

Budowa i czynność prawidłowej błony maziowej

Morphology and function of normal synovial membrane

Anna Hyc, Anna Iwan, Stanisław Moskalewski

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe: błona maziowa, synowio cyt, kwas hialuronowy, lubrycyna.

Key words: synovial membrane, synoviocyte, hyaluronic acid, lubricin.

Streszczenie

Błona maziowa odpowiada za produkcję i resorpcję płynu stawowego oraz za odżywianie i smarowanie chrząstki stawowej. Zbudowana jest z bogato unaczynionej tkanki łącznej wystanej od strony jamy stawowej synowio cytami A i B (ryc. 1). Pochodzące ze szpiku kostnego synowio cyt A są makrofagami, ich rola polega na absorpcji i degradacji patogenów i resztek z jamy stawowej. Synowio cyt B są fibroblastami pochodzenia lokalnego, mającymi unikatowe wypustki cytoplazmatyczne, nazwane dendrytycznymi z uwagi na liczne rozgałęzienia. Produkują składniki macierzy międzykomórkowej. Kontrolują za pomocą wypustek skład płynu stawowego i odpowiadają za jego właściwości: lepkość i zdolność smarowania powierzchni stawowej poprzez syntezę kwasu hialuronowego i lubrycyny.

Błona maziowa (BM) jest wysoce wyspecjalizowaną strukturą zapewniającą stawom właściwe smarowanie, a zarazem odpowiedzialną za dostarczanie składników odżywczych chrząstce stawowej. Większość opisów prawidłowej BM dotyczy jej morfologii, histochemii i właściwości immunologicznych. Dopiero ostatnio w pracowni Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego opracowano metodę wycinania BM ze stawu kolanowego szczura, a następnie przeprowadzono badania *in vitro* nad wpływem cytokin i lipopolisacharydów (LPS) na wytwarzanie kwasu hialuronowego oraz na zmianę ekspresji metaloproteaz i ich inhibitorów. Sądzimy, że zgromadzone piśmiennictwo oraz osobiste doświadczenie w badaniu BM upoważniają nas do przedstawienia ogólnego zarysu jej budowy i czynności w niniejszym artykule.

Summary

Synovial membrane produces and absorbs the components of synovial fluid and is responsible for nutrition and lubrication of articular cartilage. It is composed of a synovial lining and highly vascularized subsynovium. The synovial lining, also called the synovial intima, consists of two types of synoviocytes: macrophage-like type A cells and fibroblast-like B cells (Fig. 1). Derived from bone marrow, type A synoviocytes are responsible for absorption and degradation of pathogens and waste from the joint cavity. Locally derived type B synoviocytes contains unique cytoplasmic, irregular, dendritic processes. They are responsible for production of extracellular matrix components. They control the quality of the synovial fluid with the use of processes and regulate its properties: viscosity and ability to lubricate articular cartilage surfaces *via* hyaluronic acid and lubricin synthesis.

Błona maziowa stanowi mechaniczną barierę oddzielającą naczynia krwionośne i limfatyczne od jamy stawowej, bierze udział w produkcji i resorpcji płynu stawowego [1, 2] oraz w odżywianiu i smarowaniu chrząstki stawowej [3]. Zbudowana jest z bogato unaczynionej tkanki łącznej wystanej od strony jamy stawowej komórkami, nazywanymi synowio cytami, które tworzą na jej powierzchni warstwę wyściółkową – w piśmiennictwie anglojęzycznym *synovial lining* [4] lub *synovial intima* [5]. Warstwa tkanki łącznej tworząca warstwę podwyściółkową, w zależności od budowy, determinuje określenie danego odcinka BM jako błony typu siateczkowego, typu tłuszczowego lub typu włóknistego [6].

Błona maziowa typu siateczkowego charakteryzuje się grubą wyściółką leżącą na bogato unaczynionej tkance łącznej luźnej. Błona typu tłuszczowego zawiera jedną warstwę

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Hyc, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Centrum Biostruktury, WUM, ul. Chatubińskiego 5, 02-004 Warszawa, tel. +48 22 628 10 41 w. 1423, faks +48 22 629 52 82, e-mail: ahyc@ib.amwaw.edu.pl

Praca wpłynęła: 19.07.2012 r.

synowocytów położonych na tkance tłuszczowej, a błona typu włóknistego ma stosunkowo cienką warstwę wyściółki przylegającą bezpośrednio do zbitej warstwy włókien kolagenowych [2]. Powierzchnia BM tworzy fałdy i kosmki wnikające w głąb jamy stawowej [2, 7].

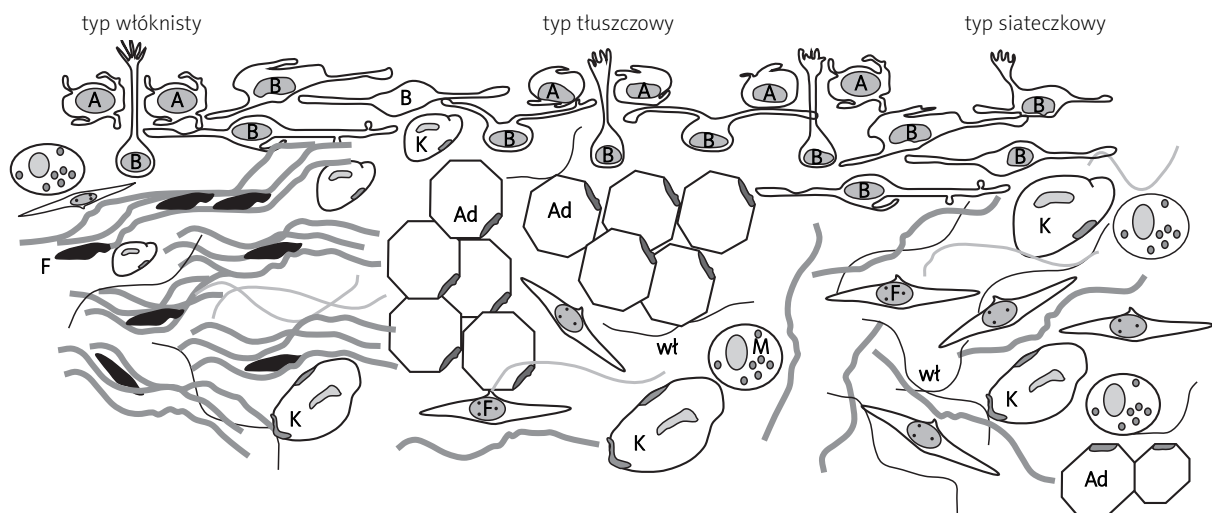
Synowocytów dzieli się na dwa typy: makrofagi, czyli komórki typu A, i fibroblasty, czyli komórki typu B [8, 9], choć niektórzy badacze sugerują, aby synowocytami nazywać wyłącznie fibroblasty wyściółki BM, gdyż tylko one są typem komórek charakterystycznym dla tej struktury i różnią się budową od fibroblastów występujących w warstwie podwyściółkowej oraz w innych miejscach w ustroju [5]. Niektórzy badacze wyróżnili jeszcze trzecią populację komórek, określaną jako typ pośredni pomiędzy synowocytami typu A i B [8, 10], chociaż inni [11] nie potwierdzili tej obserwacji.

Niezgodność dotyczy również stosunku liczbowego synowocytów A i B. Niektórzy badacze, prowadząc badania z użyciem elektronowego mikroskopu transmisyjnego, zaobserwowali przewagę synowocytów typu A [8], a inni przewagę komórek typu B [12]. Ta różnica mogła wynikać z nierównomiernego rozmieszczenia synowocytów typu A, zaliczania synowocytów typu B do populacji pośredniej [11], a także z różnego wieku i stanu zdrowia dawców BM. Wielu badaczy [7, 13] uważa, że z wiekiem następuje znacząca redukcja liczby synowocytów typu B, a zatem relatywny wzrost liczby synowocytów typu A. Obecnie większość badaczy skłania się do uznania poglądu o znacznej przewadze w BM synowocytów typu B, które miałyby stanowić 75–80% populacji komórek wyściółki, a 20–30% makrofagi [2, 3] (ryc. 1).

Synowocytów typu A

Synowocytów typu A są makrofagami tkankowymi błony maziowej i wykazują ekspresję takich samych charakterystycznych cząsteczek, jak makrofagi w innych narządach. Są to m.in. cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej MHC klasy II charakterystyczne dla komórek prezentujących antygen [2, 9], receptor CD14 wiążący LPS, a także receptor CD68 wiążący lipoproteiny o niskiej gęstości [3]. Mają liczne receptory dla fragmentu Fc przeciwciał [3] i dla składnika C3b dopełniacza [9]. U szczura ekspresjonują zarówno cząsteczki ED1, będące homologiem ludzkiego CD68, jak i cząsteczki ED2, stanowiące homolog ludzkiego CD163, charakterystyczne dla makrofagów tkankowych [14]. Uważa się, że monocyty będące prekursorami synowocytów typu A docierają do BM ze szpiku kostnego drogą naczyń krwionośnych i prawdopodobnie nie ulegają podziałom w jej obrębie, a ich liczba w chorobach zapalnych stawów zwiększa się w wyniku dodatkowej rekrutacji [2, 9].

Synowocytów typu A są okrągłe, leżą w wyższej warstwie wyściółki i niejednokrotnie wystają do jamy stawowej. W większej liczbie występują w typie siateczkowym BM, u niektórych gatunków, np. u konia, gromadzą się na szczytach kosmków [15]. Mają bogato ukształtowaną powierzchnię tworzącą mikrokosmki, mikrofałdy, filopodia i lamellipodia. Zawierają liczne lizosomy, wakuole, pęcherzyki pinocytarne, dobrze rozwinięty aparat Golgiego, stosunkowo mało szorstkiej siateczki śródplazmatycznej i owalne lub segmentowane, bogate w heterochromatynę jądro [2, 8]. W lizosomach wykazano obecność wielu enzymów, takich jak: niespecyficzna esteraza (NSE), kwaśna fosfataza, katepsyny B, L, P [2, 3] i katepsyna K. Niektóre z tych enzymów



A – synowocytów typu A, B – synowocytów typu B, Ad – adipocyty, F – fibroblasty, K – naczynia krwionośne włosowate, M – mastocyty, wt – włókna kolagenowe, retikulinoe i sprężyste

Ryc. 1. Schemat błony maziowej opracowany na podstawie zdjęć i opisów zawartych w publikacjach 2–9.
Fig. 1. Schematic synovial developed based on photos and descriptions contained in publications 2–9.

mogą być w stanach patologicznych zaangażowane w niszczenie chrząstki i degradację kolagenu [16].

Nozawa-Inoue [16] wyróżnia dwa typy synowocytów typu A – elektronowo przejrzyste i elektronowo gęste. Komórki elektronowo przejrzyste zawierają więcej wakuoli i lizosomów, a także struktury podobne do desmosomów, które umożliwiają połączenia z sąsiadującymi synowocytami typu A. Z kolei Moggadami [17, 18] w populacji jednojądrowych komórek pochodzenia hematopoetycznego, otrzymanej ze szczurzych błon maziowych, wyróżnia dwa dominujące typy komórek. Pierwszy typ to komórki o morfologii i immunofenotypie makrofagów, czyli typowe synowocyty typu A. Mają one silnie zwakuolizowaną cytoplazmę i wykazują ekspresję MHC klasy II, receptora CD163 odpowiadającego za endocytozę kompleksów hemoglobina/haptoglobina i przeważnie brak ekspresji CD11c, integryny α silnie ekspresjonowanej przez komórki dendrytyczne. Typ drugi to komórki o nieregularnym obrysie, wykazujące wysoką ekspresję MHC klasy II oraz CD11c i przeważnie brak receptora CD163. Komórki te pod wpływem GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) przekształcają się *in vitro* w dojrzałe komórki dendrytyczne [17, 18]; mogłyby one odpowiadać opisanemu przez Nozawę-Inoue elektronowo gęstemu typowi komórek A.

Rola synowocytów typu A polega na absorpcji i degradacji pozakomórkowych składników i resztek z jamy stawowej, debris komórkowego, mikroorganizmów i antygenów, co umożliwia im dobrze rozwinięty system pęcherzykowo-lizosomalny. Wydajnością fagocytozy dorównują one wydajności makrofagów otrzewnowych, a niekiedy nawet znacznie ją przewyższają. Zjawisko to może być adaptacją do specyficznych uwarunkowań panujących w stawach, ponieważ usuwanie debris komórkowego i resztek z płynu stawowego jest niezbędne do ich prawidłowego funkcjonowania [18]. Obładowane takimi materiałami makrofagi mogą przechodzić do naczyń limfatycznych lub krwionośnych [2, 9]. Synowocyty typu A występują również w prawidłowym płynie stawowym i mogą tam usuwać niepotrzebne składniki drogą endocytozy [2, 19], ale ich dalszy los nie jest znany.

Synowocyty typu B

Synowocyty typu B są komórkami pochodzenia lokalnego. Tworzą powierzchnię BM, leżąc nieco poniżej synowocytów typu A, bezpośrednio na warstwie podwyściółkowej [9]. Różnią się od występujących w niej fibroblastów bardziej zasadochtonną cytoplazmą, większymi jądrami, a także większą ilością wakuoli i wypustek [9].

Mają duże, owalne, bogate w euchromatynę, często głęboko wcięte jądro [16], które jest otoczone stosunkowo niewielką ilością cytoplazmy zawierającej dobrze rozwiniętą szorstką siateczkę śródplazmatyczną, nieliczne lizoso-

my, pęcherzyki i wakuole. Błona komórkowa synowocytów typu B zawiera liczne gładkie wpuklenia, podobne do kaweoli, prawdopodobnie biorące udział w procesie pino-cytozy. W cytoplazmie występują podłużne wiązki filamentów aktynowych i pośrednich. Często zawierają pojedynczą rzeskę, zwykle odchodzącą od dna głębokiego wpuklenia błony komórkowej [2].

Cechą charakterystyczną synowocytów typu B są, zaobserwowane w błonie maziowej człowieka i konia, unikatowe wypustki cytoplazmatyczne, nazwane dendrytycznymi z uwagi na liczne rozgałęzienia [8, 12]. Większość komórek ma jedną wypustkę lub większą liczbę wypustek skierowanych ku powierzchni BM. Wypustki przebiegają w różnych kierunkach, również równoległe do powierzchni błony, zachodzą na siebie i tworzą splot [12]. Według Iwanagi [2] synowocyty typu B mogą za pośrednictwem wypustek cytoplazmatycznych sięgających w głąb jamy stawowej analizować i kontrolować skład płynu stawowego.

Synowocyty typu B produkują składniki macierzy międzykomórkowej, takie jak kolagen typu III, IV, V i VI, fibronektynę, proteoglikany, glikozaminoglikany, lamininę [2] i entaktynę (nidogen) [9]. Niektórzy badacze podkreślają podobieństwo wyściółki do nabłonka, gdyż wytwarzany przez synowocyty B kolagen typu IV, laminina i entaktyna stanowią charakterystyczne składniki błony podstawnej. Białka te nie wytwarzają jednak ciągłej warstwy [2, 9], pomimo że są zlokalizowane głównie w sąsiedztwie synowocytów B, szczególnie po ich stronie podstawnej [9, 16]. Komórki B są także głównym źródłem cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) i ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) [20, 21]. Za adhezję pomiędzy nimi odpowiada kadheryna 11 [22].

W synowocytach typu B błony maziowej stawu skroniowo-żuchwowego człowieka [23] wykryto białko i mRNA dla estrogenowego receptora α (ER α), mogą być one zatem komórkami docelowymi dla estrogenu.

Podejmowano liczne próby swoistego wybarwienia synowocytów typu B, nie dały one jednak w pełni zadowalających wyników. Komórki te zawierają w dużym stężeniu hydroksylazę prolinową, enzym istotny w syntezie kolagenu [5, 20]. Przeciwciała przeciwko hydroksylazie prolinowej znakują jednak również inne fibroblasty. Przeciwciała anty-VCAM-1 znakują intensywnie synowocyty typu B, ale reagują również, choć słabiej, z synowocytami typu A. Synowocyty typu B można także wybarwić przeciwciałami Mab 67, lecz nie jest to znakowanie swoiste, gdyż przeciwciała te reagują również z włóknami tkanki łącznej i elementami naczyń krwionośnych [24].

Synowocyty typu B wykazują ekspresję białek szoku cieplnego chroniących je przed nieodwracalnymi uszkodzeniami i uczestniczących w odpowiedzi na stres wywołany naprężeniem. Przeciwciała anty-Hsp25 wybarwiają synowocyty typu B u szczura, ale reagują też z chondrocytami i komór-

kami śródbłonna [25]. Synowocyty typu B wykazują wysoką aktywność dehydrogenazy urydynodifosfoglukozy (UDPGD), enzymu związanego z syntezą kwasu hialuronowego (HA), jednak barwienie przeciwciałami skierowanymi przeciwko UDPGD powoduje jedynie słabe wyznaczenie komórek z powodu wewnątrzkomórkowej lokalizacji tego białka i słabej reaktywności przeciwciał [5]. Barwienie końskiej błony maziowej przeciwciałami przeciwko PGP 9.5 (*protein gene product*) – swoistej dla neuronów C-terminalnej hydroksylazie ubikwityny, powoduje wyznaczenie synowocytów B i umożliwia w połączeniu z techniką skaningowego mikroskopu elektronowego demonstrację ich unikalnej topografii [2]. Barwienie to nie daje jednak takich rezultatów u innych gatunków.

Makrofagi i fibroblasty tworzące wyściółkę BM wytwarzają wiele cytokin, enzymów i inhibitorów enzymów charakterystycznych dla tych typów komórek występujących w innych miejscach ustroju [26]. Wiele tych substancji można wykryć w płynie stawowym [27]. Synowocyty typu B odpowiadają również za produkcję niektórych swoistych składników płynu stawowego, a także za jego absorpcję. Komórki B produkują i wydzielają do macierzy międzykomórkowej i do płynu stawowego kwas hialuronowy, wielkocząsteczkowy polisacharyd, zbudowany z powtarzających się dwucukrów (N-acetyloglukozaminy i kwasu D-glukuronowego), główny składnik płynu stawowego odpowiadający za lepkość.

Kwas hialuronowy wywiera wielorakie efekty biologiczne, takie jak: hamowanie syntezy prostaglandyny E₂ (PGE₂) i uwalnianie kwasu arachidonowego w stymulowanych interleukiną 1 (IL-1) fibroblastach, supresja migracji i fagocytozy oraz uwalnianie enzymów przez leukocyty, supresja indukowanej przez cytokiny degradacji macierzy chrzęstnej, zmniejszenie bólu stawów poprzez maskowanie zakończeń nerwowych [28]. Odgrywa także kluczową rolę w wytwarzaniu jamy stawowej w embriogenezie [29]. W płynie stawowym, oprócz nadania mu odpowiedniej lepkości, HA zapobiega jego ucieczce podczas zginania i obciążania, w wyniku których zwiększa się ciśnienie w stawie. Mechanizm ten zależy od częściowego odbicia HA przez BM podczas ucieczki płynu stawowego spowodowanego wzrostem ciśnienia; bierze w tym udział także HA zawarty i związany w BM [30, 31].

Chociaż BM stanowi strukturę nieuszczelną, zawierającą pory o średnicy 1 μm między synowocytami, jest wystarczająca do utrzymania prawidłowej jakości płynu stawowego. Wynika z tego, że budowa macierzy międzykomórkowej w dużym stopniu odpowiada za opór BM przeciw ucieczce wody z jamy stawowej [32]. Opór ten zależy od stężenia glikozaminoglikanów, proteoglikanów i glikoprotein pomiędzy włóknami kolagenowymi, ponieważ płyn przedostaje się przez wąskie przestrzenie między cząsteczkami [33].

W jeszcze większym stopniu BM stawia opór ucieczce HA z płynu stawowego. Dzięki temu w jamie stawowej utrzymuje się duże stężenie tego związku [32]. Podczas wyciskania płynu w stawie HA akumuluje się na powierzchni BM, tworząc warstwę buforową [34]. Zmniejszenie stężenia lub ciężaru cząsteczkowego HA zaburza te procesy i powoduje zwiększoną ucieczkę HA z jamy stawowej [32]. Stężenie HA w płynie stawowym człowieka wynosi ok. 1–4 mg/ml [2, 35], przy czym wyższe wartości obserwowano u badanych poniżej 40. roku życia.

Należy też podkreślić, że stężenie HA w płynie stawowym zależy od gatunku [2]. Z naszych badań wynika, że ilość HA otrzymanego z jednej BM stawu kolanowego szczura, bezpośrednio po pobraniu, wynosi 1 μg, po 24 godzinach inkubacji BM w medium hodowlanym zaledwie 0,1 μg, natomiast w pożywce hodowlanej zwiększa się od 0 do 3–5 μg. Można zatem przypuszczać, że zmniejszenie zawartości HA w błonie maziowej oraz jego dalsza produkcja i sekrecja jest wynikiem uwalniania go do pożywki w celu uzupełnienia niedoboru tego związku w środowisku. Tę hipotezę potwierdza wzrost ekspresji syntaz kwasu hialuronowego HAS1 i HAS2 mierzony po 12 godzinach inkubacji w stosunku do ekspresji bezpośrednio po izolacji [36]. W BM wyróżnia się trzy typy syntaz HA, kodowane przez trzy różne geny: HAS1, HAS2 i HAS3 [28], przy czym w stawie kolanowym królika [37] i szczura [36] ekspresja mRNA dla HAS3 jest bardzo niska, natomiast dla HAS2 bardzo wysoka. Syntazy HAS1 i HAS2 odpowiadają za produkcję wysokocząsteczkowego HA o masie ok. 2 × 10⁶ Da, natomiast HAS3 za syntezę HA o masie 2 × 10⁵ Da [38]. Kwas hialuronowy jest syntetyzowany po wewnętrznej stronie błony komórkowej przez połączoną z błoną syntazę. Cytoplazmatyczna pętla HAS katalizuje naprzemienne dodawanie cukrów do wewnętrznego, rosnącego końca łańcucha hialuronianu, podczas gdy przeciwny koniec jest w sposób ciągły wyciskany do przestrzeni międzykomórkowej przez kanał utworzony przez domeny transbłonowe [30]. Ten unikalny fizjologiczny proces powoduje, że synteza i wydzielanie HA są ze sobą ściśle powiązane, nie występują pęcherzyki zapasowe, a wzrost wydzielania HA jest bezpośrednio konsekwencją jego syntezy przez HASs. Regulacja wydzielania HA może zatem zachodzić wyłącznie w wyniku zmiany ekspresji lub aktywności (fosforylacji) HASs [30].

Istnieje stosunkowo mało danych na temat katabolizmu HA obecnego w płynie stawowym. Uważa się, że jest on, po fragmentacji, usuwany przez układ naczyń limfatycznych i krwionośnych, a także, że synowocyty typu A absorbują strawiony HA [28]. Degradacja HA jest katalizowana przez hialuronidazy; u człowieka występuje ich pięć, ale w BM wykryto tylko Hyal-1, Hyal-2 i Hyal-3 [39]. Hialuronidaza 1 występuje w lizosomach, działa w kwaśnym pH, trawi HA do tetrasacharydów [40]. Hialuronidaza 2, również aktywna w środowisku kwaśnym,

jest związana z błoną komórkową łańcuchem glikofosfatydyloinozytolowym (GPI). Wysokocząsteczkowy HA przyłącza się do komórek (np. do chondrocytów, makro-fagów) poprzez Hyal-2 i CD44, obecną na komórkach hialadherenę, jest endocytowany i cięty na fragmenty o masie ok. 20 kDa (50 disacharydowych podjednostek). Fragmenty te dostają się do lizosomów, w których działa Hyal-1, degradująca je do tetrasacharydów [40], a następnie dwie egzoglikozydazy – do monosacharydów [28]. O roli Hyal-3 w degradacji HA w płynie stawowym wiadomo niewiele, ale podobnie jak wyżej opisane może działać wyłącznie w kwaśnym pH [39].

W 2004 r. Hajjaji i wsp. [41] udowodnili, że chondrocyty i synowioocyty wykazują ekspresję hialuronidazy aktywnej w neutralnym pH, wykrywanej przeciwciałami skierowanymi przeciw PH-20 (Hyal-5) – hialuronidazie obecnej w spermie. To odkrycie może mieć istotne znaczenie dla fizjologii stawów, taka hialuronidaza jest bowiem zdolna do aktywności w płynie stawowym i może być odpowiedzialna za fragmentację obecnego w nim HA. Ponieważ niskocząsteczkowy HA ma inne właściwości niż wysokocząsteczkowy, np. silnie pobudza angiogenezę i produkcję cytokin prozapalnych, może więc mieć udział w genezie chorób zapalnych stawów [41].

Synowioocyty B wytwarzają także lubrycynę, O-glikozylowane białko o masie ok. 220 kDa, produkt genu *PRG4* [42]. Chondrocyty warstwy powierzchniowej chrząstki stawowej również wykazują ekspresję tego genu i produkują białko warstwy powierzchniowej – SZP (*superficial zone protein*) o masie 345 kDa [43]. Różnice w masie cząsteczkowej SZP i lubrycyny są wynikiem modyfikacji posttranslacyjnych (głównie O-glikozytacji) [44]. Obydwa produkty genu *PRG4* występują w płynie stawowym w stężeniu 35–240 µg/ml [27]. Odpowiadają za smarowanie graniczne, zjawisko polegające na wytworzeniu w wyniku adsorpcji do powierzchni chrząstki stawowej warstwy granicznej, oddzielającej od siebie elementy trące [44]. Zabezpieczają także powierzchnię chrząstki stawowej przed odkładaniem białek, adhezją komórkową i nadmiernym rozwojem synowioocytów [45]. Lubrycyna, będąca dużą, rozpuszczalną w wodzie cząsteczką, może służyć jako nośnik dla powierzchniowo aktywnych fosfolipidów (*surface active phospholipids* – SAPL). Rola tych związków w smarowaniu granicznym stawów nie jest jednak ostatecznie wyjaśniona [44].

Dokładne poznanie budowy i funkcji prawidłowej BM umożliwia porównanie właściwie funkcjonującego narządu do zmienionych patologicznie błon maziowych, pochodzących od pacjentów z chorobami zapalnymi stawów, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów i osteoartroza.

Piśmiennictwo

1. Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. Joints. In: Anatomy. WB Saunders Company (ed.). Philadelphia, London 1960; 25-38.
2. Iwanaga T, Shikichi M, Kitamura H, et al. Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. Arch Histol Cytol 2000; 63: 17-31.
3. Berumen-Nafarrate E, Leal-Berumen I, Luevano E, et al. Synovial tissue and synovial fluid. J Knee Surg 2002; 15: 46-48.
4. Levick JR, Price FM, Mason RM. Synovial matrix/synovial fluid system of joints. In: Extracellular Matrix. Vol 1. Comper WD (ed.). Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1996; 328-376.
5. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, et al. Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synoviocyte). Arthritis Rheum 1992; 35: 1179-1184.
6. Key JA. The synovial membrane of joints and bursae. In: Special cytology. Vol 1. Cowdry EV (ed.). Paul B Hoeber Inc, New York 1928; 735-766.
7. Małyk E, Polowiec Z, Abgarowicz T i wsp. Histologiczne badania porównawcze prawidłowych błon maziowych stawów kolanowych u ludzi młodych i u osób powyżej 60 roku życia. Reumatologia 1974; 12: 313-320.
8. Barland P, Novikoff AB, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. J Cell Biol 1962; 14: 207-215.
9. Revell PA, al-Saffar N, Fish S, et al. Extracellular matrix of the synovial intimal cell layer. Ann Rheum Dis 1995; 54: 404-407.
10. Nishijima T. The fine structure of the synovial membrane of the knee joint in rats with special reference to regional differences. J Jap Orthop Ass 1981; 55: 601-613.
11. Graabæk PM. Characteristics of the two types of synoviocytes in rat synovial membrane. An ultrastructural study. Lab Invest 1984; 50: 690-702.
12. Kitamura HP, Yanase H, Kitamura H, et al. Unique localization of protein gene product 9.5 in type B synoviocytes in the joints of the horse. J Histochem Cytochem 1999; 47: 343-351.
13. Jilani M, Ghadially FN. An ultrastructural study of age-associated changes in the synovial membrane. J Anat 1986; 146: 201-215.
14. Dijkstra CD, Dopp EA, Vogels IM, et al. Macrophages and dendritic cells in antigen-induced arthritis. Scand J Immunol 1987; 26: 513-523.
15. Shikichi M, Kitamura HP, Yanase H, et al. Three-dimensional ultrastructure of synoviocytes in the horse joint as revealed by the scanning electron microscope. Arch Histol Cytol 1999; 62: 219-229.
16. Nozawa-Inoue K, Amizuka N, Ikeda N, et al. Synovial membrane in the temporomandibular joint - its morphology, function and development. Arch Histol Cytol 2003; 66: 289-306.
17. Moghaddami M, Celand LG, Mayrhofer G. MHC II+ CD45+ cells from synovium-rich tissues of normal rats: phenotype, comparison with macrophage and dendritic cell lineages and differentiation into mature dendritic cells in vitro. Int Immunol 2005; 17: 1103-1115.
18. Moghaddami M, Mayrhofer G, Celand LG. MHC class II compartment, endocytosis and phagocytic activity of macrophages and putative dendritic cells isolated from normal tissues rich in synovium. Int Immunol 2005; 17: 1117-1130.
19. Senda H, Sakuma E, Wada I, et al. Ultrastructural study of cells at the synovium cartilage junction: response of synovial cells of the rat knee to intra-articularly injected latex particles. Kaibogaku Zasshi 1999; 74: 525-535.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

20. Edwards JC. Fibroblast biology: Development and differentiation of synovial fibroblasts in arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2: 344-347.
21. Wilkinson LS, Edwards JCW, Poston RN, et al. Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in normal and inflamed synovium. *Lab Invest* 1993; 68: 82-88.
22. Valentia X, Higgins JM, Kiener HP, et al. Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med* 2004; 200: 1673-1679.
23. Yamada K, Nozawa-Inoue K, Kawano Y, et al. The expression of estrogen receptor α (ER α) in the rat temporomandibular joint. *Anat Rec* 2003; 274A: 934-941.
24. Stevens CR, Mapp PI, Revell PA. A monoclonal antibody (Mab 67) marks type B synoviocytes. *Rheumatol Int* 1990; 10: 103-106.
25. Nozawa-Inoue K, Oshima H, Kawano Y, et al. Immunocytochemical demonstration of heat shock protein 25 in the rat temporomandibular joint. *Arch Histol Cytol* 1999; 62: 483-491.
26. Hyc A, Osiecka-Iwan A, Niderla-Bielińska J, et al. Influence of LPS, TNF, TGF- β 1 and IL-4 on the expression of MMPs, TIMPs and selected cytokines in rat synovial membranes incubated in vitro. *Int J Mol Med* 2011; 27: 127-137.
27. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, et al. Asystems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *WIREs Syst Biol Med* 2012; 4: 15-37.
28. Yoshida M, Sai S, Marumo K, et al. Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Arthritis Res Ther* 2003; 6: 514-520.
29. Ward AC, Dowthwaite GP, Pitsillides AA. Hyaluronan in joint cavitation. *Biochem Soc Trans* 1999; 27: 128-135.
30. Anggiansah CL, Scott D, Poli A, et al. Regulation of hyaluronan secretion into rabbit synovial joints in vitro by protein kinase C. *J Physiol* 2003; 2: 631-640.
31. Levick JR, Mason RM, Coleman PJ, et al. Physiology of synovial fluid and trans-synovial flow. In: *Biology of the Synovial Joint*. Archer CW, Caterson B, Benjamin M, Ralphs JR (ed.). Harwood Academic, Amsterdam 1999; 235-252.
32. Sabaratnam S, Coleman PJ, Mason RM, et al. Interstitial matrix proteins determine hyaluronan reflection and fluid retention in rabbit joints: effect of protease. *J Physiol* 2007; 57: 291-299.
33. Levick JR. Flow through interstitium and other fibrous matrices. *Exp Physiol* 1987; 72: 409-438.
34. Lu Y, Levick JR, Wang W. Synovial fluid retention in pressurised joint cavities is achieved by hyaluronan concentration polarisation. *Microcirculation* 2005; 12: 581-595.
35. Chang DP, Abu-Lail NI, Coles JM, et al. Friction force microscopy of lubricin and hyaluronic acid between hydrophobic and hydrophilic surfaces. *Soft Matter* 2009; 5: 3438-3445.
36. Hyc A, Osiecka-Iwan A, Niderla-Bielinska J, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines increase hyaluronan production by rat synovial membrane in vitro. *Int J Mol Med* 2009; 24: 579-585.
37. Ohno S, Tanimoto K, Fujimoto K, et al. Molecular cloning of rabbit hyaluronan synthases and their expression patterns in synovial membrane and articular cartilage. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1520: 71-78.
38. Itano N, Kimata K. Molecular cloning of human hyaluronan synthase. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 222: 816-820.
39. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol* 2001; 20: 499-508.
40. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem* 2007; 8: 5597-5607.
41. Hajjaji H, Cole AA, Manicourt D-H. Chondrocytes, synoviocytes and dermal fibroblasts all express PH-20, a hyaluronidase active at neutral pH. *Arthritis Res Ther* 2004; 7: 756-768.
42. Jay GD, Tantravashi U, Britt DE, et al. Homology of lubricin and superficial zone protein (SZP): products of megakaryocyte stimulating factor (MSF) gene expression by human synovial fibroblasts and articular chondrocytes localized to chromosome 1q25. *J Orthop Res* 2001; 19: 677-687.
43. Schumacher BL, Block JA, Schmid TM, et al. A novel proteoglycan synthesized and secreted by chondrocytes of the superficial zone of articular cartilage. *Arch Biochem Biophys* 1994; 311: 144-152.
44. Moskalewski S, Jankowska-Steifer E. Hydrostatyczne i graniczne smarowanie stawów-natura smaru granicznego. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2012; 14: 13-21.
45. Rhee DK, Marcelino J, Baker MacA, et al. The secreted glycoprotein lubricin protect cartilage surface and inhibit synovial cell overgrowth. *J Clin Invest* 2005; 115: 622-631.