



DOI: <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2017.4.3>

UDC 12.751.2

LBC 52.5

LIPID METABOLISM IN CHONDROCYTES

Yuliya A. Zimina

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Galina A. Sroslova

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Margarita V. Postnova

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Valery V. Novochadov

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. At the present time, the regulation of lipid metabolism is well studied in adipose tissue, liver, kidneys, myocardium and a number of muscle tissues. At the same time, there is a lack of understanding of the mechanisms of lipid metabolism in the connective tissues, especially those that are involved in the functioning of the musculoskeletal system. This metabolism is provided by highly specialized cells of the connective tissue series: chondrocytes, osteocytes, and the like. This article presents a review of current literature on the results of lipid metabolism studies in chondrocytes. Particular attention is paid to such aspects as genetic regulation of synthesis and disintegration of lipids in chondrocytes, the relationship between complex metabolic processes leading to accumulation in the cartilaginous tissue of lipids and various pathologies is traced. The beneficial effect of polyunsaturated fatty acids on the metabolism of chondrocytes was noted.

Key words: chondrocytes, lipid metabolism, cartilage, fatty acids, osteoarthritis.

УДК 612.751.2

ББК 52.5

ЛИПИДНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ В КЛЕТКАХ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Юлия Александровна Зимина

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Галина Алексеевна Срослова

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Мargarita Викторовна Постнова

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Валерий Валерьевич Новочадов

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. В настоящее время регуляция обмена липидов хорошо изучена в жировой ткани, печени, почках, миокарде и ряде мышечных тканей. В то же время существует недостаток понимания механизмов метаболизма липидов в соединительных тканях организма, в особенности в тех, которые вовлечены в функционирование опорно-двигательного аппарата. Этот метаболизм обеспечивается высокоспециализирован-

ными клетками соединительнотканного ряда: хондроцитами, остеоцитами и т. п. В данной статье представлен обзор современной литературы, посвященной результатам исследований липидного обмена в клетках хрящевой ткани. Особое внимание уделено таким аспектам как генетическая регуляция синтеза и распада липидов в хондроцитах, взаимосвязь между сложными метаболическими процессами, приводящими к накоплению в хрящевой ткани липидов и различными патологиями. Отмечено благоприятное влияние полиненасыщенных жирных кислот на метаболизм хондроцитов.

Ключевые слова: хрящ, хондроциты, остеоартроз, липидный метаболизм, жирные кислоты.

Введение

Метаболизм липидов представляет собой сложную систему биохимических процессов, протекающих в клетках, межклеточном веществе и биологических жидкостях организма. Наиболее хорошо особенности липидного обмена изучены в паренхиматозных клетках внутренних органов (печень, сердце, почки, головной мозг и др.), а также в собственно жировой ткани [1, 2, 10, 14, 18, 20].

В отношении хряща таких работ немного. На сегодняшний момент существует ряд гипотез и небольшое количество экспериментальных работ, действительно направленных на раскрытие механизмов регуляции липидного обмена в хондроцитах. В то же время, нарушение этой регуляции нередко приводит к различным патологическим состояниям, таким как метаболический синдром, остеоартроз (ОА) и др. [3, 5, 21, 33]. Кроме того, современные технологии лечения многих болезней суставов основаны на клеточных технологиях, предусматривающих культивирование аутологичных хондроцитов *in vitro* [9, 28]. Экспериментальная патология и фармакология в настоящее время находится на стадии перехода с преимущественно анимальных моделей на модельные клеточные культуры. Это требует разработки принципов управления метаболизмом, в том числе – липидным, в изолированных культурах хондроцитов человека и животных.

Таким образом, существует объективная необходимость в систематизации данных о механизмах регуляции метаболизма липидов в хондроцитах.

Структура хряща как фактор, влияющий на метаболизм

Одной из объективных причин, определяющих особенности обмена веществ, в том числе и липидов, в хряще *in vivo*, являются

особенности его структурной организации. Отсутствие кровеносных сосудов в хрящевой ткани объясняется ее особым предназначением: значительные циклические нагрузки несовместимы с обеспечением метаболизма током крови по сосудистой сети внутри ткани. Поэтому суставной хрящ сам активно сопротивляется прорастанию сосудов с помощью специфического белка AIF. Хрящевой матрикс состоит из структурных макромолекул и тканевой жидкости, взаимодействие между которыми обеспечивает характерные механические качества хряща – прочность и эластичность [4, 19].

Тканевая жидкость составляет от 60 % до 80 % массы хряща, ее объем и перемещение в хрящевой ткани определяются взаимодействием со структурными макромолекулами – протеогликанами. Это, в итоге, и определяет скорость и направление потоков вещества в ткани. Поэтому питательные вещества и сигнальные молекулы поступают к хондроцитам из синовиальной жидкости, минуя двойной диффузный барьер: сначала из капилляров в синовиальную жидкость, затем – через плотный хрящевой матрикс непосредственно к клеткам [11, 17].

При использовании метода рамановской спектроскопической визуализации были расширены представления о трехмерной организации матрикса суставного хряща. Данные исследования показали, что биомеханика и внутритканевые взаимоотношения в хряще зависят в большей степени не от химического состава матрикса, а от его микро- и наноструктуры. Взаимоотношения воды и полимеров матрикса между собой динамичны во времени и значительно различаются по зонам суставного хряща [31].

Обеспечение метаболизма хондроцитов субстратами зависит от способности этих молекул к диффузии из синовиальной жидкости в направлении остеохондральной линии.

Таким образом, доступность питательных веществ ограничена проницаемостью матрикса в зависимости от размера и заряда диффундирующих молекул. Состав и трехмерная организация матрикса определяет доступность необходимых молекул к хондроцитам, тем самым регулируя обмен веществ на субстратном уровне. Поскольку доступ к клеткам внешних гуморальных факторов весьма ограничен, считается, что регуляция метаболизма в хондроцитах в большей степени имеет ауторегуляторный механизм [19].

Липиды (преимущественно фосфолипиды) входят в состав синовиальной жидкости, где они обеспечивают часть смазочной функции, но также могут проникать в ткань хряща и вовлекаться в метаболизм хондроцитов поверхностной зоны [8].

В работе [15] показано, что ремоделирование суставного хряща вследствие повреждения или патологического состояния характеризуется изменением гомеостаза хряща, включая пространственное распределение фенотипа хондроцитов. Получена база данных молекулярных процессов в хондроцитах, подходящая для дальнейшего исследования ремоделирования суставного хряща, в том числе при использовании временного матрикса (скаффолда) при его замещении.

Липиды являются важными питательными веществами в метаболизме хондроцитов и доступны для этих клеток посредством синтеза *de novo* (основной механизм), а также путем диффузии (актуален для поверхностной зоны и для молодого хряща). Состояние хряща и развитие ОА зависят от доступности липидов [23, 24].

Распределение и состав эндогенных липидов и транспорт экзогенных жирных кислот были исследованы в суставном хряще крупного рогатого скота [25]. Для исследования распределения и состава эндогенных липидов было проведено рамановское картирование хондроцитов и окружающего их матрикса в поверхностной и глубокой зонах суставного хряща. Были выявлены различия в распределении липидов между этими двумя зонами. В хондроцитах выявлялись капли липидов, которые были больше по размерам и многочисленнее в глубокой зоне. В поверхностной зоне преобладали свободные насыщенные жирные

кислоты, тогда как липидные капли хондроцитов глубокой зоны содержали триглицериды с ненасыщенными жирнокислотными остатками. Пальмитат накапливался преимущественно в матриксе только в поверхностной зоне. Поглощение пальмитатов хондроцитами в обеих зонах показало дифференциальную температурную чувствительность, что подтвердило идею о том, что клетки захватывают пальмитат как активными, так и пассивными механизмами.

Особенности регуляции метаболизма липидов в хондроцитах

В последнее десятилетие значительно повысился интерес к исследованию липидного метаболизма в клетках хрящевой ткани, поскольку стало понятно, что этот обмен обладает спецификой и существенно отличается от хорошо изученного обмена в клетках кишечного эпителия, печени, жировой ткани; а, во-вторых, липидный обмен в хрящевой ткани имеет существенное значение для их функционирования [23, 26].

Важным аспектом этой проблемы является управление метаболизмом липидов, а именно управление через взаимодействие сигнальных молекул с их рецепторами. Возникает много вопросов, связанных с тем, какие пути доставки используются, каким средством обладают данные молекулы с рецепторами, какая концентрация этих молекул становится «управляющим фактором» и можно им управлять извне [13, 16, 26].

Показано, что лептины, являющиеся классическими индукторами потребления липидов в организме, имеют специфические рецепторы (LRb) на мембране хондроцитов. Роль этих сигналов в хрящевой ткани до конца не изучена, но возможно, что такое взаимодействие может регулировать дифференцировку хондроцитов и синтез коллагена X. Неясно, является ли это прямым или косвенным эффектом лептина [30].

В работе [33] были предприняты попытки определить экспрессию в хондроцитах генов, отвечающих за синтез холестерина, которые могут регулироваться по Hedgehog сигнальному пути (НН). Результаты были проанализированы для дифференциально экспрес-

сируемых генов, сгруппированы в функциональные сети и подтверждены в независимых образцах. Было обнаружено, что сигнализация HH-путь регулирует гены, которые определяют холестеринный гомеостаз, и это приводит к изменениям накопления холестерина в хондроцитах. Более высокий уровень Gli-подобных факторов транскрипции приводит к накоплению внутриклеточного холестерина.

Было установлено [29], что ядерные рецепторы PPAR α регулируют метаболические гены в хондроцитах и влияют на синтез триглицеридов, а также повышают регуляцию маркеров окислительного стресса. В связи с этим, ядерные рецепторы являются перспективными терапевтическими мишенями для лечения ОА.

Участие обмена липидов в патологии хрящевой ткани

Метаболизм липидов с участием хондроцитов суставного хряща является сложным процессом и может быть вовлечен в развитие патологии.

Есть свидетельство того, что изменения в содержании липидов хряща связаны с ОА и метаболическим синдромом, приводящим к разрушению хрящевого матрикса. Исследования указывают на то, что ОА – это скорее болезнь обмена веществ, который также был связан с нарушениями экспрессии генов липидного метаболизма [17, 21]. Так, в исследованиях [12] было показано, что окисленные липопротеины низкой плотности присутствуют в синовиальной жидкости, а так же связываются с лектин-подобным рецептором окисленных фракций. Эта вызывает атерогенные проявления в клетках: повышает производство активных форм кислорода в культивируемых клетках. Экспериментальными данными так же было получено, что при ОА накопление в хондроцитах липидов приводит к снижению экспрессии генов.

В синовиальной жидкости человека при количественной идентификации методом тандемной масс-спектрометрии выделено 130 различных липидов, преимущественно относящихся к фосфолипидам. Их соотношение значительно различалось у здоровых лиц, при раннем ОА и ревматоидном артрите, что ука-

зывает на их участие в развитии патологии суставного хряща. Проникая в поверхностную зону хряща, измененные (например, частично окисленные) фосфолипиды, способны менять метаболизм хондроцитов [6].

Эксперименты на животных моделях показали, что регуляция пищевых жирных кислот может замедлить прогрессирование ОА. Например, омега-3 жирные кислоты и другие классы жирных кислот влияют как на воспалительные процессы в суставном хряще. Результаты показывают, что добавка омега-3 жирных кислот вызывает снижение как деструкцию, так и воспалительные проявления ОА, не влияя на нормальный тканевой гомеостаз [21, 27, 31].

Из литературных данных известно, что развитие биологических наук в последнее десятилетие основано на выявлении генетического риска и имеет существенное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению нарушений липидного метаболизма, а также ассоциированных с ними заболеваний. Известны основные стратегии изучения генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена. Одна из них – это тестирование генов-кандидатов. В качестве основного недостатка этого подхода отмечена невозможность получения принципиально новой информации о механизмах нарушения липидного обмена, так как метод существенно ограничен уже имеющимися знаниями. Несовершенство указанного подхода устраняется применением полногеномного картирования [12, 25, 29].

В работе [22] исследована роль хондроцитов в развитии патологии хрящевой ткани. Хондроциты могут реагировать изменениями метаболизма на механические нагрузки через клеточные мембраны. Такие изменения являются значительными, так как они приводят к изменению синтеза предшественников молекул межклеточного матрикса, необходимого для нормального функционирования суставного хряща. Однако, полного понимания регуляции этих процессов до настоящего времени не достигнуто.

Фосфолипаза A₂ катализирует высвобождение арахидоната для последующего синтеза простагландинов, являющихся медиаторами воспаления и разнообразных сосудистых и

мышечных изменений не воспалительной природы. При определении секреторных фракций фосфолипиды А₂ в синовиальной жидкости, на модели ревматоидного артрита у мышей было обнаружено, что эти изоформы фермента обладают противовоспалительным эффектом и способны уменьшать тяжесть воспалительного повреждения хрящевой ткани [7].

Заключение

Особенности липидного обмена в хондроцитах в значительной степени предопределены строением межклеточного матрикса хряща, которое детерминирует специфику поступления к клеткам самих липидов, субстратов для синтеза их в клетки, а также сигнальных молекул для регуляции этих биохимических процессов. Значительную роль в регуляции липидного обмена в хондроцитах имеют аутокринные механизмы, местные и дистантные механические воздействия. Нарушения метаболизма липидов сопровождают наиболее распространенные патологические процессы в хряще и тесно взаимосвязаны с их тяжестью и динамикой. Ряд липидов и сигнальных молекул этого обмена могут использоваться как потенциальные терапевтические средства. В то же время, имеющихся в настоящее время данных явно недостаточно для систематизации тонких молекулярных механизмов регуляции липидного обмена и влияния его метаболитов на структурно-функциональные характеристики хрящевой ткани, как в физиологических условиях, так и при развитии патологии костной и хрящевой ткани.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каминская, Г. О. Туберкулез и обмен липидов / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С. 53–63.
2. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) / Е. В. Анисимова, И. В. Козлова, С. В. Волков, В. Л. Мещеряков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 851–856.
3. Мустафин, Р. Н. Молекулярные механизмы развития остеоартроза / Р. Н. Мустафин, Э. К. Хуснутдинова // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 86–92.
4. Морфология тиббиофemorального сустава крысы при экспериментальном остеоартрозе: 3D-

реконструкция на основе техники высокоточного сошлифовывания / П. А. Крылов, Е. Н. Несмеянова, А. А. Терпиловский, В. В. Новочадов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – № 3. – С. 44–49.

5. A comprehensive molecular interaction map for rheumatoid arthritis / G. Wu, L. Zhu, J. E. Dent, C. Nardini // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 4. – e10137.

6. A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid / M. K. Kosinska, G. Liebisch [et al.] // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65, № 9. – pp. 2323–2333.

7. A novel anti-inflammatory role for secretory phospholipase A2 in immune complex-mediated arthritis / E. Boilard, Y. Lai, K. Larabee [et al.] // EMBO Mol. Med. – 2010. – Vol. 2, № 5. – pp. 72–87.

8. Antonov, D. A. Molecular mechanisms of the lubricating function of the synovial fluid control / D. A. Antonov // Eur. J. Mol. Biotech. – 2013. – Vol. 1, № 2. – pp. 48–57.

9. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review / J. D. Harris, R. A. Siston, X. Pan, D. C. Flanagan // J. Bone Joint Surg. Am. – 2010. – Vol. 92, № 12. – pp. 2220–2233.

10. Brain lipid metabolism in the cPLA₂-knockout mouse / T. A. Rosenberger, N. E. Villacreses, M. A. Contreras [et al.] // J. Lipid Res. – 2003. – Vol. 44. – pp. 109–118.

11. Buckwalter, J. A. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions / J. A. Buckwalter, H. J. Mankin // Instr. Course Lect. – 1998. – Vol. 47. – pp. 477–486.

12. Central role of SREBP-2 in the pathogenesis of osteoarthritis / F. Kostopoulou, V. Gkretsi, K. N. Malizos [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – e35753.

13. Combining targeted metabolomic data with a model of glucose metabolism: toward progress in chondrocyte mechanotransduction / D. Salinas, C. A. Minor, R. P. Carlson [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 1. – pp. 1–16.

14. Coronary artery disease-associated LIPA coding variant rs1051338 reduces lysosomal acid lipase levels and activity in lysosomes / G. E. Morris, P. S. Braund, J. S. Moore [et al.] // Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol. – 2017. – Vol. 37, № 6. – pp. 1050–1057.

15. Different phenotype of chondrocytes in articular cartilage: mapping, possible mechanisms, and impact to implant healing / V. V. Novochadov, K. A. Bovol'skaya, S. A. Lipnitskaya [et al.] // Eur. J. Mol. Biotech. – 2014. – Vol. 6, № 4. – pp. 210–222.

16. Disrupting the Indian hedgehog signaling pathway in vivo attenuates surgically induced osteoarthritis progression in Col2a1-CreER^{T2}; Ihh^{fl/fl} mice / J. Zhou, Q. Chen, B. Lanske [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2014. – Vol. 16, № 1. – pp. 678–685.

17. Goldring, M. B. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis / M. B. Goldring

// *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* – 2012. – Vol. 4, № 4. – pp. 269–285.

18. Growth hormone control of hepatic lipid metabolism / Z. Liu, J. Cordoba-Chacon, R. D. Kineman [et al.] // *Diabetes.* – 2016. – Vol. 65, № 12. – pp. 3598–3609.

19. Hubmacher, D. The biology of the extracellular matrix: novel insights / D. Hubmacher, S. S. Apte // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – pp. 65–70.

20. High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency / M. Tani, K. V. Horvath, B. Lamarche [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – № 253. – pp. 7–14.

21. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury / R. A. Mooney, E. R. Sampson, J. Lerea [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 6. – pp. 198–207.

22. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis / E. Charlier, B. Relic, C. Deroyer [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 12. – pp. 46–54.

23. Issa, R. I. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation / R. I. Issa, T. M. Griffin // *Pathobiol. Aging Age Rel. Dis.* – 2012. – № 2. – pp. 1–7.

24. Lipid transport and metabolism in healthy and osteoarthritic cartilage / A. Villalvilla, R. Gómez, R. Largo, G. Herrero-Beaumont // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 10. – pp. 793–808.

25. Mansfield, J. C. Lipid distribution, composition and uptake in bovine articular cartilage studied using Raman micro-spectrometry and confocal microscopy / J. C. Mansfield, C. P. Winlove // *J. Anat.* – 2017. – Vol. 231, № 1. – pp. 156–166.

26. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence / T. Aigner, S. Söder, P. M. Gebhard [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 3, № 7. – pp. 81–88.

27. Metabolic enrichment of omega-3 polyunsaturated fatty acids does not reduce the onset of idiopathic knee osteoarthritis in mice / A. Cai, E. Hutchison, J. Hudson [et al.] // *Osteoarthritis Cartil. (OARS).* – 2014. – Vol. 22, № 9. – pp. 1301–1309.

28. Novochadov, V. V. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review) / V. V. Novochadov // *Eur. J. Mol. Biotech.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – pp. 28–37.

29. Nuclear receptors regulate lipid metabolism and oxidative stress markers in chondrocytes / A. Ratneswaran, M.M.-G. Sun, H. Dupuis [et al.] // *J. Mol. Med. (Berlin).* – 2017. – Vol. 95, № 4. – pp. 431–444.

30. Ohba, S. Leptin receptor JAK2/STAT3 signaling modulates expression of frizzled receptors in articular chondrocytes / S. Ohba, T. M. Lanigan, B. J. Roessler // *Osteoarthritis Cartil.* – 2010. Vol. 18, № 12. – pp. 1620–1629.

31. Prognostic biomarkers in osteoarthritis / M. Attur, S. Krasnokutsky-Samuels, J. Samuels, S. B. Abramson // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – pp. 136–144.

32. Raman spectroscopy reveals new insights into the zonal organization of native and tissue-engineered articular cartilage / M. S. Bergholt, J. P. St-Pierre, G. S. Offeddu // *ACS Cent. Sci.* – 2016. – Vol. 2, № 12. – pp. 885–895.

33. Regulation of cholesterol homeostasis by Hedgehog signaling in osteoarthritic cartilage / S. A. Ali, M. Al-Jazrawe, H. Ma [et al.] // *Arthritis & Rheumatology (Hoboken).* – 2016. – Vol. 68, № 1. – pp. 127–137.

REFERENCES

1. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. [Tuberculosis and lipid metabolism], *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, 94(6), pp. 53–63. [Rus., Eng. abstr.]

2. Anisimova E.V., Kozlova I.V., Volkov S.V., Meshcheryakov V.L. [Pathology of digestive organs in obesity (review)], *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2011, 7(4), pp. 851–856. [Rus., Eng. abstr.]

3. Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. [Molecular mechanisms of osteoarthritis development], *Lechebnoe delo (Minsk)*, 2015, (3), pp. 86–92. [Rus., Eng. abstr.]

4. Krylov P. A., Nesmeyanova E. N., Terpilovskiy A. A., Novochadov V. V. Morphology of tibiofemoral joint in rats with experimental osteoarthritis: 3D-reconstruction, based on the technology of high-precision grinding. *Journal of Anatomy and Histopathology*, 2017, (3), pp. C. 44–49. [Rus., Eng. abstr.]

5. Wu G., Zhu L., Dent J. E., Nardini C. A comprehensive molecular interaction map for rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*, 2010, 5(4), e10137. doi: 10.1371/journal.pone.0010137.

6. Kosinska M. K., Liebisch G., Lochnit G., Wilhelm J., Klein H., Kaesser U., Lasczkowski G., Rickert M., Schmitz G., Steinmeyer J. A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9), pp. 2323–2333. doi: 10.1002/art.38053.

7. Boilard E., Lai Y., Larabee K., Balestrieri B., Ghomashchi F., Fujioka D., Gobezie R., Coblyn J. S., Weinblatt M. E., Massarotti E. M., Thornhill T. S., Divangahi M., Remold H., Lambeau G., Gelb M. H., Arm J. P., Lee D. M. A novel anti-inflammatory role for secretory phospholipase A2 in immune complex-mediated arthritis. *EMBO Mol. Med.*, 2010, 2(5), pp. 72–87. doi: 10.1002/emmm.201000072.

8. Antonov D. A. Molecular mechanisms of the lubricating function of the synovial fluid control. *Eur. J. Mol. Biotech.*, 2013, 1(2), pp. 48–57.

9. Harris J. D., Siston R. A., Pan X., Flanigan D. C. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2010, 92(12), pp. 2220–2233. doi: 10.2106/JBJS.J.00049.
10. Rosenberger T. A., Villacreses N. E., Contreras M. A., Bonventre J. V., Rapoport S. I. Brain lipid metabolism in the cPLA₂-knockout mouse. *J. Lipid Res.*, 2003, 44, pp. 109–118.
11. Buckwalter J. A., Mankin H. J. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr. Course Lect.*, 1998, 47, pp. 477–486.
12. Kostopoulou F., Gkretsi V., Malizos K. N., Iliopoulos D., Oikonomou P., Poultsides L., Tsezou A. Central role of SREBP-2 in the pathogenesis of osteoarthritis. *PLoS One.*, 2012, 7(5), e35753. doi: 10.1371/journal.pone.0035753
13. Salinas D., Minor C. A., Carlson R. P., McCutchen C. N., Mumeby B. M., June R. K. Combining targeted metabolomic data with a model of glucose metabolism: toward progress in chondrocyte mechanotransduction. *PLoS ONE.*, 2017, 12(1), pp. 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0168326
14. Morris G. E., Braund P. S., Moore J. S., Samani N. J., Codd V., Webb T. R. Coronary artery disease-associated LIPA coding variant rs1051338 reduces lysosomal acid lipase levels and activity in lysosomes. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.*, 2017, 37(6), pp. 1050–1057. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308734
15. Novochadov V. V., Bovol'skaya K. A., Lipnitskaya S. A., Perevalova E. V., Shuvalova E. Yu., Zagrebina Z. N., Zaytzev V. G. Different phenotype of chondrocytes in articular cartilage: mapping, possible mechanisms, and impact to implant healing. *Eur. J. Mol. Biotech.*, 2014, 6(4), pp. 210–222. doi: 10.13187/ejmb.2014.6.210
16. Zhou J., Chen Q., Lanske B., Fleming B. C., Terek R., Wei X., Zhang G., Wang S., Li K., Wei L. Disrupting the Indian hedgehog signaling pathway in vivo attenuates surgically induced osteoarthritis progression in Col2a1-CreER^{T2}; Ihh^{fl/fl} mice. *Arthritis Res. Ther.*, 2014, 16(1), pp. 678–685. doi: 10.1186/ar4437
17. Goldring M. B. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2012, 4(4), pp. 269–285. doi: 10.1177/1759720X12448454
18. Liu Z., Cordoba-Chacon J., Kineman R. D., Cronstein B. N., Muzumdar R., Gong Z., Werner H., Yakar S. Growth hormone control of hepatic lipid metabolism. *Diabetes.*, 2016, 65(2), pp. 3598–3609. doi: 10.2337/db16-0649
19. Hubmacher D., Apte S. S. The biology of the extracellular matrix: novel insights. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2013, 25(1), pp. 65–70. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b137b
20. Tani M., Horvath K. V., Lamarche B., Couture P., Burnett J. R., Schaefer E. J., Asztalos B. F. High-density lipoprotein subpopulation profiles in lipoprotein lipase and hepatic lipase deficiency. *Atherosclerosis.*, 2016, (253), pp. 7–14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.014
21. Mooney R. A., Sampson E. R., Lerea J., Rosier R. N., Zuscik M. J. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, 13(6), pp. 198–207. doi: 10.1186/ar3529
22. Charlier E., Relic B., Deroyer C., Malaise O., Neuville S., Collée J., Malaise M. G., De Seny D. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, 17(12), pp. 46–54.
23. Issa R. I., Griffin T. M. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol. Aging Age Rel. Dis.*, 2012, (2), pp. 1–7. doi: 10.3402/pba.v2i0.17470
24. Villalvilla A., Gómez R., Largo R., Herrero-Beaumont G. Lipid transport and metabolism in healthy and osteoarthritic cartilage. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, 14(10), pp. 793–808. doi: 10.3390/ijms141020793
25. Mansfield J. C., Winlove C. P. Lipid distribution, composition and uptake in bovine articular cartilage studied using Raman microspectrometry and confocal microscopy. *J. Anat.*, 2017, 231(1), pp. 156–166. doi: 10.1111/joa.12624
26. Aigner T., Söder S., Gebhard P. M., McAlinden A., Haag J. Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2007, 3(7), pp. 81–88. doi: 10.1038/ncprheum0534
27. Cai A., Hutchison E., Hudson J. Metabolic enrichment of omega-3 polyunsaturated fatty acids does not reduce the onset of idiopathic knee osteoarthritis in mice. *Osteoarthritis Cartil. (OARS)*, 2014, 22(9), pp. 1301–1309.
28. Novochadov V. V. Growth factor technologies in cartilage tissue engineering (review). *Eur. J. Mol. Biotech.*, 2013, 1(1), pp. 28–37.
29. Ratneswaran A., Sun M. M., Dupuis H., Sawyez C., Borradaile N., Beier F. Nuclear receptors regulate lipid metabolism and oxidative stress markers in chondrocytes. *J. Mol. Med. (Berlin)*, 2017, 95(4), pp. 431–444. doi: 10.1007/s00109-016-1501-5.
30. Ohba S., Lanigan T. M., Roessler B. J. // Leptin receptor JAK2/STAT3 signaling modulates expression of frizzled receptors in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartil.*, 2010, 18(12), pp. 1620–1629. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.006
31. Attur M., Krasnokutsky-Samuels S., Samuels J., Abramson S. B. Prognostic biomarkers in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2013, 25(1), pp. 136–144. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9381
32. Bergholt M. S., St-Pierre J. P., Offeddu G. S., Parmar P. A., Albro M. B., Puetzer J. L., Oyen M. L., Stevens M. M. Raman spectroscopy reveals new insights into the zonal organization of native and tissue-

engineered articular cartilage. ACS Cent. Sci., 2016, 2(12), pp. 885–895 doi: 10.1021/acscentsci.6b00222

33. Ali S. A., Al-Jazrawe M., Ma H., Whetstone H., Poon R., Farr S., Naples M., Adeli K., Alman B. A.

Regulation of cholesterol homeostasis by Hedgehog signaling in osteoarthritic cartilage. Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j), 2016, 68(1), pp. 127–137. doi: 10.1002/art.39337.

Information about the Authors

Yuliya A. Zimina, Candidate of chemistry sciences, Associate professor of the Bioengineering and Bioinformatics Department, Volgograd State University, prosp. Universitetskij, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, ziminaua@mail.ru.

Galina A. Sroslova, Candidate of biological sciences, Associate professor of the Bioengineering and Bioinformatics Department, Volgograd State University, prosp. Universitetskij, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, sroslova.galina@volsu.ru.

Margarita V. Postnova, Doctor of biological sciences, Senior researcher, Head of the Bioengineering and Bioinformatics Department, Volgograd State University, prosp. Universitetskij, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, postnova@volsu.ru.

Valery V. Novochadov, Doctor of medical sciences, Professor, Director of Institute of Natural Sciences, Volgograd State University, prosp. Universitetskij, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, novochadov.valerij@volsu.ru.

Информация об авторах

Юлия Александровна Зимина, кандидат химических наук, доцент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, ziminaua@mail.ru.

Галина Алексеевна Срослова, кандидат биологических наук, доцент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, sroslova.galina@volsu.ru.

Маргарита Викторовна Постнова, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, postnova@volsu.ru.

Валерий Валерьевич Новочадов, доктор медицинских наук, профессор, директор института естественных наук, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, novochadov.valerij@volsu.ru.