

**УДК 575.224.22 - 617.3**

**DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-2**

**Роль полиморфных вариантов генов *TLR2* и *IL-6* в прогнозировании предрасположенности к посттравматическому гонартрозу.**

Плотников А.А.<sup>1</sup>, Корниенко И.В.<sup>1,2</sup>, Кныш Г.К.<sup>1</sup>, Гутникова Л.В.<sup>1</sup>, Милютин Н.П.<sup>1</sup>, Кролевец И.В.<sup>3</sup>

*<sup>1</sup>Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия*

*344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1 [aap@sfedu.ru](mailto:aap@sfedu.ru)*

*<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук Ростов-на-Дону, Россия*

*344006, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41*

*<sup>3</sup>Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия*

*344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29*

*Аннотация*

Разработка чувствительных и информативных молекулярно-генетических маркеров риска предрасположенности к развитию посттравматического гонартроза в популяциях населения РФ является актуальной проблемой ранней диагностики и предиктивной медицины. Цель работы - исследование ассоциации полиморфизма *G2258A* (rs574370) гена *TLR2* и полиморфизма *C-174G* (rs1800795) гена *IL-6* с риском предрасположенности к посттравматическому гонартрозу (ПТГА) в русской

популяции Ростовской области. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической крови пациентов с ПТГА и здоровых лиц (контроль). Полученные результаты. Установлена ассоциация полиморфизма *G2258A* (rs5743708) гена *TLR2* и полиморфизма *C-174G* (rs1800795) гена *IL-6* с риском развития ПТГА. При выявлении аллели *A* и генотипов *AA* и *GA* при генотипировании полиморфизма *G2258ATLR2* прогнозируют генетическую предрасположенность к развитию ПТГА. При выявлении аллели *-174G* и генотипа *-174GG* при генотипировании полиморфизма *C-174GIL-6* диагностируют риск развития ПТГА. Заключение. Полиморфными маркерами повышенного риска развития посттравматического гонартроза в русской популяции Ростовской области являются однонуклеотидные замены *G2258A* в гене *TLR2* и *C-174G* в гене *IL-6*.  
*Ключевые слова:* полиморфизм генов; посттравматический гонартроз; *TLR2*, *IL-6*

### **The role of polymorphic variants of *TLR2* and *IL-6* genes in predicting predisposition to posttraumatic gonarthrosis**

Plotnikov A.A.<sup>1</sup>, Kornienko I.V.<sup>1,2</sup>, Knysh G.K.<sup>1</sup>, Milyutina N.P.<sup>1</sup>, Gutnikova L.V., Krolevets I.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia; [aap@sfedu.ru](mailto:aap@sfedu.ru)*

<sup>2</sup>*Southern Scientific Centre, Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia*

<sup>3</sup>*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia*

### *Abstract*

Development of sensitive and informative molecular genetic markers of the risk of predisposition to the development of posttraumatic gonarthrosis in the populations of the Russian Federation is a pressing issue of early diagnostics and predictive medicine. The aim of the work is to study the association of the G2258A (rs574370) polymorphism of the TLR2 gene and the C-174G (rs1800795) polymorphism of the IL-6 gene with the risk of predisposition to posttraumatic gonarthrosis (PTGA) in the Russian population of the Rostov region. The material for the study was DNA samples isolated from the peripheral blood of patients with PTGA and healthy individuals (control). Results. An association was established between the G2258A (rs5743708) polymorphism of the TLR2 gene and the C-174G (rs1800795) polymorphism of the IL-6 gene with the risk of developing PTGA. When allele A and genotypes AA and GA are detected during genotyping of polymorphism G2258A TLR2, genetic predisposition to the development of PTGA is predicted. When allele -174G and genotype -174GG are detected during genotyping of polymorphism C-174G IL-6, the risk of developing PTGA is diagnosed. Conclusion. Polymorphic markers of increased risk of developing posttraumatic gonarthrosis in the Russian population of the Rostov region are single nucleotide substitutions G2258A in the TLR2 gene and C-174G in the IL-6 gene.

*Key words:* gene polymorphism; posttraumatic gonarthrosis; TLR2, IL-6

### **Введение**

Остеоартроз (ОА) — хроническое дегенеративное заболевание, которое поражает суставы и характеризуется постепенной потерей суставного хряща, ремоделированием субхондральной кости и воспалением суставов. ОА является наиболее распространенным дегенеративным заболеванием суставов

среди взрослого населения Земли, которым к 2040 году будет страдать около 78 миллионов человек во всем мире (Sharma, 2021). ОА - многофакторное заболевание, при котором наряду со старением, полом, генетической предрасположенностью, диетой, ожирением важная роль отводится травматическому повреждению суставов, что приводит к развитию вторичного или посттравматического ОА. Установлено, что более 12 % всех случаев ОА связано с травмой сустава (Riegger, Brenner, 2020). Среди ОА крупных суставов одну из самых актуальных проблем представляет собой гонартроз (артроз коленного сустава), который регистрируется в 55% случаев среди больных, страдающих дистрофическими заболеваниями крупных суставов нижних конечностей (Хитров, 2008). Гонартроз (ГА) – деформирующий остеоартроз коленного сустава, встречается у каждого пятого человека на Земле. При сплошном обследовании популяций признаки ОА коленного сустава обнаруживаются у 50 % людей обоего пола после 60 лет, у 90 % - после 75 лет (Головач, Егудина, 2019). Согласно современным данным, у лиц трудоспособного возраста остеоартроз коленного сустава в 80% является посттравматическим (Novakofski et al., 2015). Причем, доля вторичного - посттравматического - ОА неуклонно возрастает, что связано с ростом числа лиц травмоопасных профессий (военнослужащие, шахтеры, спасатели МЧС и пожарные, строители, водители и др.), а также с популяризацией спорта и активного образа жизни (Rhon et al., 2019). Это приводит к увеличению встречаемости посттравматического остеоартроза (ПТОА) у лиц молодого и среднего возраста, что может быть связано, в том числе, с генетической предрасположенностью (Valdes et al., 2010; Valdes et al., 2013). Генетический вклад в развитие ОА подтвержден многими исследованиями, и считается, что по крайней мере 30% риска ОА, в том числе

ПТОА, генетически детерминировано (Valdes et al., 2010; Warner, Valdes, 2016).

Поиск надежных и значимых молекулярных и, в особенности, молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к посттравматическому гонартрозу в популяциях населения РФ является актуальной проблемой ранней диагностики и предиктивной медицины.

Цель работы - исследование ассоциации полиморфизма *G2258A* (rs574370) гена *TLR2* и полиморфизма *C-174G* (rs1800795) гена *IL-6* с риском предрасположенности к посттравматическому гонартрозу в русской популяции Ростовской области.

### **Материал и методы исследования**

В группу для генотипирования SNP-локусов были включены 137 пациентов с посттравматическим гонартрозом (ПТГА) (66 мужчин/71 женщина; возраст  $46,33 \pm 1,44$  лет; ИМТ  $26,7 \pm 0,83$  кг/м<sup>2</sup>). В контрольную группу было включено 96 человек (41 мужчина/55 женщин; возраст  $44,01 \pm 1,55$  лет; ИМТ  $25,41 \pm 0,58$  кг/м<sup>2</sup>) без признаков ПТГА в анамнезе, что было подтверждено рентгенологическим методом. Все обследованные пациенты имели русскую национальность и проживали на территории Ростовской области.

Для выделения геномной ДНК из периферической крови использовали коммерческий набор реагентов «ДНК-Экспресс-кровь» (Литех, Россия). Для идентификации полиморфных локусов генов использовали полимеразную цепную реакцию. Выявление аллельных вариантов генов *TLR2 G2258A* (rs574370), *IL-6 C-174G* (rs1800795) проводили методом аллель-специфичной амплификации с использованием реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия).

Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов в группах с наличием и отсутствием заболевания использовался критерий  $\chi^2$ , до этого проверяли соответствие изучаемых выборок равновесию Харди-Вайнберга. Для оценки относительного риска развития заболевания вычисляли значение OR (отношение шансов, odds ratio) с помощью программы он-лайн Калькулятор в исследованиях «случай-контроль» ([http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php)). При OR=1 рассматривали как отсутствие ассоциации; OR<1 – как отрицательную ассоциацию аллели или генотипа с заболеванием (“протективная аллель/генотип”); OR>1 – как положительную ассоциацию (“аллель/генотип риска”), рассчитывали также доверительные интервалы (CI, confidence interval).

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Распределение частот генотипов по полиморфизму G2258A гена TLR2 в исследуемых группах соответствует равновесию Харди-Вайнберга (табл.1).

*Таблица 1 - Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму G2258A(rs574370) гена TLR2 у пациентов с посттравматическим гонартрозом и здоровых лиц*

Общая группа, %					
Генотип, аллель	ПТГА (n = 137)	Контроль (n = 96)	OR (95%CI)	$\chi^2$	<i>p</i>
GG	38,6	67,2	0,31 (0,15 – 0,65)	8,30	0,004
GA	56,1	31,3	2,82 (1,33 – 6,01)		

AA	5,3	1,6	3,50 (0,35 – 34,64)	9,92	0,007
G	66,7	82,8	0,42 (0,23 – 0,76)	10,18	0,006
A	33,3	17,2	2,41(1,32 – 4,4)		
PXB	9,76	0,50			

Примечание: PXB - равновесие Харди-Вайнберга

В результате проведенных исследований нами установлено, что частоты генотипов и аллелей в группе пациентов с ПТГА составили: GG- 38,6% ( $p > 0,05$ ), GA - 56,1% ( $p < 0,01$ ), AA - 5,3% ( $p < 0,01$ ), частота аллели G- 66,7% ( $p > 0,05$ ), A - 33,3% ( $p < 0,01$ ); в контрольной группе: GG- 67,2%, GA - 31,3%, AA - 1,6%, частота аллели G - 82,8%, A - 17,2% (табл.1). Таким образом, обнаружены статистически значимые различия частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса G2258A (rs 5743708) гена толл-подобного рецептора 2 (*TLR2*) в группе больных с ПТГА по сравнению с контрольной группой.

Известно, что миссенс-мутация rs5743708 (с.2258G>A) характеризуется заменой азотистого основания гуанина (G) аденином (A) в гене *TLR2* в позиции 2258 от стартового кодона, которая приводит к изменению первичной аминокислотной последовательности белка в положении 753 с заменой аргинина (Arg) на глутамин (Gln). Так, аллель A (*Gln753*) гена *TLR2* ассоциирована с посттравматическим гонартрозом, поскольку наличие данной аллели увеличивает в 2,41 раз риск развития патологии в общей выборке пациентов. Причем, в группе больных ПТГА частота встречаемости гомозиготного генотипа AA и гетерозиготного генотипа GA достоверно выше, чем в контроле, что в 3,5 раз и 2,82 раза, соответственно, повышает риск развития заболевания (табл.1).

Таким образом, обнаружены достоверные различия в частотах генотипов - гомозиготы *AA* ( $\chi^2=8,30$ ;  $p=0,004$ ), гетерозиготы *GA* ( $\chi^2=9,92$ ;  $p=0,007$ ) и аллели *A* ( $\chi^2=10,18$ ;  $p=0,006$ ) по полиморфизму *G2258A* гена *TLR2* между группой пациентов с ПТГА и контрольной группой. Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверной ассоциации полиморфного маркера *G2258A* гена *TLR2* с предрасположенностью к развитию посттравматического гонартроза (остеоартроза коленного сустава).

Следует подчеркнуть, что практически отсутствуют работы, в которых достоверно показана ассоциация изученного нами полиморфизма - *G2258A* (*rs574370*) гена *TLR2* с посттравматическим гонартрозом. Активация Toll-подобных рецепторов, как правило, приводит к запуску воспалительной реакции и только в случае наличия изученного нами полиморфизма гена *TLR2* активация провоспалительного пути сменяется на активацию программированной клеточной гибели или апоптоза, который является ключевым механизмом патогенеза дегенеративных заболеваний суставов (Barreto et al., 2020).

Ген *TLR2* локализован на длинном плече 4-й хромосомы (4q32), на которой найдено 89 однонуклеотидных полиморфизмов (*Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs*), 29 из них локализованы в интронной части гена и 17 – в третьем экзоне *TLR2* (Du et al., 2000). Установлено, что 6 смысловых SNPs гена *TLR2* связаны с заменой аминокислоты в цитозольном TIR-домене рецептора. Эти полиморфные варианты *TLR2* приводят к снижению сигнальной функции рецептора, что сопровождается понижением активности провоспалительного NF- $\kappa$ B-зависимого сигнального пути, и, как следствие, повышают восприимчивость к инфекции (Ioana et al., 2012). При аллельном варианте *G2258A* гена *TLR2* происходят конформационные изменения в

цитозольном TIR-домене рецептора, что нарушает работу TLR2–зависимого сигнального пути.

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs) относятся к большому семейству паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) и являются критическими элементами врожденного звена иммунной системы позвоночных. TLRs представляют собой трансмембранные интегральные белки, содержащие три домена: внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный (цитозольный). Внеклеточный домен содержит варьирующее число богатых лейцином повторяющихся мотивов (LRRs), которые обеспечивают прямое взаимодействие рецептора с лигандами - PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные структуры) или DAMP (молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением). Внутриклеточный домен TLR сходен с цитоплазматическим доменом рецептора интерлейкина 1 (IL-1), в связи с чем его называют TIR-домен (Toll/interleukin-1 receptor domain), который участвует в передаче сигнала от активированного TLR внутрь клетки.

К эндогенным сигналам опасности или DAMP в условиях развития ОА относят хондроцит-ассоциированный белок HMGB1, белки теплового шока и различные компоненты экстраклеточного хрящевого матрикса (низкомолекулярный гиалуронан, гепарансульфат, бигликан и фрагменты фибронектина и других белков матрикса). При дегенерации хряща молекулы матрикса высвобождаются в частично деградированном и денатурированном виде и могут действовать как сигналы опасности (DAMP), которые связываются с TLR (Riegger, Brenner, 2020). Среди различных TLR наибольшая экспрессия в хондроцитах отмечена для TLR2, который

активируется IL-1 $\beta$  и фрагментами белков хрящевого матрикса (Barreto et al., 2020).

В TLR2-зависимом сигнальном пути на уровне адаптерного белка MyD88 (белковый миелоидный фактор дифференцировки 88) может произойти бифуркация или разветвление сигнального пути. При отсутствии изученного нами полиморфизма гена *TLR2* стимуляция рецептора приводит к активации ядерного фактора-kB (NF-kB) и запуску воспалительной реакции. Но если присутствует полиморфный маркер *G2258A* гена *TLR2* реализуется путь программированной клеточной гибели - апоптоз (Aliprantis et al., 2000; Salaun et al., 2007). Это указывает на то, что TLR2 в случае присутствия мутантной аллели *A* становится новым «рецептором смерти», через который реализуется программированная клеточная гибель (апоптоз).

Таким образом, полиморфизм *G2258A* гена *TLR2* при посттравматическом гонартрозе приводит к изменению конформации цитоплазматического домена (TIR) рецептора TLR2 и нарушению взаимодействия с адаптерным белком MyD88 при передаче сигнала от рецептора к нижестоящим звеньям сигнального пути. С одной стороны, это препятствует сборке сигнасомы и передаче провоспалительного сигнала через NF-kB-зависимый путь в ядро. С другой стороны, что особенно важно для данного полиморфизма, это способствует переключению сигнала на апоптотический путь через взаимодействие доменов смерти DD адаптерных молекул MyD88 и FADD и активацию сигнального пути TLR2  $\rightarrow$  MyD88  $\rightarrow$  FADD  $\rightarrow$  каспаза 8  $\rightarrow$  каспаза 3, что в итоге усиливает апоптоз хондроцитов при ПТГА и дегенерацию суставов. Учитывая, что апоптоз или программированная гибель хондроцитов относится к ведущим механизмам

патогенеза ПТГА, полиморфизм гена *TLR2* может вносить существенный вклад в развитие патологического процесса.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов хрящевой ткани пациентов с ПТГА обнаружено повышение уровня апоптоза хондроцитов суставного хряща с характерными морфологическими признаками программированной клеточной гибели: резкой конденсацией хроматина, отеком перинуклеарного пространства, фрагментацией ядра и цитоплазмы с образованием апоптотических телец (Кролевец и др., 2008).

При развитии ПТГА наряду с апоптозом важнейшая роль в механизмах молекулярного патогенеза отводится воспалению и высвобождению провоспалительных цитокинов, что приводит к деградациии тканей суставов и прогрессированию заболевания (Dilley et al., 2023; Golovach et al., 2023). Среди провоспалительных медиаторов важнейшая роль отводится IL-6, уровень которого многократно возрастает при ПТГА как в синовиальной жидкости, так и в крови (Внуков и др., 2020). В соответствии с этим мы исследовали возможность ассоциации полиморфизма *C-174G* (rs1800795) гена *IL-6* с риском развития посттравматического гонартроза у пациентов с ПТГА и здоровых лиц.

*Таблица 2 - Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму C-174G (rs1800795) гена IL-6 у пациентов с посттравматическим гонартрозом и здоровых лиц*

Общая группа, %					
Генотип, аллель	ПТГА (n = 137)	Контроль (n = 96)	OR (95%CI)	$\chi^2$	<i>p</i>
CC	14,3	19,6	0,68 (0,34 – 1,39)		
CG	46,8	58,8	0,62 (0,36-1,05)		

<i>GG</i>	38,9	21,6	2,30(1,26-4,2)	7,62	0,02
<i>C</i>	37,7	49,0	0,63 (0,43-0,92)	5,69	0,02
<i>G</i>	62,3	51,0	1,59 (1,08-2,32)		
PXB	0,009	2,68			

Примечание: PXB - равновесие Харди-Вайнберга

Характер распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму *C-174G* (rs 1800795) гена *IL-6* среди пациентов с ПТГА достоверно отличается от контрольной группы (табл. 2). Установлено, что аллель *-174 G* ассоциирована с ПТГА, т.к. носительство данной аллели в 1,52 раза повышает риск развития патологии. Больные с ПТГА в общей выборке характеризуются частотой встречаемости гомозиготного генотипа *-174GG*, равной 38,1% против 22,1% в контрольной группе, что в 2,17 раз увеличивает риск развития посттравматического гонартроза.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о наличии достоверной ассоциации аллельного варианта *-174G* и генотипа *-174GG IL6* с предрасположенностью к развитию ПТГА в общей группе.

Ген *IL-6* человека расположен на коротком плече хромосомы 7 (7p21-24) и состоит из 5 экзонов и 4 интронов (Zhang et al., 2014). Полиморфный вариант гена *IL-6 C-174G* локализован в промоторном регионе и сопряжен с заменой цитозина (*C*) на гуанин (*G*). Причем, показано, что аллельный вариант *-174C* связан со сниженной промоторной активностью гена, подавлением транскрипции гена и меньшим содержанием *IL-6* в плазме крови по сравнению с носителями *-174G* аллели (Fishman et al., 1998). В работах (Fishman et al., 1998; Fernandes et al., 2015) показано, что все полиморфные варианты, обнаруженные в области промотора гена *IL-6 (A-597G, C-572G и C-174 G)*, в случае аллельного варианта *G* этих локусов были связаны с повышенной

транскрипцией *IL-6*, увеличенным содержанием цитокина в крови и тяжестью патологического процесса при ОА. Кроме того, было установлено, что вариант *-174G* гена *IL-6* отвечает за усиление функций *IL-6*, связанных с поддержанием хронического воспалительного процесса, лежащего в основе заболеваний, ассоциированных с воспалением у пожилых людей (Cole et al., 2011).

### **Заключение**

Установлена ассоциация полиморфизма *G2258A* (rs5743708) гена *TLR2* и полиморфизма *C-174G* (rs1800795) гена *IL-6* с риском развития ПТГА. При выявлении аллели *A* и генотипов *AA* и *GA* при генотипировании полиморфизма *G2258A* гена *TLR2* прогнозируют генетическую предрасположенность к развитию ПТГА. Выявление аллели *-174G* и генотипа *-174GG* при генотипировании полиморфизма *C-174G* гена *IL-6* диагностируют риск развития ПТГА.

Полиморфными маркерами повышенного риска развития посттравматического гонартроза в русской популяции Ростовской области являются однонуклеотидные замены *G2258A* в гене *TLR2* и *C-174G* в гене *IL-6*.

### **Финансовая поддержка**

Работа была выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0018.

### **Список литературы (References)**

1. Внуков В.В., Кролевец И.В., Плотников А.А., Ананян А.А., Колесников М.А., Милютина Н.П. Роль системы оксида азота и провоспалительных

- цитокинов в механизмах патогенеза дегенеративных заболеваний суставов // Актуальные вопросы биологической физики и химии. - 2020. - Т. 5, № 4. - С. 665-671.
2. Кролевец И.В., Петручик А.С., Андреева И.И. Динамика параметров иммунной системы при различных технологиях оперативного лечения посттравматического гонартроза // Цитокины и воспаление (Cytokines&Inflammation). - 2008. - Т. 7. - С. 53–54.
  3. Хитров Н.А. Современные пути лечения остеоартроза // Русск. мед. ж. 2008.- Т. 16, № 26. - С. 1778-1783.
  4. Aliprantis A.O., Yang R.B., Weiss D.S., Godowski P., Zychlinsky A. The apoptotic signaling pathway activated by Toll-like receptor-2 // EMBO J.- 2000. - Vol. 19. - P. 3325-3336.
  5. Barreto G., Manninen M., Eklund K.K. Osteoarthritis and Toll-Like Receptors: When Innate Immunity Meets Chondrocyte Apoptosis // Biology. - 2020. - Vol. 9. - P. 1-15.
  6. Cole S.W., Arevalo J.M., Manu K., Telzer E.H., Kiang L., Bower J.E., Irwin M.R., Fuligni A.J. Antagonistic Pleiotropy at the Human *IL6* Promoter Confers Genetic Resilience to the pro-inflammatory effects of adverse social conditions in adolescence // Dev. Psychol. - 2011. - Vol. 47. - P. 1173-1180.
  7. Dilley JE, Bello MA, Roman N, McKinley T, Sankar U. Post-traumatic osteoarthritis: A review of pathogenic mechanisms and novel targets for mitigation // Bone Rep. - 2023. - Vol.18. - P. 101658.
  8. Du X., Poltorak A., Wei Y., Beutler B. Three novel mammalian toll-like receptors: gene structure, expression, and evolution // Eur. Cytokine Netw. - 2000. - Vol. 11. - P. 362-371.

9. Fernandes M.T.P., Fernandes K.B.P., Marquez A.S., Cylus I.M.S., Souza M.F., Santos J.P.M., Poli-Frederico R.C. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals // *Cytokine*. - 2015. - Vol. - 75. - P. 316–320.
10. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. The effect of novel polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis // *J. Clin. Invest.* - 1998. - Vol. 102. - P. 1369–1376.
11. Golovach I, Rekalov D, Akimov OY, Kostenko H, Kostenko V, Mishchenko A, Solovyova N, Kostenko V. Molecular mechanisms and potential applications of chondroitin sulphate in managing post-traumatic osteoarthritis // *Reumatologia*. - 2023. - Vol. 61(5). - P. 395-407.
12. Ioana M., Ferwerda B., Plantinga T.S. et al. Different Patterns of Toll-Like Receptor 2 Polymorphisms in Populations of Various Ethnic and Geographic Origins // *Infection and Immunity*. - 2012. - P. 1917–1922.
13. Novakofski K.D., Berg L.C., Bronzini I. et al. Joint-dependent response to impact and implications for post-traumatic osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2015. - Vol. 23. - P. 1130-1137.
14. Rhon D.I., Perez K.G., Eskridge S.L. Risk of post-traumatic knee osteoarthritis after knee injury in military service members // *Musculoskeletal Care*. - 2019. - P. 1–7.
15. Riegger J., Brenner R.E. Pathomechanisms of Posttraumatic Osteoarthritis: Chondrocyte Behavior and Fate in a Precarious Environment // *Int. J. Mol. Sci.* - 2020. - Vol. 21, 1560. - P. 1-23.
16. Salaun B., Romero P. Lebecque S. Toll-like receptors' two-edged sword: when immunity meets apoptosis // *Eur. J. Immunol.* - 2007. - Vol. 37. - P. 3311–3318.

17. Sharma L. Osteoarthritis of the knee // *N. Engl. J. Med.* - 2021. - Vol. 384 (1). - P. 51–59.
18. Valdes A.M., Doherty S.A., Muir K.R., Wheeler M., Maciewicz R.A., Zhang W. et al. The genetic contribution to severe post-traumatic osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* - 2013. - Vol. 72. - P. 1687-90.
19. Valdes A.M., Spector T.D. The clinical relevance of genetic susceptibility to osteoarthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 24. - P. 3–14.
20. Valdes, A.M., McWilliams, D., Arden, N.K., et al. Involvement of different risk factors in clinically severe large joint osteoarthritis according to the presence of hand interphalangeal nodes // *Arthritis Rheum.* - 2010. - Vol. 62 (9). - P. 2688–2695.
21. Warner SC, Valdes AM. The Genetics of Osteoarthritis: A Review // *Journal of Functional Morphology and Kinesiology.* - 2016. - Vol. 1(1). - P. 140-153.
22. Zhang H.-Y., Feng L., Wu H., Xie X.-D. The association of IL-6 and IL-6R gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population // *Oral Diseases.* - 2014. - Vol. 20. - P. 69–75.

Статья поступила в редакцию 4 марта 2025 г.

Поступила после доработки 11 марта 2025 г.

Принята к печати 17 марта 2025 г.

Received 4, March, 2025

Revised 11, March, 2025

Accepted 17, March, 2025