

**РОЛЬ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ДИАГНОСТИКЕ
РАННИХ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С ДИСПЛАЗИЕЙ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

**Кожевников В.В. ORCID ID 0000-0003-2556-3347, Шайдунова Н.В.,
Лукинов В.Л. ORCID ID 0000-0002-3411-508X,
Пахомова Н.Ю. ORCID ID 0000-0002-9575-4096,
Кирилова И.А. ORCID ID 0000-0003-1911-9741**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: vadim-barnaul@bk.ru*

Цель исследования – изучение уровней сывороточных металлопротеиназ 3, 9, 13 и интерлейкинов 6, 9 у детей с дисплазией тазобедренного сустава. За период с 2022 по 2024 г. в отделении детской ортопедии Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна проведено исследование сыворотки крови на уровень металлопротеиназ и интерлейкинов 88 пациентов с дисплазией тазобедренного сустава. С помощью оборудования Immunochem определяли уровень сывороточных металлопротеиназ 3, 9, 13, интерлейкинов 6, 9. Статистическая обработка результатов и подготовка диаграмм проводились в IDE Studio (версии 2025.05.0 Build 496). По результатам проведенного анализа показатели металлопротеиназы-3, металлопротеиназы-13 и интерлейкина-6 с отклонением наиболее ассоциировали с возрастом. Так, в раннем детском возрасте коэффициент корреляции R с показателем металлопротеиназы-13 составил -0,24 ($P = 0,027$). Анализ уровня интерлейкина-6 показал отклонения (прирост концентрации) в некоторых случаях, при этом корреляции выявлено не было ($R = 0,02$; $P = 0,822$). Определена тенденция к увеличению уровня металлопротеиназы-9 с возрастом. В ситуациях патологического дегенеративного процесса у пациентов с признаками артроза повышение уровня металлопротеиназы-13 сочеталось с интерлейкином-6. Так, у 75 % пациентов уровень ИЛ-6 превосходил 3,77 нг/мл, в некоторых случаях достигал 465,37 нг/мл. Помимо этого, у пациентов в группе с более травматичным вмешательством определено повышение уровня металлопротеиназы-13, интерлейкина-6, а также металлопротеиназы-9 и металлопротеиназы-3, при этом значения могли достигать более чем 700 нг/мл. Это свидетельствует об активном ангиогенезе, реструктуризации хрящевого покрытия сустава. У пациентов с рентгенологическими изменениями, характерными для 1 степени коксартроза, патологические параметры металлопротеиназы-3 достигали 1280 нг/мл. Исследование уровня металлопротеиназ и интерлейкинов у детей с дисплазией тазобедренного сустава может способствовать построению алгоритма для динамического наблюдения за развитием заболевания с позиции использования биомаркеров ранних дегенеративных изменений.

Ключевые слова: дети, тазобедренный сустав, врожденный вывих бедра, диспластический коксартроз, металлопротеиназы.

**THE ROLE OF METALLOPROTEINASES TO DIAGNOSE EARLY DEGENERATIVE
CHANGES IN CHILDREN WITH HIP DYSPLASIA**

**Kozhevnikov V.V. ORCID ID 0000-0003-2556-3347, Shaydurova N.V.,
Lukinov V.L. ORCID ID 0000-0002-3411-508X,
Pakhomova N.Yu. ORCID ID 0000-0002-9575-4096,
Kirilova I.A. ORCID ID 0000-0003-1911-9741**

*Federal State Budgetary Institution Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named
after Ya.L. Tsivyan, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation,
e-mail: vadim-barnaul@bk.ru*

The aim of the study was to determine the levels of metalloproteinases-3, -9, -13 and interleukins-6, -9 in children with developmental dysplasia of the hip joint. From 2022 to 2024, the Department of Pediatric Orthopedics of the Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan conducted a study of the blood serum of 88 patients with developmental dysplasia of the hip joint for the levels of metalloproteinases and interleukins. Using Immunochem equipment, the levels of serum metalloproteinases-3, -9, -13, interleukins-6, -9 were determined. Statistical processing of the results and preparation of diagrams were

performed in IDE Studio (version 2025.05.0 Build 496). According to the results of the analysis, the indicators of metalloproteinase-13 and interleukin-6 with pathological deviations were most closely associated with age. Thus, in early childhood, the correlation coefficient R with the metalloproteinase-13 indicator was -0.24 ($P = 0.027$). Analysis of the interleukin-6 level showed deviations, while no correlation was detected ($R = 0.02$; $P = 0.822$). A tendency towards an increase in the metalloproteinase-9 level with age was determined. In situations of a pathological degenerative process in patients with signs of arthrosis, an increase in the metalloproteinase-13 level was combined with interleukin-6. Thus, in 75 % of patients, the IL-6 level exceeded 3.77 ng / ml. In addition, in patients in the group with more traumatic intervention, an increase in the level of metalloproteinase-13, interleukin-6, as well as metalloproteinase-9 and metalloproteinase-3 was determined, while the values could reach more than 700 ng / ml. This indicates active angiogenesis and restructuring of the joint cartilage. In patients with radiographic changes characteristic of grades 1 coxarthrosis, abnormal metalloproteinase-3 levels reached 1280 ng/ml. Measuring metalloproteinase and interleukin levels in children with hip dysplasia may facilitate the development of an algorithm for dynamically monitoring the disease's progression using biomarkers of early degenerative changes.

Keywords: children, hip joint, congenital hip dyslocation, dysplastic coxarthrosis, metalloproteinases.

Введение

Дисплазия тазобедренного сустава является наиболее частой патологией тазобедренного сустава с крайней степенью проявления в виде врожденного вывиха бедра. Ранняя диагностика, своевременность лечения не утратили актуальность и на современном этапе по причине риска развития дегенеративно-дистрофических изменений с функциональными нарушениями в подростковом возрасте и старше 18 лет [1, 2]. Существуют различные теории этиологии и патогенеза диспластического коксартроза с раскрытием картины пускового механизма этого процесса в головке бедренной кости. Многими исследователями выявлен ряд предпосылок и факторов биомеханического, анатомического и генетического характера [3, 4]. Патологическая ориентация вертлужной впадины и проксимального отдела бедренной кости, даже при сохранности внешних (макроскопических) характеристик хрящевого покрова, предрасполагает к ранним дегенеративным изменениям тазобедренного сустава. В настоящее время все больше зарубежных научных исследований посвящено определению уровня биохимических маркеров, которые участвуют в созревании хрящевой и костной ткани на этапах развития ребенка, а также играют роль в нарушении процессов структурной организации суставного хряща [5, 6]. Много научных работ посвящено выявлению металлопротеиназ, в первую очередь 3, 9 и 13 типа, а также интерлейкинов 6 и 9, выработка которых взаимосвязана с металлопротеиназами [7–9]. Доказано, что металлопротеиназы 3, 9, 13 способны лизировать коллагены различных типов, агрекан, эластин, ламинин, фибронектин и другие белки межклеточного матрикса, что влечет за собой дезинтеграцию коллагеновых структур хряща. В большинстве исследований, посвященных определению уровня этих цитокинов, отмечено повышение показателей при ревматических заболеваниях, системных заболеваниях скелета у пациентов взрослого возраста [10–12]. Помимо этого, определены гены-кандидаты, «кодирующие формирование дисплазии тазобедренного сустава», ответственные за выработку металлопротеиназ. Одним из таких является ген белка плазмы-A2 (PAPPA2) [13–

15]. Таким образом, направление по исследованию уровня сывороточных (возможно, и тканевых) биохимических маркеров может стать актуальным. Проведение пилотного исследования по выявлению изменения уровней металлопротеиназ и интерлейкинов (повышение либо уменьшение) в сыворотке крови у пациентов, оперированных с дисплазией тазобедренного сустава, поможет охарактеризовать течение воспалительных либо дегенеративных процессов в тазобедренном суставе, что в комплексе с лучевыми методами диагностики позволит выстроить программу динамического наблюдения и лечения.

Цель исследования – изучение уровней сывороточных металлопротеиназ 3, 9, 13 и интерлейкинов 6 и 9 у детей с дисплазией тазобедренного сустава.

Материал и методы исследования

За период с 2022 по 2024 г. в отделении детской ортопедии Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна проведено исследование металлопротеиназ и интерлейкинов в сыворотке крови 88 пациентов с дисплазией тазобедренного сустава различной степени тяжести, как в виде изолированной ацетабулярной дисплазии, так и в сочетании с дислокацией бедра. В возрасте до 9 лет использована классификационная система по IHDI, для 10 лет и старше – по Crow, а помимо этого, в возрасте старше 10 лет оценивали также рентгенологические признаки стадий дегенеративно-дистрофических изменений (согласно классификации Тонниса). Возраст пациентов составил от 1 года до 17 лет (средний возраст – 5,5 лет), мальчиков – 18, девочек – 70. Критерии исключения были следующие: наличие у детей любого острого воспалительного процесса либо обострения хронического, системных заболеваний скелета, частые респираторные инфекции в анамнезе, постоянный прием препаратов, направленных на коррекцию иммунитета. Контрольная группа в данном пилотном исследовании не предусмотрена.

Методика исследования включала в себя стандартные принципы забора крови в пробирки, маркированные с индивидуальными данными. Забор крови у всех пациентов проводился в день госпитализации перед оперативным вмешательством. В работе использовано следующее оборудование: фотометр лабораторный медицинский Immunochem-2100, устройство для промывки микропланшет Immunochem-2600, устройство для встряхивания и инкубации Immunochem-2200. В сыворотке определяли уровень металлопротеиназ (ММР) и интерлейкинов (ИЛ): ММР-3, ММР-9, ММР-13, ИЛ-6, ИЛ-9. Для определения ИЛ-6 использованы реактивы Вектор-Бест (Россия), в качестве реактивов для определения ИЛ-9 и металлопротеиназ применен набор SEA081Hu 96 Tests. За основную гипотезу исследования взяли возможную зависимость уровней от возраста пациентов, так как в детском возрасте тяжелых дегенеративных изменений у пациентов, оперированных по поводу врожденного вывиха бедра, не отмечено.

Пациенты были распределены на три возрастные группы: группа 1 – 46 детей до пятилетнего возраста (у 7 признаки ишемического некроза головки бедренной кости); группа 2 – 22 пациента 5–10 лет (10 из них имели начальные признаки дегенеративных изменений) и группа 3 – 20 подростков старше 10 лет (у 11 из них выявлены рентгенологические признаки коксартроза 1 степени). Пациентам всех групп было показано оперативное лечение, объем вмешательства соответствовал возрасту и особенностям дисплазии. Пациентам группы 1 выполнены хирургические вмешательства либо в объеме изолированного открытого вправления вывиха бедра, либо в сочетании с корригирующей межвертельной остеотомией бедренной кости и реконструкцией впадины (osteotomy таза по Солтеру или ацетабулопластика по Дега), в группу 2 включены пациенты, которым ранее было выполнено аналогичное вмешательство, либо в возрасте 5–10 лет они подверглись коррекции остаточной дисплазии путем корригирующей межвертельной остеотомии и тройной остеотомии таза, группу 3 составили пациенты, которым было выполнено вмешательство – тройная остеотомия таза по поводу остаточной ацетабулярной дисплазии с начальными признаками коксартроза 1 степени. При оценке ортопедического статуса каких-либо возрастных особенностей выявлено не было: хромота при ходьбе, укорочение нижней конечности. Пациенты группы 3 имели жалобы на боль при физической нагрузке.

Статистические методы. Распределения данных ИЛ-6, ИЛ-9, ММР-9, ММР-13, ММР-3 и возраста не соответствовали критерию нормальности Шапиро – Уилка (у всех $p < 0,001$, кроме ММР-3, $p = 0,027$), поэтому для исследования применялись непараметрические методы. Дескриптивные характеристики представлены через универсальные квартили (МЕД [Q1; Q3]), минимальные и максимальные значения (МИН – МАКС). Группы сравнивались двусторонним U-критерием Манна – Уитни. Коррекции достигнутого уровня значимости p при множественных сравнениях проводились процедурой Бенджамини – Хохберга. Парные числовые ассоциации выявлялись расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. При достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ различия и корреляции считались статистически значимыми. Статистическая обработка и подготовка диаграмм проводились на языке R (версии 4.4.2 (2024-10-31 ucrt)) в IDE RStudio (версии 2025.05.0 + 496).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей осуществлялся в каждой возрастной группе. Отмечено, что у пациентов группы 1, которым было выполнено первичное оперативное вмешательство в полном объеме, включающее открытое вправление вывиха бедра с корригирующей межвертельной остеотомией бедренной кости и реконструкцией впадины, выявлено повышение уровня всех исследуемых типов металлопротеиназ. Так, медианный уровень сывороточной ММР-13 составлял 19 нг/мл, медианный уровень ММР-9 составлял 7,7 нг/мл,

а медианный уровень ММР-3 – 608,8 нг/мл. Показатели ММР-3 в группе 2 были статистически значимо ниже, чем в группах 1 и 3, $p = 0,035$ и $p = 0,003$ соответственно. Уровни же сывороточных ММР-9 и ММР-13 статистически значимых различий между группами не имели. Наибольшие различия между группами отмечены при анализе уровня ММР-3 ($p = 0,035$, $p = 0,003$). Можно предположить, что при травматичном вмешательстве, в первую очередь у детей до 5 лет, происходят процессы ангиогенеза в структурах тазобедренного сустава, потенцируемые металлопротеиназами, которые, как уже было отмечено ранее, могут способствовать изменениям хрящевого покрытия сустава. Определяемые минимальные показатели металлопротеиназ, например ММР-3 с уровнем до 480 нг/мл, отмечены у пациентов с минимально травматичным вмешательством в виде изолированного открытого вправления вывиха бедра. Изменения уровня ИЛ-9 и ИЛ-6 в сравниваемых группах статистически незначимые. В отдельных случаях повышение концентрации ИЛ-6 отмечалось у детей раннего возраста с врожденным вывихом бедра перед выполнением первичного хирургического реконструктивного вмешательства, а также в возрасте старше 10 лет, когда пациенты поступали с признаками остаточной дисплазии и диспластического коксартроза. Средние показатели и выявленные диапазоны изучаемых цитокинов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение уровней металлопротеиназ и интерлейкинов
между возрастными группами пациентов

Показатели	Все пациенты N = 88	Группа 1 До 5 лет N = 46	Группа 2 5–10 лет N = 22	Группа 3 11–17 лет N = 20	U-критерий и V-Манна – Уитни
	МЕД [Q1; Q3] (МИН - МАКС)				p-уровень, коррекция p
ИЛ-6, нг/мл	5,70 [3,77; 34,11] (2,55–465,37)	5,3 [3,7; 49,5] (2,5–465,4)	7,5 [3,6; 27,2] (3,0–115,4)	5,3 [4,0; 39,7] (2,5–148,5)	1–2: 0,820, > 0,999 1–3: 0,983, > 0,999 2–3: 0,832, > 0,999
ИЛ-9, нг/мл	4,88 [2,87; 6,57] (0,06–68,79)	5,1 [3,0; 8,3] (1,4–68,8)	4,7 [2,7; 6,4] (0,1–12,5)	4,6 [2,9; 6,4] (0,9–8,5)	1–2: 0,554, > 0,999 1–3: 0,305, 0,915 2–3: 0,890, > 0,999
ММР-9, нг/мл	8,37 [4,66; 14,20] (0,28–25,04)	7,7 [3,8; 11,5] (0,3–25,0)	8,4 [5,6; 11,5] (0,4–24,0)	9,3 [7,3; 19,0] (1,1–24,5)	1–2: 0,500, 0,923 1–3: 0,134, 0,401 2–3: 0,462, 0,923
ММР-13, нг/мл	16,92 [10,76; 35,91] (3,01–356,75)	19,0 [12,1; 52,9] (3,0–171,2)	19,1 [9,7; 48,1] (4,4–356,8)	14,1 [10,5; 18,0] (7,5–51,1)	1–2: 0,800, 0,800 1–3: 0,066, 0,199 2–3: 0,244, 0,489
ММР-3, нг/мл	607,87 [480,81; 731,55] (30,09–1280,24)	608,8 [472,8; 722,1]	539,9	703,6 [576,8; 864,2]	1–2: 0,035*, 0,069 1–3: 0,180, 0,180

Показатели	Все пациенты N = 88	Группа 1 До 5 лет N = 46	Группа 2 5–10 лет N = 22	Группа 3 11–17 лет N = 20	U-критерий V-Манна – Уитни
	МЕД [Q1; Q3] (МИН - МАКС)				р-уровень, коррекция р
		(217,1–1280,2)	[415,6; 609,9] (30,1–1050,6)	(278,3–1149,2)	2–3: 0,003*, 0,010*

* – статистически значимые различия, $p < 0,05$.

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Корреляционный анализ уровней металлопротеиназ и интерлейкинов у детей различных возрастных групп показал наличие зависимости от возраста концентраций сывороточных ММР-3 у детей до 5 лет и ММР-13 в общей группе (табл. 2).

Таблица 2

Корреляции уровней металлопротеиназ и интерлейкинов
с возрастом в группах пациентов

Показатель	Общая группа N = 88	До 5 лет N = 46	5–10 лет N = 22	11–17 лет N = 20
	r (p)			
IL-6, нг/мл	0,02 (0,822)	0,10 (0,495)	0,08 (0,709)	0,11 (0,646)
IL-9, нг/мл	-0,12 (0,249)	-0,24 (0,113)	0,4 (0,063)	0,43 (0,058)
ММР-9, нг/мл	0,15 (0,151)	-0,04 (0,769)	0,11 (0,622)	0,27 (0,245)
ММР-13, нг/мл	-0,24 (0,027*)	-0,20 (0,174)	-0,3 (0,168)	-0,1 (0,689)
ММР-3, нг/мл	-0,1 (0,372)	-0,48 (< 0,001*)	-0,01 (0,982)	-0,41 (0,071)

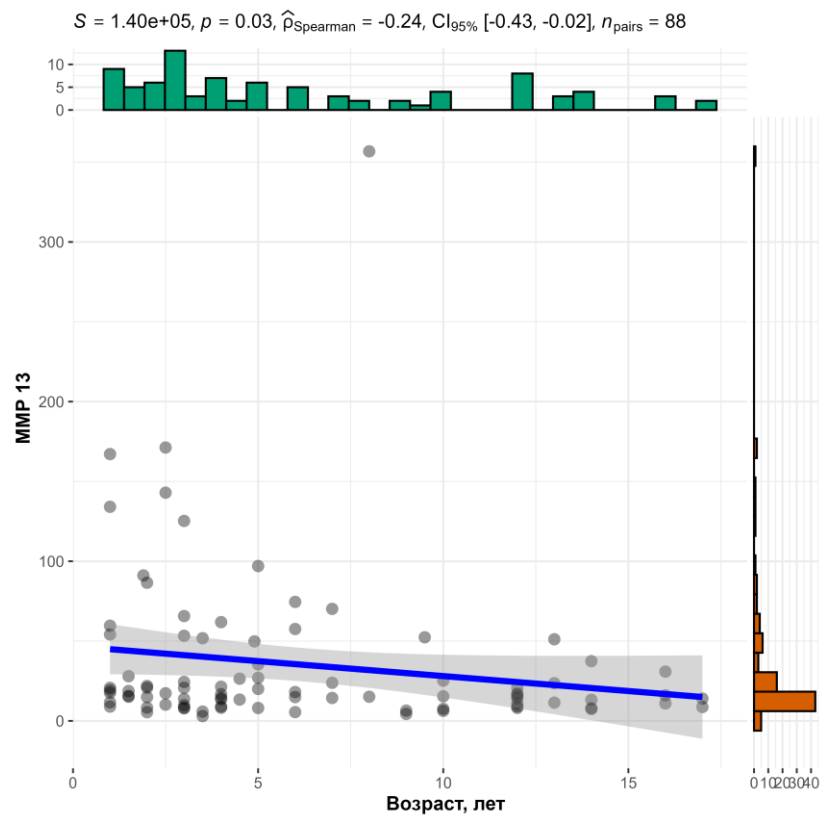
* – статистически значимые корреляции, $p < 0,05$.

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Выявлена статистически значимая отрицательная слабая связь между уровнями ММР-13 и возрастом детей (коэффициент корреляции $r = -0,24$; $p = 0,027$) (рис. 1) и значимая отрицательная средняя связь между уровнями ММР-3 и возрастом детей в группе 1 (коэффициент корреляции $r = -0,48$; $p < 0,001$) (рис. 2).

Таким образом, выявление изменяющихся уровней ММР можно расценить как биохимический показатель, который может реализоваться в случае неблагоприятного течения структурной реорганизации тазобедренного сустава в послеоперационном периоде, например при ишемическом некрозе головки бедренной кости либо ранних дегенеративных изменениях в виде коксартроза. Статистически значимой связи в показателях уровней ММР-13 с типом ранее выполненной операции не выявлено, однако в частных случаях у

пациентов с менее травматичным вмешательством в виде простого открытого вправления вывиха бедра, показатели ММР-13 были наименьшими.



*Рис. 1. Диаграмма рассеяния между уровнем ММР-13
и возрастом детей в общей группе*

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

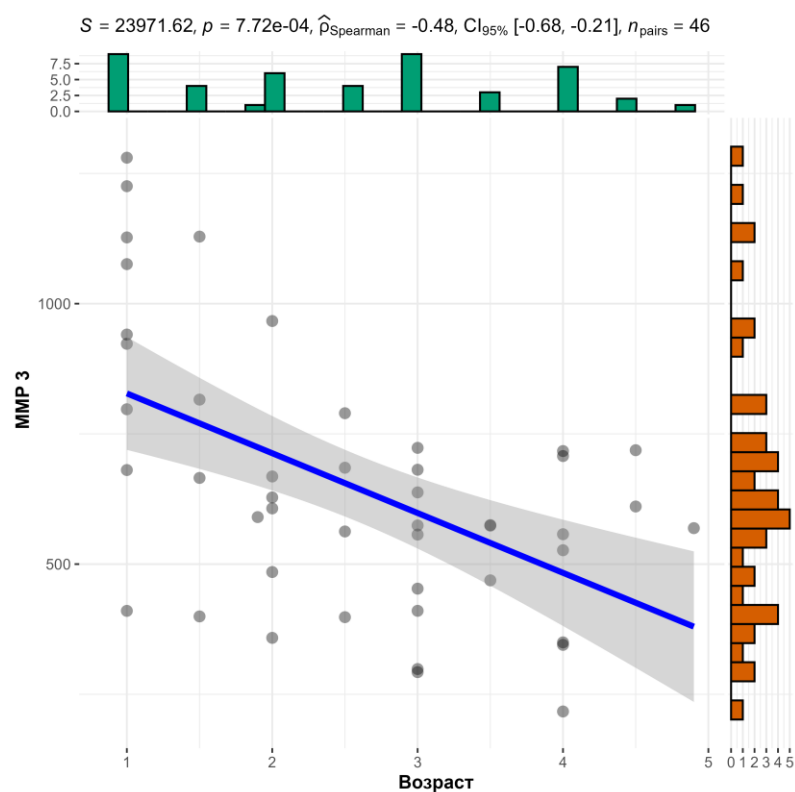


Рис. 2. Диаграмма рассеяния между уровнем ММР-3 и возрастом детей в группе 1

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Показатели ММР-9 выявлены преимущественно у детей раннего детского возраста, однако статистически значимая корреляция уровня ММР-9 с возрастом не выявлена ($r = 0,15$; $p = 0,151$) (рис. 3). В отдельных случаях просматривается тенденция к увеличению уровня ММР-9 по мере возраста ребенка.

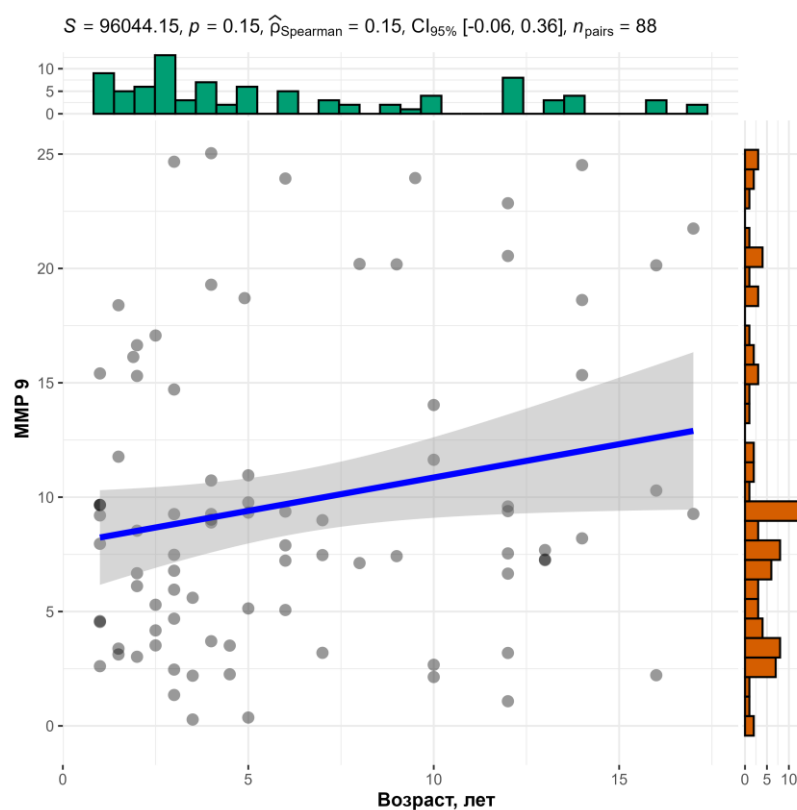


Рис. 3. Диаграмма рассеяния между уровнем ММР-9 и возрастом в общей группе

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Что касается исследуемого показателя ИЛ-6, то следует отметить наличие отклонений (прирост концентрации) в некоторых случаях, при этом не было выявлено значимой возрастной корреляции ($r = 0,02$; $p = 0,822$) (рис. 4).

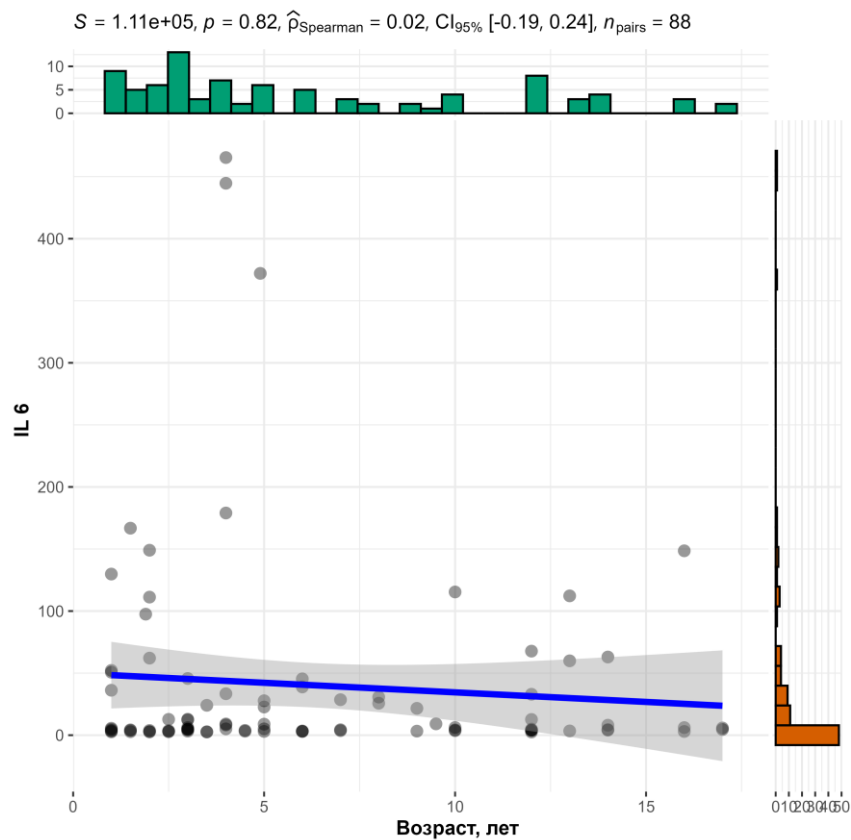


Рис. 4. Диаграмма рассеяния между уровнем ИЛ-6 и возрастом в общей группе

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Как было уже отмечено ранее, при анализе результатов выявлено снижение концентрации уровня ММР-13 у пациентов с возрастом в общей группе и снижение концентрации уровня ММР-3 с возрастом в группе 1, что может свидетельствовать о ремоделировании хрящевых структур сустава. У некоторых пациентов старше 10 лет с рентгенологическими признаками остаточной дисплазии и ранних дегенеративных изменений наблюдалось повышение концентрации ММР-13 (рис. 5). Таким образом, наблюдение за уровнем ММР-3 и ММР-13 у пациентов может использоваться для косвенного контроля состояния сустава.

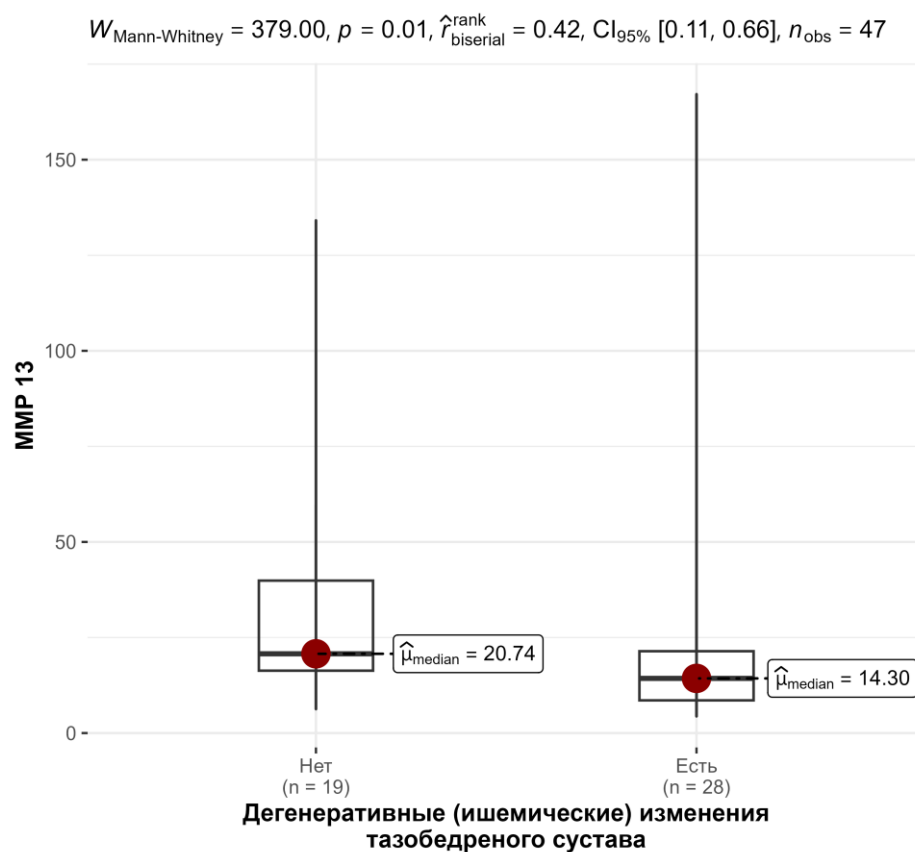


Рис. 5. Диаграмма уровней MMP-13 у пациентов с отсутствием и наличием проявлений дегенеративных (ишемических) изменений тазобедренного сустава в общей группе (часть данных отсутствовала)

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

На основании проведенного анализа показателей выявлено, что уровень MMP-13 изменяется в комплексе с ИЛ-6, в некоторых случаях значения которого достигали 465,37 нг/мл. Так, у 75 % пациентов уровень ИЛ-6 превосходил значение 1-го квартиля (q_1) 3,77 нг/мл (рис. 6).

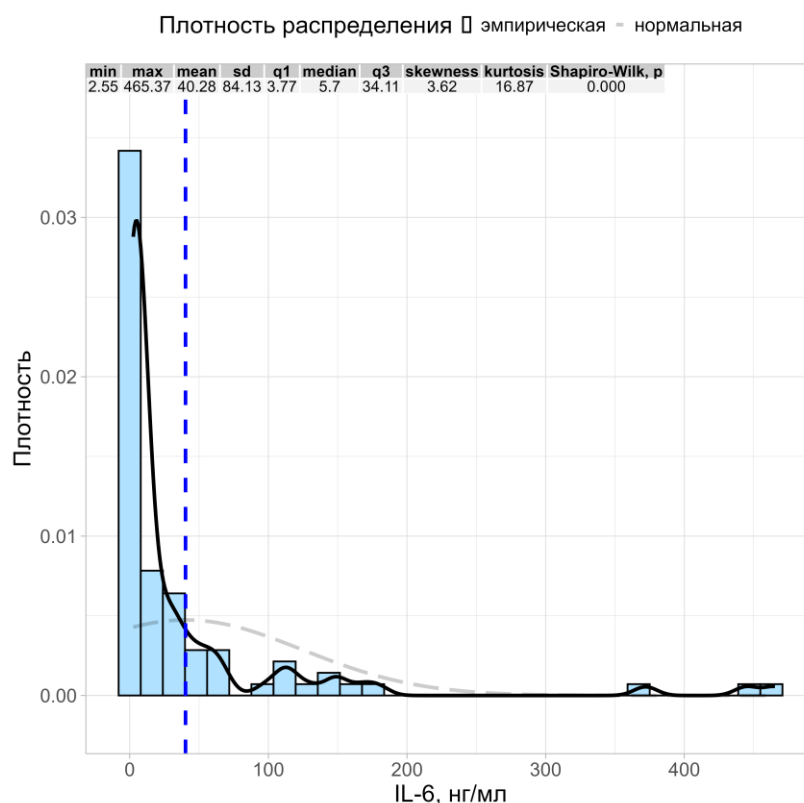


Рис. 6. Диаграмма распределения уровней ИЛ-6 (вертикальная синяя пунктирная линия – среднее арифметическое значение)

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Данное исследование имеет определенные недостатки детализации показателей, например, в зависимости от типа и сроков операции, корреляции с особенностями показателей лучевых методов. Тем не менее обнаружены значимые возрастные изменения среди исследуемых биохимических критериев (ММР-3, ММР-9, ММР-13, ИЛ-6) у пациентов (детей) с дисплазией тазобедренного сустава, подвергшихся хирургическому лечению.

Таким образом, следует отметить, что выявлена определенная закономерность, наличие зависимости от возраста концентраций сывороточных ММР-3 у детей до 5 лет и ММР-13 в общей группе, в случаях с признаками дегенеративных изменений в тазобедренных суставах у пациентов возрастной группы 3 показатели ММР-3 и ММР-13 возрастали. Выявление ассоциативно уровней ММР-13, ММР-3 и ИЛ-6 объясняется с позиции их роли при воспалительных и дегенеративных изменениях, а также взаимосвязи в механизме биохимических реакций выработки в организме человека. Полученные результаты согласуются с данными важной роли ММР-3 и ММР-13 в структуре внеклеточного матрикса, разрушающего коллаген II типа [6–8]. Механизм активизации металлопротеиназ (в том числе ММР-3 и ММР-13) через сигнальные белки S100A8 и A9, при этом активируя NF- κ B рецепторы синовиальных фибробластов, высвобождение многих

цитокинов, в том числе ИЛ-6. Это обуславливает высокую активность металлопротеиназ и интерлейкинов при остеоартрозе [9, 14].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало возрастные изменения уровней сывороточных ММР-3, ММР-9, ММР-13, ИЛ-6 у детей с дисплазией тазобедренного сустава, что может отражать процессы реструктуризации (либо деградации) хрящевой ткани, в том числе при коксартрозе у детей и подростков. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать формированию алгоритма динамического наблюдения за уровнем биомаркеров с целью определения активности ранних дегенеративных изменений и возможного проведения профилактических лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Zheng P., Tang K., Lee R., Ji C., Lin G., Pan X. Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip presenting in children above 10 years // J Orthop Sci. 2011. Vol. 16. P. 165–170. DOI: 10.1007/s00776-011-0029-3.
2. El-Sayed M.M., Hegazy M., Abdelatif N.M., ElGebeily M.A., ElSobky T., Nader S. Dega osteotomy for the management of developmental dysplasia of the hip in children aged 2–8 years: results of 58 consecutive osteotomies after 13-25 years of follow-up // J Child Orthop. 2015. Vol. 9. Is. 3. P. 191–198. DOI: 10.1007/s11832-015-0665-9.
3. Feng W.J., Wang H., Shen C., Zhu J.F., Chen X.D. Severe cartilage degeneration in patients with developmental dysplasia of the hip // IUBMB Life. 2017. Vol. 69. Is. 3. P. 179–187. DOI: 10.1002/iub.1606.
4. Harsanyi S., Zamborsky R., Krajciova L., Kokavec M., Danisovic L. Developmental Dysplasia of the Hip: A Review of Etiopathogenesis, Risk Factors, and Genetic Aspects // Medicina (Kaunas). 2020. Vol. 31. Is. 4. P. 153. DOI: 10.3390/medicina56040153.
5. 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.
6. Kim H.L., Lee H.J., Lee D.R., Choi B.K., Yang S.H. Anti-osteoarthritic Effects of an Herbal Composition LI73014F2 on Interleukin-1 β -induced Primary Human Articular Chondrocytes // Molecules. 2020. Vol. 27. Is. 9. P. 2033. DOI: 10.3390/molecules25092033.
7. Nakamura Y., Saitou M., Komura S., Matsumoto K., Ogawa H., Miyagawa T., Saitou T., Imamura T., Imai Y., Takayanagi H., Akiyama H. Reduced dynamic loads due to hip dislocation

- induce acetabular cartilage degeneration by IL-6 and MMP3 via the STAT3/periostin/NF- κ B axis // *Sci Rep*. 2022. Vol. 16. Is. 1. P. 12207. DOI: 10.1038/s41598-022-16585-6.
8. Kaleem M., Widadh C., Humera N. Matrix metalloproteinases and biochemical dysregulation in pediatric cerebral palsy: a clinical perspective // *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2025. Vol. 73. P. 58. DOI: 10.1186/s43054-025-00401-7.
9. Демкин С.А., Маланин Д.А., Рогова Л.Н., Снигур Г.Л., Григорьева Н.В., Байдова К.В. Металлопротеиназы 1 и 13 как маркеры деструктивно-пролиферативного процесса суставного хряща при экспериментальном остеоартрозе // *Вестник ВолГМУ*. 2017. № 1 (61). С. 69–73. URL: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1494400285-vestnik-2017-1-2870.pdf> (дата обращения: 15.09.2025).
10. Yasuda T., Matsunaga K., Hashimura T., Tsukamoto Y., Sueyoshi T., Ota S. Characterization of rapidly progressive osteoarthritis of the hip in its early stage // *Eur J Rheumatol*. 2020. Vol. 7. Is. 3. P. 130–134. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.19159.
11. Кайлина А.Н., Огородова Л.М., Часовских Ю.П., Кремер Е.Э. Показатели системы матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) при ювенильных артритах у детей // *Вестник РАМН*. 2013. № 7. С. 36–40. URL: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/166/105> (дата обращения: 23.12.2025).
12. Kulesza M., Kicman A., Motyka J., Guszczyn T., Ławicki S. Importance of Metalloproteinase Enzyme Group in Selected Skeletal System Diseases // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. Vol. 24. P. 17139. DOI: 10.3390/ijms242417139.
13. Harsanyi S., Zamborsky R., Krajciova L., Kokavec M., Danisovic L. Genetic Study of IL6, GDF5 and PAPP2 in Association with Developmental Dysplasia of the Hip // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 28. Is. 7. P. 986. DOI: 10.3390/genes12070986.
14. Wolosowicz M., Prokopiuk S., Kaminski T.W. The Complex Role of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in Health and Disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2024. Vol. 25. P. 13691. DOI: 10.3390/ijms252413691.
15. Рогова Л.Н., Липов Д.С. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе остеоартроза (обзор литературы) // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2018. № 1 (57). С. 12–16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-matriksnyh-metalloproteinaz-v-patogeneze-osteoartroza-obzor-literatury> (дата обращения: 03.12.2025).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проводится в рамках государственного задания на проведение научных исследований по теме: «Диспластические дегенеративные изменения в

тазобедренном суставе у детей: профилактика и лечение» (МРНК-2024-0001) (руководитель темы – канд. мед. наук Кожевников В.В.), рег. № 1023021400077-1-3.2.10.

Financing: The study is being conducted within the framework of the state assignment for conducting scientific research on the topic: “Dysplastic degenerative changes in the hip joint in children: prevention and treatment” (МРНК-2024-0001) (head of the topic – PhD Kozhevnikov V.V.), reg. No. 1023021400077-1-3.2.10.