

Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита

А.А. Черникова¹, А.Е. Каратеев¹, М.А. Макаров¹, Е.И. Бялик^{1,2}, С.А. Макаров¹, В.Е. Бялик¹, В.А. Нестеренко¹, Дудникова П.Е.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ФГБОУ ВО

«Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian

Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Russian Medical

Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian

Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

³Yaroslavl State Medical University 150000, Russian

Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Травмы вызывают системную нейрогуморальную и поведенческую реакцию организма, направленную на восстановление поврежденных тканей и коррекцию нарушений биомеханики. Однако во многих случаях полноценная репарация невозможна: травматическое повреждение, возникающее на его фоне воспаление и дегенеративные процессы (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическая оссификация) приводят к тяжелым структурным изменениям и прогрессирующему снижению функциональной способности. К наиболее частым осложнениям травм относятся хроническая посттравматическая (ПТ) боль и ПТ остеоартрит (ОА). Эти осложнения взаимосвязаны: болевые ощущения (сопровождающиеся скованностью и нарушением функции), возникающие у 10–50% лиц, перенесших травму сустава, могут указывать на формирование ранней (дорентгенологической) стадии ПТ ОА. Развитие типичных структурных изменений при ПТ ОА через 10–15 лет отмечается после травмы коленного сустава более чем у 30% пациентов. ПТ ОА крупных суставов протекает более агрессивно, чаще сопровождается синовитом и требует проведения эндопротезирования в среднем на 10–15 лет раньше, чем первичный ОА. Ранняя диагностика ПТ ОА основывается на анализе динамики клинических проявлений (прежде всего ПТ боли), визуализации ранних изменений структуры сустава (магнитно-резонансная томография), а также исследовании уровня биомаркеров воспаления и костно-хрящевой деструкции. В качестве дополнительных факторов риска ПТ ОА рассматривают генетические особенности, определяющие хронизацию воспаления и боли, а также нарушения репарации хрящевой и костной ткани.

Ключевые слова: посттравматическая боль, посттравматический остеоартрит, эпидемиология, факторы риска, биомаркеры, генетические особенности

Для цитирования: Черникова АА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Бялик ВЕ, Нестеренко ВА, Дудникова ПЕ. Факторы, определяющие развитие посттравматической боли и посттравматического остеоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):377–384.

FACTORS DETERMINING THE DEVELOPMENT OF POST-TRAUMATIC PAIN AND POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS

Anastasia A. Chernikova¹, Andrey E. Karateev¹, Maxim A. Makarov¹, Evgeny I. Bialik^{1,2}, Sergey A. Makarov¹, Valerii E. Bialik¹, Vadim A. Nesterenko¹, Polina E. Dudnikova³

Injuries cause a systemic neurohumoral and behavioral response of the body, aimed at restoring damaged tissues and correcting biomechanical disorders. However, in many cases, full-fledged repair is impossible — traumatic injury, inflammation that occurs against its background, and degenerative processes (fibrosis, neoangiogenesis, heterotopic ossification) lead to severe structural changes and a progressive decrease in functional ability. The most common complications of trauma include chronic post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis (PTOA). These complications are interrelated — pain (accompanied by stiffness and dysfunction) that occurs in 10–50% of people who have suffered a joint injury may indicate the formation of early (pre-radiological) stages of PTOA. The development of typical structural changes in PTOA is observed 10–15 years after a knee injury (in >30% of patients). PTOA of large joints is more aggressive, often accompanied by synovitis, and requires arthroplasty on average 10–15 years earlier than primary osteoarthritis. Early diagnosis of PTOA is based on the analysis of the dynamics of clinical manifestations (primarily post-traumatic pain), visualization of early changes in the structure of the joint (magnetic resonance imaging), as well as the study of the level of biomarkers of inflammation and osteochondral destruction. As additional risk factors for PTOA, genetic features are considered that determine the chronicity of inflammation, pain, and impaired repair of cartilage and bone tissue.

Key words: post-traumatic pain, post-traumatic osteoarthritis, epidemiology, risk factors, biomarkers, genetic features

For citation: Chernikova AA, Karateev AE, Makarov MA, Bialik EI, Makarov SA, Bialik VE, Nesterenko VA, Dudnikova PE. Factors determining the development of post-traumatic pain and post-traumatic osteoarthritis.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023;61(3):377–384 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-377-384

Контакты: Черникова Анастасия Андреевна, nas36839729@yandex.ru

Contacts: Anastasia Chernikova, nas36839729@yandex.ru

Поступила 14.03.2023

Принята 26.04.2023

Травмы — одна из наиболее частых причин гибели, серьезного ухудшения здоровья и инвалидизации в современном мире [1]. По данным официальной статистики Росстата за 2020 г., «внешние причины» (включая травмы) занимали 4-е место среди причин смерти российских граждан (139,6 тыс.) после патологии сердечно-сосудистой системы (938,5 тыс.), новообразований (295,9 тыс.) и COVID-19 (144,7 тыс.). Абсолютное число травм составило 8,92 млн

случаев, из которых подавляющее большинство приходилось на повреждение верхней и нижней конечностей (6,17 млн) [2].

В структуре травм нижней конечности преобладают повреждения коленного сустава (КС) — прежде всего мениска и передней крестообразной связки (ПКС) — и голеностопного сустава; их суммарная частота составляет 50–80% обращений в связи с травмами скелетно-мышечной системы [3].

Согласно недавно опубликованной работе М.М. Негзог и соавт. [4], представляющей методический обзор статистики травм голени, частота этой патологии, по данным отделений интенсивной терапии разных стран, колеблется от 2 до 7 эпизодов на 1000 пациенто/лет. Однако поскольку далеко не все люди с небольшими травмами голени обращаются за немедленной медицинской помощью, их реальная частота может в 5–10 раз превосходить эти цифры, достигая 19,0–26,6 на 1000 пациенто/лет. Подавляющее большинство (более 75%) травм голени сопровождается повреждением латеральных связок: передней таранно-малоберцовой, ребе – пяточно-малоберцовой.

По данным американских ученых, в США ежегодно отмечается около 850 тыс. травм КС, сопровождающихся повреждением мениска, и 250 тыс. повреждений связочного аппарата КС (преимущественно ПКС). По данным мировой статистики, частота обращений за медицинской помощью в связи с повреждением мениска/ПКС составляет 0,6–0,7 на 1000 пациенто/лет [5, 6]. При этом травматизация КС в 10 раз выше у молодых спортсменов и военнослужащих (>8 случаев на 1000 пациенто/лет [7, 8]).

Острые травмы приводят к серьезным страданиям, утрате функции и трудоспособности, представляя большую медицинскую и социальную проблему. Не менее сложной задачей, стоящей перед медицинской наукой, являются профилактика и лечение отдаленных последствий травм, таких как хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) и посттравматический (ПТ) остеоартрит (ОА) [9–11].

Посттравматический остеоартрит как травматологическая и ревматологическая проблема

ХПТБ и ПТ ОА тесно взаимосвязаны. Стойкие болевые ощущения после травм КС, голеностопного и плечевого суставов возникают у 10–50% пациентов, при этом в большинстве случаев причиной их появления являются воспалительные и структурные изменения, которые могут рассматриваться как ранняя (дорентгенологическая) стадия ПТ ОА [10–12].

ПТ ОА – клиническая разновидность (фенотип) ОА, которая развивается в четкой хронологической связи с механическим повреждением структур сустава, характеризуется персистирующей воспалительной реакцией и быстрым прогрессированием, приводящим к необратимым анатомическим изменениям [11, 12].

Патогенез ПТ ОА связан с массивным разрушением ткани сустава, некробиотическими изменениями и апоптозом высокодифференцированных клеток (теночитов, хондроцитов, остеоцитов), а также дезорганизацией межклеточного матрикса (МКМ). При травматизации связочного аппарата, даже при отсутствии явного нарушения структуры кости (внутрисуставного перелома), отмечается повреждение суставного хряща [11, 12]. Так, по данным 5 исследований, в ходе которых проводились артроскопические вмешательства на КС в связи с травмой ПКС, частота видимых изменений структуры суставного хряща колебалась от 16 до 45% [13]. Результаты исследований, проводившихся на лабораторных животных, демонстрируют значительное разрушение трабекулярной структуры субхондральной кости после искусственного повреждения связок и менисков [14, 15].

Последствием травмы становятся биомеханические нарушения, что резко усиливает механический стресс, испытываемый тканями сустава даже при обычном объеме движений. Повреждение и некробиоз клеток и МКМ приводит к накоплению в синовиальной жидкости большого количества «обломков» структурных белков, протеогликанов, рибонуклеиновых кислот, протеолитических ферментов, липидов и широкого спектра метаболитов, представляющих «молекулярный комплекс повреждения» (DAMP, damage-associated molecular pattern). Это мощный стимул для резидентных макрофагов синовио, которые становятся источником синтеза многих цитокинов и хемокинов, и прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , запускающего развитие локальной воспалительной реакции. Именно ИЛ-1 β играет ключевую роль в развитии хронического воспаления (синовита, энтезита, остеоита) после травмы. Последствиями исходного травматического повреждения, персистирующей воспалительной реакции, постоянного механического стресса и неполноценной репарации, возникающей вследствие дифференцировки М2-макрофагов и активного синтеза ряда факторов роста (трансформирующего, сосудисто-эндотелиального, фибробластов, а также костно-морфогенетических пептидов), становится развитие типичных для ОА дегенеративных изменений – фиброза, неоангиогенеза, гетеротопической оссификации (остеофитоза) [11, 16].

ПТ ОА развивается достаточно быстро: по данным S.G. Bodkin и соавт. [17], оценивших исходы хирургического лечения травмы ПКС у 10 565 пациентов, рентгенологические признаки ПТ ОА в сочетании с клиническими проявлениями (боль, нарушение функции) через 6 мес. после травмы были выявлены у 2,3% пациентов. Спустя 12 мес. число больных ПТ ОА удвоилось, достигнув 4,1%; через 2 года оно составило 6,2%, через 3 года – 8,4%; через 4 года – 10,4%; через 5 лет – 12,3%. В работе D.I. Rhon и соавт. [7] было показано, что у 3605 военнослужащих, перенесших травму КС и наблюдавшихся около 4 лет, ПТ ОА был диагностирован в 9,6% случаев. Развитие ПТ ОА при более длительном наблюдении оценивалось в метаанализе 28 исследований ($n=4108$), проведенном M.E. Cinque и соавт. [18]. Спустя 5 лет после травмы ПКС и ортопедического вмешательства наличие ПТ ОА было зафиксировано у 11,3% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 6,4–19,1%), через 10 лет – у 20,6% (95% ДИ: 14,9–27,7%), через 20 лет – у 51,6% (95% ДИ: 29,1–73,5%) наблюдавшихся пациентов (рис. 1).

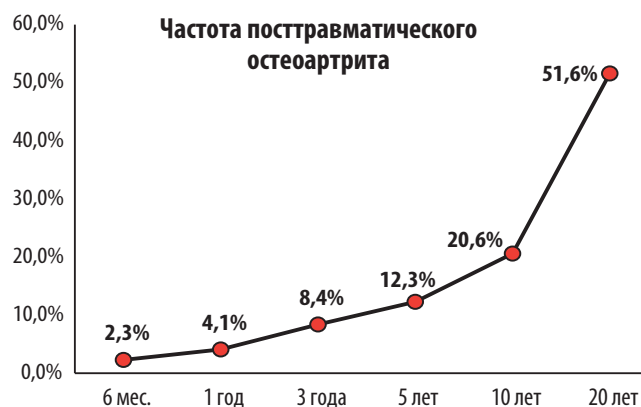


Рис. 1. Развитие посттравматического остеоартрита в зависимости от времени, прошедшего после травмы коленного сустава (объединенные данные исследований S.G. Bodkin и соавт. [17] и M.E. Cinque и соавт. [18])

В зависимости от тяжести травмы ПТ ОА в течение 10–20 лет развивается у 30–50% пациентов. Значение данной патологии определяется тем, что она возникает у лиц молодого возраста. Так, если травма была перенесена молодым человеком в 20–30 лет (например, в период интенсивных занятий спортом), то формирования клинически и рентгенологически выраженного ПТ ОА придется ожидать уже в 35–45 лет, т. е. в активном трудоспособном возрасте [16, 19]. Это демонстрирует когортное наблюдение MOON: у 146 молодых спортсменов, перенесших травму и пластику ПКС, через 10 лет рентгенологические признаки ПТ ОА (остеофиты, сужение щели) отмечались в 37% случаев [20].

При этом, учитывая агрессивное течение ПТ ОА, интенсивность боли и выраженность функциональных нарушений, у существенной части пациентов встает вопрос о необходимости тотального эндопротезирования (ТЭ). Если при первичном ОА пик ТЭ приходится на 60–70 лет, то при ПТ ОА прибегать к операции приходится в среднем на 10–15 лет раньше [16, 19]. По данным американских авторов, в США ежегодно проводится порядка 70 000 ТЭ КС у лиц младше 50 лет, причем подавляющее большинство случаев связано именно с ПТ ОА [21].

Следует учитывать, что исходы ТЭ при ПТ ОА существенно хуже, чем при первичном ОА. Это подтверждает метаанализ 9 популяционных исследований ($n=6783990$), проведенный Y. Liu и соавт. [22]. Согласно полученным данным, после ТЭ КС при ПТ ОА риск перипротезных инфекций был выше почти в 2 раза (отношение шансов (ОШ) — 1,98; 95% ДИ: 1,52–2,57), частота скованности — в 2,5 раза (ОШ=2,59; 95% ДИ: 1,07–6,25), риск осложнений со стороны послеоперационной раны — в 2 раза (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,55–2,59), потребность в ревизионных операциях — почти в 1,5 раза (ОШ=1,49; 95% ДИ: 1,05–2,12). После ТЭ КС при ПТ ОА в сравнении с первичным ОА также отмечалась статистически значимо худшая оценка самочувствия с использованием показателей, определяемых самим пациентом (PRO, patient reported outcomes). В качестве примера можно привести работу A. Bala и соавт. [23], которые сравнили результаты ТЭ КС при ПТ ОА и первичном ОА с использованием национальной медицинской базы данных США Medicare (2005–2012 гг.). За этот период ТЭ было выполнено 3509 пациентам с ПТ ОА и 257 611 пациентам с первичным ОА. Хотя больные ПТ ОА были моложе (доля лиц младше 65 лет составляла 22% и 9% соответственно), послеоперационных осложнений у них было статистически значимо больше: относительный риск (ОР) перипротезных инфекций у них составил 1,72 ($p<0,001$); ОР локальных осложнений — 1,80 ($p<0,001$); ОР необходимости ревизионных операций — 1,23 ($p=0,01$).

Столь же сложной представляется ситуация с ТЭ при ПТ ОА тазобедренного сустава. Так, по данным R.D. Stibolt Jr. и соавт. [24], представивших метаанализ 10 работ ($n=448$), в которых оценивалась частота осложнений после ТЭ при ПТ ОА тазобедренного сустава, при среднем периоде наблюдения 37 мес. частота инфекционных осложнений составляла 10,2%, нестабильности — 20,3%, ревизионных операций — 18,5%.

В целом ПТ ОА протекает тяжелее и имеет более серьезные последствия для здоровья (учитывая более молодой возраст пациентов), чем первичный ОА. Поэтому столь важно своевременно диагностировать это заболевание и использовать все доступные терапевтические возможности

для его лечения. В отличие от первичного ОА, при ПТ ОА известен первичный пусковой момент (травма), от которой следует вести отсчет прогрессирования заболевания. Однако однозначные проявления ПТ ОА (типичные рентгенологические изменения) через 1–2 года после травмы развиваются лишь у 5% пациентов. Поэтому для ранней диагностики ПТ ОА необходимо учитывать факторы риска этого заболевания, применять методы *дорентгенологической* визуализации и анализировать динамику биомаркеров [11, 16, 19].

Факторы риска посттравматического остеоартрита

Наиболее изучены факторы риска развития ПТ ОА коленного сустава. Согласно данным многочисленных работ, развитие этой патологии прежде всего зависит от характера и тяжести повреждения внутрисуставных структур. Так, недавно был опубликован консенсус группы международных экспертов OPTIKNEE, представляющий метаанализ 66 исследований, в которых оценивались факторы риска развития структурного и клинического ПТ ОА после травмы КС. Риск развития этого заболевания был статистически значимо выше после повреждения ПКС, коллатеральной связки, мениска, суставного хряща, надколенника/большеберцовой и бедренной кости, переломов и мультиструктурных повреждений. Наибольший риск ПТ ОА отмечался у лиц, перенесших хирургическую реконструкцию ПКС, при наличии повреждения хряща (ОШ=2,31; 95% ДИ: 1,35–3,94), при сочетании с парциальной менискэктомией (ОШ=1,87; 95% ДИ: 1,45–2,42) и тотальной менискэктомией (ОШ=3,14; 95% ДИ: 2,2–4,48) [25].

Анализ факторов риска ПТ ОА также был проведен в масштабной работе M.C. Castano Betancourt и соавт. [26], которые выполнили метаанализ 122 исследований по данной теме. Было показано, что ведущими предикторами ПТ ОА КС являются серьезное повреждение мениска (ОШ=7,9; 95% ДИ: 4,4–14), перелом большеберцовой кости (повышение риска ТЭ в 3,0–5,3 раза) и вывих надколенника (развитие ПТ ОА при наблюдении 13 лет у 22% пациентов). Для развития ПТ ОА тазобедренного сустава основными факторами риска являлись перелом вертлужной впадины, перелом бедренной кости и вывих головки бедренной кости.

По результатам длительного когортного наблюдения MOON (3500 пациентов, перенесших пластику ПКС после травмы КС), факторами риска ПТ ОА через 2 и 6 лет, помимо характера и тяжести травмы, являются женский пол, избыточная масса тела, курение и низкий уровень образования. Более выраженная симптоматика и функциональные нарушения наблюдались у пациентов, имевших исходно худшие показатели по шкалам KOOS и IKDC [27].

Хроническая посттравматическая боль и риск развития посттравматического остеоартрита

Боль — наиболее характерное проявление ОА, связанное с хроническим синовитом, отеком костного мозга (остеитом), энтезитом и тендинопатией, а также с травмой тканей сустава при серьезных биомеханических нарушениях. Хроническая боль является одним из главных факторов, с которым связано прогрессирование первичного ОА, — как клинических проявлений, так и структурных

(рентгенологических) изменений [28]. Так, согласно результатам метаанализа 82 исследований ($n=41810$), проведенного S. Sandha и соавт., хроническая боль при ОА коррелировала с рентгенологической стадией ОА (≥ 2 по Kellgren – Lawrence (K-L)) и выраженностью изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ), включая наличие отека костного мозга и повреждение мениска [29].

Значение боли как маркера развития ПТ ОА изучено в меньшей степени. Тем не менее, можно предполагать, что длительное сохранение болевых ощущений после травмы является важным предиктором формирования ПТ ОА. В этом плане весьма показательна работа M. Tahir и соавт. [30], которые изучали развитие ПТ ОА после перелома и оперативного лечения большеберцовой кости у 108 пациентов. При наблюдении ≥ 5 лет признаки ПТ ОА были отмечены у 45,8% больных исследуемой когорты. Важнейшим фактором, с которым было связано развитие этого заболевания, оказалась хроническая умеренная или выраженная боль (>4 по числовой рейтинговой шкале) (ОШ=73,28; 95% ДИ: 15,7–341,5; $p<0,001$).

После травм суставов нередко возникает посттравматический артрит, сопровождающийся отеком синовиальной оболочки, остеитом и накоплением экссудата. При повреждении коленного и голеностопного суставов посттравматический артрит отмечается в 25–30% случаев, причем у 5–15% пациентов он склонен к хронизации. Данная патология, которая проявляется интенсивной хронической болью, рассматривается как начальная стадия ПТ ОА [31].

Интересные данные получены J.J. Antosh и соавт. [32], которые в течение 2 лет оценивали состояние 120 студентов (средний возраст – 19 лет), 30 из которых перенесли травму и пластику ПКС. В сравнении с группой контроля у травмированных в течение всего периода наблюдения отмечались статистически значимо худшие параметры KOOS и WOMAC. Аналогичные данные были получены J.L. Whittaker и соавт. [33], которые в течение 3–10 лет наблюдали когорту из 50 молодых людей (15–26 лет) со спортивной травмой КС. В сравнении с аналогичной по возрасту и полу группой молодых людей, не имевших травм, у травмированных отмечались статистически значимо худшие показатели KOOS: в частности, медиана различия боли по KOOS составила $-4,0$ [$-6,8$; $-1,2$]. В работе L.S. Lohmander и соавт. [34] оценивалось состояние 103 молодых женщин (средний возраст – 31 год), 12 лет назад перенесших спортивную травму ПКС. Рентгенологические признаки ПТ ОА были выявлены у 51%, при этом клинические признаки поражения суставов определялись у 75% обследованных пациенток.

Биомаркеры

Ряд биомаркеров хорошо коррелируют со структурными изменениями суставов при ОА. Так, уровень конечного (С) телопептида коллагена II типа (СТХ-II, C-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen), согласно метаанализу 13 исследований ($n=2856$), проведенному H. Cheng и соавт. [35], у пациентов с 3–4-й стадией по K-L был статистически значимо выше, чем у больных с 1–2-й стадией по K-L. Аналогичные данные получены для олигомерного матричного протеина хряща (COMP, cartilage oligomeric matrix protein) и матриксной металлопротеиназы (ММП) 3 [36, 37].

Эти биомаркеры так же, как и уровень маркеров воспаления (цитокины, хемокины, С-реактивный белок (СРБ)), могут быть важным инструментом для оценки тяжести травмы и прогрессирования посттравматических изменений. Так, концентрация основных провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагального воспалительного белка (MIP, macrophage inflammatory protein) 1, ММП, тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases) и др. – резко повышается в остром периоде травмы. В то же время их повышенный уровень может сохраняться в синовиальной жидкости и плазме крови на протяжении многих месяцев и лет после повреждения, «сигнализируя» о персистенции воспаления и развитии ПТ ОА [38].

По данным H. Higuchi и соавт. [39], повышенный уровень ИЛ-6, ММП-3 и TIMP-1 в синовиальной жидкости сохранялся у 32 пациентов с повреждением ПКС на протяжении 6 мес. В работе K.A. Elsaid и соавт. [40] было показано, что у 30 пациентов, перенесших травму ПКС, через 12 мес. в синовиальной жидкости была повышена концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , нейтрофильной эластазы и сульфатированного гликозаминогликана (sGAG, sulfated glycosaminoglycan). При этом уровень биомаркеров в синовиальной жидкости контралатерального (нетравмированного) сустава не отличался от среднестатистической нормы. Исследование I. Pengas и соавт. [41] продемонстрировало, что повышение уровня ММП-3 в плазме и синовиальной жидкости после травмы КС и хирургического удаления мениска у 53 пациентов, сохранялось при наблюдении до 40 лет.

Очень интересны данные A. Struglics и соавт. [42], наблюдавших 121 пациента с травмой ПКС на протяжении 5 лет. Непосредственно после травмы уровень ФНО- α в синовиальной жидкости был повышен в 8 раз, а ИЛ-6 – более чем в 1000 раз в сравнении с нормой. Соответственно, была повышена и концентрация маркеров костно-хрящевой деструкции, в частности агрегана ARGS – в 1,8 раза, СТХ-II в моче – в 8 раз. Повышенный уровень цитокинов сохранялся и спустя 5 лет после травмы – в частности, ФНО- α . При этом уровень цитокинов коррелировал с такими маркерами, как СТХ-II и N-телопептид I типа (NTX-I, N-terminal telopeptide I), что отражало процесс развития структурных изменений сустава.

Важно отметить, что концентрация биомаркеров может коррелировать с признаками суставного воспаления по данным МРТ. Так, Z. Zhu и соавт. [43], исследовав биомаркеры у 193 пациентов с активным ОА, определили взаимосвязь между отеком костного мозга и повышением концентрации ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-23.

В обзоре, посвященном данной теме, С.М. Khella и соавт. [38] представили следующую динамику концентрации биомаркеров при ПТ ОА. В остром/подостром периоде (1,5 мес. после травмы) отмечается повышение концентрации в синовиальной жидкости и плазме ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО- α , интерферона γ и MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1). Повышается также содержание компонентов комплемента – C4d, C3bBbP и sTCC, а уровень COMP, ММП, sGAG, ARGS, СТХ-II, NTX-I и других маркеров костно-хрящевой деструкции возрастает в десятки и сотни раз. Концентрация СРБ остается повышенной до 3 мес. В дальнейшем, при наблюдении от 3 мес. до нескольких лет, уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов снижается,

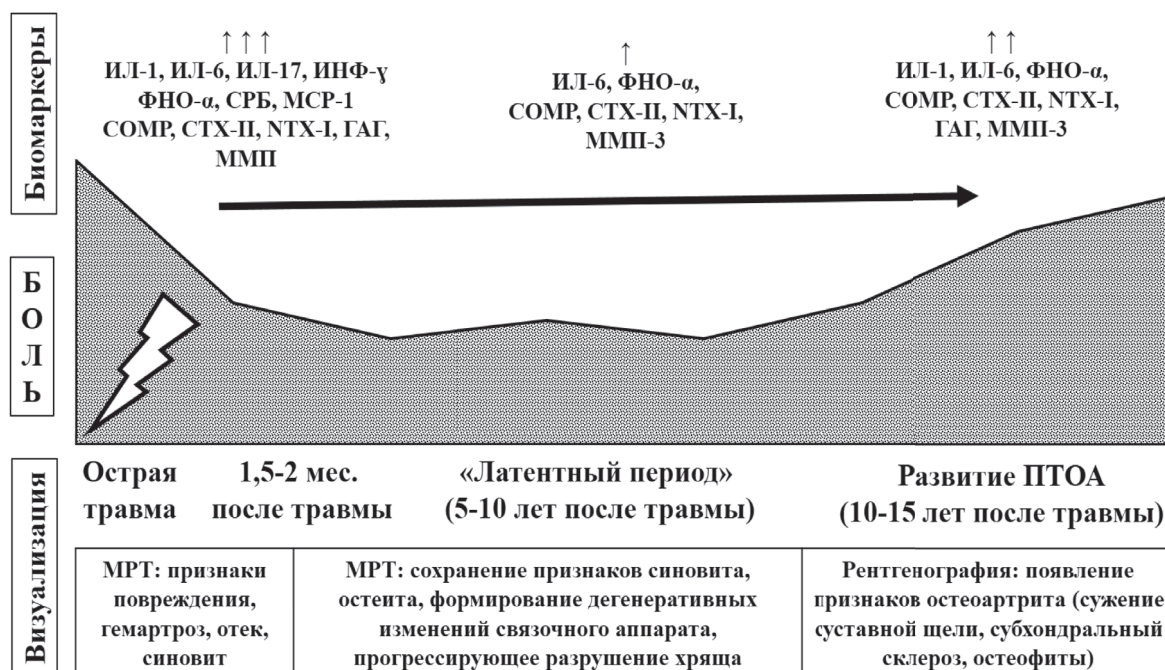


Рис. 2. Развитие посттравматического остеоартрита (клиника, биомаркеры, визуализация): ИЛ – интерлейкин, ИНФ – интерферон; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; СРБ – С-реактивный белок; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; COMP – олигомерный матриксный протеин хряща (cartilage oligomeric matrix protein); CTX-II – телопептид коллагена II типа (C-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen); NTX-I – N-телопептид I типа (N-terminal telopeptide); ГАГ – гликозаминогликан; MMP – матриксной металлопротеиназы; ПТ ОА – посттравматический остеоартрит; МРТ – магнитно-резонансная томография

но все же остается относительно высоким (особенно в синовиальной жидкости) для ИЛ-6, ФНО-α, MMP-3, TIMP-1, компонентов комплемента. В плазме и моче отмечается повышение содержания COMP, MMP-3, CTX-II, NTX-I. Начальная стадия ПТ ОА (от 1 года до 30 лет) характеризуется повышением плазменной концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, NO, мочевой кислоты, ARGС (рис. 2).

Генетические маркеры хронической посттравматической боли и посттравматического остеоартрита

Большое внимание исследователей, изучающих проблему ПТ ОА, приковано к эпигенетическим механизмам ноцицепции – нарушениям регуляции экспрессии генов, определяющих синтез нейромедиаторов, клеточных рецепторов и трансмембранных ионных каналов. Существенное влияние на болевую афферентацию и модуляцию ноцицептивных сигналов могут оказывать метилирование ДНК, посттрансляционная модификация гистонов (метилирование, ацетилирование, и фосфорилирование), воздействие универсальных регуляторов трансляции – микроРНК [44, 45].

Способствовать развитию хронической боли после травм могут мутации генов, отвечающих за синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др.); протеинов, определяющих функционирование внутриклеточных сигнальных путей (STAT1-6, PI3K/AKT/mTOR, NF-κB); глюкокортикоидных рецепторов (GRs, glucocorticoid receptors); рецепторов эстрогенов (ESR-1 и -2, estrogen receptor); рецептора гистамина (5-HT2A, 5-hydroxy-tryptamine); β2-адренорецептора (ADRB2, adrenoreceptor beta 2), μ-опиоидного рецептора (OPRM1, opioid receptor Mu 1); рецепторов пуринергиче-

ской системы (P2X4 и P2X7); транспортера серотонина (SLC6A), катехол-О-метилтрансферазы (COMT, catechol-O-methyl transferase), потенциал-зависимого калиевого канала S-типа (KCNS1) и др. [46, 47].

Так, экспериментальная работа Y. Liao и соавт. [48] показала возможность ускорения развития ПТ ОА при мутации генов, кодирующих образование ИЛ-6, STAT3 и ERK. По данным L. Zhao и соавт. [49], в развитии этого заболевания могут играть роль мутации генов фактора роста нервов, ИЛ-1β и MMP-13. Интересные данные получены A. Sarkar и соавт. [50], показавшими роль STAT3 (основного «передатчика» провоспалительного сигнала ИЛ-6) в регуляции метилирования ДНК, определяющего регуляцию экспрессии генов, ответственных за метаболизм хряща.

Важная роль придается генетическому разнообразию и регуляции экспрессии генов, ответственных за анаболические процессы в хрящевой ткани [51]. В частности, уменьшение синтеза эндогенных протеогликанов может способствовать снижению устойчивости хряща и субхондральной кости к механическому стрессу, ускоряя тем самым развитие структурных нарушений при ПТ ОА. Иллюстрацией этого является изучение роли гена *PRG4*, отвечающего за синтез лумбрицина – протеогликана, обеспечивающего вязко-эластические и гидрофильные свойства МКМ суставного хряща. G. Musumeci и соавт. [52] показали большое значение снижения экспрессии гена лумбрицина в развитии ПТ ОА. Аналогично, работа D. Seol и соавт. [53] демонстрирует снижение синтеза лумбрицина при подавлении экспрессии гена *PRG4* на фоне экспериментального ПТ ОА. Исследование R.D. Chavez и соавт. [54] подтвердило, что поддержание нормальной экспрессии *PRG4* способствует ускорению синтеза лумбрицина и замедлению прогрессирования ПТ ОА.

Принципиальное значение могут иметь мутации и эпигеномная регуляция генов, отвечающих за дифференцировку и активацию метаболизма хондроцитов. Так, S.E. Catheline и соавт. [55] было показано, что наблюдаемая при ПТ ОА гиперэкспрессия гена *Runx2* — важного фактора дифференцировки хондроцитов — может способствовать более быстрому прогрессированию заболевания. Аналогичные данные были получены J.T. Sieke и соавт. [56], которые обнаружили повышение экспрессии *Runx2* при экспериментальном повреждении ПКС. И напротив, делеция *Runx2* замедляет прогрессирование экспериментального ПТ ОА [57].

Заключение

ХПТБ — серьезное осложнение травм суставов, основное проявление прогрессирующего ПТ ОА. Через 10–15 лет после повреждения связочного аппарата, выявляемые при рентгенографии структурные изменения сустава, которые сопровождаются болью и нарушением функции, отмечаются у >30% пациентов. Патогенез ПТ ОА носит комплексный характер. Важнейшими факторами, определяющими развитие данной патологии, являются характер и тяжесть повреждения, хирургическое лечение, персистирующее воспаление, наличие генетических особенностей. Помочь в диагности-

ке ранних (дорентгенологических) стадий ПТ ОА может тщательная оценка клинических проявлений (боль, скованность, крепитация в суставе), данных МРТ, а также динамики концентрации в крови, синовиальной жидкости и моче маркеров воспаления и костно-хрящевой деструкции.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы «Создание прогностической модели хронической боли путем выявления генетических, биохимических и биофизических предикторов нарушения естественных репаративных процессов, развития воспаления и ноцицептивного ответа, и разработка методологии ее предупреждения на основе персонализированной фармакотерапии и применения клеточных терапевтических технологий» № 1021062512064-0 РК 122040400027-8.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Росстат. Здоровье населения в России. 2021: Статистический сборник. М., 2021. [Federal State Statistics Service. Healthcare in Russia. 2021: Statistical collection. Moscow; 2021 (In Russ.)].
- Herzog MM, Kerr ZY, Marshall SW, Wikstrom EA. Epidemiology of ankle sprains and chronic ankle instability. *J Athl Train*. 2019;54(6):603–610. doi: 10.4085/1062-6050-447-17
- Ponkilainen V, Kuitunen I, Liukkonen R, Vaajala M, Reito A, Uimonen M. The incidence of musculoskeletal injuries: A systematic review and meta-analysis. *Bone Joint Res*. 2022;11(11):814–825. doi: 10.1302/2046-3758.1111.BJR-2022-0181.R1
- Adams BG, Houston MN, Cameron KL. The epidemiology of meniscus injury. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2021;29(3):24–33. doi: 10.1097/JSA.0000000000000329
- Sepúlveda F, Sánchez L, Amy E, Micheo W. Anterior cruciate ligament injury: Return to play, function and long-term considerations. *Curr Sports Med Rep*. 2017;16(3):172–178. doi: 10.1249/JSR.0000000000000356
- Rhon DI, Perez KG, Eskridge SL. Risk of post-traumatic knee osteoarthritis after knee injury in military service members. *Musculoskeletal Care*. 2019;17(1):113–119. doi: 10.1002/msc.1378
- Madaleno FO, Santos BA, Araújo VL, Oliveira VC, Resende RA. Prevalence of knee osteoarthritis in former athletes: A systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(6):437–451. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.03.012
- Зубавленко РА, Ульянов ВЮ, Белова СВ. Патогенетические особенности посттравматического остеоартроза коленных суставов: анализ диагностических и терапевтических стратегий (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):50–54. [Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV. Pathogenic peculiarities of post-traumatic knee osteoarthritis: Analysis of diagnostic and therapeutic strategies (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):50–54 (In Russ.)].
- Evers BJ, Van Den Bosch MHJ, Blom AB, van der Kraan PM, Koëter S, Thurlings RM. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:973870. doi: 10.3389/fmed.2022.973870
- Khella CM, Horvath JM, Asgarian R, Rolauffs B, Hart ML. Anti-inflammatory therapeutic approaches to prevent or delay post-traumatic osteoarthritis (PTOA) of the knee joint with a focus on sustained delivery approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8005. doi: 10.3390/ijms22158005
- Mason D, Englund M, Watt FE. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? *J Orthop Res*. 2021;39(6):1152–1163. doi: 10.1002/jor.24982
- Brophy RH, Zeltser D, Wright RW, Flanagan D. Anterior cruciate ligament reconstruction and concomitant articular cartilage injury: Incidence and treatment. *Arthroscopy*. 2010;26(1):112–120. doi: 10.1016/j.arthro.2009.09.002
- de Bakker CMJ, Knowles NK, Walker REA, Manske SL, Boyd SK. Independent changes in bone mineralized and marrow soft tissues following acute knee injury require dual-energy or high-resolution computed tomography for accurate assessment of bone mineral density and stiffness. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2022;127:105091. doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105091
- Barton KI, Heard BJ, Kroker A, Seveck JL, Raymond DA, Chung M, et al. Structural consequences of a partial anterior cruciate ligament injury on remaining joint integrity: Evidence for ligament and bone changes over time in an ovine model. *Am J Sports Med*. 2021;49(3):637–648. doi: 10.1177/0363546520985279
- Wang LJ, Zeng N, Yan ZP, Li JT, Ni GX. Post-traumatic osteoarthritis following ACL injury. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):57. doi: 10.1186/s13075-020-02156-5
- Bodkin SG, Werner BC, Slater LV, Hart JM. Post-traumatic osteoarthritis diagnosed within 5 years following ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020;28(3):790–796. doi: 10.1007/s00167-019-05461-y
- Cinque ME, Dornan GJ, Chahla J, Moatshe G, LaPrade RF. High rates of osteoarthritis develop after anterior cruciate ligament surgery: An analysis of 4108 patients. *Am J Sports Med*. 2018;46(8):2011–2019. doi: 10.1177/0363546517730072
- Friel NA, Chu CR. The role of ACL injury in the development of posttraumatic knee osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2013;32(1):1–12. doi: 10.1016/j.csm.2012.08.017

20. MOON Group; Everhart JS, Jones MH, Yalcin S, Reinke EK, Huston LJ, et al. The clinical radiographic incidence of posttraumatic osteoarthritis 10 years after anterior cruciate ligament reconstruction: Data from the MOON nested cohort. *Am J Sports Med.* 2021;49(5):1251–1261. doi: 10.1177/0363546521995182
21. Atarere J, Agudile E, Orhurhu V, Agudile UM, Sorescu G, Suleiman ZA, et al. Racial and socioeconomic disparities in the utilization of TKA among patients with posttraumatic knee osteoarthritis: Estimates from the United States national inpatient sample, 2011–2018. *JB JS Open Access.* 2022;7(3):e22.00017. doi: 10.2106/JBJS.OA.22.00017
22. Liu Y, Zhao XD, Zou C. Lingering risk: A meta-analysis of outcomes following primary total knee arthroplasty for patients with post-traumatic arthritis. *Int J Surg.* 2020;77:163–172. doi: 10.1016/j.ijso.2020.03.053
23. Bala A, Penrose CT, Seyler TM, Mather RC 3rd, Wellman SS, Bolognesi MP. Outcomes after total knee arthroplasty for post-traumatic arthritis. *Knee.* 2015;22(6):630–639. doi: 10.1016/j.knee.2015.10.004
24. Stibolt RD Jr, Patel HA, Huntley SR, Lehtonen EJ, Shah AB, Naranje SM. Total hip arthroplasty for posttraumatic osteoarthritis following acetabular fracture: A systematic review of characteristics, outcomes, and complications. *Chin J Traumatol.* 2018;21(3):176–181. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.02.004
25. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, Thorlund JB, Lundberg M, Truong LK, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. *Br J Sports Med.* 2022;56(24):1406–1421. doi: 10.1136/bjsports-2022-105496
26. Castano Betancourt MC, Maia CR, Munhoz M, Morais CL, Machado EG. A review of risk factors for post-traumatic hip and knee osteoarthritis following musculoskeletal injuries other than anterior cruciate ligament rupture. *Orthop Rev (Pavia).* 2022;14(4):38747. doi: 10.52965/001c.38747
27. Jones MH, Spindler KP. Risk factors for radiographic joint space narrowing and patient reported outcomes of post-traumatic osteoarthritis after ACL reconstruction: Data from the MOON cohort. *J Orthop Res.* 2017;35(7):1366–1374. doi: 10.1002/jor.23557
28. Shimizu H, Shimoura K, Iijima H, Suzuki Y, Aoyama T. Functional manifestations of early knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(9):2625–2634. doi: 10.1007/s10067-022-06150-x
29. Sandhar S, Smith TO, Toor K, Howe F, Sofat N. Risk factors for pain and functional impairment in people with knee and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(8):e038720. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038720
30. Tahir M, Kumar S, Shaikh SA, Jamali AR, Faraz A. Frequency of osteoarthritis and functional outcome of operated tibial plateau fractures: A minimum of 5 years follow up. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(Suppl 5):S8–S12.
31. Punzi L, Galozzi P, Luisetto R, Favero M, Ramonda R, Oliviero F, et al. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation. *RMD Open.* 2016;2(2):e000279. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000279
32. Antosh IJ, Svoboda SJ, Peck KY, Garcia EJ, Cameron KL. Change in KOOS and WOMAC scores in a young athletic population with and without anterior cruciate ligament injury. *Am J Sports Med.* 2018;46(7):1606–1616. doi: 10.1177/0363546518768753
33. Whittaker JL, Woodhouse LJ, Nettel-Aguirre A, Emery CA. Outcomes associated with early post-traumatic osteoarthritis and other negative health consequences 3–10 years following knee joint injury in youth sport. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(7):1122–1129. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.021
34. Lohmander LS, Ostergren A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3145–3152. doi: 10.1002/art.20589
35. Cheng H, Hao B, Sun J, Yin M. C-terminal cross-linked telopeptides of type II collagen as biomarker for radiological knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Cartilage.* 2020;11(4):512–520. doi: 10.1177/1947603518798884
36. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: A meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):262. doi: 10.1186/s13018-018-0959-y
37. Hao HQ, Zhang JF, He QQ, Wang Z. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(5):726–736. doi: 10.1016/j.joca.2018.10.009
38. Khella CM, Asgarian R, Horvath JM, Rolaufts B, Hart ML. An evidence-based systematic review of human knee post-traumatic osteoarthritis (PTOA): Timeline of clinical presentation and disease markers, comparison of knee joint PTOA models and early disease implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1996. doi: 10.3390/ijms22041996
39. Higuchi H, Shirakura K, Kimura M, Terauchi M, Shinozaki T, Watanabe H, et al. Changes in biochemical parameters after anterior cruciate ligament injury. *Int Orthop.* 2006;30(1):43–47. doi: 10.1007/s00264-005-0023-5
40. Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl HL, Machan JT, Fadale PD, Hulstyn MJ, et al. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1707–1715. doi: 10.1002/art.23495
41. Pengas I, Eldridge S, Assiotis A, McNicholas M, Mendes JE, Laver L. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee meniscectomy. *J Exp Orthop.* 2018;5(1):21. doi: 10.1186/s40634-018-0132-x
42. Struglics A, Larsson S, Kumahashi N, Frobell R, Lohmander LS. Changes in cytokines and aggrecan ARGS neopeptide in synovial fluid and serum and in C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen and N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen in urine over five years after anterior cruciate ligament rupture: An exploratory analysis in the knee anterior cruciate ligament, nonsurgical versus surgical treatment trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1816–1825. doi: 10.1002/art.39146
43. Zhu Z, Otahal P, Wang B, Jin X, Laslett LL, Wluka AE, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum inflammatory cytokines and knee bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(4):499–505. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.024
44. Mauceri D. Role of epigenetic mechanisms in chronic pain. *Cells.* 2022;11(16):2613. doi: 10.3390/cells11162613
45. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med.* 2012;13(11):1474–1490. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01488.x
46. Глемба КЕ, Гусева ИА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Самаркина ЕЮ, Коновалова НВ, и др. Влияние полиморфизмов генов *KCNS1*, *COMT* и *OPRM1* на развитие послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):578–583. [Glemba KE, Guseva IA, Karateev AE, Makarov MA, Samarkina EYu, Konovalova NV, et al. Polymorphisms of the *KCNS1*, *COMT* and *OPRM1* genes and development of postoperative pain in patients with osteoarthritis who underwent total knee or hip replacement. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):578–583 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-578-583
47. Zorina-Lichtenwalter K, Melton CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience.* 2016;338:36–62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.04.041
48. Liao Y, Ren Y, Luo X, Mirando AJ, Long JT, Leinroth A, et al. Interleukin-6 signaling mediates cartilage degradation and pain in posttraumatic osteoarthritis in a sex-specific manner. *Sci Signal.* 2022;15(744):eabn7082. doi: 10.1126/scisignal.abn7082
49. Zhao L, Huang J, Fan Y, Li J, You T, He S, et al. Exploration of CRISPR/Cas9-based gene editing as therapy for osteoarthritis.

- Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):676-682. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214724
50. Sarkar A, Liu NQ, Magallanes J, Tassej J, Lee S, Shkhyan R, et al. STAT3 promotes a youthful epigenetic state in articular chondrocytes. *Aging Cell.* 2023;22(2):e13773. doi: 10.1111/ace1.13773
 51. Otterness IG, Swindell AC, Zimmerer RO, Poole AR, Ionescu M, Weiner E. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis: segregation of the markers into clusters and distinguishing osteoarthritis at baseline. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8(3):180-185. doi: 10.1053/joca.1999.0288
 52. Musumeci G, Trovato FM, Loreto C, Leonardi R, Szychlinska MA, Castorina S, et al. Lubricin expression in human osteoarthritic knee meniscus and synovial fluid: A morphological, immunohistochemical and biochemical study. *Acta Histochem.* 2014;116(5):965-972. doi: 10.1016/j.acthis.2014.03.011
 53. Seol D, Choe HH, Zheng H, Brouillette MJ, Fredericks DC, Petersen EB, et al. Intra-articular adeno-associated virus-mediated proteoglycan 4 gene therapy for preventing posttraumatic osteoarthritis. *Hum Gene Ther.* 2022;33(9-10):529-540. doi: 10.1089/hum.2021.177
 54. Chavez RD, Sohn P, Serra R. Prg4 prevents osteoarthritis induced by dominant-negative interference of TGF- β signaling in mice. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210601. doi: 10.1371/journal.pone.0210601
 55. Catheline SE, Hoak D, Chang M, Ketz JP, Hilton MJ, Zusick MJ, et al. Chondrocyte-specific RUNX2 overexpression accelerates post-traumatic osteoarthritis progression in adult mice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(9):1676-1689. doi: 10.1002/jbmr.3737
 56. Sieker JT, Proffen BL, Waller KA, Chin KE, Karamchedu NP, Akkelman MR, et al. Transcriptional profiling of synovium in a porcine model of early post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2018;10.1002/jor.23876. doi: 10.1002/jor.23876
 57. Liao L, Zhang S, Gu J, Takarada T, Yoneda Y, Huang J, et al. Deletion of Runx2 in articular chondrocytes decelerates the progression of DMM-induced osteoarthritis in adult mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):2371. doi: 10.1038/s41598-017-02490-w

Черникова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Бялик Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

Макаров С.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Бялик В.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Дудникова П.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7660-8210>