

Hydrostatyczne i graniczne smarowanie stawów – natura smaru granicznego

Hydrostatic and Boundary Lubrication of Joints – Nature of Boundary Lubricant

Stanisław Moskalewski^(A,B,C,D,E), Ewa Jankowska-Steifer^(A,B,C,D,E)

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Department and Division of Histology and Embryology, Medical University of Warsaw

STRESZCZENIE

Występowanie w stawach bardzo niskiego współczynnika tarcia powoduje trudności w jednoznacznym określeniu sposobu smarowania chrząstek stawowych. Artykuł przedstawia dominujące obecnie w piśmiennictwie, dwa uzupełniające się poglądy wyjaśniające mechanizm smarowania stawów. Pierwszy mechanizm, określony smarowaniem hydrostatycznym, uwzględnia rolę wyciskania płynu międzykomórkowego z chrząstki i jego znaczenia dla tworzenia warstwy rozdzielającej obciążane powierzchnie. Drugi, zwany smarowaniem granicznym zakłada istnienie substancji wiążącej się z powierzchnią chrząstki, trwale oddzielającej trące elementy. Nie jest jednoznacznie określone, które z występujących w płynie stawowym substancji mogą pełnić funkcję smaru granicznego. Przedstawiamy krótką fizykochemiczną charakterystykę lubrycyny, powierzchniowo aktywnych fosfolipidów oraz kwasu hialuronowego, z uwzględnieniem ich roli w smarowaniu granicznym.

Słowa kluczowe: chrząstka, smarowanie hydrostatyczne, smarowanie graniczne, lubrycyna, powierzchniowo aktywne fosfolipidy, kwas hialuronowy

SUMMARY

A very low coefficient of friction in joints makes it difficult to define clearly the mechanism of cartilage lubrication. The present paper describes the two currently predominant and mutually complementary views aiming to elucidate this mechanism. The first mechanism, referred to as hydrostatic lubrication, involves interstitial fluid pressurization from the cartilage and its importance for the formation of a layer separating the weight-bearing surfaces. The second mechanism, called boundary lubrication, assumes the existence of a substance that binds to the cartilage surface, permanently separating the friction elements. It has not been clearly determined which substances occurring in the synovial fluid function as boundary lubricants. The authors briefly describe the physicochemical properties of lubricin, surface-active phospholipids and hyaluronic acid, including their role in boundary lubrication.

Key words: cartilage, hydrostatic lubrication, boundary lubrication, lubricin, surface-active phospholipids, hyaluronic acid

WSTĘP

Łatwość, z jaką powierzchnia jednej tkanki ślizga się po drugiej od dawna uważana jest, według kryteriów tribologicznych, za niezwykłą. Większość badań dotyczących smarowania powierzchni tkanek dotyczy stawów, ale częściowo podobny mechanizm może także ujawniać się w przypadku innych przesuwających się wobec siebie powierzchni, np. opłucnej i płuca, osierdzia i serca lub gałki ocznej w oczodole [1]. Trudne do wyjaśnienia właściwości tribologiczne stawów maziowych wynikają z występującego w nich bardzo niskiego współczynnika tarcia [10^{-3} – 10^{-2}] [2]. Sformułowano już dwadzieścia kilka teorii usiłujących wyjaśnić mechanizm smarowania stawów maziowych, obecnie dominujące znaczenie dla prawidłowego działania stawu przypisuje się smarowaniu hydrostatycznemu i smarowaniu granicznemu [3,4].

SMAROWANIE HYDROSTATYCZNE

Standardowy sposób smarowania opisywany w technice polega na wytwarzaniu warstewki płynu [smaru] rozdzielającego obciążane powierzchnie. Płyn tworzący tę warstewkę jest poddawany naciskowi pod wpływem obciążenia i dzięki jego obecności nie dochodzi do kontaktu współpracujących elementów, co zmniejsza tarcie i ścieranie ich powierzchni. Zwiększanie ciśnienia płynu w przypadku smarowania hydrostatycznego zachodzi przez wciskanie warstwy płynu smarującego pomiędzy współpracujące powierzchnie [5].

Smarowanie stawów podczas obciążania zachodzi głównie dzięki mechanizmowi zbliżonemu do smarowania hydrostatycznego. Macierz chrząstki ma charakter dwufazowy, to znaczy składa się z płynu międzykomórkowego (wody z rozpuszczonymi w niej solami i innymi substancjami) oraz z części stałej (kolagenu, proteoglikanów i glikoprotein). Podczas obciążania stawu wywierany jest nacisk na płyn międzykomórkowy, który jest w stanie udźwignąć większość przyłożonego ciężaru tak, że tylko nieznaczna część obciążenia obarcza stałą macierz chrząstki i chondrocyty. Wynika z tego, że siły tarcia przybierają istotną wartość tylko w przypadku obciążenia przeniesionego w poprzek stałej części przeciwległych powierzchni chrząstki, a staw można uznać za samo ściskające łożysko hydrostatyczne. Poddawany naciskowi płyn międzykomórkowy wypływa z porowatej [w sensie molekularnym] powierzchni chrząstki do przestrzeni pomiędzy przeciwległymi powierzchniami stawowymi, tworząc tam warstwę o wystarczającej grubości, aby zapewnić skuteczne smarowanie, przy czym wyciskanie płynu stale uzupełnia tę warstwę. Wyciskany płyn może osiągać wartość 10% objętości chrząstki. Mechanizm wyci-

BACKGROUND

The easiness of sliding of one tissue over another has long been considered an unusual phenomenon in terms of tribological criteria. Most studies on tissue surface lubrication have been concerned with joints; however, a somewhat similar mechanism may be also observed in some other surfaces that move relative to each other, e.g. the pleura and lungs, the pericardium and heart, or the eyeball in the eye socket [1]. The hardly explicable properties of synovial joints derive from their very low coefficient of friction [10^{-3} - 10^{-2}] [2]. To date, more than twenty theories have been proposed to explain the mechanism of lubrication of synovial joints. Currently, the greatest importance for normal joint function is ascribed to hydrostatic and boundary lubrication [3,4].

HYDROSTATIC LUBRICATION

The standard lubrication mechanism described in technology consists in the formation of a layer of fluid [lubricant] that separates the weight-bearing surfaces. The fluid is subjected to a pressure under the load and thanks to its presence there is no contact between the interacting elements of the joint, which decreases the friction and wear of their surfaces. In hydrostatic lubrication, the pressure of the lubricant is increased by pushing the lubricating fluid between the interacting surfaces [5].

Joint lubrication during weight bearing is generally mediated by a mechanism similar to hydrostatic lubrication. The cartilage matrix has a biphasic structure, i.e. it consists of the interstitial fluid (water with dissolved salts and other substances) and solid elements (collagen, proteoglycans and glycoproteins). During weight bearing of the joint, pressure is exerted on the interstitial fluid, which is able to bear most of the load so that the solid cartilage matrix and chondrocytes receive only a small part of it. This means that friction forces become significant only when the load is transferred across the solid part of the opposite surfaces of the cartilage, and the joint may be considered a self-pressurizing hydrostatic bearing. The pressurized interstitial fluid leaks out of the [molecularly] porous cartilage surface into the space between the opposite joint surfaces, forming a layer there that is thick enough to provide effective lubrication. The layer is continually replenished by the pressurized fluid, which may account for 10% of the cartilage volume. The mechanism of pushing the interstitial fluid so that it creates a layer that covers almost the entire area of the opposite surfaces of the cartilage decreases frictional resistance by at least an

skania płynu międzykomórkowego prowadzący do wytworzenia warstewki płynu pokrywającej prawie całe przeciwstawne powierzchnie chrząstki sprawia, że opór wynikający z tarcia jest co najmniej o rząd wielkości mniejszy, niż w przypadku gdyby powierzchnie te stykały się bezpośrednio [6,7].

Potwierdzeniem znaczenia płynu międzykomórkowego wyciskanego z chrząstki w smarowaniu stawów były pomiary nacisku wywieranego na chrząstkę panewki, przy użyciu czujnika umieszczonego w półprotezach stawu biodrowego u dwóch pacjentów. Po znormalizowaniu pomiarów uwzględniających wagę i inne parametry, przy swobodnym chodzie maksymalna wartość nacisku wynosiła 25,2 MPa u kobiety i 24,5 MPa u mężczyzny. Najwyższa wartość nacisku u kobiety występowała podczas wstawania z krzesła [76,2 MPa], a u mężczyzny podczas schodzenia ze schodów [82,3 MPa]. Dane te, wskazujące na duże zmiany nacisku wywieranego na chrząstkę w różnych sytuacjach, wspierają hipotezę mechanizmu wyciskania płynu międzykomórkowego chrząstki w smarowaniu stawów maziowych [8].

Z badań doświadczalnych z użyciem stawów bydłych wynika, że płyn stawowy obniża współczynnik tarcia skuteczniej niż fizjologiczny roztwór soli, ale w mniejszym stopniu niż płyn międzykomórkowy. Znaczenie płynu międzykomórkowego jest szczególnie istotne w czasie normalnego ruchu związanego z codziennymi czynnościami, gdyż miejsce kontaktu powierzchni stawowych nieustannie się zmienia, co pozwala na długotrwałe utrzymywanie nacisku na płyn międzykomórkowy i tym samym obniżanie współczynnika tarcia. Należy jednak także pamiętać, że płyn stawowy w pewnym zakresie nieustannie miesza się z płynem międzykomórkowym, gdyż z tego pierwszego pochodzą substancje niezbędne dla odżywiania chondrocytów [9].

SMAROWANIE GRANICZNE

Smarowanie graniczne polega na wytworzeniu warstwy granicznej, głównie w wyniku adsorpcji na danym podłożu, trwale oddzielającej trące elementy. Koncepcja smarowania granicznego przez długi czas wydawała się trudna do przyjęcia, gdyż wartość współczynnika kinetycznego tarcia najlepszych syntetycznych smarów granicznych wynosi około 1, czyli jest ona znacznie wyższa od wartości mierzonych w stawach [10]. Niektóre proste obserwacje wskazują jednak na istnienie substancji związanej z powierzchnią chrząstki i pełniącej funkcje smaru. Wszystkie ślizgające się powierzchnie tkankowe, po usunięciu z nich przylegającego płynu, mają właściwości hydrofobowe. Potwierdza to zachowanie się kropli roztworu fi-

order of magnitude compared to directly adjoining surfaces [6,7].

The important role of interstitial fluid pressurization out of the cartilage in joint lubrication was confirmed by measurements of the pressure exerted on the acetabular cartilage made with the use of sensors in half-protheses of the hip in two patients. After adjustment for weight and other parameters, the maximum pressure during natural gait was 25.2 MPa in the female patient and 24.5 in the male patient. In the female patient, the maximum pressure was observed while rising from a chair [76.2 MPa], and in the male patient the maximum [82.3 MPa] was reached while walking down stairs. These results indicate that there are major changes in the volume of pressure exerted on the cartilage in different situations and, consequently, they support the hypothesis of cartilage interstitial fluid pressurization for lubrication of synovial joints [8].

Experimental studies of bovine joints have revealed that the synovial fluid decreases the coefficient of friction more effectively than a normal saline solution but less effectively compared to the interstitial fluid. The role of the interstitial fluid is especially important during normal movements associated with daily activities because the site of contact of the articular surfaces keeps changing, which allows prolonged pressurization of the interstitial fluid and, consequently, decreases the coefficient of friction. However, it should be remembered that, to some extent, the synovial fluid mixes continuously with the interstitial fluid because the former contains substances essential for the nutrition of chondrocytes [9].

BOUNDARY LUBRICATION

Boundary lubrication consists in the formation of a boundary layer permanently separating the elements under friction, primarily as a result of adsorption on the surface. The concept of boundary lubrication appeared hardly acceptable for a long time since the value of kinetic friction coefficient of the best synthetic boundary lubricants amounts to 1, which is significantly higher than values measured in joints [10]. Some simple observations indicate however the presence of a substance connected with the cartilage surface that functions as a lubricant. After the removal of any adherent fluid, all sliding tissue surfaces have hydrophobic properties. This is confirmed by the behaviour of a drop of saline solution on the

zjologicznego soli naniesionej na powierzchnię chrząstki stawowej po wypłukaniu jej z płynu stawowego – roztwór soli nie rozplywa się na powierzchni chrząstki [11,12]. Poddanie powierzchni chrząstki stawowej działaniu rozpuszczalnika tłuszczu lub enzymów trawiących tłuszcz powoduje silny wzrost wartości współczynnika tarcia [10]. Wskazuje to na pokrycie powierzchni chrząstki związkami o charakterze fosfolipidów. Usunięcie fosfolipidów z powierzchni chrząstki przyczynia się do utraty jej hydrofobowości [12], a w konsekwencji sklejanie się powierzchni stawowych [13]. Warunkiem działania smaru granicznego jest jego związanie ze smarowaną powierzchnią, czyli w przypadku stawu z powierzchnią chrząstki. Dowodzi tego obserwacja, że po zastąpieniu płynu stawowego fizjologicznym roztworem soli pogorszenie smarowania w stawie następuje dopiero po pewnym czasie [14].

Badania elektronowo mikroskopowe wykazują, że powierzchnia stawowa chrząstki jest pokryta oligolamelarną, przypominającą grafit strukturą, utworzoną przez fosfolipidy [4,12].

Smarowanie graniczne ma miejsce wówczas, gdy kinetyczny współczynnik tarcia $[\mu]$ nie zmienia się w zależności od czynników, które powodują formowanie warstewki płynu pomiędzy powierzchniami stawowymi, w tym szybkości przesuwu powierzchni stawowych wobec siebie i osi obciążenia. Jest ono szczególnie istotne w sytuacji, gdy w czasie ruchu przeciwstawne i nieuszkodzone powierzchnie chrząstki stykają się z sobą. Powierzchnia styku wynosi około 10% powierzchni całkowitej chrząstki stawowej i jest miejscem największego tarcia [15]. Znaczenie smarowania granicznego uwidocznia się szczególnie w warunkach dużego obciążenia stawu i niewielkiej szybkości ruchu [8].

Do substancji mogących pełnić rolę smaru granicznego poza fosfolipidami zalicza się lubrycyne i kwas hialuronowy.

LUBRYCYNA

Lubrycyne jest składnikiem płynu stawowego, oraz pokrywa powierzchnię chrząstki [16,17,18]. W stawie działa jako smar graniczny, może również smarować powierzchnie niebiologiczne (lateks, szkło) z efektywnością niefrakcjonowanego płynu maziowego [18]. Odpowiedzialna jest za rozpraszanie energii odkształcenia indukowanej przez lokomocję, co przyczynia się do ochrony powierzchni stawowych. Zabezpiecza również powierzchnię chrząstki przed odkładaniem się białek i przed adhezją komórkową oraz zapobiega hipertrofii synowocytów [19,20]. Stężenie lubrycyny w płynie maziowym wynosi około 200 $\mu\text{g/ml}$ [21]. Rutynowe określanie poziomu lubrycy-

cartilage surface after the synovial fluid has been rinsed off, where the saline solution does not spill on the cartilage surface [11,12]. When the cartilage surface is subjected to a fat solvent or fat-digesting enzymes, the coefficient of friction rises rapidly [10]. This indicates that the cartilage surface is covered by phospholipid compounds. The removal of phospholipids from the cartilage surface contributes to the loss of its hydrophobicity [12]. Consequently, the articular surfaces glue together [13]. Boundary lubrication works properly provided that the lubricant binds to the lubricated surface (the cartilage surface in the case of joints). It is evidenced by the fact that after substituting the synovial fluid with a saline solution, it takes time before lubrication in the joint deteriorates [14].

Electron microscopy studies reveal that the cartilage surface is covered by a graphite-like oligolamellar structure formed by phospholipids [4,12].

Boundary lubrication occurs when the kinetic friction coefficient $[\mu]$ does not change depending on the factors that underlie the formation of a fluid layer between articular surfaces, including the velocity of their movement against each other and the axis of load. This type of lubrication is particularly significant when, during the movement, the opposite and undamaged cartilage surfaces contact each other. The contact surface accounts for approximately 10% of the total cartilage surface area and is subjected to maximum friction [15]. The importance of boundary lubrication is particularly evident when the joint is subjected to a heavy load and the velocity of movement is low [8].

Apart from phospholipids, lubricin and hyaluronic acid may also function as boundary lubricants.

LUBRICIN

Lubricin is a component of the synovial fluid and covers the cartilage surface [16,17,18]. In the joint, it plays the role of a boundary lubricant, but it may also lubricate non-biological surfaces (e.g. latex, glass) with the efficiency of unfractionated synovial fluid [18]. Lubricin is responsible for the dispersal of deformation energy induced by locomotion, which contributes to the protection of articular surfaces. It also protects cartilage surface from protein accumulation and cellular adhesion, and prevents synoviocyte hypertrophy [19,20]. The concentration of lubricin in the synovial fluid amounts to approximately 200 $\mu\text{g/ml}$ [21]. Routine determination of lubricin levels

ny w płynie stawowym stało się obecnie możliwe dzięki pojawieniu się komercyjnych testów ELISA.

Lubrycyna jest wydzielana przez fibroblasty błony maziowej oraz chondrocyty strefy powierzchniowej chrząstki, ponadto jej ekspresję stwierdza się w ścięgnie, łąkotce i więzadłach stawu kolanowego [20,22]. Podlega ona także ograniczonej ekspresji w innych narządach: wątrobie, mózgu i sercu [4]. Ekspresja lubrycyny znajduje się pod kontrolą cytokin. TGF- β 1 (transforming growth factor), BMP-7 (bone morphogenic protein) i onkostatyna M stymulują produkcję lubrycyny przez chondrocyty, podczas gdy cytokiny prozapalne, jak IL-1 (interleukin) i TNF- α (tumor necrosis factor) działają hamująco [23,24].

Masa cząsteczkowa lubrycyny wynosi 206 kDa. W następstwie po-translacyjnych modyfikacji (głównie O-glikozylacji) wzrasta do 280-345 kDa. W wyniku translacji powstaje białko złożone z 1404 aminokwasów. Cząsteczka lubrycyny ma postać giętkiego pręcika o długości około 200 nm i szerokości 1-2 nm [25]. Cząsteczki lubrycyny mogą ulegać dimeryzacji z utworzeniem mostków dwusiarczkowych [26].

Lubrycyna może stanowić smar graniczny ze względu na amfipatyczny charakter cząsteczki. Na powierzchniach hydrofobowych (a powierzchnia chrząstki pozbawiona fosfolipidów jest właśnie taka), lubrycyna prawdopodobnie przyjmuje zwartą, podobną do pętli konformację, kotwicząc się do chrząstki C i N-końcowymi hydrofobowymi domenami. Natomiast na hydrofilowych powierzchniach lubrycyna prawdopodobnie absorbuje się w dowolnym miejscu wzdłuż hydrofilowej centralnej domeny i przyjmuje w miarę wzrastania stężenia roztworu wydłużoną konformację [27,28,29]. Dzięki takiej budowie powierzchnie pokryte lubryciną mogą się odpychać, jeśli odcinki hydrofobowe i hydrofilowe cząsteczek lubrycyny będą się z sobą stykać.

Ostatnie badania dotyczące funkcjonowania uszkodzonych stawów w przebiegu kostno-stawowych zmian zapalno-zwyrodnieniowych (OA-osteoarthritis) także wskazują na znaczący udział lubrycyny w procesie smarowania granicznego. Zredukowane smarowanie prowadzi do degradacji macierzy chrząstki oraz do włóknienia, co zwrótnie prowadzi do dysfunkcji stawu i odczuwania bólu. Mechanizm działania lubrycyny jest zapewne znacznie bardziej skomplikowany, ze względu na jej związek z powierzchniowo aktywnymi fosfolipidami.

POWIERZCHNIOWO AKTYWNE FOSFOLIPIDY – SAPL

Wczesne badania składu lubrycyny wyizolowanej z płynu stawowego wołu, przeprowadzane przed po-

in the synovial fluid has recently become possible owing to commercial ELISA tests.

Lubricin is expressed by fibroblasts of the synovial membrane and chondrocytes from the cartilage surface. Moreover, its expression is observed in the tendon, menisci and ligaments of the knee joint [20, 22]. It is also expressed to a limited degree in other organs such as the liver, brain and heart [4]. Lubricin expression is controlled by cytokines. TGF- β 1 (transforming growth factor), BMP-7 (bone morphogenic protein) and OSM (oncostatin M) stimulate the production of lubricin by chondrocytes, while such inflammatory cytokines as IL-1 (interleukin) and TNF- α (tumor necrosis factor) suppress its production [23,24].

The molecular mass of lubricin is 206 kDa. It increases to 280-345 kDa following post-translational modifications (primarily O-linked glycosylation). Translation induces the formation of a protein composed of 1404 amino acids. The lubricin molecule is a flexible rod 200 nm in length and 1-2 nm in width [25]. Lubricin molecules may undergo dimerization with the formation of disulfide bonds [26].

Lubricin can be a boundary lubricant due to the amphipathic nature of its molecules. On hydrophobic surfaces (e.g. cartilage surface devoid of phospholipids), lubricin most probably has a loop-like compact conformation, binding to the cartilage through C- and N-terminal hydrophobic domains, whilst on hydrophilic surfaces, it is probably absorbed anywhere along the central hydrophilic domain and, as the solution concentration increases, it develops an elongated conformation [27,28,29]. Owing to this structure, lubricin-covered surfaces can repel each other if the hydrophobic and hydrophilic segments of lubricin molecules adjoin each other.

The latest studies concerning the functioning of osteoarthritic damaged joints also demonstrate an important role of lubricin in boundary lubrication. Reduced lubrication leads to degradation of the cartilage matrix and fibrosis, which in turn causes joint dysfunction and pain. The mechanism of action of lubricin is certainly much more complicated due to its relation with surface-active phospholipids.

SURFACE-ACTIVE PHOSPHOLIPIDS (SAPL)

Early studies on the composition of lubricin isolated from the bovine synovial fluid, which were

znaniem jej cząsteczkowej budowy wskazywały na 11% zawartość fosfolipidów. Wartość ta była bardzo zbliżona do wielkości fragmentu lubrycyny, o którym wiadomo, że wiąże się z chrząstką powierzchni stawowej. Sugeruje to, że lubrycyna, będąca dużą, rozpuszczalną w wodzie cząsteczką służy jako nośnik dla wysoce nierozpuszczalnego SAPL, odkładanego na powierzchni chrząstki stawowej [30]. We frakcji fosfolipidów związanych z lubrycyną dominowała fosfatydylocholina, a w śladowych ilościach występowała również fosfatydyloetanolamina i sfingomyelina. Fosfolipidy te obniżały współczynnik tarcia kinetycznego do wartości $\mu = 0,01$, w teście używanym w przemyśle, a zatem poniżej wartości obliczanej na przykład dla teflonu, z $\mu = 0,04$ [31]. Umożliwiło to zrozumienie, że za graniczne smarowanie powierzchni stawowej odpowiada nie płyn stawowy jako taki, lecz zawarta w nim substancja pokrywająca powierzchnię stawową, będąca przypuszczalnie mieszaniną fosfolipidów [1,32].

Fosfolipidy ulegają adsorpcji na różnych powierzchniach syntetycznych [21]. W przypadku chrząstki, hydrofilne końce fosfolipidu mogłyby wiązać się z wykazującymi ujemny ładunek glikozaminoglikanami, a końce hydrofobowe byłyby zwrócone do jamy stawowej i w ten sposób mogłyby wytwarzać hydrofobową powierzchnię. Kohezję warstwy fosfolipidów mogłyby zapewniać wiązania wodorowe powstające pomiędzy sąsiednimi grupami fosforanowymi lub za pośrednictwem łączących je jonów wapnia [31]. Niedawno pojawiły się informacje sugerujące, że nienasycone pochodne fosfatydylocholino mogą być lepszym smarem granicznym, niż pochodne nasyconych kwasów tłuszczowych [33].

Należy jednak podkreślić, że nie wszyscy badacze uznają SAPL za smar graniczny działający w stawie. Wykazano, że strawienie płynu stawowego fosfolipazą nie zmniejsza jego właściwości jako smaru granicznego [34]. W ocenie porównawczej nie obserwuje się wpływu fosfolipidów na poziom tarcia w warunkach smarowania granicznego, w przeciwieństwie do lubrycyny i HA [35].

KWAS HIALURONOWY – HA

Najbardziej kontrowersyjnym związkiem uznanym za smar graniczny jest kwas hialuronowy. HA jest ujemnie naładowanym biopolimerem, składającym się z naprzemiennie występujących jednostek kwasu *D*-glukuronowego i *N*-acetyloglukozaminy. Jego masa cząsteczkowa wynosi 1×10^6 Da, zaś stężenie w płynie stawowym osób zdrowych około 1-4 mg/ml [21,36]. W roztworach wodnych cząsteczka HA ma kształt sztywnej, lewoskrętnej helisy, któ-

carried out before its molecular structure was known, indicated a phospholipid content of 11 per cent. This result was very similar to the volume of lubricin part that is known to bind to the cartilage surface. This suggests that lubricin, a large water-soluble molecule, serves as a carrier for highly non-soluble SAPLs that accumulate on the cartilage surface [30]. The main component of the phospholipid fraction bound to lubricin was phosphatidylcholine, with trace amounts of phosphatidylethanolamine and sphingomyelin. In a test used in industry, those phospholipids decreased the coefficient of kinetic friction to $\mu = 0.01$, which was below the value calculated e.g. for polytetrafluoroethylene (PTFE, Teflon), which has a μ of 0.04 [31]. These data underlay the realization that it is not the synovial fluid as such that is responsible for boundary lubrication, but a substance contained in it that covers the cartilage surface and is probably composed of a mixture of phospholipids [1,32].

Phospholipids are subject to adsorption on different synthetic surfaces [21]. In the case of cartilage, the hydrophilic ends of phospholipids could bind to the negatively charged glycosaminoglycans and the hydrophobic ends would be turned towards the articular cavity, forming a hydrophobic surface. The cohesion of phospholipid layer would be provided by hydrogen bonds formed between adjacent phosphate groups or through the calcium ions that bind them [31]. Recent data suggest that the unsaturated derivatives of phosphatidylcholine may be a better boundary lubricant than derivatives of saturated fatty acids [33].

It should be emphasized, though, that not all authors recognize SAPL as boundary lubricants in joints. It has been demonstrated that digestion of the synovial fluid by phospholipase does not reduce its boundary lubrication properties [34]. Comparative assessment does not reveal the influence of phospholipids, as opposed to lubricin and hyaluronic acid (HA), on the degree of friction in boundary lubrication [35].

HYALURONIC ACID (HA)

The most controversial compound believed to be a boundary lubricant is hyaluronic acid. HA is a negatively charged biopolymer composed of an alternating sequence of *D*-glucuronic acid and *N*-acetylglucosamine. It has a molecular mass of 1×10^6 Da, and its concentration in the synovial fluid amounts approximately to 1-4 mg/ml in healthy people [21, 36]. In aqueous solutions, the structure of an HA molecule resembles a rigid left-handed helix stabilized

rażą stabilizują mostki wodorowe. Właściwości reologiczne płynu maziowego zależą od oddziaływań HA z białkami [21]. Początkowo uważano, że HA, wytwarzany w dużej ilości przez błonę maziową, nie ma właściwości smaru nawet przy niewielkim obciążeniu stawu, mimo, że ma wyjątkową zdolność wiązania wody i kontrolowania lepkości płynu stawowego. Nowsze badania z użyciem HA o wysokiej lepkości sugerują jednak, że takie preparaty są bardziej wydajne w smarowaniu stawu, oraz mogą obniżyć w stawie tarcie i przynosić dobre efekty terapeutyczne [37,38].

Przeciwnie do lubrycyny, w warunkach ściskania dwóch powierzchni, HA nie adsorbuje się znacząco do żadnej z nich i nie wykazuje znacznych oddziaływań odpychających. Mieszanina HA i lubrycyny wykazuje nieznacznie większą adsorpcję i odpychanie niż te określone dla samej lubrycyny. Wydaje się, że te oddziaływania zależą bardziej od niespecyficznych fizycznych niż chemicznych oddziaływań między HA i lubrycyną [28].

HA był badany od wielu lat pod kątem stosowania w terapii osteoarthritis. Wiadomo, że hamuje on powstawanie i uwalnianie prostaglandyn, indukuje agregację i syntezę proteoglikanów oraz moduluje odpowiedź zapalną. Podanie HA do stawów chorych z OA przywraca wiskoelastyczność płynu stawowego, poprawia jego płynność, normalizuje endogenną syntezę HA i hamuje jego degradację, redukuje ból stawów oraz poprawia ich funkcję [39]. Wydaje się zatem, że HA odpowiada za lepkość płynu stawowego, jednak jego rola w smarowaniu granicznym jest niejasna gdyż pomimo prawidłowej ilości HA płyn stawowy pozbawiony lubrycyny jest niezdolny do efektywnego smarowania granicznego [21].

PODSUMOWANIE

Warunkiem prawidłowego przesuwania się chrząstek stawowych wobec siebie jest ich skuteczne smarowanie. Pomimo braku ogólnie zaakceptowanej teorii smarowania stawów wielu badaczy uważa, że w stawie zachodzi zarówno smarowanie hydrostatyczne, jak i smarowanie graniczne. Smarowanie hydrostatyczne wydaje się być szczególnie istotne w czasie normalnego ruchu związanego z codziennymi czynnościami. Znaczenie smarowania granicznego uwiadaczałoby się szczególnie w warunkach dużego obciążenia stawu i niewielkiej szybkości ruchu. Z substancji występujących w płynie maziowym najbardziej prawdopodobną w roli smaru granicznego jest lubrycyna. Wiąże się ona trwale z powierzchnią chrząstki i mo-

by hydrogen bonds. The rheological properties of the synovial fluid depend on the interactions between HA and proteins [21]. It was initially thought that HA produced in large quantities by the synovial membrane had no lubricating properties even at low weight-bearing of the joint, despite an exceptional ability to bind water and control the viscosity of the synovial fluid. However, more recent studies with the use of a highly viscous HA suggest that such preparations are more efficient in joint lubrication and may reduce friction as well as bring good therapeutic effects [37,38].

Unlike lubricin, when two surfaces are pressed, HA does not adsorb itself to either of them and does not demonstrate significant repelling action. A mixture of HA and lubricin shows slightly greater adsorption and repellent properties than lubricin alone. It seems that this action depends on non-specific physical, rather than chemical, interactions between HA and lubricin [28].

HA has been studied for many years with regard to its potential use in osteoarthritis therapy. It is known to suppress the formation and release of prostaglandins, induce the aggregation and synthesis of proteoglycans, and modulate the inflammatory response. The administration of HA into the joints of patients with osteoarthritis restores the viscoelasticity of the synovial fluid, improves its fluidity, normalizes the endogenous synthesis of HA and suppresses its degradation, as well as reduce pain in the joints and improve their function [39]. Therefore, it seems that HA is responsible for the viscosity of the synovial fluid; however, its role in boundary lubrication is still unclear, because even if the synovial fluid contains an appropriate quantity of the HA, without lubricin, it is unable to provide effective boundary lubrication [21].

CONCLUSION

Effective lubrication is the prerequisite for normal movement of joint cartilages relative to each other. Despite the lack of a generally accepted theory of joint lubrication, many authors share the view that joint function involves both hydrostatic and boundary lubrication. Hydrostatic lubrication seems to be particularly significant during normal motion connected with daily activities. The role of boundary lubrication would be visible especially when the joint is under a heavy load and the velocity of movement is low. Among the substances present in the synovial fluid, lubricin is most likely to play the role of a boundary lubricant. It binds permanently to the cartilage surface and may serve as a carrier for phospholipids,

że służyć jako nośnik fosfolipidów, które przez niektórych badaczy uważane są również za rodzaj smaru granicznego. Udział w smarowaniu granicznym kwasu hialuronowego pozostaje niejasny. Pomimo nie do końca wyjaśnionej natury smaru granicznego, substancje wiążące się bezpośrednio lub pośrednio z powierzchnią chrząstki stosuje się w modelach doświadczalnych do przywrócenia prawidłowej funkcji stawu po jego uszkodzeniu. Obserwuje się poprawę czynności stawów zarówno w przypadku użycia kwasu hialuronowego, który jest już od dawna stosowany w praktyce klinicznej, jak i aktywnych powierzchniowo fosfolipidów, a zwłaszcza lubrycyny która, jak się wydaje, najskuteczniej redukuje skutki uszkodzenia chrząstki w modelach zwierzęcych. Można oczekiwać, że dwie ostatnie substancje w najbliższych latach także znajdą zastosowanie w praktyce klinicznej.

which some researchers also consider to be a type of boundary lubricant. The involvement of hyaluronic acid in boundary lubrication is still unclear. Even though the nature of a boundary lubricant is only partially clear, substances binding directly or indirectly to the cartilage surface are used in experimental models to restore the normal function of the joint after injury. Improvement in joint function is observed both following the use of HA, which has a long history of clinical use, and after using surface-active phospholipids, and especially lubricin, which seems to reduce the effects of cartilage damage in animal models most effectively. It may be expected that the latter two substances will also find application in clinical practice in the next few years.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Hills BA. Boundary lubrication in vivo. *Proc Inst Mech Engrs* 2000; 214: part H, 83-94.
2. Swanson SAV. Lubrication. W: Freeman MAR. *Adult Articular Cartilage*. Wyd. Bath: Pitman Medical; 1979. str. 415-60.
3. Furey MJ. W: Bronzino JD. *The Biomedical Engineering Handbook*. Wyd. Boca Raton FL: CDC Press; 1995. str. 333-51.
4. Schwarz IM, Hills BA. Synovial surfactant: lamellar bodies in type B synoviocytes and proteolipid in synovial fluid and the articular lining. *Brit J Rheumatol* 1996; 35: 821.
5. Ateshian GA. The role of interstitial fluid pressurization in articular cartilage lubrication. *J Biomech* 2009; 42: 1163-76.
6. McCutchen CW. Boundary lubrication by synovial fluid: demonstration and possible osmic explanation. *Fed Proc* 1966; 25: 1061-8.
7. Lewis PR, McCutchen CW. Experimental evidence for weeping lubrication in mammalian joints. *Nature* 1959; 184: 1285.
8. Morrell KC, Hodge WA, Krebs DE, Mann RW. Corroboration of in vivo cartilage pressures with implications for synovial fluid tribology and osteoarthritis causation. *Proc Soc Acad Sci USA* 2005; 102: 14819-24.
9. Caligaris M, Ateshian GA. Effects of sustained interstitial fluid pressurization under migrating contact area, and boundary lubrication by synovial fluid on cartilage friction. *Osteoarthr Cartil* 2008; 16: 1220-7.
10. Hills BA, Crawford RW. Normal and prosthetic synovial joints are lubricated by surface-active phospholipid. A Hypothesis. *J Arthroplasty* 2003; 18: 499-505.
11. Chappuis J, Sherman IA, Neumann AW. Surface tension of animal cartilage as it relates to friction in joints. *Ann Biochem Eng* 1983; 11: 435-49.
12. Hills BA. Oligolamellar lubrication of joints by surface-active phospholipid. *J Rheumatol* 1989; 16: 82-91.
13. Hills BA, Thomas K. Joint stiffness and "articular gelling": inhibition of the fusion of articular surfaces by surfactant. *Brit J Rheumatol* 1998; 37: 532-8.
14. Jones ES. Joint lubrication. *Lancet* 1934; 1: 1426-7.
15. Schmidt TA, Sah RL. Effect of synovial fluid on boundary lubrication of articular cartilage. *Osteoarthr Cartil* 2007; 15: 35-47.
16. Swann DA, Sotman S, Dixon M, Brooks C. The isolation and partial characterisation of the major glycoprotein (LGP-1) from the articular lubricating fraction from bovine synovial fluid. *Biochem J* 1977; 161: 473-85.
17. Swann DA, Slayter HS, Silver FH. The molecular structure of lubricating glycoprotein-1, the boundary lubricant for articular cartilage. *J Biol Chem* 1981; 256: 5921-5.
18. Jay GD, Tantravahi U, Britt DE, Barrach HJ, Cha Ch-J. Homology of lubricin and superficial zone protein (SZP): products of megakaryocyte stimulating factor (MSF) gene expression by human fibroblasts and articular chondrocytes localized to chromosome 1q25. *J Orthop Res* 2001; 19: 677-87.
19. Rhee DK, Marcelino J, Baker MacA, Gong Y, Smits P, Lefebvre V, Jay GD, Stewart M, Wang H, Warman ML, Carpten JD. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibit synovial cell overgrowth. *J Clinical Invest* 2005; 115: 622-31.
20. Jones ARC, Gleghorn JP, Hughes CE, Fitz LJ, Zoller R, Wainwright SD, Caterson B, Morris EA, Bonassar LJ, Flannery CR. Binding and localization of recombinant lubricin to articular cartilage surfaces. *J Orthop Res* 2007; 25: 283-92.
21. Jay GD, Torres JR, Warman ML, Laderer MC, Breuer KS. The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. *PNAS* 2007; 104: 6194-9.
22. Jones ARC, Chen S, Chai DH, Stevens AL, Gleghorn JP, Bonassar LJ, Grodzinsky AJ, Flannery C. Modulation of lubricin biosynthesis and tissue surface properties following cartilage mechanical injury. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 133-42.
23. Jones ARC, Keohan R, Sheldom R, Majumdar M, Morris EA, Zollner R. Regulation of lubricin expression and metabolism in synovial joints. *Eur Cell Mater* 2006; 12 Suppl.1: 17.

24. Jones ARC, Flannery CR. Bioregulation of lubricin expression by growth factors and cytokines. *Eur Cell Mater* 2007; 13: 40-5.
25. Swann DA. Structure and function of lubricin, the glycoprotein responsible for the boundary lubrication of articular cartilage. *Articular Synovium Int Symp*, Bruges 1981; 45-58.
26. Estrella RP, Whitelock JM, Packer NH, Karlsson NG. The glycosylation of human synovial lubricin: implications for its role in inflammation. *Biochem J* 2010; 429: 359-67.
27. Rhee DK, Marcelino J, Baker MacA, Gong Y, Smits P, Lefebvre V, Jay GD, Stewart M, Wang H, Warman ML, Carpten JD. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clinical Invest* 2005; 115: 622-31.
28. Chang DP, Abu-Lail NI, Guilak F, Jay GD, Zauscher S. Conformational mechanics, adsorption, and normal force interactions of lubricin and hyaluronic acid on model surface. *Langmuir* 2008; 24: 1183-93.
29. Jay GD, Fleming BC, Watkins BA, McHugh KA, Anderson SC, Zhang LX, Teeple E, Waller KA, Elsaid KA. Prevention of cartilage degeneration and restoration of chondroprotection by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2382-91.
30. Hills BA. Oligolamellar nature of the articular surface. *J Rheumatol* 1990; 17: 349-56.
31. Hills BA, Butler BD. Surfactants identified in synovial fluid and their ability to act as boundary lubricants. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 641-8.
32. Hills BA, Crawford RW. Normal and prosthetic synovial joints are lubricated by surface-active phospholipid. A Hypothesis. *J Arthroplasty* 2003; 18: 499-505.
33. Chen Y, Hills BA, Hills YC. Unsaturated phosphatidylcholine and its application in surgical adhesion. *ANZ J Surg* 2005; 75: 1111-4.
34. Jay GD, Cha CJ. The effect of phospholipase digestion upon the boundary lubricating activity of synovial fluid. *J Rheumatol* 1999; 26: 2454-7.
35. Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL. Boundary lubrication of articular cartilage: role of synovial fluid constituents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 527-34.
36. Chang DP, Abu-Lail NI, Coles JM, Guilak F, Jay GD, Zauscher S. Friction force microscopy of lubricin and hyaluronic acid between hydrophobic and hydrophilic surfaces. *Soft Matter*, 2009; 5: 3438-45.
37. Bell CJ, Ingham E, Fisher J. Influence of hyaluronic acid on the time-dependent friction response of articular cartilage under different conditions. *Proc Inst Mech Engrs [H]* 2006; 220: 23-31.
38. Forsey RW, Fisher J, Thompson J, Stone MH. The effect of hyaluronic acid and phospholipid based lubricants on friction within a human cartilage damage model. *Biomaterials* 2006; 27: 4581-90.
39. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 39: 3-9.

Liczba słów/Word count: 5604

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 39

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. med., Stanisław Moskalewski

02-004 Warszawa, ul. Chałubińskiego 5

tel./fax: (22) 629-52-82, e-mail: smosk@ib.amwaw.edu.pl

Otrzymano / Received

30.03.2011 r.

Zaakceptowano / Accepted

22.06.2011 r.

