

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

УДК 616.728.3–001.056

Обзор

РЕТРОСПЕКТИВА ГИПОТЕЗ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА (ОБЗОР)

Р. А. Зубавленко — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач — травматолог-ортопед отделения нейрохирургии; **В. Ю. Ульянов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доктор медицинских наук; **С. В. Белова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доктор биологических наук; **А. А. Щербаков** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры травматологии и ортопедии.

RETROSPECTIVE OF HYPOTHESES ON PATHOGENESIS OF POSTTRAUMATIC KNEE OSTEOARTHRISIS (REVIEW)

R. A. Zubavlenko — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Department of Neurosurgery; **V. Yu. Ulyanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Deputy Director for Science and Innovations, DSc; **S. V. Belova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Leading Research Assistant of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, DSc; **A. A. Scherbakov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Postgraduate Student of Department of Traumatology and Orthopedics.

Дата поступления — 19.10.2020 г.

Дата принятия в печать — 20.11.2020 г.

Зубавленко Р. А., Ульянов В. Ю., Белова С. В., Щербаков А. А. Ретроспектива гипотез патогенеза посттравматического остеоартроза коленного сустава (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (4): 900–904.

В обзоре изложена ретроспектива изучения патогенеза посттравматического артроза коленного сустава. Проанализированы интернет-ресурсы eLibrary, PubMed и научная литература библиотеки НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского ГМУ имени В. И. Разумовского (50 источников за период с 1986 по 2020 г. включительно). В статье представлены собственные наработки, полученные экспериментальным путем на лабораторных животных.

Ключевые слова: патогенез, остеоартроз, посттравматический.

Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV, Scherbakov AA. Retrospective of hypotheses on pathogenesis of posttraumatic knee osteoarthritis (literature review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (4): 900–904.

This study is a retrospective review of the investigation of the pathogenesis of posttraumatic knee osteoarthritis. We analyzed eLibrary, PubMed online databases as well as the scientific literature in the library of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education 'V. I. Razumovsky Saratov State Medical University' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (50 sources of 1986 through 2020). The research also includes findings of the experiments we performed on animals.

Keywords: pathogenesis, osteoarthritis, posttraumatic.

Введение. Остеоартроз (ОА) считается наиболее распространенным заболеванием суставов во всем мире. Встречается во всех синовиальных суставах, однако данный обзор будет в основном посвящен коленному суставу [1]. Травмы занимают существенное место среди причин ОА, при этом наиболее часто поражаемым суставом является коленный. В российских клинических рекомендациях

ОА определен как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. По современному патологическим представлениям, первоначально нарушения происходят на молекулярном уровне с последующим формированием анатомических и функциональных изменений, включая дегградацию хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и гипертрофию синовиальной оболочки [2].

Ответственный автор — Зубавленко Роман Андреевич
Тел.: +7 (903) 0230027
E-mail: bib@sarniito.com

В отличие от системных заболеваний, ОА изначально считался не воспалительным заболеванием суставов, но со временем представления о данной патологии изменились. Было определено, что в основе патогенеза ОА лежит высвобождение цитокинов интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли (ФНО/TNF α), которое стимулирует воспалительную реакцию синовиальной ткани, возникающую после травмы с кровоизлиянием в полость сустава [3, 4]. Имеющиеся данные о морфогистохимических особенностях посттравматического остеоартроза (ПТОА) позволяют характеризовать это заболевание как остро текущий процесс с быстрым развитием фиброза, ранней деградацией матрикса суставного хряща и клеточных мембран, продукты которых в больших количествах проникают в синовиальную жидкость и инициируют иммунный процесс, поражающей как хрящ, так и синовиальную оболочку. Острое повреждение суставов тесно связано с повышенным уровнем IL-6, γ -интерферона, белка-хемоаттрактанта моноцитов и других провоспалительных факторов [5, 6]. Считается, что вместе с накапливающимися активными формами кислорода цитокины (IL-1, -2, -6, -8, ФНО α , интерферон γ) запускают в хондроцитах такие механизмы, как апоптоз клеток и экспрессия катаболических ферментов, тем самым способствуя прогрессивной дегенерации внеклеточного матрикса, что приводит к нарушению гомеостаза хряща.

На ПТОА приходится около 10% общей заболеваемости ОА коленных суставов [7]. Травма колена может быть незначительной и затрагивать только небольшие участки хрящевой ткани или провоцировать микроперелом в субхондральной кости, особенно при выраженном остеопорозе [8]. Современное лечение в первую очередь направлено на купирование воспаления, а также восстановление функциональности сустава. Все хирургические манипуляции эффективно стабилизируют суставной аппарат, сводя, таким образом, к минимуму аномальные сдвиги в суставе как основного фактора риска возникновения ПТОА. Вместе с тем более поздние исследования показывают, что даже в случае оптимального восстановления биомеханики сустава риск развития ПТОА остается высоким [9, 10]. Эти наблюдения, вероятно, связаны с биологическими процессами в хрящевой и костной тканях, вызванными травмой, а также с ангиогенезом в этой области [11].

Гомеостаз хрящевой ткани при ПТОА. Хондроциты синовиальных суставов составляют до 5% от общего объема хрящевой ткани. Некоторое время узкоспециализированные хондроциты считались единственным типом клеток в хряще. В настоящее время исследователи уверены в том, что существует еще одна присущая хрящам популяция, так называемые хондрогенные стволовые клетки/клетки-предшественники (CSPC) [12]. Выявлено, что процентная доля CSPC увеличивается после повреждения хряща. В хрящевой ткани синовиальных суставов общая доля этих популяций составляет приблизительно 8–10% [13]. Помимо CSPC, были определены семь популяций хондроцитов при поздней стадии ОА: гомеостатические хондроциты, пролиферативные хондроциты, эффекторные хондроциты, регуляторные хондроциты, прегипертрофические хондроциты, гипертрофические хондроциты и хондроциты фиброкартижа [14]. Тем не менее в физиологических условиях метаболически активные, но постмитотические хондроциты считаются исключительно от-

ветственными за синтез компонентов внеклеточного матрикса, в частности коллагена II типа, который составляет 90–95% от общего содержания коллагена в суставном хряще. Здоровый хрящ характеризуется постепенным ремоделированием внеклеточных структур, которое в основном осуществляется также хондроцитами. Согласно исследованиям, предполагаемый период полураспада коллагена составляет до 400 лет, тогда как период полураспада протеогликанов — 25 лет в случае свободной области связывания и 3,4 года — для большого мономера [15]. Длительные периоды полураспада компонентов внеклеточных структур подразумевают медленную активность и низкий метаболизм хондроцитов. Слабая метаболическая активность может быть объяснена гипоксией, недостатком питательных веществ и гипотермией (32 C°) [16] в области сустава после травмы, однако повышенная метаболическая активность хондроцитов наблюдалась на ранних стадиях ОА в отношении биосинтеза компонентов внеклеточного матрикса и катаболических ферментов [17]. Это было подтверждено тем, что коллагеновые и не-коллагеновые белки в хряще пациентов, страдающих ОА коленного сустава, были на 30 лет моложе в биологическом масштабе по сравнению с хрящом здоровых суставов [18].

Особенности патогенеза ПТОА коленных суставов. Установлено, что травматические повреждения мягких тканей суставов, внутрисуставные переломы и прямое воздействие на хрящ являются основным звеном патогенеза ПТОА. Исследования показали, что пациенты, страдающие данной патологией, в основном занимаются спортом и значительно моложе большинства пациентов с ОА [19, 20]. При механическом воздействии внеклеточный матрикс и внедренные хондроциты испытывают супрафизиологическую компрессию, вызывая алтерацию и гибель клеток [21]. Следовательно, происходит высвобождение во внеклеточный матрикс остатков, в частности фибронектина, а также внутриклеточных аларминов, т.е. нуклеиновых кислот. Связанные с повреждением молекулярные паттерны индуцируют внутриклеточные сигнальные пути через образующие рецепторы, в том числе toll-подобные рецепторы 2 и 4, и рецептор для конечных продуктов позднего гликирования, которые экспрессируются на клеточной поверхности хондроцитов [22]. Эта активация вызывает широкий спектр связанных с ОА патомеханизмов, включая экспрессию катаболических металлопротеиназ, воспалительный ответ синовиальных клеток и окислительный стресс [23]. В целом было обнаружено, что связанные с повреждением молекулярные паттерны и цитокины действуют взаимосвязано [24], усиливая травматический эффект и способствуя продолжающейся гибели клеток и разрушению хряща, образуя порочный круг.

Помимо немедленного связанного с травмой высвобождения молекулярных паттернов (DAMP), некоторые эндогенные активаторы воспаления (алармины) также активно секретируются или генерируются путем ферментативного превращения. В этом отношении было показано, что концентрации внутриклеточных аларминов достигают максимума через 24 часа после травмы хряща и затем быстро снижаются из-за замедленного распространения гибели клеток [25].

Имеются данные о травматической активации каскада комплемента — важной части врожденного иммунитета — который может участвовать в прогрес-

сировании ОА [26]. Фактически исследования демонстрируют повышение концентрации определенных факторов комплемента, т.е. растворимой формы терминального компонента (sTCC) анафилатоксинов (C3a, C5a) и C3 конвертазы, в синовиальных жидкостях пациентов после травматического повреждения сустава, что свидетельствует о повышенной активации комплемента [27]. Кроме того, было обнаружено, что факторы комплемента, и в частности терминальный комплекс комплемента (ТСС), опосредуют различные патомеханизмы, включая регулирующую гибель хондроцитов, и могут приводить к вредным фенотипическим изменениям хондроцитов [28]. Тем не менее основные механизмы до сих пор не выяснены, и необходимы дальнейшие исследования, чтобы раскрыть общую важность системы комплемента во время патогенеза ПТОА.

Таким образом, основными патогенными процессами, вовлеченными в прогрессирование ОА, являются (регулируемая) гибель клеток, синовиальное воспаление и избыточная экспрессия катаболических ферментов. Связанное с этим высвобождение цитокинов поддерживает собой движущую силу для постоянного поддержания катаболических и воспалительных процессов, а также потери хондрогенного фенотипа.

Гибель и образование кластеров хондроцитов при ПТОА. В обычных условиях апоптоз очень важен в терминальной дифференцировке гипертрофических хондроцитов. В этом контексте апоптотические тела могут также активировать особую форму вторичного некроза из-за отсутствия фагоцитозных клеток в хрящевой ткани — так называемый хондроптоз. Что касается патогенеза ОА, то обычно наблюдаются различные способы гибели хондроцитов, такие как аутофагическая гибель клеток, апоптоз и различные формы некроза [29–31].

Механическое воздействие приводит к немедленной гибели клеток, а именно к некрозу, который характеризуется высоким высвобождением DAMP из-за внезапного разрушения плазматической мембраны [25, 31]. Это вызывает воспалительный ответ и приводит к различным патогенетическим процессам, как описано выше. Взаимодействующая с рецептором серин треонин-протеинкиназа 1 представляет собой важнейший регулятор судьбы клетки, который способен индуцировать различные клеточные процессы, от воспаления и выживания клеток до гибели клеток (апоптоз и некроптоз) [32]. В отличие от некроптоза, который возникает как регулируемая форма некроза, апоптоз не приводит к высвобождению DAMP, и поэтому рассматривается как невоспалительный способ регулируемой гибели клеток [31]. Хотя механическое напряжение, как было показано, вызывает как первичный некроз, так и апоптоз, связанный с травмой некроптоз был обнаружен *in vivo* [33], но, по-видимому, в моделях травмы хряща *ex vivo* в бессывороточных условиях он играл незначительную роль [31]. Тем не менее можно предположить, что некроптоз возникает в сильно дегенерированном хряще человека, что предполагает потенциальную роль некроптоза при заболелании ОА [31]. В целом гибель хондроцитов приводит к гипоклеточности, которая способствует формированию кластера клеток, что обычно рассматривается как возможный компенсаторный клеточный ответ.

В нашем эксперименте при моделировании посттравматического ОА на анимальных моделях (крысах) *in vivo* выраженная гипоклеточность на-

блюдалась через четыре недели после травматического повреждения передней крестообразной связки, хотя была обнаружена случайная пролиферация, о чем свидетельствует образование клеточного кластера [34]. Гипоклеточность и формирование клеточного кластера были в основном расположены в поверхностной зоне в непосредственной близости от механического воздействия. С одной стороны, кластеры клеток могут вносить незначительный вклад в реальную регенерацию хряща, поскольку клетки продуцируют поврежденную ткань, содержащую коллаген типа X [35], и экспрессируют довольно гипертрофические и остеогенные маркеры. С другой стороны, исследования продемонстрировали усиление экспрессии хондроанаболических и стволовых клеток, что, соответственно, подразумевает регенеративный потенциал пролиферирующих клеток [36]. Это вызывает вопрос о том, состоят ли клеточные кластеры из «недифференцированных» хондроцитов.

Особенности фенотипических изменений пораженных хондроцитов при ПТОА. Прогрессирование ОА тесно связано с фенотипической нестабильностью пораженных хондроцитов, которые, по-видимому, теряют хондрогенные характеристики. Старение и гипертрофию, следовательно, можно рассматривать как наиболее заметные формы фенотипических изменений в пожилом возрасте у пациентов.

Гипертрофия хондроцитов в первую очередь связана с терминальной дифференцировкой во время эндохондрального окостенения в гипертрофической зоне [37]. Эти гипертрофические хондроциты либо устраняются регулируемой гибелью клеток (апоптозом и аутофагией), либо подвергаются остеогенной трансдифференцировке [38]. Между тем гипертрофия хондроцитов также может наблюдаться в дегенерированном хряще и рассматривается как решающий признак в развитии ОА [39]. В этом контексте гипертрофический фенотип интерпретировался как изменение соответствующих этапов развития — возможно, способность восстановить дефект ткани [37]. Во время этого процесса, который в основном регулируется с помощью фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-a) и RUNX2 [39, 40], хондроциты демонстрируют дисфункциональное поведение, характеризующееся чрезмерной экспрессией катаболических ферментов, в частности типа MMP-13, X-коллагена и хемокинов (т.е. CXCL1 и IL-8) [41].

Помимо гипертрофии, ОА, хондроциты также могут экспрессировать фенотип, подобный старению, хотя характеристики частично совпадают с гипертрофическим фенотипом. Например, стареющие клетки обладают ассоциированным со старением секреторным фенотипом (SASP), который демонстрирует большое сходство с гипертрофическими маркерами (т.е. IL-6, -8, MMP-13 и VEGF-a) [42]. В суставном хряще старение может происходить «естественно» в зависимости от возраста [42, 43] или может быть вызвано механическим повреждением и последующим окислительным стрессом [44]. На самом деле накопление стареющих хондроцитов часто определяется в контексте ПТОА [42]. Кроме того, повышенная активность IL-1 β также сопровождается увеличением стареющих хондроцитов (*in vitro*) [30, 45].

Таким образом, вне пластинки роста и консолидации ткани после перелома гипертрофированные и/или стареющие хондроциты могут рассматриваться как дисфункциональные клетки, влияющие на об-

щую целостность хряща из-за чрезмерной экспрессии цитокинов и дегенерации внеклеточного матрикса. Фактически элиминация стареющих хондроцитов, как было показано, замедляет прогрессирование ОА [42]. Следовательно, нацеливание на гипертрофированные/стареющие клетки может быть важным новым подходом в терапии ОА и профилактике ПТОА, соответственно.

Особенности изменений субхондральной костной ткани при ПТОА. Костные изменения выявляются на очень ранней стадии ОА, и в некоторых исследованиях было показано, что они опережают изменения в хряще. Было обнаружено, что повышение уровня как костного сиалопротеина, так и олигомерного матричного белка хряща происходило на ранних этапах развития остеоартрита коленного сустава, что позволяет предположить, что обновление костной ткани и обновление хряща являются параллельными процессами [46]. Рентгенографические исследования также подтвердили идею о том, что кость может быть вовлечена в раннюю патологию ПТОА. Например, выяснилось, что повышенный метаболизм субхондральной кости, обнаруженный с помощью радионуклидного сканирования костей, предшествует рентгенологическому проявлению ОА коленного сустава. Наиболее убедительные доказательства того, что кость вносит вклад в патогенез ОА, получены из исследований на животных. В экспериментальных моделях хирургическое повреждение субхондральной кости приводит к последующему разрушению вышележащего суставного хряща; возможно, при ПТОА костные изменения могут предшествовать хрящевым изменениям.

Существует две основные гипотезы о том, как костные изменения могут привести к разрушению хряща: 1 — изменения в кости могут поменять распределение биомеханических сил в суставном хряще, что, в свою очередь, приводит к дегенерации хряща [47], и 2 — при изменении кости, происходит высвобождение растворимых биомедиаторов, вызывающих разрушение вышележащего хряща. В поддержку первой гипотезы выступает тот факт, что на поздних стадиях ОА коленного сустава трабекулы подкорковой кости реконструируются из нормального заштрихованного рисунка в основном в параллельный рисунок, что ослабляет микроархитектуру кости [48]. Модели на животных также поддерживают эту идею. В подтверждение второй гипотезы известно, что существуют каналы, соединяющие субхондральную кость с вышележащим суставным хрящом в виде микротрещин [49], а исследования *in vitro* демонстрируют, что растворимый медиатор, продуцируемый остеобластами, может способствовать разрушению хряща за счет диффузии по этим каналам [50].

Вывод. В целом патогенез ОА и в частности ПТОА представляет собой многофакторный процесс, включающий различные механизмы, которые перекрестно взаимодействуют между собой. Несмотря на значительное количество работ как отечественных, так и зарубежных исследователей, в настоящее время остается открытым вопрос о взаимосвязи иммунологических параметров крови, синовиальной жидкости и костно-хрящевых изменениях у пациентов с ПТОА. Данный факт представляется весьма перспективным и позволит не только выявлять развитие ОА на ранних стадиях, но и проводить своевременные профилактические мероприятия, направленные на целевое лечение.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках инициативного плана кафедры травматологии и ортопедии Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского «Патогенетические особенности посттравматического остеоартроза коленных суставов, разработка диагностических и терапевтических стратегий (клинико-экспериментальное исследование)» (регистрационный номер: АААА-А19-119021390008-8).

References (Литература)

1. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 26 (3): 355–69.
2. Nasonov EL. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 464 p. Russian (Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464 с.).
3. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: Signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *Eur Cell Mater* 2011; 21: 202–20.
4. Takeuchi Y, Hirota K, Sakaguchi S. Synovial tissue inflammation mediated by autoimmune T cells. *Front Immunol* 2019; 10: 1989. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01989.
5. Watt FE, Paterson E, Freidin A, et al. Acute molecular changes in synovial fluid following human knee injury: association with early clinical outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (9): 2129–40. DOI: 10.1002/art.39677.
6. Belova SV, Gladkova SV, Zubavlenko RA, et al. Early manifestations of primary knee osteoarthritis: immunological aspects. *Vrach* 2020; 3: 84–7. Russian (Белова С.В., Gladkova E. B., Zubavlenko P. A. и др. Иммунологические аспекты раннего проявления первичного остеоартроза коленных суставов. *Врач* 2020; 3: 84–7). DOI: 10.29296/25877305-2020-03-18.
7. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, et al. Epidemiology of posttraumatic osteoarthritis. *J Athl Train* 2017; 52 (6): 491–6. DOI: 10.4085/1062-6050-51.5.08.
8. Schenker ML, Mauck RL, Ahn J, et al. Pathogenesis and prevention of posttraumatic osteoarthritis after intra-articular fracture. *J Am Acad Orthop Surg* 2014; 22 (1): 20–8. DOI: 10.5435/JAAOS-22-01-20.
9. Phen HM, Schenker ML. Minimizing posttraumatic osteoarthritis after high-energy intra-articular fracture. *Orthop Clin N Am* 2019; 50 (4): 433–43. DOI: 10.1016/j.ocl.2019.05.002.
10. Cheung EC, DiLallo M, Feeley BT, et al. Osteoarthritis and ACL Reconstruction—Myths and Risks. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2020; 13 (1): 115–22. DOI: 10.1007/s12178-019-09596-w.
11. Borrelli J, Jr Olson SA, Godbout C, et al. Understanding articular cartilage injury and potential treatments. *J Orthop Trauma* 2019; 33 (Suppl. 6): S6-S12. DOI: 10.1097/bot.0000000000001472.
12. Belova SV, Gladkova SV, Zubavlenko RA, et al. Diagnosis of early manifestations of primary osteoarthritis of the knee joints. In: *Materials of scientific and practical conferences in the framework of the V Russian Congress of Laboratory Medicine*. Collection of abstracts. Moscow, 2019; 224. Russian (Белова С.В., Gladkova E. B., Zubavlenko P. A. и др. Диагностика ранних проявлений первичного остеоартроза коленных суставов. В кн.: *Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (ПКЛМ 2019)*: сб. тезисов. М., 2019; 224).
13. Riegger J, Palm HG, Brenner RE. The functional role of chondrogenic stem/progenitor cells: Novel evidence for immunomodulatory properties and regenerative potential after cartilage injury. *Eur Cell Mater* 2018; 36: 110–27. DOI: 10.22203/eCM.v036a09.
14. Ji Q, Zheng Y, Zhang G, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (1): 100–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212863.
15. Maroudas A, Bayliss MT, Uchitel-Kaushansky N, et al. Aggrecan turnover in human articular cartilage: Use of aspartic acid racemization as a marker of molecular age. *Arch Biochem Biophys* 1998; 350 (1): 61–71. DOI: 10.1006/abbi.1997.0492.
16. Warren TA, McCarty EC, Richardson AL, et al. Intra-articular knee temperature changes: Ice versus cryotherapy device. *Am J Sports Med* 2004; 32 (2): 441–5. DOI: 10.1177/0363546503258864.

17. Katsara O, Attur M, Ruoff R, et al. Increased activity of the chondrocyte translational apparatus accompanies osteoarthritic changes in human and rodent knee cartilage. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (3): 586–97. DOI: 10.1002/art.39947.
18. Catterall JB, Zura RD, Bolognesi MP, et al. Aspartic acid racemization reveals a high turnover state in knee compared with hip osteoarthritic cartilage. *Osteoarthr Cartil* 2016; 24 (2): 374–81. DOI: 10.1016/j.joca.2015.09.003.
19. Dixel J, Beyer F, Lutzner C, et al. TKA for posttraumatic osteoarthritis is more complex and needs more surgical resources. *Orthopedics* 2016; 39 (3): S36–S40. DOI: 10.3928/01477447-20160509-11.
20. Carbone A, Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries. *J Orthop Res* 2017; 35 (3): 397–405. DOI: 10.1002/jor.23341.
21. Martin JA, McCabe D, Walter M, et al. N-acetylcysteine inhibits post-impact chondrocyte death in osteochondral explants. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91 (8): 1890–7. DOI: 10.2106/JBJS.H.00545.
22. Iqbal SM, Leonard C, Regmi SC, et al. Lubricin/proteoglycan 4 binds to and regulates the activity of toll-like receptors in vitro. *Sci Rep* 2016; (6): 18910. DOI: 10.1038/srep18910.
23. Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, et al. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: Potentially novel therapeutic targets. *Mol Cell Biochem* 2017; 434 (1–2): 171–9. DOI: 10.1007/s11010-017-3047-4.
24. Ding L, Buckwalter JA, Martin JA. DAMPs synergize with cytokines or fibronectin fragment on inducing chondrolysis but lose effect when acting alone. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 2642549. DOI: 10.1155/2017/2642549.
25. Ding L, Guo DP, Homandberg GA, et al. A single blunt impact on cartilage promotes fibronectin fragmentation and upregulates cartilage degrading stromelysin-1/matrix metalloproteinase-3 in a bovine ex vivo model. *J Orthop Res* 2014; 32 (6): 811–18. DOI: 10.1002/jor.22610.
26. Silawal S, Triebel J, Bertsch T, et al. Osteoarthritis and the complement cascade. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2018; 11: 1–12. DOI: 10.1177/1179544117751430.
27. Struglics A, Okroj M, Sward P, et al. The complement system is activated in synovial fluid from subjects with knee injury and from patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 223. DOI: 10.1186/s13075-016-1123-x.
28. Riegger J, Huber-Lang M, Brenner RE. Crucial role of the terminal complement complex in chondrocyte death and hypertrophy after cartilage trauma. *Osteoarthr Cartil* 2020; 28 (5): 685–97. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.004.
29. Charlier E, Relic B, Deroyer C, et al. Insights on molecular mechanisms of chondrocytes death in osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (12): 2146. DOI: 10.3390/ijms17122146.
30. Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (12): 2045. DOI: 10.3390/ijms17122045.
31. Riegger J, Brenner RE. Evidence of necroptosis in osteoarthritic disease: Investigation of blunt mechanical impact as possible trigger in regulated necrosis. *Cell Death Dis* 2019; 10: 683. DOI: 10.1038/s41419-019-1930-5.
32. Peltzer N, Darding M, Walczak H. Holding RIPK1 on the ubiquitin leash in TNFR1 signaling. *Trends Cell Biol* 2016; 26 (6): 445–61. DOI: 10.1016/j.tcb.2016.01.006.
33. Zhang C, Lin S, Li T, et al. Mechanical force-mediated pathological cartilage thinning is regulated by necroptosis and apoptosis. *Osteoarthr Cartil* 2017; 25: 1324–34.
34. Zubavlenko RA, Belova SV, Ulyanov VYu. Possibility of therapy of connective tissue structures of knee joints with post-traumatic osteoarthritis on an experimental model. In: *Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery: Interdisciplinary Aspects*. Saratov, 2019; 54–7. Russian (Зубавленко Р.А., Белова С.В., Ульянов В.Ю. Возможность терапии соединительнотканых структур коленных суставов с посттравматическим остеоартрозом на экспериментальной модели. В сб.: Травматология, ортопедия и нейрохирургия: междисциплинарные аспекты. Саратов, 2019; 54–7).
35. Von der Mark K, Kirsch T, Nerlich A, et al. Type-X collagen-synthesis in human osteoarthritic cartilage — indication of chondrocyte hypertrophy. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (7): 806–11. DOI: 10.1002/art.1780350715.
36. Hoshiyama Y, Otsuki S, Oda S, et al. Chondrocyte clusters adjacent to sites of cartilage degeneration have characteristics of progenitor cells. *J Orthop Res* 2015; 33 (4): 548–55. DOI: 10.1002/jor.22782.
37. Sun MM, Beier F. Chondrocyte hypertrophy in skeletal development, growth, and disease. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014; 102 (1): 74–82. DOI: 10.1002/bdrc.21062.
38. Wang LJ, Huang JH, Moore DC, et al. SHP2 regulates the osteogenic fate of growth plate hypertrophic chondrocytes. *Sci Rep Uk* 2017; 7 (1): 12699. DOI: 10.1038/s41598-017-12767-9.
39. Van der Kraan PM, van den Berg WB. Chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis: Role in initiation and progression of cartilage degeneration? *Osteoarthr Cartilage* 2012; 20 (3): 223–32. DOI: 10.1016/j.joca.2011.12.003.
40. Ludin A, Sela JJ, Schroeder A, et al. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice. *Osteoarthr Cartil* 2013; 21: 491–7.
41. Merz D, Liu R, Johnson K, et al. IL-8/CXCL8 and growth-related oncogene alpha/CXCL1 induce chondrocyte hypertrophic differentiation. *J Immunol* 2003; 171 (8): 4406–15. DOI: 10.4049/jimmunol.171.8.4406.
42. Jeon OH, Kim C, Laberge RM, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med* 2017; 23: 775–81.
43. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (8): 901–7. DOI: 10.1136/ard.2003.018531.
44. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (3): S2. DOI: 10.1186/ar4174.
45. Laine L, White WB, Rostom A, et al. M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38 (3): 165–87. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004.
46. Petersson IF, Boegard T, Svensson BD. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998; 37 (1): 46–50. DOI: 10.1093/rheumatology/37.1.46.
47. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 213: 34–40.
48. Buckland-Wright C. Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (Suppl A): S10–S19. DOI: 10.1016/j.joca.2003.09.007.
49. Burr DB, Radin EL. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthrosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29 (4): 675–85. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00061-9.
50. Guevremont M, Martel-Pelletier J, Massicotte F, et al. Human adult chondrocytes express hepatocyte growth factor (HGF) isoforms but not HGF: potential implication of osteoblasts on the presence of HGF in cartilage. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (6): 1073–81. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.6.1073.