



DOI: <https://doi.org/10.15688/nsr.jvolsu.2019.3.1>

UDC 576

LBC 22.311

## GLUCOSE INVOLVEMENT IN ARTICULAR CARTILAGE REMODELING

**Alina F. Samitova**

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

**Pavel A. Krylov**

Volgograd State University, Volgograd, Russian Federation

**Abstract.** Currently, the interest in studying glucose as a signaling molecule and a regulator of chondrocyte metabolism is increasing significantly. There is little available data on chondrocytes' ability to respond to extracellular glucose concentration changes that help them to avoid harmful effects resulting from the lack or accumulation of intracellular glucose. We have collected and analyzed the information about the mechanism of glucose influence on articular cartilage chondrocyte in this study. We have learned that chondrocytes adapt to both high and low glucose concentrations by modulating the synthesis and degradation of GluT1. Consequently, glucose in different concentrations affects many fundamental cellular functions such as the cartilage matrix synthesis and disruption, proliferation, differentiation, and apoptosis. To build a functional model of glucose participation in articular cartilage remodeling the exhaustive search and analysis of literature has been performed using open access resources. The scheme reflects key processes that have direct or indirect effects on the catabolic or anabolic function of chondrocytes. As a result, we have created a functional model that shows the effect of glucose on the suppression or expression of compounds that are actively involved in cartilage tissue remodeling. For example, these are compounds such as nitric oxide, aggrecans and type II collagen and others. Despite the role of glucose in energy metabolism in all cell types, including chondrocytes, high concentrations of glucose can also have a harmful effect. The advantage of this model is systematic data, which facilitates the perception of the results and their relevance.

**Key words:** articular cartilage, chondrocytes, extracellular matrix of cartilage, glucose, GluT1, proliferation.

УДК 576

ББК 22.311

## УЧАСТИЕ ГЛЮКОЗЫ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СУСТАВНОГО ХРЯЩА

**Алина Фаритовна Самитова**

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

**Павел Андреевич Крылов**

Волгоградский государственный университет, г. Волгоград, Российская Федерация

**Аннотация.** В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к исследованиям глюкозы как сигнальной молекулы и регулятора метаболизма в хондроцитах. На данный момент мало эксперименталь-

ных данных о способности хондроцитов отвечать на изменения концентрации внеклеточной глюкозы, и, таким образом, избегать вредных эффектов, возникающих в результате недостатка или внутриклеточного накопления глюкозы. Данное исследование посвящено сбору и анализу информации о механизме влияния глюкозы на хондроциты суставного хряща. Было выяснено, что хондроциты способны адаптироваться к высоким и низким концентрациям глюкозы, модулируя синтез и деградацию GluT1. Из этого следует, что глюкоза в разных концентрациях способна влиять на многие фундаментальные клеточные функции такие, как синтез и разрушение хрящевого матрикса, пролиферация и дифференцировка, и апоптоз.

**Ключевые слова:** суставной хрящ, хондроциты, хрящевой матрикс, глюкоза, GluT1, пролиферация.

**Введение.** Суставной хрящ является важной структурой, которая обеспечивает гладкую смазанную поверхность и облегчает нагрузку внешних воздействий [27]. Наиболее важным является то, что по сравнению с другими соединительными тканями, суставной хрящ не обладает внутренней способностью к самовосстановлению. Низкая регенерационная способность хряща является серьезной медико-биологической проблемой, приводящей к трудностям в органотипическом восстановлении суставного хряща после травмы или при тяжелых формах остеоартрита [6; 18]. При подобных заболеваниях возникают структурные изменения суставной поверхности в виде выраженных механических повреждений (частичное разрушение поверхностной зоны), сопровождающихся уменьшением оптической плотности хрящевого матрикса и численной плотности хондроцитов в поверхностной зоне [1; 2; 3; 5]. В связи с этим в последнее время большинство исследований посвящено данной проблеме.

Целью данной работы является создание функциональной модели участия глюкозы в процессах жизнедеятельности хондроцитов суставного хряща.

Суставной хрящ состоит из плотного матрикса с редким распределением специализированных клеток, называемых хондроцитами. Хрящевой матрикс в основном состоит из воды, коллагена и протеогликанов. Другие неколлагеновые белки и гликопротеины присутствуют в меньших количествах [14; 16].

Неоднородность суставного хряща зависит от глубины и происходит главным образом из ориентационной структуры коллагеновых волокон в ткани [28]. От верхней части (суставной поверхности) до границы между хрящом и костью не кальцинированный хрящ обычно подразделяется на три зоны: поверх-

ностную зону, где волокна ориентированы параллельно поверхности, среднюю или переходную зону, где волокна в основном случайные, и глубокая, где волокна ориентированы перпендикулярно поверхности [29].

Зрелые хондроциты в суставном хряще взрослого человека также различаются по количеству, размеру и форме в зависимости от их глубины в ткани [25]. Например, поверхностный слой содержит относительно большое количество сплюснутых хондроцитов, а промежуточная зона характеризуется наличием более крупных сферических хондроцитов, окруженных коллагеновой матрицей II типа [8; 10].

Глюкоза является важным источником энергии для клеток млекопитающих. Ее транспорт в клетку происходит в результате стимулирующей диффузии, регулируемой мембранными белками [10–12]. Транспорт глюкозы человека GluT1 является наиболее изученным транспортером растворенных веществ. Он в первую очередь отвечает за клеточное поглощение глюкозы эритроцитами и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера. Дефицит GluT1 или инактивирующие мутации приводят к дисфункции центральной нервной системы, характеризующейся появлением устойчивых к лекарственным средствам эпилептических припадков, психомоторной отсталости и отсроченного развития черепной коробки, связанной с болезнью де Виво [22].

Транспортеры глюкозы (GluTs) принадлежат к одному из крупнейших семейств мембранных транспортеров (MFS). Представители этого семейства присутствуют во всех систематических царствах. Точнее, GluT входят в подсемейство Sugar Porters (SP), члены которого отвечают за поглощение глюкозы и других моносахаридов или дисахаридов [22].

Хондроциты способны адаптироваться к высоким и низким концентрациям глюкозы,

модулируя синтез и деградацию GluT1 (и, возможно, других белков GluT) [22]. Однако остеоартритные (ОА) хондроциты, подвергшиеся воздействию высокого уровня глюкозы, были неспособны подавлять GluT1 [21].

Транспорт питательных веществ в суставных хондроцитах имеет важное значение для синтеза коллагенов, протеогликанов и гликозаминогликанов [21]. Существует множество биологических механизмов, с помощью которых питательные факторы могут оказывать благоприятное влияние на функцию хряща и патофизиологические процессы в ходе заболевания, включая ОА [13].

В суставном хряще питательные вещества могут сильно влиять на жизнеспособность хондроцитов, энергетический обмен, синтез матрикса и реакцию на воспалительные факторы [11]. Исследования показали, что глюкоза играет критическую роль в метаболизме хондроцитов и необходима как для производства аденозинтрифосфата (АТФ), так и для синтеза матрикса [13].

Хондроциты потребляют глюкозу в качестве основного субстрата для продукции АТФ при гликолизе и их производные продукты для синтеза внеклеточного матрикса [4]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что хондроциты экспрессируют множественные изоформы семейства переносчиков глюкозы GluT / SLC2A. Они могут регулироваться эндокринными факторами, такими как инсулин и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), и цитокинами, такими как интерлейкин 1 бета (IL-1 $\beta$ ) и фактор альфа некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Недавние исследования показывают, что дегенерация хряща может быть вызвана метаболическими нарушениями баланса глюкозы [13].

**Материал и методы.** Для построения функциональной модели участия глюкозы в ремоделировании суставного хряща был проведен литературный анализ с использованием открытых ресурсов: PubMed, PubMedCentral, PDB и Российской научной электронной библиотеки (E-library). Поиск проводился по следующим ключевым словам: транспортеры глюкозы, суставной хрящ, остеоартрит, хондроциты в русском и английском эквивалентах. Для создания модели был использован онлайн-инструмент draw.io. В работе использовались

стандартные критерии построения модели, исключающие противоречия представленных данных. Были отражены ключевые процессы, на которые влияет увеличение концентрации глюкозы в среде хондроцитов. Эти процессы оказывают прямое или косвенное влияние на катаболическую или анаболическую функцию хондроцитов, в результате на ремоделирование хрящевой ткани.

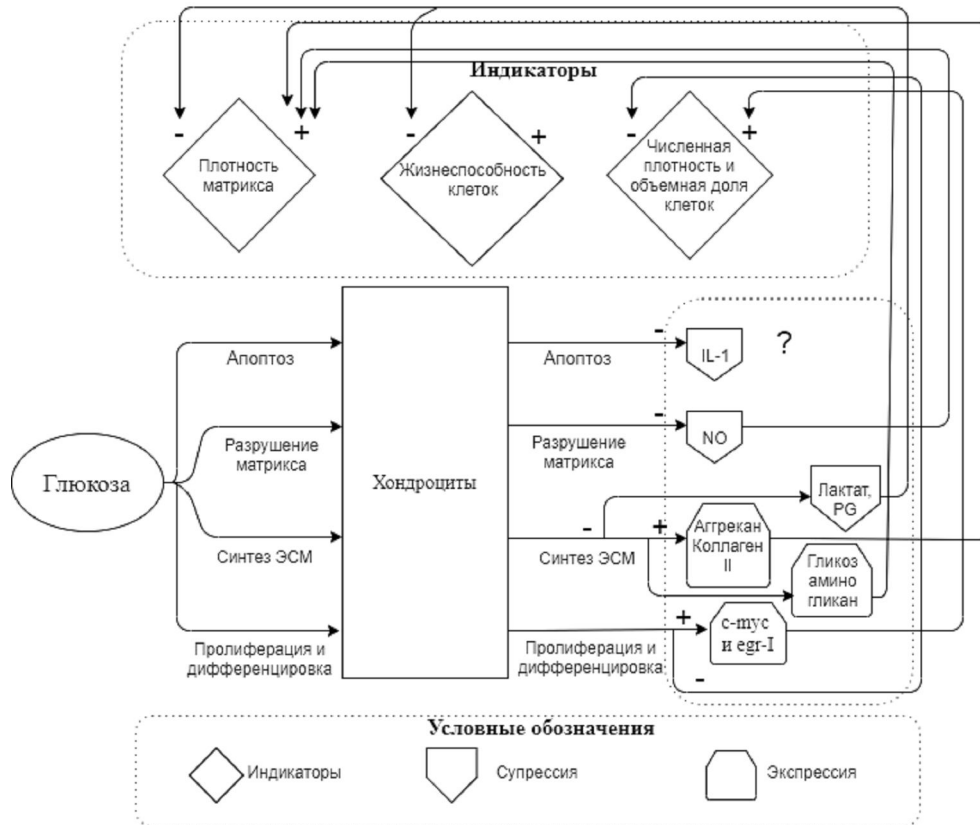
**Результат и обсуждения.** В результате работы была создана функциональная модель, которая показывает влияние глюкозы на супрессию или экспрессию соединений, принимающих активное участие в ремоделировании хрящевой ткани (см. рисунок).

Это, в свою очередь, приводит к активации одного из четырех процессов, связанных с ремоделированием: дифференцировка, апоптоз хондроцитов, синтез внеклеточного матрикса (ЕСМ) или деградация ЕСМ. На схеме также указано, в каком именно направлении протекает процесс, а именно идет его подавление (-) или стимулирование (+).

В качестве индикаторов выступают увеличение (+) или уменьшение (-) плотности матрикса, увеличение (+) или уменьшение (-) жизнеспособности клеток, увеличение (+) или уменьшение (-) численной плотности и объемной доли клеток.

Исследования показывают, что глюкоза предотвращает деградацию протеогликанов путем ингибирования синтеза оксида азота в присутствии извне введенных воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [11].

Также клетки, подвергшиеся воздействию углеводов в разной концентрации, экспрессировали специфичные для хряща гены, таких как агреканы и коллаген типа II [7; 8]. Кроме того, было обнаружено, что глюкоза повышает уровень мРНК TGF- $\beta$ 1 в зависимости от концентрации [17; 19]. Низкие концентрации углеводов не приводят к значительной продукции матрикса. Тем не менее, различные другие исследования показали, что низкие уровни GlcN (глюкозамина) в диапазоне от 20 до 100 мкМ могут ингибировать экспрессию генов, стимулированных IL-1 (а не более высокую выработку матрикса), тем самым облегчая некоторые симптомы остеоартрита [9].



Функциональная модель участия глюкозы в ремоделировании суставного хряща

Также некоторые исследования показали, что ранняя фаза пролиферации индуцированной глюкозой была связана со снижением экспрессии генов *c-myc* и *egr-1*, а также с индукцией пролиферирующего антигена клеточной фазы, связанного с S-фазой (PCNA) [15]. В физиологических условиях глюкоза в синовиальной оболочке снижает потребление кислорода в хорошо питаемом поверхностном слое суставного хряща, обеспечивая таким образом окислительную компенсацию уменьшающихся скоростей гликолиза в глубокой зоне [23]. Хотя существует значительная разница между поверхностными и глубокими хондроцитами в отношении потребления кислорода, многие исследования указывают на отсутствие существенных различий между поверхностными и глубокими хондроцитами в отношении потребления глюкозы или выработки лактат [24].

Несмотря на роль глюкозы в энергетическом метаболизме во всех типах клеток, включая хондроциты, высокая концентрация глюкозы может оказывать и вредное воздействие [9]. Чрезмерная внутриклеточная кон-

центрация глюкозы может насыщать гликолитический путь, тем самым активируя другие вторичные пути, участвующие в метаболизме глюкозы, такие как полиольные, гексозаминовые, протеинкиназные или пентозофосфатные пути, продуцирующие конечные продукты гликирования. Все эти пути ответственны за индуцирование окислительного стресса, который в свою очередь участвует в процессе ОА. Повышенная продукция активных форм кислорода (ROS), генерируемая средой с высоким содержанием глюкозы, связана с митохондриальной дисфункцией, которая может влиять на гомеостаз хряща [20; 26; 30].

Наконец, было обнаружено, что хондроциты ОА, подвергшиеся воздействию высокого уровня глюкозы, не способны подавлять транспортер глюкозы 1 (GluT-1), один из основных транспортеров, экспрессируемых в хондроцитах, что приводит к усиленному поглощению глюкозы и выработке ROS. Однако роль высокого уровня внеклеточной глюкозы в активации суставных хондроцитов никогда не исследовалась [15].

Данная модель продемонстрировала множество факторов, влияющих на ремоделирование суставного хряща. Ее преимуществом является системность данных, что облегчает восприятие полученных результатов, и их актуальность, так как для создания модели за основу были взяты исследования за последние 10 лет.

**Заключение.** Нормальное состояние и функционирование суставного хряща поддерживается за счет чувствительного взаимодействия между клетками этих тканей. Нарушение гомеостатических процессов может привести к различным заболеваниям, в том числе остеопорозу и остеоартрозу. Хотя известно, что различные регуляторные и сигнальные системы участвуют в поддержании целостности суставного хряща, наши знания в этой области крайне ограничены. Данный обзор показал, что глюкоза играет важную роль в процессах синтеза внеклеточного матрикса.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, мы все еще очень мало знаем о влиянии глюкозы на клетки суставного хряща. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить наше понимание о влиянии глюкозы на клетки суставного хряща. Эти знания могут выявить новые терапевтические мишени и пути для лечения метаболических заболеваний суставного хряща и кости.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Морфология суставного хряща при экспериментальном остеоартрозе при коррекции состава синовиальной жидкости сурфактант-ассоциированными белками / П.А. Крылов [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2017. – Т. 3, № 23. – С. 50–55.
2. Морфология тибioфemorального сустава крысы при экспериментальном остеоартрозе: 3D-реконструкция на основе техники высокоточного сошлифовывания / П.А. Крылов [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 44–49.
3. Оценка эффективности лубриканта на основе легочного сурфактанта при экспериментальном остеоартрозе коленного сустава у крыс: анализ 3D-реконструкций / П.А. Крылов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 168, № 9. – С. 343–346.
4. Articular Cartilage Proteoglycans as Boundary Lubricants: Structure and Frictional Interaction of Surface-Attached Hyaluronan and Hyaluronan-Aggregan Complexes / J. Seror [et al.] // Biomacromolecules. – 2011. – Vol. 12, № 10. – P. 3432–3443. – DOI: <https://doi.org/10.1021/bm2004912>.
5. Bhosale, A. M. Articular Cartilage: Structure, Injuries and Review of Management / A. M. Bhosale, J. B. Richardson // Brit. Med. Bull. – 2008. – Vol. 87. – P. 77–95. – DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn025>.
6. Characterization of Diabetic Osteoarthritic Cartilage and Role of High Glucose Environment on Chondrocyte Activation: Toward Pathophysiological Delineation of Diabetes Mellitus-Related Osteoarthritis / M.C. Liguillon [et al.] // Osteoarthritis Cartil. – 2015. – Vol. 23, № 9. – P. 1513–1522. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>.
7. Coates, E. E. Matrix Molecule Influence on Chondrocyte Phenotype and Proteoglycan 4 Expression by Alginate-Embedded Zonal Chondrocytes and Mesenchymal Stem Cells / E. E. Coates, C. N. Riggan, J. P. Fisher // J. Orthop. Res. – 2012. – Vol. 30, № 12. – P. 1886–1897. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.22166>.
8. Defining the Roles of Inflammatory and Anabolic Cytokines in Cartilage Metabolism / M. B. Goldring [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 75–82. – DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.098764>.
9. Expression and Function of Visfatin (Nampt), an Adipokine-Enzyme Involved in Inflammatory Pathways of Osteoarthritis / M. C. Liguillon [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 38. – DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4467>.
10. Facilitative Glucose Transporters in Articular Chondrocytes. Expression, Distribution and Functional Regulation of GLUT Isoforms by Hypoxia, Hypoxia Mimetics, Growth Factors and Pro-inflammatory Cytokines / A. Mobasheri [et al.] // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. – 2008. – Vol. 200, № 1. – P. 1–84.
11. Glucosamine Modulates Chondrocyte Proliferation, Matrix Synthesis, and Gene Expression / S. Varghese [et al.] // Osteoarthritis Cartil. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 59–68. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.06.008>.
12. Glucose Transport and Metabolism in Chondrocytes: a Key to Understanding Chondrogenesis, Skeletal Development and Cartilage Degradation in Osteoarthritis / A. Mobasheri [et al.] // Histol. Histopathol. – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 1239. – DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-17.1239>.
13. Heywood, H. K. Rate of Oxygen Consumption by Isolated Articular Chondrocytes is Sensitive to Medium Glucose Concentration / H. K. Heywood, D. L. Bader, D. A. Lee // J. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 206, № 2. – P. 402–410. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.20491>.

14. High Doses of Glucosamine-HCl Have Detrimental Effects on Bovine Articular Cartilage Explants Cultured in Vitro / M. de Mattei [et al.] // *Osteoarthritis Cartil.* – 2006. – Vol. 10, № 10. – P. 816–825. – DOI: <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0834>.

15. Impaired Glucose Transporter-1 Degradation and Increased Glucose Transport and Oxidative Stress in Response to High Glucose in Chondrocytes from Osteoarthritic Versus Normal Human Cartilage / S. C. Rosa [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 80. – DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2713>.

16. Increased Accumulation of Superficial Zone Protein (SZP) in Articular Cartilage in Response to Bone Morphogenetic Protein-7 and Growth Factors / A. Khalafi [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 293–303. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.20329>.

17. Kartogenin, Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 and Bone Morphogenetic Protein-7 Coordinately Enhance Lubricin Accumulation in Bone-Derived Mesenchymal Stem Cells / C. Liu [et al.] // *Cell Biol. Int.* – 2015. – Vol. 39, № 9. – P. 1026–1035. – DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.10476>.

18. Krylov, P. A. The Grouping of Chondrocyte Receptors According to Their Control Over Cartilage Tissue Remodeling / P. A. Krylov // *Eur. J. Mol. Biotech.* – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 4–10. – DOI: <https://doi.org/10.13187/ejmb.2014.3.4>.

19. Lubricin is Expressed in Chondrocytes Derived from Osteoarthritic Cartilage Encapsulated in Poly (Ethylene Glycol) Diacrylate Scaffold / G. Musumeci [et al.] // *Eur. J. Histochem.: EJH.* – 2011. – Vol. 55, № 3. – P. 31. – DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2011.e31>.

20. McNary, S. M. Transforming Growth Factor  $\beta$ -Induced Superficial Zone Protein Accumulation in the Surface Zone of Articular Cartilage is Dependent on the Cytoskeleton / S. M. McNary, K. A. Athanasiou, A. H. Reddi // *Tissue Eng. Pt. A.* – 2014. – Vol. 20, № 5–6. – P. 921–929. – DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0043>.

21. Mitochondrial Dysfunction Increases Inflammatory Responsiveness to Cytokines in Normal Human Chondrocytes / C. Vaamonde-Garcia [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, № 9. – P. 2927–2936. – DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34508>.

22. Mobasher, A. Glucose: an Energy Currency and Structural Precursor in Articular Cartilage and Bone with Emerging Roles as an Extracellular Signaling Molecule and Metabolic Regulator / A. Mobasher // *Front. Endocrinol (Lausanne).* – 2012. – Vol. 3, № 153. – P. 153. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00153>.

23. New Insights Into GluT1 Mechanics During Glucose Transfer / T. Galochkina [et al.] // *Sci. Rep.* –

2019. – Vol. 9, № 1. – P. 998. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37367-z>.

24. Nutrient Utilization by Bovine Articular Chondrocytes: a Combined Experimental and Theoretical Approach / B. G. Sengers [et al.] // *J. Biomech. Eng.* – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 758–766. – DOI: <https://doi.org/10.1115/1.1993664>.

25. Physical Activity, Alignment and Knee Osteoarthritis: Data from MOST and the OAI / D.T. Felson [et al.] // *Osteoarthritis Cartil.* – 2013. – Vol. 21, № 6. – P. 789–795. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.001>.

26. Role of Lubricin and Boundary Lubrication in the Prevention of Chondrocyte Apoptosis / K. A. Waller [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2013. – Vol. 110, № 15. – P. 5852–5857. – DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219289110>.

27. Rotenone Prevents Impact-Induced Chondrocyte Death / W. Goodwin [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2010. – Vol. 28, № 8. – P. 1057–1063. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.21091>.

28. Sophia Fox, A. J. The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function / A. J. Sophia Fox, A. Bedi, S. A. Rodeo // *Sports Health.* – 2009. – Vol. 1, № 6. – P. 461–468. – DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738109350438>.

29. Surface Zone Articular Chondrocytes Modulate the Bulk and Surface Mechanical Properties of the Tissue-Engineered Cartilage / G. Peng [et al.] // *Tissue Eng. Pt. A.* – 2014. – Vol. 20, № 23–24. – P. 3332–3341. – DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0099>.

30. Yunsup, L. Regulation of Lubricin for Functional Cartilage Tissue Regeneration: a Review / L. Yunsup, J. Choi, N. S. Hwang // *Biomaterials Res.* – 2018. – Vol. 22, № 9. – P. 9. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0118-x>.

## REFERENCES

1. Krylov P.A., Baydova K.V., Emelyanov N.V., et al. Morfologiya sustavnogo khryashcha pri eksperimental'nom osteoartroze pri korrektsii sostava sinovial'noy zhidkosti surfaktant-assotsirovannymi belkami [Articular cartilage morphology in experimental osteoarthritis with and without modification of synovial fluid by surfactant-associated proteins]. *Zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy morfologii* [Journal of Clinical and Experimental Morphology], 2017, vol. 3, no. 23, pp. 50–55.

2. Krylov P.A., Nesmeyanova E.N., Terpilovskiy A.A., et al. Morfologiya tibiofemoral'nogo sustava krysy pri eksperimental'nom osteoartroze: 3D-rekonstruktsiya na osnove tekhniki vysokotochnogo soshlifovyvaniya [Morphology of tibiofemoral joint in rats with experimental osteoarthritis: 3D-reconstruction,

based on the technology of high-precision grinding]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii* [Journal of Anatomy and Histopathology], 2017, vol. 6, no. 3, pp. 44-49.

3. Krylov P.A., Astakhov A.S., Nesmeyanova E.N., et al. Otsenka effektivnosti issledovaniya legochnogo surfaktanta pri eksperimental'nom osteoartroze kolennogo sustava u krysa: analiz 3D-rekonstruktsiy [Assessment effectiveness of lubricant based on pulmonary surfactant in experimental osteoarthritis of the knee in rats: analysis of 3D-reconstructions]. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2019, vol. 168, no. 9, pp. 343-346.

4. Seror J., Merkher Y., Kampf N., et al. Articular Cartilage Proteoglycans as Boundary Lubricants: Structure and Frictional Interaction of Surface-Attached Hyaluronan and Hyaluronan – Aggrecan Complexes. *Biomacromolecules*, 2011, vol. 12, no. 10, pp. 3432-3443. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm2004912>.

5. Bhosale A.M., Richardson J.B. Articular Cartilage: Structure, Injuries and Review of Management. *Brit. Med. Bull.*, 2008, vol. 87, pp. 77-95. DOI: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn025>.

6. Laiguillon M.C., Courties A., Houard X., et al. Characterization of Diabetic Osteoarthritic Cartilage and Role of High Glucose Environment on Chondrocyte Activation: Toward Pathophysiological Delineation of Diabetes Mellitus-Related Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil.*, 2015, vol. 23, no. 9, pp. 1513-1522. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>.

7. Coates E.E., Riggan C.N., Fisher J.P. Matrix Molecule Influence on Chondrocyte Phenotype and Proteoglycan 4 Expression by Alginate-Embedded Zonal Chondrocytes and Mesenchymal Stem Cells. *J. Orthop. Res.*, 2012, vol. 30, no. 12, pp. 1886-1897. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.22166>.

8. Goldring M.B., Otero M., Tsuchimochi K., et al. Defining the Roles of Inflammatory and Anabolic Cytokines in Cartilage Metabolism. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, vol. 67, pp. 75-82. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2008.098764>.

9. Laiguillon M.C., Houard X., Bougault C., et al. Expression and Function of Visfatin (Nampt), an Adipokine-Enzyme Involved in Inflammatory Pathways of Osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 2-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4467>.

10. Mobasher A., Bondy C.A., Moley K., et al. Facilitative Glucose Transporters in Articular Chondrocytes. Expression, Distribution and Functional Regulation of GLUT Isoforms by Hypoxia, Hypoxia Mimetics, Growth Factors and Pro-inflammatory Cytokines. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 2008, vol. 200, no. 1, pp. 1-84.

11. Varghese S., Theprungsirikul P., Sahani S., et al. Glucosamine Modulates Chondrocyte Proliferation,

Matrix Synthesis, and Gene Expression. *Osteoarthritis Cartil.*, 2007, vol. 15, no. 1, pp. 59-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.06.008>.

12. Mobasher A., Vannucci S.J., Bondy C.A., et al. Glucose Transport and Metabolism in Chondrocytes: a Key to Understanding Chondrogenesis, Skeletal Development and Cartilage Degradation in Osteoarthritis. *Histol. Histopathol.*, 2002, vol. 17, no. 4, p. 1239. DOI: <https://doi.org/10.14670/HH-17.1239>.

13. Heywood H.K., Bader D.L., Lee D.A. Rate of Oxygen Consumption by Isolated Articular Chondrocytes is Sensitive to Medium Glucose Concentration. *J. Cell Physiol.*, 2006, vol. 206, no. 2, pp. 402-410. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.20491>.

14. de Mattei M., Pellati A., Pasello M., et al. High Doses of Glucosamine-HCl Have Detrimental Effects on Bovine Articular Cartilage Explants Cultured in Vitro. *Osteoarthritis Cartil.*, 2006, vol. 10, no. 10, pp. 816-825. DOI: <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0834>.

15. Rosa C.S., Goncalves J., Judas F., et al. Impaired Glucose Transporter-1 Degradation and Increased Glucose Transport and Oxidative Stress in Response to High Glucose in Chondrocytes from Osteoarthritic Versus Normal Human Cartilage. *Arthritis Res. Ther.*, 2009, vol. 11, no. 3, p. 80. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2713>.

16. Khalafi A., Schmid T.M., Neu C., et al. Increased Accumulation of Superficial Zone Protein (SZP) in Articular Cartilage in Response to Bone Morphogenetic Protein-7 and Growth Factors. *J. Orthop. Res.*, 2007, vol. 25, no. 3, p. 293-303. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.20329>.

17. Liu C., Ma X., Li T., et al. Kartogenin, Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 and Bone Morphogenetic Protein-7 Coordinately Enhance Lubricin Accumulation in Bone-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Biol. Int.*, 2015, vol. 39, no. 9, pp. 1026-1035. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbin.10476>.

18. Krylov, P.A. The Grouping of Chondrocyte Receptors According to Their Control Over Cartilage Tissue Remodeling. *Eur. J. Mol. Biotech.*, 2014, vol. 1, no. 3, pp. 4-10. DOI: <https://doi.org/10.13187/ejmb.2014.3.4>.

19. Musumeci G., Loreto C., Carnazza M.L., et al. Lubricin is Expressed in Chondrocytes Derived from Osteoarthritic Cartilage Encapsulated in Poly (Ethylene Glycol) Diacrylate Scaffold. *Eur. J. Histochem.: EJH*, 2011, vol. 55, no. 1, p. 31. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2011.e31>.

20. McNary S.M., Athanasiou K.A., Reddi A.H. Transforming Growth Factor B-Induced Superficial Zone Protein Accumulation in the Surface Zone of Articular Cartilage is Dependent on the Cytoskeleton. *Tissue Eng. Pt. A*, 2014, vol. 20, no. 5-6, pp. 921-929. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0043>.

21. Vaamonde-Garcia C., Riveiro-Naveira R.R., Valcarcel-Ares M.N., et al. Mitochondrial Dysfunction

Increases Inflammatory Responsiveness to Cytokines in Normal Human Chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 2012, vol. 64, no. 9, pp. 2927-2936. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34508>.

22. Mobasher, A. Glucose: an Energy Currency and Structural Precursor in Articular Cartilage and Bone with Emerging Roles as an Extracellular Signaling Molecule and Metabolic Regulator. *Front. Endocrinol*, 2012, vol. 3, no. 151, p. 153. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00153>.

23. Galochkina T., Chong M.N., Challali L., et al. New Insights into GluT1 Mechanics During Glucose Transfer. *Sci. Rep*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 998. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37367-z>.

24. Sengers B.G., Heywood H.K., Lee D.A., et al. Nutrient Utilization by Bovine Articular Chondrocytes: a Combined Experimental and Theoretical Approach. *J. Biomech. Eng*, 2005, vol. 127, no. 5, pp. 758-766. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.1993664>.

25. Felson D.T., Niu J., Yang T., et al. Physical Activity, Alignment and Knee Osteoarthritis: Data from MOST and the OAI. *Osteoarthritis Cartil*, 2013, vol. 21, no. 6, pp. 789-795. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.001>.

26. Waller K.A., Zhang L.X., Elsaid K.A., et al. Role of Lubricin and Boundary Lubrication in the Prevention of Chondrocyte Apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 2013, vol. 110, no. 15, pp. 5852-5857. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1219289110>.

27. Goodwin W., McCabe D., Sauter E., et al. Rotenone Prevents Impact-Induced Chondrocyte Death. *J. Orthop. Res*, 2010, vol. 28, no. 8, pp. 1057-1063. DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.21091>.

28. Sophia Fox A.J., Bedi A., Rodeo S.A. The Basic Science of Articular Cartilage. *Sports Health*, 2009, vol. 1, no. 6, pp. 461-468. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738109350438>.

29. Peng G., McNary S.M., Athanasiou K.A. et al. Surface Zone Articular Chondrocytes Modulate the Bulk and Surface Mechanical Properties of the Tissue-Engineered Cartilage. *Tissue Eng. Pt. A*, 2014, vol. 20, no. 23-24, pp. 3332-3341. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0099>.

30. Yunsup L., Choi J., Hwang N.S., et al. Regulation of Lubricin for Functional Cartilage Tissue Regeneration: a Review. *Biomaterials Res*, 2018, vol. 22, no. 9, p. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0118-x>.

### Information About the Authors

**Alina F. Samitova**, Student, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Volgograd State University, Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, [AlinaSamitova@mail.ru](mailto:AlinaSamitova@mail.ru).

**Pavel A. Krylov**, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Department of Bioengineering and Bioinformatics, Volgograd State University, Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation, [krylov.pavel@volsu.ru](mailto:krylov.pavel@volsu.ru).

### Информация об авторах

**Алина Фаритовна Самитова**, студент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, [AlinaSamitova@mail.ru](mailto:AlinaSamitova@mail.ru).

**Павел Андреевич Крылов**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биоинженерии и биоинформатики, Волгоградский государственный университет, просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация, [krylov.pavel@volsu.ru](mailto:krylov.pavel@volsu.ru).