

ЗНАЧИМОСТЬ МЕХАНИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ДЛЯ ГОМЕОСТАЗА СУХОЖИЛИЯ

Ходоровская А.М.

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени
Г.И. Турнера Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, e-mail: alinamyh@gmail.com*

В данном литературном обзоре рассматривается роль механической нагрузки для гомеостаза сухожилия. Цель исследования – проанализировать современные литературные данные о механизмах адаптации сухожилий к нагрузкам, а также значимости нагрузки при формировании тендопатии. Поиск литературных источников осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, eLibrary на английском и русском языках. Большая часть публикаций, включенных в данный обзор, опубликована за последние 10 лет. Способность ткани сухожилий выдерживать нагрузки обусловлена ее уникальной структурной организацией и способностью адаптироваться к изменяющимся механическим стимулам в клеточный и молекулярный ответ. Тендинопатии часто возникают из-за несоответствия между нагрузкой на сухожилие и его способностью к восстановлению, что приводит к кумулятивному циклу микротравм, воспалению и дегенерации. Понимание основных механизмов адаптации сухожилия к нагрузке необходимо для разработки эффективных методов лечения тендинопатии. Будущие исследования должны продолжить изучение молекулярных и клеточных процессов, участвующих в адаптации сухожилий к нагрузке, прокладывая путь инновационным терапевтическим стратегиям для улучшения восстановления и функционирования сухожилий.

Ключевые слова: сухожилие, механотрансдукция, тендинопатия.

THE RELEVANCE OF MECHANICAL LOADING FOR TENDON HOMEOSTASIS

Khodorovskaya A.M.

*National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery named after G.I. Turner
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, e-mail: alinamyh@gmail.com*

This literature review considers the significance of mechanical loading for tendon homeostasis. The aim of the study is to analyze current literature on the mechanisms of tendon adaptation to loading, as well as the significance of loading in the development of tendinopathy. Literature search was carried out in the scientific literature databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Crossref, and eLibrary in English and Russian. Most of the works included in this review have been published in the last 10 years. The ability of tendon tissues to tolerate stress is due to their unique structural organization and the ability of tendon tissue to adapt to changing stress in response to mechanical stimuli. This occurs through the transformation of mechanical stimuli into cellular and molecular responses. Tendinopathies often occur due to a mismatch between the stress on the tendon and its ability to recover, leading to a cumulative cycle of microtrauma, inflammation, and degeneration. Understanding the basic mechanisms of tendon adaptation to stress is essential for the development of effective treatments for tendinopathy. Future research should continue to explore the molecular and cellular mechanisms involved in tendon adaptation to stress, paving the way for innovative therapeutic strategies to improve tendon repair and function.

Keywords: tendon, mechanotransduction, tendinopathy

Введение

На протяжении всей жизни костно-мышечная система человека постоянно находится под нагрузкой, и для сохранения своей механической целостности она должна быть динамической структурой, способной адаптироваться к нагрузкам [1].

Цель исследования – проанализировать современные литературные данные о механизмах адаптации сухожилий к нагрузкам, а также значимости нагрузки при формировании тендопатии.

Материалы и методы исследования

Поиск литературных источников осуществляли в базах научной литературы PubMed, Google Scholar, eLibrary на английском и русском языках с 1987 по 2025 г. по следующим ключевым словам: tendon loading, tendon mechanotransduction, tendopathy, «нагрузка сухожилия», «механотрансдукция в сухожилии», «тендопатия». Было проанализировано 157 источников, из которых в список литературы было включено 35 наиболее актуальных публикаций, что соответствовало принципам подготовки современных систематических обзоров [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Сухожилия в организме человека подвергаются одним из самых экстремальных механических нагрузок. Например, сухожилия сгибателей стопы здоровых людей способны выдерживать вес, в 8 раз превышающий вес тела, и сохранять до 40 % энергии деформации во время ходьбы [3]. Сухожилия представляют собой многоэлементную иерархическую структуру, состоящую из молекул коллагена, фибрилл и пучков, которые идут параллельно его длинной оси. Тенобласты и теноциты составляют около 90 % клеточных элементов сухожилия. Остальные 10 % – это хондроциты (расположенные близко к месту прикрепления сухожилия к кости), синовиальные клетки, стволовые/прогениторные клетки и другие клетки. Стволовые/прогениторные клетки сухожилия могут пролиферировать и участвовать в процессах восстановления сухожилия, а также обладают потенциалом дифференцироваться в другие мезенхимальные линии. Способность тканей сухожилий выдерживать нагрузки обусловлена уникальной структурной организацией и способностью ткани сухожилий адаптироваться к изменяющимся нагрузкам [4, 5]. Для достижения этого сухожилия должны сочетать в себе прочность, гибкость и упругость – свойства, которые вытекают из их уникальных механических характеристик, включая прочность и вязкоупругость. Эти свойства необходимы для того, чтобы сухожилия выдерживали как высокие растягивающие нагрузки во время мышечного сокращения, так и сжимающие силы в зонах их прикрепления к костям [3, 6].

Основным компонентом сухожилий, ответственным за их высокую прочность на разрыв, является коллаген I типа, который составляет приблизительно 65–80 % сухого веса сухожилия [7]. Помимо коллагена типа I в сухожилиях также присутствуют многие другие типы коллагена, включая III, V, IX, X, XI XII. На молекулярном уровне строительными блоками сухожилий являются мономеры тропоколлагена, которые полимеризуются в цепи

коллагена типа I. Три из этих цепей скручиваются, образуя тройную спираль, которая сшивается с соседними цепями, образуя фибриллы. Фибриллы скручиваются, образуя волокна, и в этот момент структура переходит от молекулярного к клеточному масштабу. Волокна связаны вместе оболочкой, называемой эндотеноном, чтобы определить единицу, известную как пучок, как для сухожилий, так и для связок; эндотенон содержит нервы и кровеносные сосуды для поддержки пучка. Несколько пучков связаны вместе, чтобы сформировать макроскопическую единицу тканевого уровня, окруженную вторичной оболочкой, называемой эпитеноном. Несколько окруженных эпитеноном единиц объединяются в пучок, образуя полный орган, который сам по себе окутан третичной оболочкой, которая может быть либо синовиальной оболочкой, либо паратеноном. Паратеноновые оболочки выполняют функцию эластичных рукавов, помогая свободному движению сухожилия относительно окружающих тканей, тогда как синовиальные оболочки служат туннелями для сухожилий и связок в местах, где они обертываются вокруг костных или фиброзных выступов кости. Эти синовиальные оболочки позволяют сухожилию или связке выдерживать высокие уровни нагрузки [8, 9]. На молекулярном уровне молекулы коллагена образуют тройную спиральную структуру, которая собирается в микрофибриллы, а затем в более крупные фибриллы, обеспечивая коллагену характерный извитой вид. Это необходимо для того, чтобы сухожилия могли удлиняться с минимальным сопротивлением при низких растягивающих силах, обеспечивая начальную гибкость. По мере увеличения натяжения коллагеновые волокна раскручиваются, выпрямляются и выравниваются в направлении приложенной силы, что приводит к линейному увеличению жесткости и соответствующему повышению кривой напряжения-деформации. Эта линейная область кривой напряжения-деформации представляет собой первичную фазу нагрузки сухожилия, где оно функционирует оптимально для передачи силы. Если нагрузка продолжается и превышает возможности сухожилия, сухожилие входит в область разрушения, происходят микроразрывы и нарушения в коллагеновой сети, что потенциально приводит к полному разрыву сухожилия [9, 10]. Вязкоупругость позволяет сухожилиям быть буфером и рассеивать механическую энергию, предотвращая чрезмерную концентрацию напряжения, которая может привести к микрповреждениям и в итоге к травме [11, 12]. Неколлагеновые компоненты сухожилий, такие как протеогликаны и гликопротеины, также играют важную роль в определении вязкоупругих свойств сухожилий. Протеогликаны, которые состоят из основного белка и прикрепленных цепей гликозаминогликанов, помогают удерживать воду в матрице сухожилия, способствуя вязкому поведению сухожилий. Это содержание воды имеет решающее значение для того, чтобы сухожилия могли деформироваться под нагрузкой и восстанавливать свою форму после снятия нагрузки. Сочетание коллагена и протеогликанов

позволяет сухожилиям демонстрировать зависящие от времени механические свойства, такие как ползучесть, релаксация напряжения и гистерезис. Ползучесть, например, представляет собой постепенное удлинение сухожилия под постоянной нагрузкой с течением времени, что позволяет сухожилию выдерживать постоянные силы без повреждения. Это особенно важно во время длительных действий, таких как стояние или поддержание статической позы. С другой стороны, релаксация напряжения относится к снижению внутреннего напряжения в сухожилии, когда оно имеет постоянную длину, что предотвращает чрезмерное накопление напряжения во время длительных статических занятий, таких как йога или растяжка [13, 14].

Во время сниженной физической активности клетки сухожилий демонстрируют сниженную экспрессию коллагена и других белков внутриклеточного матрикса, что приводит к снижению прочности сухожилия. И наоборот, в периоды повышенной нагрузки, например во время силовых тренировок, клетки сухожилий увеличивают выработку коллагена, улучшая механические свойства сухожилия [11, 14]. Это происходит благодаря адаптивной способности биологических тканей изменять свою структуру в ответ на механические раздражители и преобразованию механических стимулов в клеточный и молекулярный ответ [12].

Гипотеза о том, что механические нагрузки влияют на структурную организацию биологических тканей, принадлежит Юлиусу Вольфу. Однако доказательная база, предоставленная Ю. Вольфом его современникам, оказалась недостаточно убедительной [15]. Более чем 100 лет спустя, в 1987 г., Гарольд Фрост опубликовал концептуальную модель адаптации кости, названную «Механостат», в которой сама кость рассматривалась как система отрицательной обратной связи, которая будет реагировать либо образованием, либо резорбцией, в зависимости от локального влияния нагрузки. Согласно этой теории для активации реакций ремоделирования кости нагрузка должна достичь механического порога [16]. Таким образом, теория Г. Фроста пыталась объяснить процесс, который теперь называется механотрансдукцией [17].

Механотрансдукция – фундаментальный биологический процесс преобразования механической силы (давление, деформация, сдвиговое напряжение и др.) в биологическую реакцию (активация мембранных каналов, экспрессия генов и т.д.). Важно отметить, что механотрансдукция происходит в различных биологических тканях: костных, эпителиальных, нейрональных и мышечных и др. [18, 19].

Механотрансдукция представляет собой многоступенчатый процесс, который включает (1) механосопряжение, прием механического сигнала сенсорной клеткой; (2) биохимическое сопряжение – «перевод» механического сигнала в биохимический (активация

белка и/или экспрессия гена), что позволяет (3) передавать сигнал эффекторной клетке; что приводит к (4) ответу клетки [18].

Реснички, фокальные адгезии, щелевые контакты и цитоскелет позволяют клеткам сухожилий воспринимать и преобразовывать эти механические стимулы в клеточные сигналы [3, 12, 18]. Механическое восприятие клетками зависит от нагрузки, обусловленной балансом внеклеточных и внутриклеточных сил, действующих на соединениях контакта между клеткой и внутриклеточным матриксом или между соседними клетками. Для того чтобы клетки поддерживали свой механический гомеостаз, им необходимо постоянно изменяться для противодействия «внешней нагрузке» [19, 20]. Актиновый цитоскелет играет важную роль в механосенсорике, обеспечивая структурную поддержку и регулируя механические свойства клеток. Актиновые филаменты соединяют интегрины с ядром. Связывающий их белковый комплекс LINC (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton – соединитель нуклеоскелета и цитоскелета), который сформирован двумя системами трансмембранных белков неспринов. Несприны связываются с белками цитоскелета, такими как актин и микротрубочки, либо напрямую, либо с адаптерными белками. Благодаря взаимодействию с актином и другими белками цитоскелета несприны опосредуют механотрансдукцию между плазматической мембраной клетки и ее ядерной оболочкой для регулирования хроматина и экспрессии генов [21].

По данным современной научной литературы, механотрансдукция в клетках сухожилия инициируется на клеточной мембране теноцитов, где механочувствительные рецепторы, такие как интегрины, кластеризуются и рекрутируют комплексы фокальной адгезии, включая киназу фокальной адгезии и киназы Src, которые инициируют каскады нисходящих сигналов. Активация этих путей может привести к фосфорилированию факторов транскрипции, таких как YAP/TAZ (Yes-ассоциированный белок/транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим доменом), которые перемещаются в ядро и модулируют экспрессию генов, участвующих в пролиферации клеток, дифференцировке и ремоделировании внутриклеточного матрикса [22]. Эти сигнальные события в итоге влияют на состав и механические свойства внутриклеточного матрикса сухожилия, улучшая адаптацию к различным типам нагрузок [3, 7, 23].

Например, циклическая растягивающая нагрузка, которая имитирует физиологические силы растяжения, повышает экспрессию коллагена типов I и III, а также гликопротеина тенасцина-С, которые способствуют прочности сухожилий, эластичности и устойчивости к растягивающему напряжению. Кроме того, циклическая нагрузка усиливает выработку лубрицина – гликопротеина, который снижает трение между волокнами сухожилий, тем самым защищая ткань от повреждений, вызванных сдвигом [4]. С другой стороны,

компрессионная нагрузка, которая обычно возникает в зоне прикрепления сухожилия к кости, стимулирует выработку протеогликанов, таких как агрекан и декорин, которые увеличивают гидратацию тканей и обеспечивают устойчивость к сжимающим силам и помогают защитить сухожилия от дегенерации, вызванной сжатием, как это наблюдается в фиброзно-хрящевых областях сухожилий, которые подвергаются высоким сжимающим нагрузкам [3, 24, 25].

Величина физиологической нагрузки, которое испытывает сухожилие, намного меньше величины предельной прочности, превышение которой приводит к его разрыву. Обычно сухожилие может вернуться к своей первоначальной длине, когда удлинение составляет менее 4 % длины; но сухожилие будет иметь микроскопические разрывы, если удлинение будет больше 4 %, и в итоге может разорваться в том случае, когда удлинение превысит 8–10 % [11].

При чрезмерной нагрузке, приводящей к повреждению с частичным разрывом, фибриллы теряют способность передавать нагрузку, что впоследствии нарушает взаимодействие клеток с межклеточным матриксом и в итоге также приводит к нарушению процессов механотрансдукции [12, 26].

Несмотря на их уникальные компенсаторные возможности повреждение сухожилий и связок составляет приблизительно 30–50 % всех спортивных травм [9].

Повреждение сухожилий концептуально делится на два подкласса: острое повреждение (травматическое повреждение ранее здоровой ткани) и хроническое (дегенеративное) повреждение. Острые повреждения (например, разрыв сухожилия надколенника) подразумевают внезапное нарушение целостности изначально здорового сухожилия вследствие избыточной нагрузки. Хотя такие повреждения часто заживают с приемлемым восстановлением функции, структура сухожилия после самостоятельного и/или хирургического восстановления редко возвращается к уровню до травмы [7, 27]. Со временем повторяющаяся растягивающая нагрузка даже ниже порога повреждения сухожилия может привести к накоплению микротравм и разрыву сухожилия, обусловленного процессом дегенеративного ремоделирования поврежденного сухожилия и формированию тендопатии [28]. Помимо механической травмы, которая рассматривается как ключевой начальный триггер патологических изменений в сухожилиях, такие факторы, как возраст, пол, масса тела и рост, генетические синдромы (синдром Элерса – Данло, синдром Марфана и др.) гормональный фон (менопауза), ранее существовавшие метаболические расстройства (ожирение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ревматические заболевания и др.) снижают возможность сухожилий адаптироваться к нагрузкам и являются факторами риска дегенеративного ремоделирования [29, 30].

Хотя тендинопатии могут возникнуть и в раннем возрасте, чаще всего они возникают в возрасте от 18 до 65 лет. Распространенность тендинопатии увеличивается с возрастом, и

женщины более склонны к тендинопатии, чем мужчины [31]. У детей и подростков (< 18 лет) частота тендинопатий колеблется от 8 до 33 %, и чаще страдают лица мужского пола [32].

Патогенез тендинопатий сложен и многофакторен, включает механические, биохимические, сосудистые и клеточные факторы, которые нарушают нормальный баланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса, что приводит к прогрессирующим дегенеративным изменениям сухожилий [1, 6, 32].

Гистологически в сухожилиях с признаками дегенеративных изменений отмечается потеря нормального параллельного расположения коллагеновых волокон, увеличение неколлагенового матрикса и области мукоидной дегенерации и жировой инфильтрации [32]. Эти изменения приводят к тому, что теноциты становятся более округлыми и экспрессируют маркеры, связанные с хондроцитарной дифференцировкой, такие как Sox9, что указывает на неудавшуюся реакцию заживления после травмы [5].

Считается, что эти изменения клеток сухожилия вызваны постоянной механической перегрузкой, приводящей к нарушению регуляции сигнальных путей [3, 5]. Например, физиологические уровни циклической нагрузки временно активируют сигнальный путь JNK (с-Jun N-терминальные киназы), этот сигнальный путь является митогенным в краткосрочной перспективе, позволяя здоровым клеткам пролиферировать и обновлять матрикс, но может активировать апоптотическую каскадную реакцию на фоне избыточной нагрузки. На модели *in vivo* было продемонстрировано, что повреждения от усталостных разрывов коррелируют с повышенной апоптотической активностью [33]. Это, возможно, объясняет запуск дегенеративного ремоделирования поврежденного сухожилия и формирования тендопатии [12].

В тех случаях, когда сухожилие повреждено не полностью, неповрежденные участки сухожилия берут на себя всю нагрузку, «экранируя» участки, поврежденные от нагрузки. Это распределение нагрузки должно поддерживать восстановление сухожилия и повышать прочность. Однако из-за эффекта «экранирования нагрузки» поврежденный участок сухожилия остается ненагруженным, что потенциально приводит к дальнейшему ухудшению [34]. Снижение механической нагрузки также запускает биохимические пути, которые изменяют экспрессию коллагена типов I и III. В нормальных условиях преобладает коллаген типа I, обеспечивая структурную прочность, но «экранирование нагрузки» способствует выработке коллагена типа III, который менее организован и механически слабее. Это изменение в составе коллагена снижает жесткость и упругость ткани, ухудшая способность сухожилия выдерживать нагрузку и эффективно восстанавливаться после травмы [35]. Теноциты при сниженной нагрузке подавляют экспрессию генов, связанных с синтезом матрикса, таких как гены, кодирующие коллаген I и декорин, протеогликан, который

способствует организации коллагеновых фибрилл. Эта реакция ослабляет внеклеточный матрикс и способствует прогрессирующей потере механических свойств сухожилия. «Экранирование нагрузки» также вызывает заметное увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 (интерлейкин 6) и TNF- α (фактор некроза опухоли альфа), которые способствуют дегенерации матрикса. Повышенные уровни цитокинов привлекают больше воспалительных клеток в ткань, усиливая дегенерацию и нарушая гомеостаз ткани [36].

Несмотря на то, что тендопатия в большинстве случаев обусловлена избыточной нагрузкой, для восстановления поврежденного сухожилия необходима нагрузка, интенсивность которой зависит от анатомии поврежденного сухожилия и требует тонкого баланса между риском уплотнения структуры сухожилия, связанным с иммобилизацией, и риском повреждения восстановленной ткани, связанным с чрезмерной нагрузкой. Однако молекулярная основа этого противоречия остается малоизученной.

Заключение

Сухожилия – это динамические ткани, способные к адаптации к механическим нагрузкам. Тендинопатии часто возникают из-за несоответствия между нагрузкой на сухожилие и его способностью к восстановлению, что приводит к кумулятивному циклу микротравм, воспалению и дегенерации.

Понимание основных механизмов этой адаптации необходимо для разработки эффективных методов лечения тендинопатии. Будущие исследования должны продолжить изучение молекулярных и клеточных процессов, участвующих в адаптации сухожилий к нагрузке, прокладывая путь для инновационных терапевтических стратегий оптимизации восстановления и функционирования сухожилий.

Список литературы

1. Gracey E., Burssens A., Cambré I., Schett G., Lories R., McInnes, I.B., Elewaut D. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis // *Nature reviews rheumatology*. 2020. Vol. 16, Is. 4. P. 193–207. DOI: 10.1038/s41584-019-0364-x.
2. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и метаанализа по протоколу PRISMA // *Система менеджмента качества: опыт и перспективы*. 2023. Вып. 12. С. 5–9.
3. Stańczak M., Kacprzak B., Gawda P. Tendon Cell Biology: Effect of Mechanical Loading // *Cell Physiol Biochem*. 2024. Vol. 58, Is. 6. P. 677–701. DOI: 10.33594/000000743.

4. Snedeker J.G., Foolen J. Tendon injury and repair – A perspective on the basic mechanisms of tendon disease and future clinical therapy // *Acta Biomater.* 2017. Vol. 63. P. 18–36. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.08.032.
5. Millar N.L., Silbernagel K.G., Thorborg K. et al. Tendinopathy // *Nat Rev Dis Primers* 2021. Vol. 7. P. 1. DOI: 10.1038/s41572-020-00234-1.
6. Lipman K., Wang C., Ting K., Soo C., Zheng Z. Tendinopathy: injury, repair, and current exploration // *Drug Des Devel Ther.* 2018. Vol. 20, Is. 12. P. 591–603. DOI: 10.2147/DDDT.S154660.
7. Vogel V. Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix // *Annu Rev Physiol.* 2018. Vol. 80. P. 353–387. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-121312.
8. Steinmann S., Pfeifer C.G., Brochhausen C., Docheva D. Spectrum of Tendon Pathologies: Triggers, Trails and End-State // *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, Is. 3. P. 844. DOI: 10.3390/ijms21030844.
9. Wu F., Nerlich M., Docheva D. Tendon injuries: Basic science and new repair proposals. *EFORT Open Rev.* 2017. Vol. 2, Is. 7. P. 332–342. DOI: 10.1302/2058-5241.2.160075.
10. Kjaer M., Magnusson P., Krogsgaard M., Boysen Møller J., Olesen J., Heinemeier K., Hansen M., Haraldsson B., Koskinen S., Esmarck B., Langberg H. Extracellular matrix adaptation of tendon and skeletal muscle to exercise // *J. Anat.* 2006. Vol. 208, Is. 4. P. 445–450. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2006.00549. x.
11. Wang J.H., Guo Q., Li B. Tendon biomechanics and mechanobiology – a minireview of basic concepts and recent advancements // *J. Hand Ther.* 2012. Vol. 25, Is. 2. P. 133–140. DOI: 10.1016/j.jht.2011.07.004.
12. Chatterjee M., Muljadi P.M., Andarawis-Puri N. The role of the tendon ECM in mechanotransduction: disruption and repair following overuse // *Connective Tissue Research*, 2021. Vol. 63, Is. 1. P. 28–42. DOI: 10.1080/03008207.2021.1925663.
13. Narayanan N., Calve S. Extracellular matrix at the muscle – tendon interface: functional roles, techniques to explore and implications for regenerative medicine // *Connect Tissue Res.* 2021. Vol. 62, Is. 1. P. 53–71. DOI: 10.1080/03008207.2020.1814263.
14. Lee C. Tendon physiology and repair // *Orthopaedics and Trauma.* 2021. Vol. 35, Is. 5. P. 274–281.
15. Berman A.G., Wallace J.M. Bone quality and quantity are mediated by mechanical stimuli // *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2016. T. 14. C. 218–226. DOI: 10.1007/s12018-016-9221-5.
16. Frost H.M. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal // *Anat. Rec.* 1987. Vol. 219. P. 1–9. DOI: 10.1002/ar.1092190104.

17. Luu A.K., Vilorio-Petit A.M. Targeting Mechanotransduction in Osteosarcoma: A Comparative Oncology Perspective // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 7595. DOI: 10.3390/ijms21207595.
18. Martino F., Perestrelo A.R., Vínarský V., Pagliari S., Forte G. Cellular Mechanotransduction: From Tension to Function // *Front Physiol.* 2018. Vol. 5, Is. 9. P. 824. DOI: 10.3389/fphys.2018.00824.
19. Mirzoev T.M., Shnkman B.S. Mechanosensory Structures in the Mechanotransduction System of Muscle Fibers // *J. Evol Biochem Phys* 2023. Vol. 59. P. 1341–1359. DOI: 10.1134/S0022093023040269.
20. Kanchanawong P., Calderwood D.A. Organization, dynamics and mechanoregulation of integrin-mediated cell-ECM adhesions // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023. Vol. 24, Is. 2. P. 142–161. DOI: 10.1038/s41580-022-00531-5.
21. Li Mow Chee F., Beernaert B., Griffith B.G.C., Loftus A.E.P., Kumar Y., Wills J.C., Lee M., Valli J., Wheeler A.P., Armstrong J.D., Parsons M., Leigh .IM., Proby C.M., von Kriegsheim A., Bickmore W.A., Frame M.C., Byron A. Mena regulates nesprin-2 to control actin-nuclear lamina associations, trans-nuclear membrane signalling and gene expression // *Nat Commun.* 2023. Vol. 14, Is. 1. P. 1602. DOI: 10.1038/s41467-023-37021-x.
22. Kechagia J.Z., Ivaska J., Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019. Vol. 20, Is. 8. P. 457–473. DOI: 10.1038/s41580-019-0134-2.
23. Murthy S.E., Dubin A.E., Patapoutian A. Piezos thrive under pressure: mechanically activated ion channels in health and disease // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017. Vol. 18, Is. 12. P. 771–783. DOI: 10.1038/nrm.2017.92.
24. Nichols A.E.C., Settlage R.E., Werre S.R., Dahlgren L.A. Novel roles for scleraxis in regulating adult tenocyte function // *BMC Cell Biol.* 2018. Vol. 19, Is. 1. P. 14. DOI: 10.1186/s12860-018-0166-z.
25. Lee M.H., Tsai H.P., Lavy C., Mouthuy P.A., Czernuszka J. Time-dependent extracellular matrix alterations of young tendons in response to stress relaxation: a model for the Ponseti method // *Journal of the Royal Society Interface.* 2023. Vol. 20. P. 20220712.
26. Dzobo K., Dandara C. The extracellular matrix: its composition, function, remodeling, and role in tumorigenesis // *Biomimetics.* 2023. Vol. 8, Is. 2. P. 146. DOI: 10.3390/biomimetics8020146.
27. Canosa-Carro L., Bravo-Aguilar M., Abuín-Porras V., Almazán-Polo J., García-Pérez-de-Sevilla G., Rodríguez-Costa I., López-López D., Navarro-Flores E., Romero-Morales C. Current understanding of the diagnosis and management of the tendinopathy: An update from the lab to the

- clinical practice // Dis Mon. 2022. Vol. 68, Is. 10. P. 101314. DOI: 10.1016/j.disamonth.2021.101314.
28. Chartier C., El. Hawary H., Baradaran A., Vorstenbosch J., Xu L., Efanov J.I. Tendon: Principles of Healing and Repair // Semin Plast Surg. 2021. Vol. 35, Is. 3. P. 211–215. DOI: 10.1055/s-0041-1731632.
29. Leblanc D.R., Schneider M., Angele P., Vollmer G., Docheva D. The effect of estrogen on tendon and ligament metabolism and function // J. Steroid Biochem Mol Biol. 2017. Vol. 172. P. 106–116. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.06.008.
30. Simpson M., Rio E., Cook J. At What Age Do Children and Adolescents Develop Lower Limb Tendon Pathology or Tendinopathy? A Systematic Review and Meta-analysis // Sports Med. 2016. Vol. 46, Is. 4. P. 545–557. DOI: 10.1007/s40279-015-0438-0.
31. Hopkins C., Fu S.C., Chua E., Hu X., Rolf C., Mattila V.M., Qin L., Yung P.S., Chan K.M. Critical review on the socio-economic impact of tendinopathy // Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol. 2016. Vol. 4. P. 9–20. DOI: 10.1016/j.asmart.2016.01.002.
32. Dean B.J.F., Dakin S.G., Millar N.L., Carr A.J. Review: Emerging concepts in the pathogenesis of tendinopathy // Surgeon. 2017. Vol. 15, Is. 6. P. 349–354. DOI: 10.1016/j.surge.2017.05.005.
33. Andarawis-Puri N., Philip A., Laudier D., Schaffler M.B., Flatow E.L. Temporal effect of in vivo tendon fatigue loading on the apoptotic response explained in the context of number of fatigue loading cycles and initial damage parameters // J Orthop Res. 2014. Vol. 32, Is. 9. P. 1097–1103. DOI: 10.1002/jor.22639.
34. Steffen D., Mienaltowski M.J., Baar K. Scleraxis and collagen I expression increase following pilot isometric loading experiments in a rodent model of patellar tendinopathy // Matrix Biol. 2022. Vol. 109. P. 34–48. DOI: 10.1016/j.matbio.2022.03.006.
35. Ekiert M., Karbowniczek J., Stachewicz U., Mlyniec A. The effect of multiple freeze-thaw cycles on the viscoelastic properties and microstructure of bovine superficial digital flexor tendon // J Mech Behav Biomed Mater. 2021. Vol. 120. P. 104582. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2021.104582.
36. Yamamoto N., Hayashi K., Kuriyama H., Kaneda K. Mechanical properties of the rabbit patellar tendon // Journal of Biomechanical Engineering. 1992. Vol. 114, Is. 3. P. 332–337. DOI: 10.1115/1.2891392.