

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ВЫЯВЛЕНИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В РАЗЛИЧНЫХ ЗОНАХ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ВЫВИХЕ БЕДРА

Пахомова Н.Ю.¹, Кожевников В.В.¹, Залавина С.В.², Строкова Е.Л.¹, Жуков Д.В.²,
Пахомова Д.А.³, Корыткин А.А.¹

¹ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия,
e-mail: NPahomova@niito.ru;

²ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³НГУ, Новосибирск, Россия

Дисплазия тазобедренного сустава – это дегенеративно-диспластическое заболевание, характеризующееся дезорганизацией структурных элементов хрящевой ткани головки бедренной кости. Изучение клинического материала – биоптата суставной ткани головки бедренной кости пациентов с врожденным вывихом бедра позволит проанализировать структурные компоненты хряща, являющиеся морфологическим субстратом исследуемого заболевания. Цель исследования: изучить результаты иммуногистохимического выявления матриксных металлопротеиназ (MMP3 и MMP9) в различных зонах гиалинового хряща головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра. Изучены биоптаты – фрагменты гиалинового хряща (участок гиалинового хряща включал поверхностную и промежуточную зоны) нагружаемой поверхности головки бедренной кости 5 пациентов (3 девочки и 2 мальчика). Средний возраст пациентов на момент забора операционного материала составил 3 года 8 мес. $\pm$ 1 год 2 мес. Методами иммуногистохимии выявлены MMP3 и MMP9 в поверхностной и промежуточной зонах гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости. Определено количественное увеличение структурных элементов MMP3 и MMP9 в промежуточной зоне гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра. В результате проведенного исследования были выявлены MMP3 и MMP9 в обеих изучаемых зонах – поверхностной и промежуточной гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра. Определено значимое количественное увеличение структурных элементов MMP3 и MMP9 в глубине хряща – в промежуточной зоне хряща выявлено в 2 раза больше структурных элементов MMP3 и MMP9, чем в поверхностной зоне. Представленные результаты, возможно, свидетельствуют о дегенеративно-диспластическом процессе при врожденном вывихе бедра. Изучение структурных элементов внеклеточного матрикса гиалинового хряща головки бедренной кости при исследуемом заболевании в дальнейшем позволит оценить гистоморфологические проявления патологического процесса.

Ключевые слова: дисплазия тазобедренного сустава, врожденный вывих бедра, матриксные металлопротеиназы, иммуногистохимия, хрящевая ткань.

RESULTS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN VARIOUS AREAS OF THE HYALINE CARTILAGE OF THE FEMORAL HEAD IN CONGENITAL HIP DISLOCATION

Pakhomova N.Y.¹, Kozhevnikov V.V.¹, Zalavina S.V.², Strokov E.L.¹, Zhukov D.V.²,
Pakhomova D.A.³, Korytkin A.A.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russia,
e-mail: NPahomova@niito.ru

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Hip dysplasia is a degenerative dysplastic disease characterized by disorganization of the structural elements of the cartilaginous tissue of the femoral head. The study of clinical material, a biopsy of the articular tissue of the femoral head in patients with congenital hip dislocation, will make it possible to analyze the structural components of cartilage, which are the morphological substrate of the disease under study. The aim of the study was to study the results of immunohistochemical detection of matrix metalloproteinases (MMP3 and MMP9) in various areas of the hyaline cartilage of the femoral head in congenital hip dislocation. Biopsies – fragments of hyaline cartilage (a section of hyaline cartilage included the superficial and intermediate zones)

of the loaded surface of the femoral head of 5 patients (3 girls and 2 boys) were studied. The average age of patients at the time of surgical removal was 3 years 8 months $\pm$ 1 year 2 months. Immunohistochemistry revealed MMP3 and MMP9 in the superficial and intermediate zones of hyaline cartilage of the articular surface of the femoral head. A quantitative increase in the structural elements MMP3 and MMP9 in the intermediate zone of hyaline cartilage of the articular surface of the femoral head in congenital hip dislocation was determined. As a result of the study, MMP3 and MMP9 were identified in both studied areas – the superficial and intermediate hyaline cartilage of the articular surface of the femoral head in congenital hip dislocation. A significant quantitative increase in the structural elements MMP3 and MMP9 was determined in the depth of the cartilage – 2 times more structural elements MMP3 and MMP9 were detected in the intermediate zone of the cartilage than in the surface zone. The presented results may indicate a degenerative-dysplastic process in congenital hip dislocation. The study of the structural elements of the extracellular matrix of the hyaline cartilage of the femoral head in the disease under study will further assess the histomorphological manifestations of the pathological process.

Keywords: hip dysplasia, congenital hip dislocation, matrix metalloproteinases, immunohistochemistry, cartilage tissue.

Введение. Дисплазия тазобедренного сустава является одним из наиболее распространенных врожденных состояний опорно-двигательного аппарата. Это дегенеративно-диспластическое заболевание, характеризующееся дезорганизацией структурных элементов хрящевой ткани суставной поверхности тазобедренного сустава, меняющееся во времени с возрастом, что и определяет развитие дегенеративных суставных изменений в детском, подростковом и более старшем возрасте [1].

В соответствии с общепринятой классификацией, наиболее тяжелым состоянием диспластичного сустава является врожденный вывих бедра [2]. Несмотря на то, что существует множество теорий патогенеза дисплазии тазобедренного сустава (врожденного вывиха бедра), вопросы этиологии остаются открытыми [3]. Ранняя диагностика и лечение дисплазии тазобедренного сустава (врожденного вывиха бедра) имеют решающее значение в состоянии сустава и качестве жизни детей [4]. Общепринятые методики консервативного и хирургического лечения детей (подростков) отражены в стандартах лечения и клинических рекомендациях [5]. Изучение клинического материала пациентов с врожденным вывихом бедра – биоптата суставной ткани головки бедренной кости позволит проанализировать структурные компоненты хряща, являющиеся морфологическим субстратом исследуемого заболевания.

Структурная организация внеклеточного матрикса и клеточных элементов хряща обеспечивает физиологическое функционирование хрящевой ткани. Клеточная пролиферация и архитектура тканей – одни из основных показателей гомеостаза. Межклеточные взаимодействия контролируют тканевое постоянство и ремоделирование внеклеточного матрикса (ВКМ) [6]. ВКМ обеспечивает структурную поддержку и создает динамичную среду для клеток и сигнальных молекул. Матриксные металлопротеиназы (ММР) – это регуляторные протеазы, участвующие в синтезе, деградации и ремоделировании компонентов ВКМ, тем самым выполняющие важную роль в поддержании его структурной целостности [7]. Патофизиологические механизмы при

дегенеративно-диспластических процессах опорно-двигательного аппарата – дисплазия тазобедренного сустава (врожденный вывих бедра) способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса и экспрессии ММР [6; 8]. Суставной гиалиновый хрящ состоит из хондроцитов, хондробластов и внеклеточного матрикса, состоящего в свою очередь из двух основных компонентов: коллагеновые фибриллы II типа и протеогликаны-агреканы [9]. Структурные клеточные элементы здорового хряща находятся в состоянии динамического равновесия с балансом между синтезом и деградацией коллагена и агрекана. Этот баланс нарушается при дегенеративно-диспластическом процессе при исследуемом заболевании в пользу протеолиза, что приводит к патологическому разрушению хряща [10]. ММР, синтезируемые хондроцитами и синовиальными фибробластами, считаются основными ферментами, ответственными за эту деградацию [11]. Катаболические процессы, индуцируемые медиаторами воспаления, к которым относятся провоспалительные ММР, изучаются в настоящее время. Семейство ММР представляют собой кальций- и цинкзависимые эндопептидазы. ММР подразделяются на коллагеназы (ММР-1, -8, -13), желатиназы (желатиназа А (ММР-2) и желатиназа В (ММР-9)), стромелизины (ММР-3 и -10, -11), макрофагальную металлоэластазу (ММР-12), матрилизин (ММР-7) и ММР мембранного типа (МТ). Процесс протеолитической активации ММР3 (стромелизин) [12] и ММР9 (желатиназа В) [13] является одним из первичных факторов, индуцирующих восприимчивость хрящевого матрикса к инициаторам деградации, что приводит к утрате биомеханических связей матрикса хряща.

Цель исследования: изучить результаты иммуногистохимического выявления матриксных металлопротеиназ (ММР3 и ММР9) в различных зонах гиалинового хряща головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра.

Материал и методы исследования. В период с февраля по ноябрь 2024 года в научно-исследовательском отделе детской вертебрологии и ортопедии был получен материал для морфологического исследования (вид операции – сочетанное вмешательство на бедренном компоненте в виде корригирующей (меж)подвертельной остеотомии и исправления положения головки бедренной кости); иммуногистохимическое исследование проведено в научно-исследовательском отделе организации научных исследований. Учреждение – ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России. Материал для морфологического исследования – образцы суставного хряща (участок гиалинового хряща включал поверхностную и промежуточную зоны) нагружаемой поверхности головки бедренной кости 5 пациентов (3 девочки и 2 мальчика). Средний возраст пациентов на момент забора операционного материала составил 3 года 8 мес. $\pm$ 1 год 2 мес. Критерии включения пациентов: подтвержденный основной диагноз – врожденный вывих бедра

одно- и двусторонний (по МКБ-10: Q66.0 и Q65.1 – врожденный вывих бедра двусторонний). Критерии исключения: неврологическая патология, родовые травмы в анамнезе, аутоиммунная патология, инфекционные заболевания, наследственные метаболические и хромосомные болезни. Группа контроля не предполагалась. Тип дизайна – пилотное гипотезопорождающее исследование. Исследование основывалось на принципах неслучайной выборки – основной диагноз по МКБ-10. Дизайн исследования, включающий информированное согласие пациентов, одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (протокол № 005/23-1 от 16 февраля 2023 года). Материал для морфологического исследования – образцы суставного хряща - отмывали в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS, MicroGen, Russia), фиксировали в растворе формалина 10% забуференного (BioVitrum, Russia). Проводили обезвоживание материала в спиртах возрастающей концентрации; просветление материала – толуол, 3-кратно; пропитывание материала – парафин/толуол (1:1), парафин («Гистомикс», Россия) 2-кратно, аппарат для гистологической обработки тканей (АГТ11-ФМП, Россия). Готовили полутонкие и тонкие срезы на микротоме (МС-2, Россия). Перед проведением иммуногистохимического окрашивания проводили депарафинизацию срезов, для подавления активности эндогенной пероксидазы применяли 3% перекись водорода. Инкубирование срезов в блокирующем буфере – 1%-ный бычий сывороточный альбумин (BSA, BioClot, Германия) в PBS проводили в течение 30 минут во влажной камере и преципитировали с первичными антителами: MMP3 (A22328, ABclonal, Китай; 1:100, моноклональные кроличьи), MMP9 (A11521, ABclonal, Китай; 1:100, моноклональные кроличьи) в течение 18 часов при температуре 4 °С. Инкубирование со вторичными антителами, меченными пероксидазой, выполняли в течение 1,5 часов в темном месте при комнатной температуре. Для визуализации изучаемых MMP проводили окрашивание хромогенным красителем (G1212-200T, DAB, Servicebio, Китай). Парафиновые срезы препаратов для выявления расположения клеток и их ядер окрашивали гематоксилином и эозином. Оптическую оценку иммуногистохимически окрашенных срезов проводили на модульном микроскопе Olympus CX43 (Olympus, США). Количественную оценку иммуноокрашенных MMP3 и MMP9 проводили в 10 оптических полях каждого образца; единица исследования – структурный элемент (с.э.). Для определения зонального местоположения изучаемых MMP во ВКМ основывались на морфологических особенностях хрящевых клеток, которые для каждой зоны хряща имеют особенности размера, формы и ориентации в пространстве. Единичные уплощенные относительно малого размера хондроциты, ориентированные вдоль поверхности хряща, характерны для поверхностной зоны. В промежуточной зоне расположены хондроциты

большого размера, имеющие округлые очертания и расположенные в составе изогенных групп [14]. Статистическую обработку количественных показателей выполняли при помощи программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Тип распределения данных устанавливали при помощи параметрического теста Шапиро - Уилка. Определено нормальное распределение данных. Показатели представлены в виде значений среднего арифметического и стандартного отклонения. Для оценки межгрупповых значений средних величин применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В постнатальном периоде (раннее детство) гиалиновый хрящ суставной поверхности головки бедренной кости состоит преимущественно из хондробластов, созревающих хондроцитов и ВКМ. В исследуемых срезах препаратов биоптатов, полученных интраоперационно, были представлены две зоны – поверхностная и промежуточная. Поверхностная зона хряща имеет низкую плотность клеток, в интертерриториальном матриксе которой располагаются единичные, уплощенные хондроциты с эксцентрично расположенным круглым или овальным ядром и слабо базофильной цитоплазмой. Промежуточная зона включала в себя хондроциты, формирующие изогенные группы из 2-3 клеточных элементов, расположенные в лакуне, к стенке которой примыкает базофильно окрашенный территориальный матрикс с не резко выраженными границами. Хондроциты здесь имели средний размер и округлую форму. В них определялось крупное овальное ядро, окруженное базофильной цитоплазмой. В результате исследования выявлены с.э. MMP3 и MMP9 в ВКМ поверхностной и промежуточной зон суставного гиалинового хряща головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра.

В поверхностной зоне суставного гиалинового хряща наблюдали положительную детекцию MMP3 (рис. 1а) в виде мелких округлых структурных элементов, расположенных диффузно в ВКМ и MMP9 (рис. 1б) в виде редко расположенных одиночных структур овальной формы. Выявленные структурные элементы располагались в ВКМ вблизи с хондроцитами.

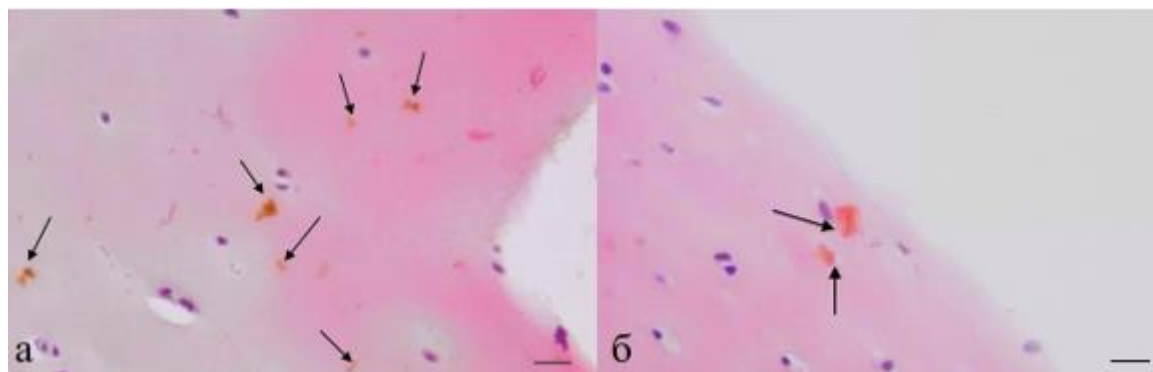


Рис. 1. Поверхностная зона гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости пациента мужского пола, 2 года 8 мес. Иммуногистохимическая реакция с антителами к MMP3 (а), MMP9 (б). Масштабный отрезок 50 мкм

В промежуточной зоне гиалинового хряща также наблюдали детектированные MMP3 (рис. 2а) и MMP9 (рис. 2б) в виде диффузно расположенных в ВКМ одиночных округлых образований.

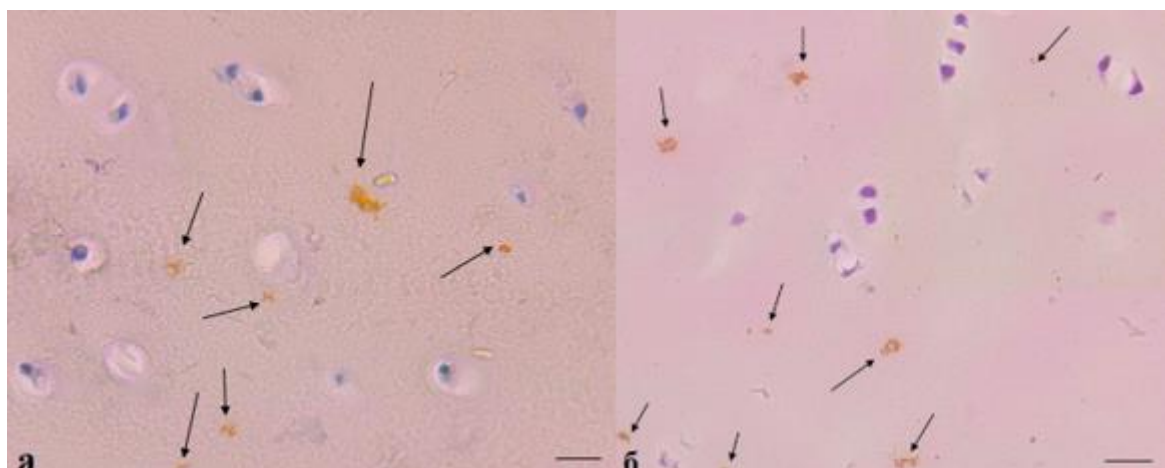


Рис. 2. Промежуточная зона гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости пациента женского пола, 3 года. Иммуногистохимическая реакция с антителами к MMP3 (а), MMP9 (б). Масштабный отрезок 40 мкм

Количественные результаты – цифровые показатели структурных элементов, выявленных MMP3 и MMP9 как внутри поверхностной, так и внутри промежуточной зоны, между собой значимо не отличались.

При сравнении количественных показателей с.э. MMP3 - округлых структур в ВКМ – в изучаемых зонах выявили, что в промежуточной зоне структурных элементов в 2 раза больше, чем в поверхностной зоне. Такую же закономерность в исследуемых зонах суставного гиалинового хряща наблюдали и при изучении с.э. MMP9 (табл.).

Количественный анализ структурных элементов MMP3 и MMP9 в зонах гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра

Матриксные металлопротеиназы	Поверхностная зона гиалинового хряща	Промежуточная зона гиалинового хряща	р-значение
MMP3	4,08±1,13	7,5±0,5*	p=0,0000000000000034
MMP9	3,62±0,49	7,3±0,4*	p=0,00000000000000003

p-значение	p=0,058	p=0,1283	
------------	---------	----------	--

Определено статистически значимое увеличение количественных показателей с.э. MMP3 и MMP9 в промежуточной зоне хряща наряду с визуализацией пустых лакун, не содержащих хондроциты. Полученные данные могут свидетельствовать о формировании дистрофии в этой зоне, нарушении метаболических процессов в ВКМ хряща, дезорганизации клеточных структур, разрушении межклеточных взаимодействий и нарушении тканевого баланса. Положительная иммуногистохимическая детекция MMP3 и MMP9 может быть расценена как активация протеолитических механизмов, инициирующая дегенеративно-диспластический процесс, приводящий к дезорганизации клеточных структур гиалинового хряща – хондроцитов и интертерриториального матрикса, и изменении их синтетической активности.

Представленные в литературе данные сравнительных исследований структурно-функциональных характеристик суставного гиалинового хряща головки бедренной кости в норме и при выраженной степени дисплазии тазобедренного сустава (врожденном вывихе бедра) выявили различия в количестве и структуре хондроцитов [15]. Результаты гистоморфологического исследования суставного хряща головки бедренной кости при данной патологии характеризуются дистрофическими и дегенеративными изменениями поверхностной зоны, что проявляется в виде участков некроза, дегенерации матрикса, дезорганизации и уменьшении количества коллагеновых фибрилл, единично расположенных хондробластах [16]. Определены изменения в строении и расположении клеток в промежуточной зоне хряща, где выявляются участки бесклеточного матрикса, преобладание пустых лакун, общее снижение количества хондроцитов [17]. Положительная детекция MMP3 и MMP9 в суставной ткани тазобедренного сустава при врожденном вывихе бедра может быть одним из признаков проявления дегенеративно-дистрофического процесса [18].

Матриксные металлопротеиназы играют важную роль в деградации внеклеточного матрикса, дезорганизации структурных компонентов хрящевой ткани и прогрессировании дегенеративно-диспластического процесса [19]. Повышенная экспрессия MMP3 и MMP9 увеличивает скорость процесса деградации коллагена II типа [20].

Представленные данные дают основание предполагать, что протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ (MMP3 и MMP9), возможно, является первичным универсальным ответом, создающим неустойчивость к ингибиторам разрушения суставного гиалинового хряща. Это приводит к нарушению способности хондроцитов образовывать молекулярно-биохимические связи с внеклеточным матриксом

и формированию гистоморфологических признаков дегенеративно-дистрофического процесса при врожденном вывихе бедра.

Заключение. В результате проведенного исследования были выявлены MMP3 и MMP9 в обеих изучаемых зонах – поверхностной и промежуточной гиалинового хряща суставной поверхности головки бедренной кости при врожденном вывихе бедра. Определено значимое количественное увеличение структурных элементов MMP3 и MMP9 в глубине хряща, то есть в промежуточной зоне, по сравнению с поверхностной зоной хряща. Представленные данные, возможно, являются предикторами дегенеративно-диспластического процесса при врожденном вывихе бедра. Изучение структурных элементов ВКМ суставной ткани гиалинового хряща головки бедренной кости при исследуемом заболевании в дальнейшем позволит оценить гистоморфологические проявления патологического процесса.

Список литературы

1. Tao Z., Wang J., Li Y., Zhou Y., Yan X., Yang J., Liu H., Li B., Ling J., Pei Y., Zhang J., Li Y. Prevalence of developmental dysplasia of the hip (DDH) in infants: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Paediatr Open*. 2023. Vol. 7. Is. 1. P. 002080. DOI: 10.1136/bmjpo-2023-002080.
2. Kuitunen I., Uimonen M.M., Haapanen M., Sund R., Helenius I., Ponkilainen V.T. Incidence of Neonatal Developmental Dysplasia of the Hip and Late Detection Rates Based on Screening Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5. Is. 8. P. 2227638. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.27638.
3. Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Кожевников В.В., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Врожденный вывих бедра – теории, этиологические и предрасполагающие факторы (факторы риска) // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022. Т. 42 (4). С. 62–73. DOI: 10.18699/SSMJ20220405.
4. Кожевников В.В., Нечаева А.А., Пахомова Н.Ю., Строкова Е.Л., Абдикапаров Д.Ш., Корыткин А.А. Сравнительный анализ методик раннего хирургического лечения детей с врожденным вывихом бедра // *Современные проблемы науки и образования*. 2024. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33769> (дата обращения: 09.07.2025). DOI: 10.17513/spno.33769.
5. Oe K., Iida H., Otsuki Y., Kobayashi F., Sogawa S., Nakamura T., Saito T. The modified Spitzzy shelf acetabuloplasty for the dysplastic hip // *Bone Jt Open*. 2023. Vol. 4. Is. 12. P. 932-941. DOI: 10.1302/2633-1462.412.BJO-2023-0103.R1.

6. Hu M., Ling Z., Ren X. Extracellular matrix dynamics: tracking in biological systems and their implications // *J Biol Eng.* 2022. Vol. 16. Is. 1. P. 13. DOI: 10.1186/s13036-022-00292-x.
7. Lu P., Takai K., Weaver V.M., Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011. Vol. 3. Is. 12. P. a005058. DOI: 10.1101/cshperspect.a005058.
8. Sheets K., Overbey J., Ksajikian A., Bovid K., Kenter K., Li Y. The pathophysiology and treatment of musculoskeletal fibrosis // *J Cell Biochem.* 2022. Vol. 123. Is. 5. P. 843-851. DOI: 10.1002/jcb.30217.
9. Wilson C.G., Nishimuta J.F., Levenston M.E. Chondrocytes and meniscal fibrochondrocytes differentially process aggrecan during de novo extracellular matrix assembly // *Tissue Eng Part A.* 2009. Vol. 15. Is. 7. P. 1513–1522. DOI: 10.1089/ten.tea.2008.0106.
10. Bakarman K., Alsiddiky A.M., Zamzam M., Alzain K.O., Alhuzaimi F.S., Rafiq Z. Developmental Dysplasia of the Hip (DDH): Etiology, Diagnosis, and Management // *Cureus.* 2023. Vol. 15. Is. 8. P. e43207. DOI:10.7759/cureus.43207.
11. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. Vol. 15. Is. 12. P. 786-801. DOI: 10.1038/nrm3904.
12. Hou S.M., Hou C.H., Liu J.F. CX3CL1 promotes MMP-3 production via the CX3CR1, c-Raf, MEK, ERK, and NF- κ B signaling pathway in osteoarthritis synovial fibroblasts // *Arthritis Res Ther.* 2017. Vol. 19. Is. 1. P. 282. DOI: 10.1186/s13075-017-1487-6.
13. Vu T.H., Shipley J.M., Bergers G., Berger J.E., Helms J.A., Hanahan D., Shapiro S.D., Senior R.M., Werb Z. MMP-9/gelatinase B is a key regulator of growth plate angiogenesis and apoptosis of hypertrophic chondrocytes // *Cell.* 1998. Vol. 93. Is. 3. P. 411-22. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81169-1.
14. Evans L.A.E., Pitsillides A.A. Structural clues to articular calcified cartilage function: A descriptive review of this crucial interface tissue // *J Anat.* 2022. Vol. 241. Is. 4. P. 875-895. DOI: 10.1111/joa.13728.
15. Bohaček I., Plečko M., Duvančić T., Smoljanović T., Barišić A.V., Delimar D. Current knowledge on the genetic background of developmental dysplasia of the hip and the histomorphological status of the cartilage. // *Croat Med J.* 2020. Vol. 61. Is. 3. P. 260–270. DOI: 10.3325/cmj.2020.61.260.
16. Aki T., Hashimoto K., Ogasawara M., Itoi E. A whole-genome transcriptome analysis of articular chondrocytes in secondary osteoarthritis of the hip // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. Is. 6. P. e0199734. DOI: 10.1371/journal.pone.0199734.
17. Karim A., Amin A.K., Hall A.C. The clustering and morphology of chondrocytes in normal and mildly degenerate human femoral head cartilage studied by confocal laser scanning microscopy // *J Anat.* 2018. Vol. 232. Is. 4. P. 686-698. DOI: 10.1111/joa.12768.

18. Li C., Peng Z., Zhou Y., Su Y., Bu P., Meng X., Li B., Xu Y. Comprehensive analysis of pathological changes in hip joint capsule of patients with developmental dysplasia of the hip // Bone Joint Res. 2021. Vol. 10. Is. 9. P. 558-570. DOI: 10.1302/2046-3758.109.BJR-2020-0421.R2.
19. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21. Is. 24. P. 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.
20. Malesmud C.J. Inhibition of MMPs and ADAM/ADAMTS // Biochem Pharmacol. 2019. Is. 165. P. 33-40. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.02.033.