

HIPOKSIJOS VAIDMUO OSTEOARTRITO PATOGENEZEI

Justė Ramonaitė¹, Lina Jankauskaitė^{2,3}, Mantas Malinauskas³,

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto vaikų ligų klinika, LSMU Kauno klinikos, Vaikų ligų klinika,

³Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Fiziologijos ir farmakologijos institutas

Raktažodžiai: osteoartritas, sąnarinė kremzlė, hipoksija, HIF, HIF-1 α .

Santrauka

Osteoartritas (OA) – dažniausia artrito forma ir viena iš pagrindinių vyresnio amžiaus žmonių negalios priežasčių visame pasaulyje. Senstant populiacijai, šio susirgimo paplitimas dar didesnis, nei ankstesniais dešimtmečiais. Pastaraisiais metais paskelbta svarbių išvalgų apie skausmo priežastis ir osteoartrito patogenezę. Šios ligos valdymas turėtų būti pritaikytas kiekvienam pacientui individualiai, sutelkiant dėmesį į pagrindinius rizikos veiksnius ir jų korekciją, fizinį aktyvumą ir gydymo parinkimą. Šioje sisteminėje literatūros apžvalgoje išanalizuota 40 viso teksto straipsnių. Straipsnyje pateikiama informacija apie OA rizikos veiksnius ir išsivystymo mechanizmą, hipoksijos vaidmenį OA patogenezei, bei OA gydymą.

Išvadas

Osteoartritas (OA) – pasaulyje plačiai paplitusi lėtinė degeneracinė sąnarių liga, kurios metu dyla ir plonėja sąnarių kremzlė, jaučiamas skausmas, sąnarių sąstingis ir judrumo sumažėjimas, todėl blogėja pacientų gyvenimo kokybė, nukenčia kasdienė veikla [1]. OA gali būti suskirstytas į pirminį ir antrinį [2]. Genetiniai veiksniai, senėjimas, mechaninė apkrova, medžiagų apykaitos sutrikimas dažniausiai yra pirminio OA rizikos veiksniai, o antrinį OA sukelia traumos ar chirurgija [3]. Pirminis osteoartritas yra dažniausia artrito forma, pasireiškianti daugiau nei 40 milijonų žmonių visoje Europoje [4]. Ši liga, labiausiai paveikianti vyresnio amžiaus gyventojų populiaciją, dažniausiai pažeidžia kelių ir klubų sąnarius [5]. Nors osteoartritas dažniausiai siejamas su senėjimu, tačiau šios ligos pasireiškimui įtakos turi ir rizikos veiksniai: lytis, genetinė predispozicija, nutukimas, fizinės veiklos stoka. Patogenezeje OA siejamas su sąnario uždegimu, kurį sukelia uždegiminių mediatorių sankaupos ir

oksidacijos-redukcijos reakcijų disbalansas chondrocituose dėl perteklinės reaktyvių deguonies formų (ROS) gamybos [6]. Šis disbalansas chondrocite gali būti koreguojamas taikant hipoksinį gydymą – prolii-hidroksilazės slopinimą dimetiloksalilglicinu [7]. Hipoksijos sukeltas 1 faktoriaus alfa subvienetas (HIF-1 α) yra svarbus transkripcijos veiksnys, kuris apsaugo chondrocitą nuo žūties, taip palaikydamas kremzlės homeostazę [8]. Remdamiesi moksline literatūra, išanalizuosime ir aptarsime hipoksijos vaidmenį OA patogenezei.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti ir apžvelgti įrodymais pagrįstą hipoksijos vaidmenį osteoartrito ligos patogenezei.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Pasirinktas mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalgos ir analizės metodas. Mokslinių straipsnių paieška atlikta keturiose mokslinėse duomenų bazėse internete. Duomenų buvo ieškoma Medline (PubMed), Google Scholar, UpToDate bei Cochrane duomenų bazėse. Mokslinių publikacijų tinkamumas analizei atliktas vertinant jų pavadinimus, santraukas ir visą tekstą. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos, ne senesnės nei 10 metų. Vartoti nurodyti raktažodžiai. Atrinkta ir apibendrinta 40 straipsnių.

Tyrimo rezultatai

Osteoartrito rizikos veiksniai ir išsivystymo mechanizmai. Osteoartritas dažnai vadinamas vyresniosios kartos liga, tačiau senėjimas nėra vienintelis rizikos veiksnys. Šios ligos išsivystymui turi įtakos atsvaris, ūmi trauma, genetinis polinkis, tačiau net vyraujant šioms rizikos veiksniams, susirgimo įmanoma išvengti. OA patogenezėje galimi ir keli kartu veikiantys rizikos veiksniai. Pavyzdžiui, vyresnio amžiaus žmonėms, patyrusiems priekinio kryžminio raiščio plyšimą, OA vystosi greičiau nei jaunesniems, esant tokiai pat traumai [9].

Senėjimas, kuriam būdingas laipsniškas audinių ir organų funkcijos praradimas, yra pagrindinis rizikos veiks-

nys. Framingham ir bendraautorių OA studija parodė, kad rentgenografiškai sąnario tarpo susiaurėjimo dažnis didėja kiekvieną dešimtmetį, nuo 12,9 proc. 30-40 metų amžiaus žmonių ir didėjant iki 43,7 proc. vyresniems nei 80 metų žmonėms [10]. Ne ką mažiau OA vystymuisi svarbus atsvaris, apibrėžiamas didesniu už 30 kūno masės indeksu, tapusiu pasauline problema. Mechaninė jėga, veikianti kelio sąnarius einant, tris kartus didesnė už kūno svorį, didina sąnarį sudarančių struktūrų sąlytį ir greitina kremzlės dilimą [11]. Ūmi trauma OA pasireiškimui yra reikšminga atsiradus sąnario nestabilumui ar įvykus intrasąnariniam lūžiui, kurio pasekmė – potrauminis osteoartritas (PTOA). Tai vienas iš antrinių OA tipų, sudarantis apie 12 proc. visų OA [12]. OA ligos atsiradimui svarbus genetinis polinkis. Ši patologija laikoma daugiaveiksne liga, jai įtakos turi ne vienas, o daugybė genitinių veiksnių.

Pastaruoju dešimtmečiu požiūris į OA pasikeitė. Anksčiau buvo manoma, kad ligos mechanizmas pažeidžia tik sąnario kremzlę, o dabar žinoma, jog ligos patologinis procesas vystosi visose sąnario anatomicinėse struktūrose, pažeisdamas aplinkinius audinius: sinoviją, sąnario ir menisko kremzles, subchondrinus kaulus, raiščius, periartikulinis raumenis [13]. Osteoartrozės pažeistam sąnariui pirmiausia būdingi biocheminiai kremzlės ekstraląstelinio matrikso (ELM) pokyčiai: vandens, proteoglikanų ir kolageno kiekio bei kremzlės ląstelių - chondrocitų skaičiaus ir funkcijos sumažėjimas, paviršinių chondrocitų pakitimas, klasterių formavimasis [14]. Chondrocitai dėl mechaninės ar uždegiminės pažeidos reaguoja į periląstelinės matricos pokyčius per ELM komponentų receptorių ir tampa kataboliškai aktyvūs, sintetindami metaloproteazes ir proteolizinius fermentus – kolagenazes, ardančias kolageną ir agrekanazes, agrekano struktūrą. Tai sutrikdo komponentų pusiausvyrą ir dėl prasidėjusio irimo proceso kremzlė tampa minkštesnė, veikiamu nuolatinės trinties išplonėja, kol galiausiai sąnariniai paviršiai visiškai sudyla ir kaulas ima trintis į kaulą [15]. Tuo metu kaule vyksta intensyvūs remodeliacijos pokyčiai, susidaro kaulinės išaugos, vadinamos osteofitais, vystosi subchondrinė sklerozė, cistos, kurios nustatomos rentgenologiniuose vaizduose [16].

Hipoksijos vaidmuo OA patogenezei. Sąnario kremzlė yra avaskulinis audinys, kuris maitinasi ir apsirūpina deguonimi difuzijos būdu iš sinovinio skysčio ir subchondrinio kaulo, tačiau OA metu padidėjus chondrocitų kataboliniui aktyvumui ir vykstant uždegiminiui procesui, sutrinka chondrocitų aprūpinimas deguonimi [17]. Kremzlė neturi kapiliarų tinklų, kremzlės mikroaplinka yra hipoksinė ir sveikomis sąlygomis deguonies koncentracija sąnario kremzlėje svyruoja nuo 0,5 iki 10 procentų [18]. Osteoartrito metu dėl hipoksinių sąlygų sąnaryje aktyvuojamas

pagrindinis su chondrocitų hipertrofija susijęs ir ląstelės deguonies pusiausvyrą valdantis veiksnys HIF (hipoksijos sukeltas faktorius), kurio trys HIF- α baltymų šeimos nariai atlieka esminį vaidmenį: HIF-1 α turi teigiamą poveikį sąnario kremzlės matricai, HIF-2 α - žalingą poveikį, o HIF-3 α veikia kaip dominuojantis neigiamas HIF-1 α ir HIF-2 α reguliatorius [19]. HIF-1 α į deguonį reaguoja netiesiogiai - per nuo deguonies priklausomas prolilhidroksilazes 1–3 ir asparagino hidroksilazės faktorių, kuris slopina HIF-1 α ekspresiją [20]. Normokseminėmis sąlygomis α subvienetas suyra, o hipoksinėmis sąlygomis hidroksilazių aktyvumas slopinamas, todėl užkertamas kelias HIF-1 α skilimui, jo kiekis padidėja ir sukelia oksidacinio metabolizmo perėjimą į glikolitinį metabolizmą, kuris apima gliukozės metabolizmo ekspresijos pokyčius ir taip reguliuoja kremzlės ląstelių atsaką į sumažėjusį deguonies kiekį [21]. OA metu sąnario kremzlėje padidėja prostaglandinų sintezė, o prostaglandinas-E2 (PGE2) aktyvuoja HIF-1 kelią, aktyvuodamas vieną ar daugiau receptorių [22]. PGE2 fiziologinėmis sąlygomis reguliuoja įvairias organizmo biologines funkcijas, įskaitant uždegimą, kraujospūdį ir kaulinio audinio homeostazę, o sergant OA, PGE2 gamyba siejama su pažeista sąnario kremzle, tai rodo jos vaidmenį ligos patogenezei [23]. Normaliomis sąlygomis HIF-1 α subvienetą greitai skaido prolil-4-hidroksilazės (PHD), tačiau PHD yra mažiau aktyvios hipoksinėje aplinkoje, dėl to slopinamas HIF-1 α skilimas [24]. HIF-1 gali apsaugoti sąnarių kremzles, skatindamas chondrocitų fenotipą ir palaikydamas metabolinį prisitaikymą prie hipoksinės aplinkos, todėl chondrocitai gali priklausyti nuo adaptyviųjų HIF-1 funkcijų, kad išlaikytų ATP (adenozino trifosfatą) lygį ir matricos sintezę osteoartrito metu [25]. Stabilizuotas HIF-1 α gali sustiprinti natūralų II tipo kolageno kaupimąsi pirminiuose žmogaus chondrocituose, todėl šie esminiai atradimai rodo, kad HIF-1 α atlieka svarbų vaidmenį palaikant tarpląstelinės matricos vientisumą sąnarių kremzlėje [26]. Ankstesni tyrimai atskleidė, kad HIF-1 α stabilizavimas gali padidinti osteoartritu sergančių pacientų ląstelių gyvybingumą, matricos sintezę ir kremzlės vientisumą [27]. Ryšiui tarp OA ir HIF-1 α patvirtinti, HIF-1 α ekspresija buvo išmatuota sveikos ir OA pažeistos sąnarinės kremzlės chondrocituose. Rezultatai parodė, kad didesnis stabilizuoto HIF-1 α ekspresijos lygis apsaugo chondrocitus nuo mitochondrijų disfunkcijos ir apoptozės OA pažeistų chondrocitų grupėje [28]. Manoma, kad HIF-1 α gali tapti potencialiu OA ligos gydymo taikiniu, todėl šia kryptimi atliekama vis daugiau mokslinių tyrimų.

Osteoartrito gydymas. OA yra lėtai progresuojanti liga, tačiau skausmas, tinimas ir sąnarių sustingimas pasireiškia greičiausiai ir sunkina pacientų kasdienį gyvenimą [29]. Dabartinis OA prevencijos ir gydymo tikslas yra šių nepa-

geidaujamų simptomų lengvinimas, todėl chirurginį gydymą stengiamasi atidėti kuo ilgiau, pradedant konservatyviaisiais gydymo metodais. Atsižvelgiant į šį tikslą, Tarptautinės osteoartrito tyrimų draugijos (OARSI) ir Amerikos ortopedijos chirurgų akademijos (AAOS) leidiniuose pateikiamos įvairios gairės, skirtos standartizuoti ir rekomenduoti galimus gydymo būdus [30]. Judėjimo svarbą nurodo autoriai, atlikę 2006–2018 metų literatūros apžvalgą. Apžvalgos duomenimis, fizinis aktyvumas sumažino sergančiųjų OA skausmą, pagerino fizinę funkciją ir gyvenimo kokybę, palyginti su mažiau aktyviais suaugusiais, sergančiais OA [31]. Yra įrodyta, jog prostaglandinų biosintezė po fizinio krūvio greitai didėja, todėl kartu aktyvinama ir HIF-1 α sintezė [32]. Neveiksmingas ar nepakankamai veiksmingas konservatyvusis gydymas papildomas medikamentiniu, dažniausiai pradedamu nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), kurie yra pirmo pasirinkimo, remiantis OARSI ir AAOS gairėmis [33]. Daugėja įrodymų, jog nors NVNU slopina OA simptomus, tačiau neigiamai veikia kremzlės regeneracinius procesus, kadangi NVNU prisitvirtina prie ciklooksigenazės (COX) fermento ir slopina jo keliu iš arachidono rūgšties susidarantių prostaglandinų sintezę. Mažėjant prostaglandinų kiekiui, laipsniškai slopinama HIF-1 α sintezė, todėl sutrinka kremzlės gijimas ir regeneracija [34]. Kalbama ir apie NVNU šalutinį poveikį skrandžio gleivinei, nes šios vaistų grupės vartojimas slopina prostaglandinų sintezę ir gali sukelti kraujavimą iš virškinamojo trakto, todėl vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems OA, fizinis aktyvumas yra naudingesnis, nei NVNU [35]. Kita skausmo malšinimo priemonė yra opioidai, tačiau ši vaistų grupė neturi ryškesnio poveikio sąnario funkcijos pagerėjimui, bet gali sukelti ir nepageidaujamus reiškinius, ūmiai nutraukus šių medikamentų vartojimą [36]. Paskutinės stadijos OA gydymui taikoma sąnario keitimo chirurginė operacija, kuri yra ekonomiškiausias gydymo būdas, kai konservatyviojo gydymo priemonės nėra pakankamai efektyvios [37]. Pacientai, kurie skundėsi suprastėjusia gyvenimo kokybe dėl skausmo, o rentgenologiniais tyrimais buvo stebėta paskutinė osteoartrito stadija, po endoprotezavimo operacijos teigia, kad sumažėjo varginantys skausmai ir pagerėjo sąnario funkcija [38]. Nors OA gydymo tyrimai atliekami daugiau nei 100 metų, vis dar nėra efektyvių gydymo būdų, kurie sėkmingai sustabdytų ar sumažintų sąnarių degeneracijos progresavimą [39]. Pažengus technologijoms, atsiranda naujų metodų, padedančių šiems pacientams. Biomedžiagos, tokios kaip hidrogeliai, mikrosferos ir nanopluoštai, daugiausia orientuotos į kremzlės regeneracijos galimybes, tikėtina, atnaujins OA gydymo gaires [40], tačiau aukštos kokybės tyrimų ir šių medžiagų veiksmingumo įrodymų vis dar trūksta.

Išvados

1. Pagrindiniai OA rizikos veiksniai – senėjimas, buvusios traumos ir nutukimas.
2. OA patogenezė apima sąnario kremzlės irimo ir kaulo remodeliavimosi procesus, sukeliančius kremzlės plonėjimą ir trinties kaulas į kaulą didėjimą.
3. HIF-1 α apsaugo sąnario kremzlę nuo degradavimo skatindamas chondrocitų gyvybingumą, tačiau kiti HIF heterodimerai, HIF-2 α ar HIF-3 α skatina kremzlės degeneraciją OA atveju.
4. Osteoartrito gydymas pradedamas konservatyviais metodais, siekiant kuo labiau atitolinti chirurginio gydymo poreikį. Gydymas NVNU gali slopinti HIF-1 α , todėl stabdomi kremzlės regeneraciniai procesai.

Literatūra

1. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Research* 2017;5. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>
2. McGonagle D, Tan AL, Carey J, Benjamin M. The anatomical basis for a novel classification of osteoarthritis and allied disorders. *J Anat* 2010;216(3). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01186.x>
3. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2018;32. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.007>
4. Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: Impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (United Kingdom)* 2014;53(5). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket463>
5. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes* 2020;11. <https://doi.org/10.3390/genes11080854>
6. Zahan OM, Serban O, Gherman C, Fodor D. The evaluation of oxidative stress in osteoarthritis. *Medicine and Pharmacy Reports* 2020;93. <https://doi.org/10.15386/mpr-1422>
7. Jeyakumar V, Lacza Z, Nehrer S. Differential Effects of Platelet-Derived Products on ECM turnover by OA Chondrocytes in Collagen Hydrogels. *Sports Orthopaedics and Traumatology* 2017;33(2). <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2017.03.040>
8. Fernández-Torres J, Martínez-Nava GA, Gutiérrez-Ruiz MC, Gomez-Quiroz LE, Gutiérrez M. Role of HIF-1 α signaling pathway in osteoarthritis: a systematic review. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2017;57. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.008>

9. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of osteoarthritis: Risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models. *Biology* 2020;9.
<https://doi.org/10.3390/biology9080194>
10. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease? *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2010;24.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.006>
11. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: Evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obesity Reviews* 2014;15(7).
<https://doi.org/10.1111/obr.12173>
12. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs disease. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2018.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_3
13. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22.
<https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
14. Putignano C, Burris D, Moore A, Dini D. Cartilage rehydration: The sliding-induced hydrodynamic triggering mechanism. *Acta Biomater* 2021;125.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.02.040>
15. Kisand K, Tamm AE, Lintrop M, Tamm AO. New insights into the natural course of knee osteoarthritis: early regulation of cytokines and growth factors, with emphasis on sex-dependent angiogenesis and tissue remodeling. A pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26(8).
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.009>
16. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev* 2019;4(6).
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180102>
17. Zhang FJ, Luo W, Lei GH. Role of HIF-1 α And HIF-2 α In osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2015;82.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.10.003>
18. Fernández-Torres J, Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Nava GA, López-Reyes AG. Hypoxia-Inducible Factors (HIFs) in the articular cartilage: a systematic review. *European Review Medical Pharmacological Sciences* 2017;21.
19. Fernández-Torres J, Hernández-Díaz C, Espinosa-Morales R, Camacho-Galindo J, Galindo-Sevilla NDC, López-Macay Á, et al. Polymorphic variation of hypoxia inducible factor-1 α (HIF1A) gene might contribute to the development of knee osteoarthritis: A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16(1).
<https://doi.org/10.1186/s12891-015-0678-z>
20. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radical Biology and Medicine* 2018;125.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.042>
21. Stone AV, Loeser RF, Callahan MF, McNulty MA, Long DL, Yammani RR, et al. Role of the Hypoxia-Inducible Factor Pathway in Normal and Osteoarthritic Meniscus and in Mice after Destabilization of the Medial Meniscus. *Cartilage* 2021;13(2_suppl).
<https://doi.org/10.1177/1947603520958143>
22. Fathollahi A, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Epigenetics in osteoarthritis: Novel spotlight. *J Cellular Physiology* 2019;234.
<https://doi.org/10.1002/jcp.28020>
23. Jiang W, Jin Y, Zhang S, Ding Y, Huo K, Yang J, et al. PGE2 activates EP4 in subchondral bone osteoclasts to regulate osteoarthritis. *Bone Res* 2022;10(1).
<https://doi.org/10.1038/s41413-022-00201-4>
24. Bruning U, Fitzpatrick SF, Frank T, Birtwistle M, Taylor CT, Cheong A. NF κ B and HIF display synergistic behaviour during hypoxic inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2012;69(8).
<https://doi.org/10.1007/s00018-011-0876-2>
25. Lampert MA, Orogo AM, Najor RH, Hammerling BC, Leon LJ, Wang BJ, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation. *Autophagy* 2019;15(7).
<https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1580095>
26. Mandl LA. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis and Cartilage* 2019;27.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.11.001>
27. Qing L, Lei P, Liu H, Xie J, Wang L, Wen T, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis. *Exp Ther Med* 2017;13(1).
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3940>
28. Hu S, Zhang C, Ni L, Huang C, Chen D, Shi K, et al. Stabilization of HIF-1 α alleviates osteoarthritis via enhancing mitophagy. *Cell Death Dis* 2020;11(6).
<https://doi.org/10.1038/s41419-020-2680-0>
29. Tan JS, Tikoft E, O'Sullivan P, Smith A, Campbell A, Caneiro JP, et al. The relationship between changes in movement and activity limitation or pain in people with knee osteoarthritis: A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2021;51.
<https://doi.org/10.2519/jospt.2021.10418>
30. Conaghan PG, Doane MJ, Jaffe DH, Dragon E, Abraham L, Viktrup L, et al. Are pain severity and current pharmacotherapies associated with quality of life, work productivity, and healthcare utilisation for people with osteoarthritis in five large European countries? *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(4).
<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/t5nm61>
31. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoar-

- thritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11).
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
32. Leng X, Jiang H. Effects of arachidonic acid and its major prostaglandin derivatives on bovine myoblast proliferation, differentiation, and fusion. *Domest Anim Endocrinol* 2019;67.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.12.006>
33. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(1).
<https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>
34. Tu M, Yang M, Yu N, Zhen G, Wan M, Liu W, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in subchondral bone modifies a subtype of osteoarthritis. *Bone Res* 2019;7(1).
<https://doi.org/10.1038/s41413-019-0071-x>
35. Moyer R, Long C, Decker A, Stock D, Hubley-Kozey C. Trends in medication use and physical activity levels in individuals with and without hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2020;28.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.02.119>
36. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain - Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine* 2016;374(13).
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1507771>
37. Rongen JJ, Rovers MM, van Tienen TG, Buma P, Hannink G. Increased risk for knee replacement surgery after arthroscopic surgery for degenerative meniscal tears: a multi-center longitudinal observational study using data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25(1).
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.09.013>
38. Dowsey MM, Nikpour M, Dieppe P, Choong PFM. Associations between pre-operative radiographic changes and outcomes after total knee joint replacement for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(10).
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.05.015>
39. Ondršík M, Azevedo Maia FR, da Silva Morais A, Gertrudes AC, Dias Bacelar AH, Correia C, et al. Management of knee osteoarthritis. Current status and future trends. *Biotechnology and Bioengineering* 2017;114.
<https://doi.org/10.1002/bit.26182>
40. Mohammadinejad R, Ashrafizadeh M, Pardakhty A, Uzielienė I, Denkovskij J, Bernotienė E, et al. Nanotechnological Strategies for Osteoarthritis Diagnosis, Monitoring, Clinical Management, and Regenerative Medicine: Recent Advances and Future Opportunities. *Current Rheumatology Reports* 2020;22.
<https://doi.org/10.1007/s11926-020-0884-z>

**ROLE OF HYPOXIA IN
 THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS
 J. Ramonaitė, L. Jankauskaitė, M. Malinauskas**

Keywords: osteoarthritis, articular cartilage, hypoxia, HIF-1 α .
 Summary

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis and one of the leading causes of disability in the elderly worldwide. The disease becomes even more prevalent than in previous decades because of the population ages. Important insights into the causes and pathogenesis of OA have been published in recent years. More essential, that HIF-1 α has a definite chondroprotective effect on articular cartilage in OA pathogenesis. Management of this disease should be tailored to each patient individually, focusing on key risk factors and their correction, physical activity, and treatment options. In this systematic review of the literature, 40 full-text articles were analyzed. Based on the scientific literature, we will illustrate and discuss the role of hypoxia dependent transcriptional activator (HIF-1 α) in the pathogenesis of OA and the joint changes caused by this disease.

Correspondence to: justte.ramonaitte@gmail.com

Gauta 2022-10-20