Este grupo incluye sulfato de glucosamina y sus derivados, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, diacerina y preparaciones a base de hierbas (extracto de jengibre, compuestos no saponificados de aguacate y soja).

Sulfato de Glucosamina es un glicosaminoglicano contenido en la matriz extracelular, in vivo es sintetizado por los condrocitos a partir de glucosa en presencia de glutamina; Es utilizado por las células para la síntesis de glicosaminoglicanos, proteoglicanos y ácido hialurónico. Inhibe la actividad de enzimas catabólicas, como colagenasa, agrequinasa, estromelisina, fosfolipasa A2, reduce la formación de radicales superóxido, inhibe la síntesis de óxido nítrico y la actividad de las enzimas lisosómicas, reduce el contenido de IL- β en el líquido sinovial y tiene propiedades antiinflamatorias. actividad [2, 19]. La síntesis de prostaglandinas no es suprimida por el sulfato de glucosamina. Cuando se administra p.o., se absorbe bien y se encuentra en altas concentraciones en el líquido sinovial [25].

Acido Hialurónico y Hialuronato de Sodio es un polisacárido que es un componente natural del cartílago, participa activamente en su tráfico y se utiliza eficazmente para el

tratamiento intraarticular de la osteoartritis en la composición de muchos agentes farmacológicos (**Hyalual® ARTRO**, Hyalgan, Synhyal, Synocrom, Durolane, etc.). El ácido hialurónico normaliza las propiedades viscoelásticas, amortiguadoras y lubricantes del líquido sinovial; afecta a los nociceptores de la capa intermedia sinovial y reduce la inducción de mediadores del dolor que proporciona un efecto analgésico; forma la base para el agregado, que es importante para el mantenimiento de la integridad estructural y funcional del cartílago articular; retiene moléculas de agua para proporcionar las propiedades físicas necesarias del líquido sinovial; tiene un efecto protector sobre las células del tejido cartilaginoso: los condrocitos; facilita la penetración de nutrientes y sustancias necesarias para la construcción de la matriz del cartílago; interactúa con receptores celulares específicos (CD-44, RHAMM, I-CAM) y reduce la concentración de los mediadores inflamatorios en el líquido sinovial, causando un efecto antiinflamatorio; inhibe la actividad de las enzimas que destruyen el cartílago articular. El AH exógeno estimula la síntesis de AH endógeno y la síntesis de componentes de la matriz extracelular del cartílago, suspende el proceso de pérdida de proteoglicanos en el cartílago, reduce el nivel de apoptosis de los condrocitos. Por el momento, una gran cantidad de medicamentos a base de hialuronato de sodio están registrados en Ucrania. Entre ellos está **Hyalual® ARTRO**, de la compañía farmacéutica "Yuria-Pharm

Ltd ". La combinación efectiva de ácido hialurónico con succinato de sodio en **Hyalual® ARTRO** determina la singularidad de su efecto sobre el metabolismo del cartílago articular en la osteoartritis y otras lesiones de cartílago. El succinato de sodio en **Hyalual® ARTRO proporciona la normalización del metabolismo intracelular** y la respiración de los tejidos en condiciones hipóxicas, restaurando NAD + a través del mecanismo de transferencia inversa de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, y está involucrado en la biotransformación del sistema de monooxigenasa xenobiótica del retículo endoplásmico normaliza la condición fisiológica y una serie de indicadores de equilibrio ácido-alcalino. En la acidosis debida a cambios en el ión hidrógeno de las mitocondrias, interviene en la regulación del transporte de K + y Ca²⁺, y estabiliza el equilibrio prooxidante-antioxidante [1,8,21].

La diacereína es un derivado de antraquinona que inhibe IL-1, IL-6, TNF- α y el factor inhibidor leucémico, inhibe la formación de óxido nítrico, reduce la cantidad de receptor activador de plasminógeno en condrocitos y sinoviocitos. **Debido a estos efectos, el medicamento reduce la producción de metaloproteinasas de colagenasa, estromelina, inhibe la liberación de enzimas lisosomales, estimula la síntesis de ácido hialurónico, proteoglicanos y glicosaminoglicanos.**

Los compuestos no saponificados de aguacate y soja estimulan la síntesis de colágeno por los condrocitos, inhiben la IL-1 y su producción inducida de estromelina, IL-6, IL-8 y colagenasa [15].

El extracto de jengibre restaura el metabolismo normal del cartílago articular, mediante la supresión de la producción por los condrocitos de citocinas TNF- α e IL-1 β que estimulan los procesos de degradación del cartílago articular [15].

CONCLUSIÓN

La osteoartritis es la forma más común de enfermedad articular. La enfermedad es causada por Acción de factores biomecánicos y biológicos. Se manifiesta por la desestabilización de la correlación normal entre los procesos de síntesis y degradación de condrocitos, componentes de la matriz extracelular del cartílago y el hueso articular. Los condrocitos son formas de células maduras que perdieron la capacidad de mitosis, pero que tienen una alta actividad biosintética funcional. La densidad celular varía según el área de ubicación en el cartílago articular, es proporcional a la carga a la que está expuesta la articulación durante la vida y a su cartílago. En diferentes áreas del cartílago articular hay condrocitos de forma y características microscópicas electrónicas diferentes. En condiciones normales, los condrocitos producen macromoléculas de matriz (colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas y proteínas no colágenas), y las macromoléculas, a su vez, forman el ambiente de la célula y afectan directamente su funcionamiento. En el cartílago articular afectado por OA, los condrocitos sintetizan citocinas antiinflamatorias IL-1, IL-6, TNF- α , MMP. Los agentes protectores del cartílago y los AINE son medicamentos que afectan directamente el metabolismo del cartílago articular. La

acción de los medicamentos se basa en la activación de procesos biosintéticos (síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos), inhibición de la producción por los condrocitos de enzimas proteolíticas y citocinas que estimulan la degradación del cartílago articular.

Bibliografía.

1. Buryanov O.A., Omelchenko TM, Mikhnevich O.E. etc. Osteoartritis: génesis, diagnóstico, tratamiento / ed. O.A. Buryanova, T.M. Omelchenko - K. : Lenwith, 2009. - 208 p.: Ill. - Bibliogr.: P.177 - 202.
2. OA Buryanov, IS Chekman, TM Omelchenko, VA Styozhka, Yu. Sobolevsky. El efecto del sulfato de condroitina en el proceso de lipoperoxidación en el tratamiento de la osteoartritis postraumática experimental // Traumatología y prótesis ortopédicas - 2007. - № 2. - P. 56-61.
3. KN Veremeenko, VN Kovalenko, AI Kizim, et al., Efecto de las preparaciones de polienzimas sobre fibrinógeno-fibrina, Ukr. cardiol revista. - 1999. - № 2. - P. 46-50.
4. AM Gnilyorbov, TP Khreshchakova El papel de la proteína de la matriz del cartílago oligomérico en el diagnóstico del daño articular // Ukr. reumatol revista. - 2004. - № 17 (3). - P. 8-11)
5. Abuelo NV, E.E. Tejidos esqueléticos punk. Guía de histología. - 2001. - Vol. 1. - P.248-327.
6. Egorova IF, Serov RA Apoptosis y necrosis: la relación entre los fenómenos // Morfología. 2004, -6. -C. 71-76.
7. Kovalenko VM, Shuba NM Enfermedades articulares reumáticas: problemas médico-sociales en Ucrania y formas de su solución // Ukr. reumatol. - 2003. - Vol. 13, No. 3. - S. C - 7.
8. VN Kovalenko, OP Bortkevich. Osteoartritis Guía práctica - K. : Morion, 2003 - 448 p.
9. Korzh NA, Khvisyuk AN, Dedukh NV, etc. Osteoartritis: terapia conservadora. - X. : Golden Pages, 2007. - 424 p.
10. SP Mironov Osteoartritis: el estado actual del problema // Primavera. traumatol y ortopedista. ellos. N.N. Priorov. - 2001. № 2. - P. 96-102.
11. Pavlova VN Entorno sinovial de las articulaciones. - M.: Medicine, 1980 - 296 p.
12. Pavlova VN, Kopieva TN, Slutsky GG etc. Cartílago. - M.: Medicine, 1988. - 320 p.
13. Potapnev MV Apoptosis de células del sistema inmune y su regulación por citoquinas // Inmunología. - 2002. - № 4. - P. 237-242.
14. Filipenko VA Makolinets VI, Grashchenkova Tankut VA Rehabilitación de pacientes con reemplazo de cadera: método, recomendaciones. - K., 2005. - 28 p.
15. Yaremenko OB Terapia farmacológica moderna de la osteoartritis // Ukr. reumatol. - 2003. - Vol. 13, No. 3. - P. 24-32.
16. Aigner T., Dertinger S., Nedureiter D. y col. // Histopatología. - 1998. - vol. 33 - p. 11.
17. Buckwalter J.A., Matrin J.A. Deportes y osteoartritis. - Curr. Opin. Rheum - 2004. vol. 16, núm. 5, - P.634-639.
18. Elliott S. F., Coon Ch. I., Hays E. Bcl-3 es un gen sensible a la interleucina-1 en condrocitos y fibroblastos sinoviales que activa la transcripción del gen de la metaloproteinasa 1 de la matriz // Arthr. Rheum - 2002. - Vol. 46, núm. 12. P. 3230-3239.

19. Emma J. Blain Implicación de elementos del citoesqueleto en la homeostasis y la patología del cartílago articular // Intern. J. Experim. Pathol. - 2008. -P. 1-15.
20. Fam H., Bryant J.T., Kontopoulou M. (2007) Propiedades reológicas de los fluidos sinoviales. *Biorheology*, 44 (2): 59-74.
21. Grishko V., Min Xu, Renee Ho, Mates A. et al. Efectos del ácido hialurónico sobre la función mitocondrial y la apoptosis impulsada por las mitocondrias después del estrés oxidativo en condrocitos humanos // *The J. Biol. Chem* - 2009. - Vol. 284, núm. 14.-P. 9132-91.
22. Hunziker E.B. Reparación de cartílago articular: ciencia básica y progreso clínico. Una revisión del estado actual y las perspectivas. - *Osteoarthritis y cartílago*. - 2002. vol. 10. P. 432-463
23. Johnson A. R., Alexander G. y col. Descubrimiento y caracterización de un nuevo inhibidor de la metaloproteasa 13 de matriz que reduce el daño del cartílago in vivo sin efectos secundarios de la fibroplasia articular // *The J. Biol. Chem* - 2007. - Vol. 282, 38, p. 27781-27791.
24. Joo-Hyon Kim, Keun-Ho Ryu, Ki-Wonjunget al. SKI306X complementa la destrucción del cartílago y los inhibidores de la producción de metaloproteinasas de matriz y el cultivo de cartílago de conejo Conjunto de cultivo // Life Science Research Center, SK Chemicals, 600 Jungja-1- Dong, Changan-Ku, Suwon-Si, Kyungki-Do 440-745, Sur Corea recibió diciembre 21 de 2004; Aceptado el 24 de mayo de 2005.
25. Kahan A., Uebelhart D., Vathaire F. (de) et al, Efectos a largo plazo de las condroitinas 4 y 6 Sulfato en la artrosis de rodilla // *Arthr. Rheum* - 2009. - Vol. 60 No. 2. P. 524-533.
26. Kannu P., Bateman J. F., Belluoccio D. Empleo de genética molecular de condrodisplasias para informar el estudio de la osteoarthritis // *Arthr, Rheum*. - 2009. - Vol. 60, N ° 1 2. P. 325-334
27. March L., M. Bagga, H. Epidemiología de la osteoarthritis en Australia. - *cariño. J. Australia*. - 2004. -Vol.180. - S. 6-10.
28. Pennock A. T., Robertson C. M., Emmerson B. C. et al. Papel de los genes apoptóticos y de degradación matricial en el cartílago articular y el menisco de conejos maduros y envejecidos durante el desarrollo de la osteoarthritis // *Arthr. Rheum* - 2007, -Vol. 56, n. 5. -P. 1529-1536.
29. Silva M.A. (sí), Norikazu Yamada, Nicholas M.P. et al. Características celulares y epigenéticas del cartílago osteoartítico joven sano y joven comparado con el control envejecido y el cartílago OA // Grupo de investigación ósea y conjunta, Universidad de Southampton, Southampton, Reino Unido Recibido el 21 de abril de 2008; aceptado el 25 de septiembre de 2008
30. Takahito Yuasa, Tomohiro Otani, Tatsuya Koike et al. La señalización de Wnt / b-catenina estimula la actividad y los genes catabólicos de la matriz en los condrocitos articulares: su posible papel en la degeneración articular // Trabajo de parto. *Invierte* - 2008. - Vol. 88. - I '264-274.
31. Tiku M.L., Allison G.T., Karishma N. et al. Malondialdehído oxidación del colágeno del cartílago por los condrocitos // *Osteoarthritis y cartílago*. - 2003. № 11. P. 159-166.