

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Русова Т. В., Воропаева А. А., Корель А. В., Щелкунова Е. И.

*ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия, e-mail: niito@niito.ru*

Были исследованы дегенеративные изменения хряща из разных топографических зон коленного сустава больных остеоартрозом, их связь с механическими нагрузками в коленном суставе, возникающими вследствие его деформации. В хряще внутреннего мыщелка бедра наряду с сохраненной структурой отмечены локальные проявления дегенеративных изменений: гибель клеток, нарушения тинкториальных свойств матрикса. В хряще латерального мыщелка большой берцовой кости дополнительно также была обнаружена большая популяция активно пролиферирующих и синтезирующих малодифференцированных клеток. В волокнистом хряще медиального мыщелка выявлено низкое содержание фибробластоподобных клеток. В хрящах топографических зон значительно различается качественный и количественный состав протеогликанов (ПГ), а также прочность их связей с внеклеточным матриксом, которые определяют доступность ПГ для экстракции из ткани разными растворителями. Общее содержание ПГ, определяемое по количеству сульфатированных ГАГ, в хряще внутреннего мыщелка бедра и латерального мыщелка большой берцовой кости достоверно не различаются, но в 2,4 раза превышает этот показатель в хряще медиального мыщелка большой берцовой кости. В хряще латерального мыщелка, в отличие от других зон, повышено содержание хондроитин сульфата и «свободных» ПГ. Хрящ медиального мыщелка отличается высоким содержанием прочно связанных ПГ и кератан сульфата. В этом хряще в отличие от других зон повышено относительное содержание ПГ, связанных с сетью коллагена, а также кератан сульфата. Таким образом, структура хряща и фенотип клеток, состав и метаболизм ПГ в разных зонах коленного сустава у больных остеоартрозом различаются и отражают топографическую специфику дегенеративных процессов в суставе.

Ключевые слова: коленный сустав, остеоартроз, суставной хрящ, хондроциты, протеогликаны, гликозаминогликаны.

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF CARTILAGE TISSUE IN OSTEOARTHRITIS KNEE

Rusova T. V., Voropaeva A. A., Korel A. V., Schelkunova E. I.

*Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsyvjan, Novosibirsk, Russia, e-mail: AVoropaeva@niito.ru*

Degenerative changes in the cartilage tissue of different topographic zones of the osteoarthritis knee, their possible relationship with changes in mechanical loads caused by knee deformation have been studied. The cartilage of the rear lateral femoral condyle had a saved structure and local manifestations of degenerative changes: lesion of tinctorial properties of the matrix. The cartilage of the lateral condyle of the tibia had a large population of actively proliferating and synthesizing poorly differentiated cells in addition to degenerative manifestations. Low levels of fibroblast-like cells were revealed in the fibrocartilage of the medial condyle of the tibia. Qualitative and quantitative composition of proteoglycans (PG) and the strength of their cross-links with the extracellular matrix of the cartilage, which determined the availability of PG for extraction with different solvents, varied considerably in the cartilages of different topographical zones. The total amount of PG determined by the number of sulfated glycosaminoglycans in the cartilages of the rear lateral femoral condyle and the lateral condyle of the tibia did not differ significantly, but it was 2.4 times higher than that figure in the cartilage of the medial condyle of the tibia. The quantities of chondroitin sulfate and "free" PG, were higher in the lateral condyle cartilage than in other zones. The cartilage of the medial condyle of the tibia was enriched by strongly linked PGs and keratan sulfate. Thus, the cartilage structure, the cell phenotype, composition and metabolism of PG vary in different topographic zones of the knee and represent topographic specificity of the degenerative processes in osteoarthritis.

Keyword: knee articular, osteoarthritis, articular cartilage, chondrocyte, proteoglycans, glycosaminoglycans.

Остеоартроз (ОА) коленного сустава – дегенеративное заболевание, которое поражает 10–12 % населения трудоспособного возраста и с высокой степенью вероятности приводит к

инвалидизации пациентов [3, 6]. Основным патогенетическим механизмом, повреждающим хрящ в ходе развития ОА, является несоответствие между нагрузкой на суставную поверхность и способностью хряща сопротивляться этой нагрузке, что приводит к повреждению хряща [3, 6, 9]. По мере прогрессирования заболевания сустав деформируется. Это приводит к перераспределению нагрузки с латеральной суставной поверхности на медиальную, в результате чего последняя становится подверженной наибольшим структурным и метаболическим изменениям [2, 9, 10]. Задний край внутреннего мыщелка бедра, в силу ограничения движения в суставе, остается в стороне от активной двигательной нагрузки и испытывает наименьшие напряжения. Так в суставе формируются зоны, различающиеся по степени дегенеративных изменений хрящевой ткани вследствие разных механических нагрузок.

Показано, что превышение физиологической нагрузки на хрящевую ткань приводит в первую очередь к снижению содержания в ней протеогликанов (ПГ) – сложных белково-углеводных молекул, обеспечивающих упругие и лубрикационные свойства хряща, а также многие физиологические процессы в ткани [3, 6, 7]. В экспериментах на животных продемонстрирована неоднородность структуры суставного хряща, которая усиливается при развитии ОА [1, 2, 15]. В разных топографических зонах пораженного коленного сустава у больных ОА структура ПГ и состав их углеводной части – гликозаминогликанов (ГАГ) – значительно различается, но при этом сохраняется экспрессия генов основных структурных элементов матрикса хряща – агрекана, декорина, коллагена II, а также генов регуляторных белков пролиферации и дифференцировки хондроцитов [2, 4]. Это дало основание предполагать, что у больных ОА коленного сустава с терминальными стадиями заболевания в разных топографических зонах дегенеративные изменения хряща специфичны, и активность резидентных клеток направлена на формирование внеклеточного матрикса, адаптированного к механическим нагрузкам. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение особенностей дегенеративного процесса в хряще разных топографических зон коленного сустава у больных ОА и его влияния на структуру протеогликанов. Для этого мы провели сравнительный анализ морфологической структуры хряща, биохимических характеристик ПГ и их углеводной части – ГАГ в разных топографических зонах коленного сустава пациентов с ОА.

### **Материалы и методы**

Исследовали образцы хряща из разных топографических зон коленного сустава, испытывающих разную биомеханическую нагрузку вследствие варусной деформации, у 11 больных идиопатическим ОА III стадии в возрасте от 65 до 75 лет, отобранных после операции эндопротезирования. Хрящевую ткань забирали из следующих зон: задний край внутреннего мыщелка бедра, который, в силу ограничения движения в суставе, оказывается в стороне от основной двигательной нагрузки; латеральный мыщелок большой берцовой

кости, испытывающий относительно небольшие нагрузки; медиальный мыщелок большой берцовой кости со стороны варусной деформации, подверженный максимальным нагрузкам.

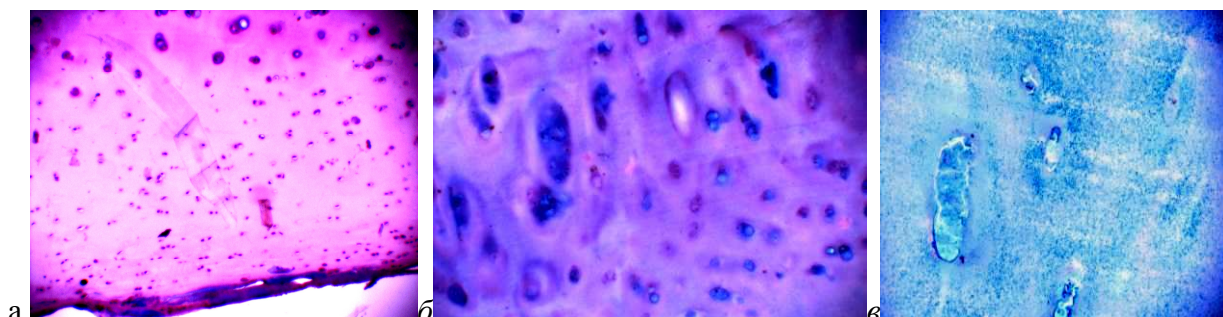
Для исследования морфологической структуры ткань фиксировали в 10 % формалине. После стандартной гистологической обработки срезы окрашивали гематоксилин-эозином и альциановым синим 8GX. Структуру хряща рассматривали под микроскопом Zeis Axiostar plus с увеличением 10x10, 10x20. Количество клеток подсчитывали в поверхностной и средней зоне хряща в трёх последовательных квадратах площадью 0,01мм<sup>2</sup>. Для сравнения в каждой зоне проведено 60 пар измерений. Площади и периметры клеток и ядер (ядерно-цитоплазматические отношения) подсчитывали с помощью программы расчета коэффициента формы фирмы «Микромед». Обработку статистических данных проводили с использованием комплекса оптико-структурного анализа «Carl Zeiss», «Axion Vision-3», «Motic Vision».

ПГ из ткани хряща выделяли последовательной экстракцией растворами разной природы: 0,14М NaCl, 4М гуанидин-HCl. Оставшийся нерастворенным материал обрабатывали раствором папаина для полного извлечения молекул, прочно связанных с сетью коллагена [3]. Количество ПГ содержанию сульфатированных ГАГ (Cтар), качественный состав ГАГ определяли по гексуроновым кислотам и галактозе. Результаты обрабатывали статистически с использованием программы STATISTICA. Для выявления достоверности различий выбран критерий Манна-Уитни. Достоверные различия принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### *Результаты морфологических исследований.*

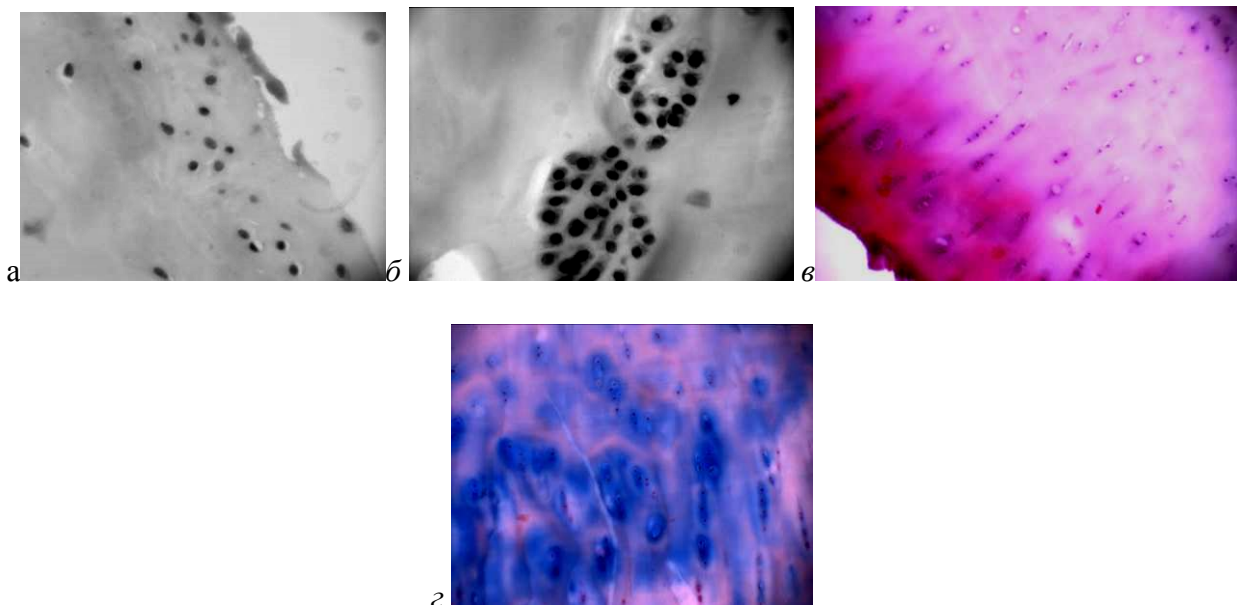
В хряще заднего края внутреннего мыщелка бедра под поверхностным слоем, содержащим одиночные клетки, ткань заполнена многочисленными клетками, которые располагаются хаотично или группами, формируя подобие изогенных структур (рис. 1 а, б).



*Рис. 1. Хрящ из заднего края внутреннего мыщелка бедра  
а – поверхностный слой (окраска гематоксилин-эозин, 10x10); б – глубокие слои хряща, колонкоподобные структуры (окраска альциановым синим, 20x10); в – нарушенные тинкториальные свойства матрикса, (окраска Хейл, 20x10)*

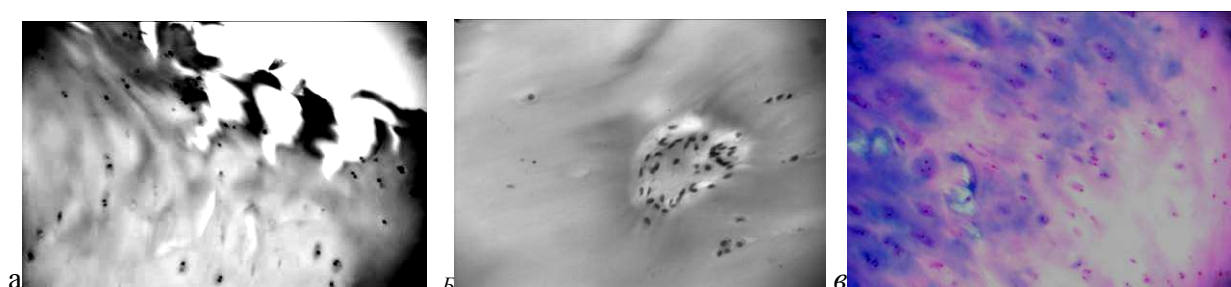
Структура самого матрикса мозаична: встречаются участки гомогенного, равномерно окрашенного основного вещества, и участки с частично нарушенными тинкториальными свойствами. В глубокой зоне хряща на границе с костью встречаются участки с колонкоподобными клеточными структурами и дистрофическими изменениями в виде запустевших лакун (рис.1в). Таким образом, структура суставного хряща в зоне внутреннего мыщелка бедра, в основном, сохранена, но имеет локальные проявления дегенеративных изменений.

Хрящ латерального мыщелка большой берцовой кости. Поверхностный слой покрыт паннусом, под которым располагаются округлые клетки, напоминающие малодифференцированные хондроциты (рис. 2а). В гомогенном матриксе встречаются регенераты из малодифференцированных хондробластов (рис. 2б). В нижних слоях видны колонкоподобные структуры, в которых клетки образуют своеобразные цепочки, но отсутствует общая лакуна (рис. 2в). В регенератах и колонкообразных структурах интенсивная окраска альциановым синим свидетельствует об активном синтезе ГАГ (рис. 2г). В целом, морфологическая структура хряща этой зоны содержит области сохраненного гиалинового хряща с признаками дегенеративных изменений и активными регенераторными процессами, а также появлением характеризуется появлением недифференцированных клеток.



*Рис.2. Хрящ из латерального мыщелка большой берцовой кости; а – малодифференцированные хондроциты в поверхностной зоне (окраска гематоксилин-эозин, 10x20); б – регенераты малодифференцированных хондробластов (окраска гематоксилин-эозином, 10x40); в – хрящ, прилегающий к кости (гематоксилин-эозин. 10x10), г – присутствие ГАГ в клетках и прилегающем матриксе хряща (гематоксилин-эозин. 10x20)*

Хрящ в зоне медиального мыщелка большой берцовой кости сохранен по латеральному краю костной поверхности. Поверхностная зона его разрушена (рис. 3а). В центре он представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками. Глубже располагается бесструктурный матрикс, в котором встречаются редкие клеточные кластеры пролиферирующих клеток (рис. 3б). В глубокой зоне отсутствуют типичные колонковые структуры, клетки располагаются поодиночке. В этой зоне матрикс окрашивается альциановым синим, выявляющим ГАГ, дискретно, что говорит об остаточных проявлениях молекулярной структуры гиалинового хряща в этой зоне (рис. 3в). Таким образом, в этой зоне коленного сустава хрящ представлен плотной фиброзной тканью с редкими клетками и кластерами пролиферирующих фибробластоподобных клеток с остатками структуры гиалинового хряща в глубокой зоне.



*Рис.3. Хрящ из медиального мыщелка большой берцовой кости; а – разрушенная поверхность хряща (гематоксилин-эозин, 10x10); б –пролифераты клеток (окраска гематоксилин-эозином, 10x10); в – глубокая зона хряща (окраска алциановым синим, 10x10)*

Самые большие разрушения отмечены в поверхностной зоне хряща латерального и медиального мыщелков большой берцовой кости (рис. 2,3). Вероятно, они определяют дальнейшую структурную перестройку хрящевой ткани и изменение фенотипа клеток.

Морфометрический анализ показал, что в разных топографических зонах коленного сустава больных ОА количественные параметры клеток, отражающие их разную и метаболическую активность и фенотипические черты, различаются (табл. 1).

**Таблица 1**

Характеристика морфометрических параметров клеток из разных топографических зон коленного сустава человека при ОА

Зона коленного сустава	Количество клеток	Площадь клеток, мкм <sup>2</sup>	Площадь ядер, мкм <sup>2</sup>	Ядерно-цитоплазматическое отношение
Внутренний мыщелок бедра	223,0±45,6	807,1±208,8	251,5±67,4	0,41±0,073
Латеральный мыщелок большой берцовой кости	197,8±63,4*	1715,1±357,2*	334,2±80,5*	0,21±0,056*
Медиальный мыщелок большой берцовой кости	76,1±12,5*	652,7±127,7*	324,0±54,3*	0,39±0,091*

\* $p < 0,05$  по сравнению с хрящом внутреннего мыщелка бедра коленного сустава.

В хряще зоны внутреннего мыщелка бедра, характеризующегося наименьшими дегенеративными изменениями относительно других зон, выявляется наибольшее количество клеток. Ядерно-цитоплазматическое отношение указывает на то, что клетки имеют компактное ядро и достаточный объем цитоплазмы, что свидетельствует об их функциональной активности, в том числе – синтетической, достаточной для поддержания структуры матрикса хряща в этой зоне. Равномерное окрашивание альциановым синим межклеточного матрикса может служить подтверждением сохранения структурированности гиалинового хряща (рис. 1в).

В хряще зоны латерального мыщелка большой берцовой кости относительно зоны внутреннего мыщелка бедра, площадь клеток увеличивается более чем в 2 раза и в 1,3 раза – площадь ядер. Относительное снижение ядерно-цитоплазматического отношения в клетках (в 2 раза), на фоне увеличения площади ядер свидетельствует об увеличении количества малодифференцированных клеток и повышенной активности биосинтетических процессов сравнительно с другими зонами, что подтверждается интенсивной окраской клеток и близлежащего матрикса альциановым синим (рис. 2г). Судя по присутствию регенератов, хрящевая ткань в этой зоне имеет потенциал к восстановлению (рис. 2б).

В наиболее нагружаемой зоне медиального мыщелка большой берцовой кости, где хрящ замещен фиброзной тканью, количество клеток снижено по сравнению с другими зонами в 2,6 раза. Ядерно-цитоплазматические отношения сопоставимы с данным параметром клеток из хряща зоны внутреннего мыщелка бедра и снижены относительно латерального мыщелка большой берцовой кости. Изменение морфометрических параметров клеток можно объяснить вариацией их фенотипических черт, в разных топографических зонах коленного сустава у пациентов с ОА. Таким образом, у больных с терминальными стадиями заболевания ОА выраженность и интенсивность дегенеративных изменений в хряще разных топографических зон различается и зависит от нагрузки, которой подвергается хрящ в данной зоне сустава.

#### *Результаты исследования протеогликанов в хряще разных зон коленного сустава.*

Прочность связей ПГ со структурами внеклеточного матрикса определяет их доступность экстракции разными растворителями и отражает физиологические процессы в ткани, связанные с её ремоделированием, синтетической способностью хондроцитов и разнообразием функций самих молекул в динамично функционирующей структуре ткани. Новосинтезированные молекулы, еще не встроенные в структуры внеклеточного матрикса и способные диффундировать в ткани, т.е. «свободные» ПГ, можно выделить 0,14 М NaCl [1], тогда как ПГ, встроенные в структуру внеклеточного матрикса, экстрагируются раствором 4 М гуанидин-HCl. Молекулы ПГ, прочно связанные в матриксе с сетью коллагена, можно

извлечь только после разрушения белков папаином. Общее количество ПГ и распределение их фракций в хрящевой ткани показано в таблице 2.

**Таблица 2**

Характеристика протеогликанов во фракциях, полученных последовательной экстракцией разными растворителями

Исследуемый показатель		задний мышелок бедра	латеральный мышелок большой берцовой кости	медиальный мышелок большой берцовой кости
Общее количество ПГ (по количеству Сгаг, мкг/мг сухой ткани)		55,2±6,28	45,6±5,21	19,4±1,12*
Количество ПГ во фракциях, последовательно выделяемых растворителями (% от общего количества)	0,14М NaCl	9,8± 4,67	21,5±5,41*	12,1±1,91#
	4М гуанидин-HCl	80,6±14,23	39,5±4,09*	14,8±2,55*#
	папаин	10,2± 3,34	39,1±3,67*	73,3±10,04*#
Общее соотношение хондроитнсульфат/кератансульфат в хряще (по количественному отношению уоновых кислот к галактозе)		1,56±0,109	1,37±0,142*	1,07±0,104*#
Соотношение хондроитнсульфат /кератансульфат во фракциях, последовательно выделяемых растворителями	0,14М NaCl	1,27±0,281	1,37±0,326	3,12±0,183*
	4М гуанидин-HCl	1,52±0,228	1,62±0,453	1,02±0,171*#
	папаин	2,15±0,245	1,12±0,228*	1,01±0,155*

\*  $p < 0,05$  – по сравнению с зоной внутреннего мышелка бедра;

#  $p < 0,05$  – достоверные различия с зоной латерального мышелка большой берцовой кости.

Общее количество ПГ, определяемое по Сгаг, хряща внутреннего мышелка бедра и латерального мышелка большой берцовой кости близки по значению и значительно выше – в 2,4 раза, чем в хряще медиального мышелка (табл. 2). При этом количество Сгаг во фракциях значительно отличается от зоны к зоне.

Матрикс хряща зоны внутреннего мышелка бедра, испытывающего наименьшую механическую нагрузку, на 80 % состоит из встроенных в матрикс ПГ, выделяемых 4М гуанидин-HCl, тогда как «свободные» и прочно связанные с коллагеном ПГ представлены, приблизительно в одинаковом количестве – 9,8 % и 12,1% соответственно. Преобладание фракции встроенных ПГ в матриксе этой зоны объясняет его равномерную окраску альциановым синим (рис. 1). Вероятно, малая механическая нагрузка в этой зоне определяет относительно небольшую продукцию коллагена клетками и поэтому слабо развитую сеть коллагена, в формировании которой участвуют прочно связанные с сетью коллагена ПГ [7]. Можно предположить, что хрящевая ткань в этой зоне обладает относительно слабыми прочностными свойствами, но они, скорее всего, соответствуют биомеханическим нагрузкам этой зоны и обеспечивают необходимую прочность.

В матриксе хряща зоны латерального мышелка, испытывающего более высокую нагрузку по сравнению с хрящом внутреннего мышелка бедра, функциональная активность клеток отражается в повышении относительного содержания «свободных» ПГ – 20 % от



общего количества против 10 % в других зонах. Встроенных в структуры внеклеточного матрикса и прочно связанных с сетью коллагена ПГ содержится до 80 %. При этом на каждую из этих фракций приходится почти по 40 %, что можно рассматривать как адаптацию хрящевой ткани в этой зоне к более высоким биомеханическим нагрузкам, которые способствуют формированию плотной, упругой ткани. Это наблюдение подтверждает известное положение, что умеренная механическая нагрузка необходима для нормального гомеостаза хряща в качестве анаболического стимула хондроцитов [8,14].

В фиброзной ткани зоны медиального мыщелка, испытывающего максимальную нагрузку в коленном суставе, основное количество ПГ – 73 % общего количества, прочно связано с сетью коллагена и выделяется только после обработки ткани папаином. Относительное содержание «свободных» ПГ аналогично зоне внутреннего мыщелка бедра, в котором ткань наименее поражена дегенеративными изменениями и составляет 12 % общего количества. Количество ПГ в структуре внеклеточного матрикса в этой зоне наименьшее и составляет 15 % общего количества, что в 2,7 раза меньше, чем в латеральном мыщелке, и в 5,3 раза ниже зоны внутреннего мыщелка бедра. Учитывая, что общее количество ПГ в этой зоне в 2 раза меньше, чем в других зонах, а также учитывая данные морфологии (рис. 3), можно утверждать, что повышение содержания фракции «связанных» ПГ отражает развитие фибропластических процессов в ткани.

Таким образом, в хрящевой ткани разных топографических коленного сустава прочность связей ПГ со структурами внеклеточного матрикса и сетью коллагена существенно различается и, вероятно, зависит от биомеханической нагрузки, метаболической активности клеток и развития фибропластических процессов, т.е. патогенетических факторов, определяющих течение ОА.

Основными ГАГ хряща являются хондроитин сульфат и кератан сульфат. Поскольку уроновые кислоты являются структурными единицами хондроитин сульфата, а галактоза – кератан сульфата, то по коэффициенту отношения их количества можно судить об относительном содержании основных типов ГАГ (табл. 2). Соотношение хондроитин сульфата к кератан сульфату в разных топографических зонах существенно различается. В зоне внутреннего мыщелка бедра коэффициент отношения превышает аналогичные коэффициенты других топографических зон, т.е. указывает на относительное преобладание хондроитин сульфата. Тогда как в зоне латерального мыщелка снижение этого коэффициента отражает накопление кератан сульфата. В фиброзной ткани медиального мыщелка соотношение этих ГАГ соответствует единице. Таким образом, в хрящах разных топографических зон по мере увеличения механической нагрузки увеличивается относительное содержание ПГ, несущих цепи кератан сульфата и снижается количество



хондроитин сульфата. Известно, что кератансульфат накапливается в ткани в условиях кислородной недостаточности [5]. Гипоксия существенно влияет на обменные процессы в суставном хряще: понижение напряжения кислорода относительно физиологического уровня снижает активность катаболических ферментов, участвующих в разрушении хряща, стимулирует анаболические процессы и подавляет гипертрофическое перерождение хондроцитов [8]. Вероятно, совместное влияние механических нагрузок и гипоксии определяет фенотипические черты клеток и развитие фибропластических процессов в суставном хряще. Динамика изменения количества и качественного состава ГАГ, относительное количество «свободных» ПГ и прочно связанных с сетью коллагена в разных топографических зонах сустава отражает специфику дегенеративных процессов в суставе и существенно зависит от патогенетических факторов развития остеоартроза.

### **Заключение**

В разных топографических зонах коленного сустава больных ОА, морфологическая и биохимическая структура хряща существенно различается. Эти различия обусловлены изменением механических нагрузок в суставе и, вероятно, развивающейся гипоксией вследствие склероза подлежащей кости, и выражаются в вариабельности плотности клеток, их фенотипических черт, морфологических характеристиках ткани. Свойства ПГ и химические характеристики их углеводной части – ГАГ отражают особенности структуры хряща разных топографических зон сустава у пациентов с идиопатическим ОА коленного сустава. Необходимость механической нагрузки для нормального гомеостаза хряща справедлива и для хряща больных ОА: биомеханическая нагрузка на хрящ, адекватная упруго-прочностным характеристикам, стимулирует синтетическую активность клеток и обеспечивает формирование ткани, адаптированной к существующим условиям в пораженном коленном суставе. Избыточная нагрузка на фоне гипоксии стимулируют повреждение хряща и замещение его фиброзной тканью. Несмотря на развитие фибропластических процессов в наиболее пораженной зоне сустава, согласно нашим исследованиям, клетки сохраняют синтетический потенциал основных структурных элементов суставного хряща. Доказательное изучение регенераторного потенциала клеток этой зоны планируется в следующем цикле наших исследований.

Авторы выражают благодарность профессору, главному научному сотруднику ННИИТО А. М. Зайдман за помощь в написании и обсуждении морфологического раздела статьи.

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-6370.2015.7*

## Список литературы

1. Новочадов В. В., Крылов П. А., Зайцев В. Г. Неоднородность строения гиалинового хряща коленного сустава у интактных крыс и при экспериментальном остеоартрозе // Вести Волгогр. гос. ун-та. – 2014. – Сер.11. – № 4 (10). – С. 7-15.
2. Особенности метаболизма протеогликанов из разных топографических зон коленного сустава у больных остеоартрозом: вариабельность фенотипа хондроцитов / Т. В. Русова, Е. Л. Строкова, А. А. Воропаева, Е. И. Щелкунова // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33. – № 5. – С. 379-383.
3. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee / A. Heijink, A. H. Gomoll, H. Madry et al. // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2012. – V. 20. – P.423-435.
4. Effect of load on articular cartilage matrix and the development of guinea-pig osteoarthritis / L. Wei, A. Hjerpe, B. H. Brismar, O. Svensson // Osteoarthritis Cartilage. – 2001. – V. 9. – No. 5. – P. 447-53.
5. Funderburgh J.L. Keratan sulfate: structure, biosynthesis, and function // Glycobiology. – 2000. – Vol. 10. – No.10. – P. 951-958.
6. Joint trauma initiates knee osteoarthritis through biochemical and biomechanical processes and interactions / Cattano N.M., Barbe M.F., Massicotte V.S., et al. // OA Musculoskeletal Medicine. – 2013. – Vol. 1. – No. 1. – P.2-6.
7. Little C. B., Ghosh P. Variation in proteoglycan metabolism by articular chondrocytes in different joint regions is determined by post-natal mechanical loading // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5. – No. 1. – P.49-62.
8. Markway B. D. Cho H., Johnstone B. Hypoxia promotes redifferentiation and suppresses markers of hypertrophy and degeneration in both healthy and osteoarthritic chondrocytes // Arthritis Res Ther. – 2013. – Vol.15. – No. 4. – P. 92.
9. Moore A. C., D. L. Burris Tribological and material properties for cartilage of and throughout the bovine stifle: support for the altered joint kinematics hypothesis of osteoarthritis // Osteoarthritis and Cartilage. – 2015. – Vol. 23. – No.1. – P. 161-169.
10. Topographical analysis of the structural, biochemical and dynamic biomechanical properties of cartilage in an ovine model of osteoarthritis / Appleyard R.C., Burkhardt D., Ghosh P. et al. // Osteoarthritis Cartilage. – 2003. – Vol. 11. – No. 1. – P.65-77.

**Рецензенты:**

Матвеева Е. Л., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад Г. И. Илизарова» Минздрава РФ, г. Курган;

Павлов В. В., д.м.н., главный научный сотрудник, зав. отделением травматологии № 2 ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьянна Минздрава России», г. Новосибирск.