

ГЕНЫ-ПРЕДИКТОРЫ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Лебедев А.Ю.^{1,2}, Трубникова Е.В.¹, Белоус А.С.¹, Сорока В.В.¹, Агапов М.Н.¹

¹Курский государственный университет, Курск, e-mail: alexlebedev32@mail.ru;

²Курский государственный медицинский университет, Курск;

В статье дается оценка современным данным по этиологии и патогенезу остеоартроза с акцентом на генетические механизмы развития данного заболевания. Анализ данных литературных источников позволяет высказать мысль, что суставной хондроцит является своеобразным датчиком гомеостаза суставного хряща и играет решающую роль в поддержании его нормальной физиологической структуры и функции. Гомеостаз суставных хондроцитов может быть нарушен в результате действия различных факторов, включая аномальную механическую нагрузку и старение, генетические нарушения. Причиной необратимой деградации внеклеточного матрикса может стать дисбаланс между анаболической и катаболической активностью в суставном хряще, обусловленный сбоем в процессах дифференцировки и созревания хондроцитов, осуществляемых через сигнальные пути TGF- β /SMAD, во время эндохондрального окостенения. Важную роль в процессе эндохондрального окостенения, формировании суставов и поддержании их морфологической структуры, обеспечивающей полноценную функциональную активность, играет ген GDF-5. Мутации в гене GDF-5 человека приводят к широкому спектру заболеваний скелета. Пониженная экспрессия гена GDF-5 в клетках суставных хондроцитов ведет к нарушениям биомеханики сухожилий и аномалиям скелета. Данный литературный обзор позволяет сделать вывод о необходимости внедрения ДНК-диагностики в практику работы российских ревматологов и ортопедов с целью ранней диагностики и своевременной профилактики развития остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, генетическая предрасположенность, ген gdf5, ген tgf- β , ген smad3.

PREDICTOR GENES OF OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS, ROLE IN PATHOGENESIS, PROSPECTS FOR THE USE OF TARGETED THERAPY

Lebedev A.Y.^{1,2}, Trubnikova E.V.¹, Belous A.S.¹, Soroka V.V.¹, Agapov M.N.¹

¹Kursk State University, Kursk, e-mail: alexlebedev32@mail.ru;

²Kursk State Medical University, Kursk

The article evaluates the current data on the etiology and pathogenesis of osteoarthritis with an emphasis on the genetic mechanisms of the development of this disease. Analysis of these literature sources suggests that the articular chondrocyte is a kind of sensor of homeostasis of articular cartilage and plays a crucial role in maintaining its normal physiological structure and function. The homeostasis of articular chondrocytes can be disrupted as a result of various factors, including abnormal mechanical stress and aging, genetic disorders. The cause of irreversible degradation of the extracellular matrix may be an imbalance between anabolic and catabolic activity in articular cartilage caused by a failure in the processes of differentiation and maturation of chondrocytes carried out through the TGF- β /SMAD signaling pathways during endochondral ossification. The GDF-5 gene plays an important role in the process of endochondral ossification, the formation of joints and the maintenance of their morphological structure, which ensures full functional activity. Mutations in the human GDF-5 gene lead to a wide range of skeletal diseases. Reduced expression of the GDF-5 gene in the cells of articular chondrocytes leads to disorders of tendon biomechanics and skeletal abnormalities. This literature review allows us to conclude that it is necessary to introduce DNA diagnostics into the practice of Russian rheumatologists and orthopedists for the purpose of early diagnosis and timely prevention of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, genetic predisposition, gdf5 gene, tgf- β gene, smad3 gene/

Остеоартроз (ОА) – распространенное дегенеративное заболевание суставов, сложность патогенеза которого связана с генетическими, метаболическими и местными факторами. При определенных условиях взаимодействие этих факторов вызывает процесс разрушения хряща, пролиферативную реакцию субхондральной кости и синовиальное

воспаление. Ревматологи выделяют две формы остеоартроза: первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний. Для ОА характерны общие клинические, радиологические и патологические проявления [1, 2]. Отчет Третьего Национального обследования в области здравоохранения и питания показывает, что около 37,4% взрослого населения в Соединенных Штатах в возрасте 60 лет и старше имеют рентгенологические признаки ОА [3, 4]. По данным Минздравсоцразвития РФ, в период с 2000 по 2009 гг. число пациентов с подтвержденным диагнозом ОА увеличилось в нашей стране более чем в 2 раза, причем прогнозируется дальнейший рост заболевания [5]. ОА наиболее часто поражает тазобедренные, коленные, голеностопные суставы, сочленения кисти, позвоночник и является основной причиной нарушения подвижности у пожилых людей [6, 7]. В настоящее время исследователи различают модифицирующие и немодифицирующие факторы риска развития ОА, включая генетическую предрасположенность, старение, ожирение и дисплазию суставов, однако патогенез ОА остается в значительной степени неясным [8, 9, 10].

ОА основывается на клинико-рентгенографической картине заболевания. Основные клинические симптомы ОА – хроническая боль различной интенсивности в области пораженного сустава, ограничения движений, деформация сустава, суставная нестабильность, утренняя скованность. При рентгенографическом обследовании выявляются сужение суставного пространства и наличие остеофитов. Лечение остеоартроза направлено на облегчение боли, уменьшение скованности, поддержание функциональных возможностей суставов и улучшение качества жизни [1]. Поскольку точные молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе ОА, недостаточно хорошо изучены, то до настоящего времени не существует эффективных методов консервативного лечения заболевания, способных замедлить прогрессирование патологического процесса. В связи с этим методом выбора лечения остается радикальное хирургическое вмешательство – тотальное замещение пораженного сустава конечности [11]. Экономическое бремя остеоартрита в Соединенных Штатах превышает 60 млрд долларов в год [12], что свидетельствует о медико-социальной проблеме своевременной диагностики и лечения данной категории пациентов. Настоящая статья преследует цель рассмотреть патогномичные молекулярные механизмы остеоартроза, которые в перспективе могут расширить потенциальные возможности для прогнозирования и ранней профилактики остеоартроза.

Цель исследования: проанализировать данные литературных источников по участию молекулярных механизмов, в том числе и полиморфизма генов, в патогенезе остеоартроза с целью определения потенциальных путей предупреждения дегенерации суставного хряща.

Материал и методы исследования

Проведен анализ данных литературных источников в базах НЭБ РИНЦ (eLIBRARY.RU), Web of Science, Scopus. Поиск информации проведен по следующим ключевым словам и выражениям: «первичный остеоартроз», «Primary osteoarthritis», «gene GDF5», «gene GDF5», «gene TGF- β », «gene SMAD3», «gene STC1», «gene COL11A1».

Результаты исследования и их обсуждение

Суставной хрящ в основном состоит из тканевой жидкости, коллагена II типа (COL2) и протеогликанов. Из массы интактного вещества 65–80% хряща составляет тканевая жидкость. Такое высокое содержание жидкости обеспечивает эластичность и упругость ткани и облегчает питательным веществам и кислороду диффундировать через матрицу хряща к его клеткам. Коллаген II типа и протеогликаны составляют 15–22 и 4–7% от интактной массы хряща соответственно [13]. Другие коллагены, такие как коллагены типов V, VI, IX, X, XI, XII, XIV [14], и протеогликаны (декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан, эпификан и перлекан) [15] составляют небольшую часть (менее 5%) нормального состава суставного хряща. Хондроцит является единственным типом клеток в суставном хряще и отвечает за формирование и поддержание его внеклеточной среды [16, 17].

Матрица коллагена/протеогликана состоит из очень плотной сетки коллагеновых фибрилл, включая коллаген II типа (COL2) и второстепенные коллагены IX и XI типов, встроенных в гелеобразные отрицательно заряженные протеогликаны [18]. Эта гидратированная архитектура матрицы обеспечивает суставному хрящу прочность на растяжение и упругость, что позволяет суставам поддерживать надлежащую биомеханическую функцию [19].

По мере формирования суставного хряща хондроциты поддерживают структуру хряща, синтезируя компоненты матрикса (COL2 и протеогликаны) и ферменты, разрушающие матрикс, с минимальным оборотом клеток и матрикса. Существующая коллагеновая сеть становится сшитой, и суставной хрящ формируется в соединительную ткань, обладающую способностью поглощать механическое напряжение и реагировать на него [20]. В нормальных условиях суставные хондроциты задерживаются на предгипертрофической стадии дифференцировки, тем самым сохраняясь в течение всей жизни для поддержания нормальной структуры суставного хряща [21].

Дифференцировка и созревание хондроцитов в процессе эндохондрального окостенения жестко регулируются несколькими ключевыми факторами роста и факторами транскрипции, включая представителей семейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β – transforming growth factor beta), факторов роста фибробластов, фактора роста тромбоцитов и белка, связанного с паратиреоидным гормоном [22–26]. Роль факторов роста в

патогенезе ОА хорошо изучена: они участвуют в процессе восстановления хряща, так как способствуют усилению синтеза матрикса [27].

Поскольку TGF- β угнетает гипертрофию и созревание хондроцитов, ингибирование передачи сигналов TGF- β представляет собой потенциальный механизм развития ОА. Существуют три изоформы TGF- β : TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые могут связываться с рецептором типа II для активации установленного сигнального каскада TGF- β /SMAD. Ген TGF- β связывается с рецептором типа II, который далее фосфорилирует трансмембранные рецепторы серин/треонинкиназы типа I. Рецептор типа I впоследствии фосфорилирует углеродный конец SMAD 2 и SMAD 3 (SMADs). Экспрессия генов SMAD таким путем приводит к диссоциации рецепторного комплекса и дальнейшему запуску механизма образования гетеромерного комплекса с общими генами SMAD, образуя форму гена SMAD 4 и активируя экспрессию данного гена. Этот гетеромерный комплекс SMAD затем проникает в ядро и связывается с другими ДНК-связывающими белками для регуляции транскрипции целевого гена [28].

Нарушение передачи сигнала TGF- β связывается с повреждением хряща, что предполагает потерю защитного эффекта TGF- β во время прогрессирования ОА. Кроме того, TGF- β участвует в раннем формировании остеофитов [28]. У мышей целенаправленное нарушение гена TGF- β 1 приводит к диффузному и летальному воспалению примерно через 3 недели после рождения, а потеря TGF- β 2 или TGF- β 3 приводит к дефектам развития костей, затрагивающим передние и задние конечности и кости черепа, что позволяет предположить, что TGF- β играет важную роль в скелетогенезе [29].

Недавние генетические исследования, связанные с изучением механизма передачи сигналов гена TGF- β , также продемонстрировали, что правильная передача информации с гена TGF- β играет важную роль во время развития ОА. Трансгенные мыши, которые сверхэкспрессируют рецептор TGF- β II типа (DNTGFB2) в скелетной ткани, демонстрируют гипертрофию суставных хондроцитов с повышенной экспрессией коллагена типа X, дезорганизацией хряща и прогрессирующей дегградацией хрящевой ткани [30]. В соответствии с этими выводами, у мышей с нокаутом гена SMAD3 наблюдается прогрессирующая дегградация суставного хряща, которая была отмечена ранее в механизме развития ОА человека [31]. У этих мышей проявляются типичные клинические признаки ОА, включая клонирование клеток, гипертрофию хондроцитов, фибрилляцию поверхности хряща, вертикальные трещины и тяжелое глубокое повреждение суставного хряща, а также образование хондрофитов и остеофитов [31]. Кроме того, связь между TGF- β и ОА отмечена в однонуклеотидном полиморфизме (SNP) в гене SMAD3 в подтвержденных клинических случаях ОА тазобедренного и коленного суставов в группе из 527 пациентов [32].

При исследовании гена TGF- β также был подтвержден один из ключевых сигнальных путей при остеоартрозе, подтверждена связь как защитной (анаболической), так и катаболической роли передачи сигналов TGF- β . В своей статье группа авторов [31] представила новые доказательства, основанные на данных, полученных на экспериментальной модели ОА, приближенной по своим проявлениям к клиническим случаям заболевания. Так, ими показано, что TGF- β участвует в морфологическом изменении кости и дегенерации хряща при ОА. Поскольку повышенная экспрессия TGF- β в субхондральной кости может быть одной из причин развития ОА и способна инициировать данную патологию, терапевтическое таргетирование может быть использовано для профилактики и облегчения течения заболевания [33].

Нарушение в работе гена TGF- β в хряще вызывает гипертрофию хондроцитов, что в конечном итоге приводит к дегенерации хряща. На основании данного наблюдения была предложена фармакологическая активация пути TGF- β для сохранения целостности суставного хряща уже на стадии клинических проявлений заболевания. Однако у такой стратегии лечения есть определенные угрозы. Предполагается, что передача сигналов TGF- β в хондроцитах переключается с известного анаболического пути генов ALK 5 и SMAD 2/3 на катаболический путь генов ALK-1 и SMAD 1/5/8 по мере старения человека, а следовательно, повышение экспрессии TGF- β у пожилых людей может фактически усугубить разрушение хряща [34].

Структура коллагена IX типа кодируется геном COL11A1, данный вид коллагена составляет 2–3% от общего количества коллагена. Этот волокнистый белок связывает волокна коллагена II типа, придавая последнему трехмерную стабильность. Также коллаген IX типа связывается с протеогликанами и прикрепляет их к коллагену внеклеточного матрикса. Многочисленными исследованиями было отмечено, что мутации в гене COL11A1 вызывают различные фенотипы хондродисплазии с последующим развитием раннего ОА [35]. Присутствие генетических полиморфизмов в данном гене исследовали с целью расширения знаний о патогенезе развития ОА. В полногеномном ассоциативном исследовании Panoutsopoulou и другие [36] проанализировали множественные полиморфизмы нескольких генов и отметили, что на этой первой стадии полиморфизм rs2615977, расположенный в интроне 31 гена COL11A1, имел ассоциацию с ОА тазобедренного сустава. Впоследствии метаанализ, проведенный Rodríguez-Fontenla и другими [35], показал, что из 199 генов-кандидатов только два гена были ассоциированы с развитием ОА – STC1 и COL11A1. Также были получены результаты, что два полиморфизма COL11A1 были связаны с развитием ОА тазобедренного сустава: rs4907986 и rs1241164. После выборки по полу полиморфизм rs4908291 был подтвержден только для женщин, а полиморфизм rs833058 гена VEGF – для

мужчин. Используя метод дисбаланса аллельной экспрессии, Raine et al. [35] оценили корреляционную связь между генотипами и уровнями экспрессии трех полиморфизмов COL11A1: rs2615977, rs1676486 и rs9659030 – в хряще больных с подтвержденным ОА. Они отметили, что полиморфизм rs2615977 не был связан с ОА, что подтверждалось отсутствием корреляции с его экспрессией в хрящах.

Описанные выше данные свидетельствуют о том, что распространенные вариации в генах STC1 и COL11A1 могут повышать потенциальный риск развития ОА. Было высказано предположение, что комплекс взаимодействия между несколькими генами-предикторами или аллелями является ключевым фактором – «пусковым механизмом» развития заболевания. Авторы выделяют потенцирующий эффект взаимодействия между двумя полиморфизмами rs17786744 (STC1) и rs2615977 (COL11A1), предполагая, что наличие полиморфизма rs2615977 у COL11A1 может влиять на экспрессию гена STC1, создавая фенотип ОА, связанный с образованием остеофитов, или же сам полиморфизм rs2615977 изменяет экспрессию COL11A1 на других, более отдаленных стадиях болезни. Однако следует учитывать, что сила или интенсивность любого взаимодействия полиморфизмов могут быть изменены из-за других возможных взаимодействий, связанных с генами, которые не были определены. Так, даже наличие полиморфизма с сильной неравновесностью по сцеплению может иметь эффект увеличения экспрессии и резко влиять на функцию другого полиморфизма.

Фактор дифференцировки роста 5 (GDF-5 – growth differentiation factor 5), который является членом семейства TGF- β , представляет собой внеклеточную сигнальную молекулу, которая участвует в морфогенезе костей и хрящей, а также в формировании суставов [36].

Ряд исследований показал, что GDF-5 играет важную роль в процессах развития и формирования опорно-двигательного аппарата, влияя на эндохондральное окостенение, формирование суставов и костей, поддержание структуры сухожилий [37]. Так, было показано, что дефекты этого гена связаны с аномальным развитием суставов или нарушениями скелета у людей и мышей [38, 39]. Мутации в гене GDF-5 человека приводят к развитию широкого спектра заболеваний скелета [38]. Коллектив авторов Catherine M. Syddal и иных генотипировал ряд распространенных полиморфизмов GDF-5 и продемонстрировал, что rs143383, представляющий собой SNP (single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм) с переходом С в Т, расположенный в 5'-области (5'UTR) гена, ассоциирован с ОА [39]. Дальнейшие исследования показали, что полиморфизм rs143383 является функциональным, Т-аллель, ассоциированный с ОА, проявляет сниженную транскрипцию GDF-5 относительно С-аллеля во всех тканях суставов [40, 41].

Модели, воспроизводимые на мышах, обеспечили основу для лучшего понимания роли GDF-5 в скелетогенезе и поддержании суставов [42, 43]. Мыши, которые несут функциональный нулевой аллель GDF-5, вызванный мутацией сдвига рамки считывания, демонстрировали аномальное развитие скелета и костей [44, 45]. Однако мыши с нулевым аллелем GDF-5 оказались фенотипически нормальными, но демонстрировали повышенную склонность к развитию ОА [46]. Эта модель позволила предположить, что снижение уровня экспрессии GDF-5 у мышей способствует развитию ОА. Кроме того, у мышей с низкой экспрессией GDF-5 наблюдались нарушения в структуре сухожилий, изменяющие их биомеханические свойства, что может быть связано с измененным коллагеном I типа и наличием аномалий скелета. Одна из гипотез механизма, лежащего в основе этого процесса, заключалась в том, что GDF-5 может модулировать скорость роста эндохондральной кости, влияя таким способом на продолжительность гипертрофической фазы в хондроцитах при их развитии [47]. Это подтверждают генетические данные, указывающие на связь между GDF-5 и остеоартрозом человека, однако пока остается неясным, почему частота ассоциированных аллелей варьируется в разных исследованиях. Подтверждение функциональных вариантов, вероятно, потребует биологических, а также дополнительных генетических анализов.

В нескольких исследованиях сообщалось об использовании GDF5 в терапии ОА. Коллектив авторов Hwang и иных [48] показал увеличение синтеза гликозаминогликанов в неизмененных хондроцитах сустава, пораженного ОА, при их культивации с GDF-5 и увеличение уровней мРНК агрекана (ACAN). Это может быть причиной развития ОА или его следствием, что диктует необходимость дальнейшего изучения механизма снижения влияния уровня генетического дефицита путем применения измененного GDF-5 в качестве потенциального средства, снижающего риск развития ОА при наличии полиморфизма rs143383 [49].

Заключение. Таким образом, суставной хондроцит является своеобразным датчиком, определяющим гомеостаз суставного хряща и играющим решающую роль в поддержании его нормальной морфоструктуры и функции, а в целом и всего сустава. Недавние исследования показывают, что гомеостаз суставных хондроцитов может быть нарушен комбинацией многих факторов, включая аномальную механическую нагрузку и возрастную инволюцию, генетические изменения в сигнальных путях TGF- β /SMAD. По отдельности и в комбинации данные факторы способны нарушить баланс между анаболической и катаболической активностью в суставном хряще и привести вначале к прогрессирующей дегенерации внеклеточного матрикса, а затем и к необратимой деградации суставного хряща. Пониженная экспрессия гена GDF-5 в клетках суставных хондроцитов является причиной изменения нормального строения сухожилий, возникновения аномалий скелета, что, в конечном итоге,

приводит к дисбалансу динамических стабилизаторов суставов, биомеханическим проблемам функционирования последних, перегрузке и развитию дегенерации и деградации суставного хряща. В связи с этим внедрение ДНК-диагностики в работу ревматологов и ортопедов с целью прогнозирования развития остеоартроза, формирования групп риска, проведения ранних мероприятий по профилактике данного заболевания представляется своевременным императивом.

Список литературы

1. Клинические рекомендации РФ 2013-2017 (Россия) по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013. 19 с.
2. O'Neill T.W., McCabe P.S., McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018. V. 32 (2). P. 312-326. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.007.
3. Dillon C.F., Rasch E.K., Gu Q., Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J. Rheumatol.* 2006. V. 33 (11). P. 2271-2279.
4. World Report on Disability 2011. Geneva: World Health Organization. 2011. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/world-report-on-disability> (дата обращения: 15.11.2022).
5. Заболеваемость взрослого населения России в 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 15.11.2022).
6. Roos E.M., Arden N.K. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016. V. 12 (2). P. 92-101. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.
7. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020. V. 72 (2). P. 149-162. DOI: 10.1002/acr.24131.
8. Rai M.F., Sandell L.J. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011. V. 21 (2). P. 131-142. DOI: 10.1615/critreveukargeneexpr.v21.i2.30.
9. Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. V. 20 (12). P. 1451-1464. DOI: 10.1016/j.joca.2012.07.009.
10. Krasnokutsky S., Samuels J., Abramson S.B. Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007. V. 65 (3). P. 222-228.

11. Eyre D.R., Wu J.J., Fernandes R.J., Pietka T.A., Weis M.A. Recent developments in cartilage research: matrix biology of the collagen II/IX/XI heterofibril network. *Biochem Soc Trans.* 2002. V. 30(6). P. 893-899. DOI: 10.1042/bst0300893.
12. Vedadghavami A., Mehta S., Bajpayee A.G. Characterization of Intra-Cartilage Transport Properties of Cationic Peptide Carriers. *J. Vis Exp.* 2020. V. 10 (162). DOI: 10.3791/61340.
13. Knudson C.B., Knudson W. Cartilage proteoglycans. *Semin Cell Dev Biol.* 2001. V. 12 (2). 69-78. DOI: 10.1006/scdb.2000.0243.
14. Woods A., Wang G., Beier F. Regulation of chondrocyte differentiation by the actin cytoskeleton and adhesive interactions. *J. Cell Physiol.* 2007. V. 213 (1). P. 1-8. DOI: 10.1002/jcp.21110.
15. Goldring M.B., Marcu K.B. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009. V. 11 (3). P. 224. DOI: 10.1186/ar2592.
16. Richard D., Liu Z., Cao J., Kiapour A.M., Willen J., Yarlaga S., Jagoda E., Kolachalama V.B., Sieker J.T., Chang G.H., Muthuirulan P., Young M., Masson A., Konrad J., Hosseinzadeh S., Maridas D.E., Rosen V., Krawetz R., Roach N., Capellini T.D. Evolutionary Selection and Constraint on Human Knee Chondrocyte Regulation Impacts Osteoarthritis Risk. *Cell.* 2020. V. 181 (2). P. 362-381.e28. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.057.
17. Matsuzaki T., Alvarez-Garcia O., Mokuda S., Nagira K., Olmer M., Gamini R., Miyata K., Akasaki Y., Su A.I., Asahara H., Lotz M.K. FoxO transcription factors modulate autophagy and proteoglycan 4 in cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Sci Transl Med.* 2018. V. 10 (428). P. eaan0746. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0746.
18. Jørgensen A.E.M., Kjær M., Heinemeier K.M. The Effect of Aging and Mechanical Loading on the Metabolism of Articular Cartilage. *J. Rheumatol.* 2017. V. 44 (4). P. 410-417. DOI: 10.3899/jrheum.160226.
19. Lieberthal J., Sambamurthy N., Scanzello C.R. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. V. 23 (11). P. 1825-1834. DOI: 10.1016/j.joca.2015.08.015.
20. van der Kraan P.M., Goumans M.J., Blaney Davidson E., ten Dijke P. Age-dependent alteration of TGF- β signalling in osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 2012. V. 347 (1). P. 257-265. DOI: 10.1007/s00441-011-1194-6.
21. Wang T., Li J., Zhou G.Q., Ma P., Zhao Y., Wang B., Chen D. Specific Deletion of β -Catenin in Col2-Expressing Cells Leads to Defects in Epiphyseal Bone. *Int. J. Biol Sci.* 2017. V. 13 (12). P. 1540-1546. DOI: 10.7150/ijbs.23000.
22. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. *Histochem Cell Biol.* 2018. V.149 (4). P. 313-323. DOI: 10.1007/s00418-018-1640-6.

23. Wei X., Hu M., Mishina Y., Liu F. Developmental Regulation of the Growth Plate and Cranial Synchronosis. *J. Dent Res.* 2016. V. 95 (11). 1221-1229. DOI: 10.1177/0022034516651823.
24. Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021. V. 325 (6). P. 568-578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
25. Guo X., Lou J., Wang F., Fan D., Qin Z. Recent Advances in Nano-Therapeutic Strategies for Osteoarthritis. *Front Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 924387. DOI: 10.3389/fphar.2022.924387.
26. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016. V. 8 (5). P. a021873. DOI: 10.1101/cshperspect.a021873.
27. Yoo K.H., Thapa N., Chwae Y.J., Yoon S.H., Kim B.J., Lee J.O., Jang Y.N., Kim J. Transforming growth factor- β family and stem cell-derived exosome therapeutic treatment in osteoarthritis (Review). *Int. J. Mol Med.* 2022. V. 49 (5). P. 62. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5118.
28. Shen J., Li J., Wang B. et al. Deletion of the transforming growth factor β receptor type II gene in articular chondrocytes leads to a progressive osteoarthritis-like phenotype in mice. *Arthritis Rheum.* 2013. V. 65. P. 3107-3119.
29. Yang H.Y., Hu W.H., Jiang T., Zhao H. SMAD3 gene rs12901499 polymorphism increased the risk of osteoarthritis. *Biosci Rep.* 2018. V. 38 (3). P. BSR20180380. DOI: 10.1042/BSR20180380.
30. Zhen G., Wen C., Jia X. et al. Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis. *Nat Med.* 2013. V. 19. P.704-712.
31. Cui Z., Crane J., Xie H., Jin X., Zhen G., Li C., Xie L., Wang L., Bian Q., Qiu T., Wan M., Xie M., Ding S., Yu B., Cao X. Halofuginone attenuates osteoarthritis by inhibition of TGF- β activity and H-type vessel formation in subchondral bone. *Ann Rheum Dis.* 2016. V. 75 (9). P. 1714-1721. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207923.
32. Chijimatsu R., Saito T. Mechanisms of synovial joint and articular cartilage development. *Cell Mol Life Sci.* 2019. V. 76 (20). P. 3939-3952. DOI: 10.1007/s00018-019-03191-5.
33. Huang X., Zhang W., Shao Z. Association between GDF5 rs143383 genetic polymorphism and musculoskeletal degenerative diseases susceptibility: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2018. V. 19 (1). P. 169. DOI: 10.1186/s12881-018-0685-7.
34. Fernández-Torres J., Martínez-Nava G.A., Zamudio-Cuevas Y., Martínez-Flores K., Mijares-Díaz F. Multifactor dimensionality reduction reveals a strong gene-gene interaction between STC1 and COL11A1 genes as a possible risk factor of knee osteoarthritis. *Mol Biol Rep.* 2020. V. 47 (4). P. 2627-2634. DOI: 10.1007/s11033-020-05351-4.
35. Panoutsopoulou K., Zeggini E. Advances in osteoarthritis genetics. *J. Med. Genet.* 2013. V. 50 (11). P. 715-724. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101754.

36. Zhang X., Xing X., Liu X., Hu Y., Qu S., Wang H., Luo Y. Knock-in human GDF5 proregion L373R mutation as a mouse model for proximal symphalangism. *Oncotarget*. 2017. V. 8 (69). P. 113966-113976. DOI: 10.18632/oncotarget.23047.
37. Sun Y., You Y., Jiang W., Zhai Z., Dai K. 3D-bioprinting a genetically inspired cartilage scaffold with GDF5-conjugated BMSC-laden hydrogel and polymer for cartilage repair. *Theranostics*. 2019. V. 9 (23). P. 6949-6961. DOI: 10.7150/thno.38061.
38. Syddall C.M., Reynard L.N., Young D.A., Loughlin J. The identification of trans-acting factors that regulate the expression of GDF5 via the osteoarthritis susceptibility SNP rs143383. *PLoS Genet*. 2013. V. 9 (6). P. e1003557. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003557.
39. Kan A., Ikeda T., Fukai A., Nakagawa T., Nakamura K., Chung U.I., Kawaguchi H., Tabin C.J. SOX11 contributes to the regulation of GDF5 in joint maintenance. *BMC Dev Biol*. 2013. V. 13. P. 4. DOI: 10.1186/1471-213X-13-4.
40. Zhang A., Ma S., Yuan L., Wu S., Liu S., Wei X., Chen L., Ma C., Zhao H. Knockout of miR-21-5p alleviates cartilage matrix degradation by targeting Gdf5 in temporomandibular joint osteoarthritis. *Bone Joint Res*. 2020. V. 9 (10). P. 689-700. DOI: 10.1302/2046-3758.910.BJR-2020-0140.R1.
41. Pothiawala A., Sahbazoglu B.E., Ang B.K., Matthias N., Pei G., Yan Q, Davis B.R., Huard J., Zhao Z., Nakayama N. GDF5+ chondroprogenitors derived from human pluripotent stem cells preferentially form permanent chondrocytes. *Development*. 2022. V. 149 (11). P. dev196220. DOI: 10.1242/dev.196220.
42. McHugh J. Osteoarthritis: GDF5 modifies disease in OA rat model. *Nat Rev Rheumatol*. 2017. V. 13 (). P3. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.199.
43. Grinstein M., Dingwall H.L., O'Connor L.D., Zou K., Capellini T.D., Galloway J.L. A distinct transition from cell growth to physiological homeostasis in the tendon. 2018. DOI: 10.7554/eLife.48689.
44. Kiapour A.M., Cao J., Young M., Capellini T.D. The role of Gdf5 regulatory regions in development of hip morphology. *PLoS One*. 2018. V. 13 (11). P. e0202785. DOI: 10.1371/journal.pone.0202785.
45. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016. V. 8 (5). P. a021873. DOI: 10.1101/cshperspect.a021873.
46. Takahata Y., Hagino H., Kimura A., Urushizaki M., Yamamoto S., Wakamori K., Murakami T., Hata K., Nishimura R. Regulatory Mechanisms of Prg4 and Gdf5 Expression in Articular Cartilage and Functions in Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23 (9). P. 4672. DOI: 10.3390/ijms23094672.

47. Kania K., Colella F., Riemen A.H.K., Wang H., Howard K.A., Aigner T., Dell'Accio F., Capellini T.D., Roelofs A.J., De Bari C. Regulation of Gdf5 expression in joint remodelling, repair and osteoarthritis. *Sci Rep.* 2020. V. 10 (1). P. 157. DOI: 10.1038/s41598-019-57011-8.
48. Hwang H.S., Lee M.H., Kim H.A. TGF- β 1-induced expression of collagen type II and ACAN is regulated by 4E-BP1, a repressor of translation. *FASEB J.* 2020. V.34 (7). P. 9531-9546. DOI: 10.1096/fj.201903003R.
49. Guo S., Cui L., Xiao C., Wang C., Zhu B., Liu X., Li Y., Liu X., Wang D., Li S. The Mechanisms and Functions of GDF-5 in Intervertebral Disc Degeneration. *Orthop Surg.* 2021. V. 13 (3). P. 734-741. DOI: 10.1111/os.12942.