

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-7-5

Матриксные металлопротеиназы — перспективная терапевтическая мишень для лечения остеоартрита

А.В. Тюрин¹, И.З. Гайдукова², К.Э. Ахиярова¹, И.И. Галина¹, Р.И. Хусаинова^{1,3}¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА, остеоартроз) — одна из наиболее распространенных патологий опорно-двигательного аппарата, в первую очередь среди пожилых людей, у которых проявляются типичные клинические симптомы, такие как боль в суставах, отек, скованность и ограничение движения. Это может привести к уменьшению физической активности и снижению качества жизни в дополнение к увеличению социально-экономического бремени для пациентов и общества в целом. По данным 2017 г., более 303 млн человек во всем мире страдают от ОА, что делает это заболевание социально значимым. Согласно современным представлениям ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Длительный период исследования патогенеза данного заболевания пока так и не позволил разработать средства лечения и профилактики, которые полностью бы решили проблему высокой заболеваемости ОА. На сегодняшний день актуально направление исследования фенотипов данного заболевания, среди которых особо выделяют фенотипы, связанные с воспалением и метаболизмом соединительной ткани. Важной задачей является выявление регулирующих данные состояния факторов, а именно провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1, 6, 18, и ферментов катаболизма — матриксных металлопротеиназ (ММП), поскольку они могут стать потенциальными новыми мишенями для терапии. Большинство ММП, включая ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-13 и ММП-14, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса и связанном с этим разрушением суставного хряща при ОА. Настоящая статья посвящена определению роли медиаторов воспаления и ММП в патогенезе ОА и обзору новых патогенетически обоснованных вариантов лечения данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, воспаление, матриксные металлопротеиназы, мишени для терапии, соединительная ткань.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тюрин А.В., Гайдукова И.З., Ахиярова К.Э., Галина И.И., Хусаинова Р.И. Матриксные металлопротеиназы — перспективная терапевтическая мишень для лечения остеоартрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(7):400–405. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-7-5.

Matrix metalloproteinases are a promising therapeutic target for the osteoarthritis treatment

A.V. Tyurin¹, I.Z. Gaydukova², K.E. Akhiyarova¹, I.I. Galina¹, R.I. Khusainova^{1,3}¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation³National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Osteoarthritis (osteoarthrosis) is one of the most common pathologies of the musculoskeletal system, primarily among the elderly, who present typical clinical symptoms such as joint pain, swelling, stiffness and motion limitation. This can lead to a decrease in physical activity and quality of life, in addition to increasing the socio-economic burden on patients and society as a whole.

According to data from 2017, more than 303 million people worldwide suffer from osteoarthritis, which makes this disease socially significant. Consonant to modern concepts, osteoarthritis is a joint disease characterized by cellular stress and degradation of the extracellular matrix resulting from macro/micro-injuries that activate pathological adaptive restorative responses, including pro-inflammatory pathways of the immune system. A long-term research period into the pathogenesis of this disease did not allow the development of treatment and prevention techniques that would completely solve the problem of osteoarthritis high incidence.

Currently, a pertinent research area is the investigation of this disease phenotypes with particular emphasis on phenotypes associated with inflammation and connective tissue metabolism. An urgent task is to identify the factors regulating these conditions, namely pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukins 1, 6, 18 and catabolism enzymes — matrix metalloproteinases (MMPs), since they can become potential new therapy targets. Most MMPs, including MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-13 and MMP-14, are involved in the metabolism of the extracellular matrix and the associated destruction of articular cartilage in osteoarthritis. This article is devoted to determining the role of inflammatory mediators, MMPs in the osteoarthritis pathogenesis and reviewing new pathogenetically justified treatment options for this disease.

KEYWORDS: osteoarthritis, inflammation, matrix metalloproteinases, therapy targets, connective tissue.

FOR CITATION: Tyurin A.V., Gaydukova I.Z., Akhiyarova K.E., Galina I.I., Khusainova R.I. Matrix metalloproteinases are a promising therapeutic target for the osteoarthritis treatment. Russian Medical Inquiry. 2024;8(7):400–405 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-7-5.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных дегенеративных заболеваний суставов, в первую очередь среди пожилых людей, у которых проявляются типичные клинические симптомы, такие как боль в суставах, отек, скованность и ограничение движения. Это может привести к уменьшению физической активности и снижению качества жизни в дополнение к увеличению социально-экономического бремени для пациентов и общества в целом [1]. Согласно статистике 2017 г. более 303 млн человек во всем мире страдают от ОА, что делает это заболевание социально значимым [2, 3].

Классификации ОА претерпевали изменения в зависимости от критериев, которые были взяты за их основу. Исходно ОА подразделялся на первичный и вторичный, а также выделялись типы ОА в зависимости от его локализации. Наиболее широко используемые критерии классификации ОА были опубликованы Американской коллегией ревматологов в 1990 г. [4], за ними последовали диагностические рекомендации, опубликованные Европейской противоревматической лигой в 2009 г. [5]. Одной из актуальных современных тенденций является выделение фенотипов и эндотипов ОА на основе совокупности наблюдаемых характеристик или черт индивидуума, возникающих в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды [6]. При исследовании фенотипов чаще всего за категориальный признак принимается какой-то один критерий, например, характеристика субхондральной кости [7], уровень сывороточ-

ных маркеров воспаления [8], наличие признаков синовита [9], характер болевого синдрома и ряд других [10, 11]. На сегодняшний день особый интерес вызывает определение воспалительного фенотипа ОА и фенотипа с измененным метаболизмом соединительной ткани. В развитии данных фенотипов принимают участие как медиаторы воспаления — фактор некроза опухоли α (ФНО- α), провоспалительные интерлейкины, так и основные медиаторы катаболизма хрящевой ткани — матриксные металлопротеиназы (ММП).

Роль ММП в патогенезе ОА

Большинство ММП, включая ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-13 и ММП-14, участвуют в метаболизме внеклеточного матрикса (ВКМ) и связанном с этим разрушении суставного хряща при ОА. Растворимые коллагеназы ММП-1, ММП-8 и ММП-13 имеют наибольшую катаболическую активность с преобладанием ММП-13 [12]. Предпочтительным субстратом для ММП-13 является коллаген II типа, который расщепляется в 5 раз быстрее, чем коллаген I типа, и в 6 раз быстрее, чем коллаген III типа [13]. Как показано на рисунке, факторы риска, в числе которых возраст, масса тела, генетическая предрасположенность, более существенно влияют на катаболические факторы, чем на анаболические, вызывая дисбаланс. В результате хондроциты секретируют больше ММП-13, что приводит к усиленной деградации ВКМ [14]. Продукты распада хряща высвобождаются в синовиальную жидкость и фагоци-

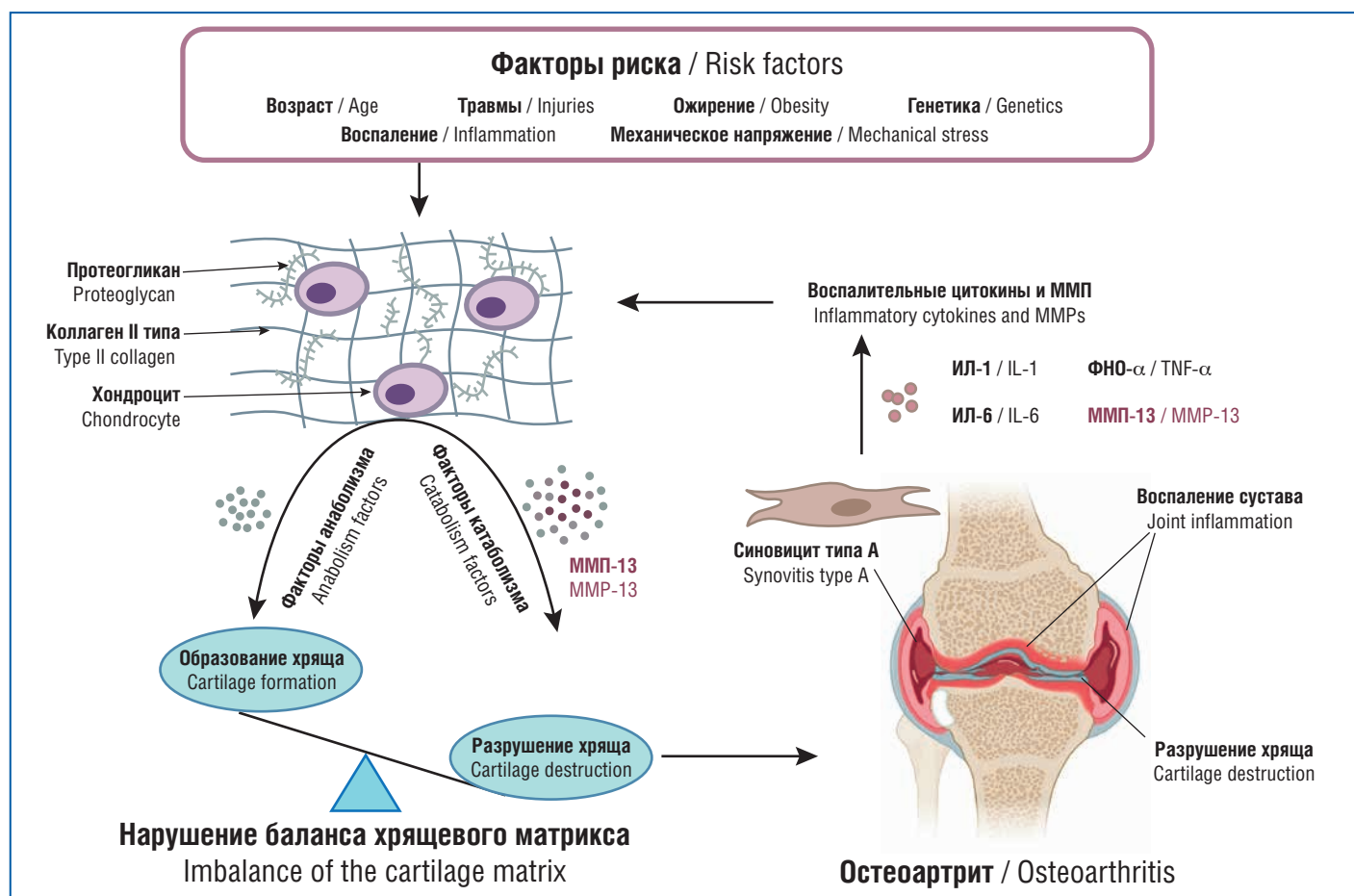


Рисунок. Молекулярный механизм повреждения суставного хряща при ОА (по данным Q. Hu et al. [3], с изменениями)

Figure. Molecular mechanism of cartilage destruction in osteoarthritis (according to Q. Hu et al. [3], as modified)

тируются резидентными макрофагами. Когда образование этих распадающихся частиц превышает способность системы фагоцитоза их устранять, они становятся медиаторами воспаления. Т-лимфоциты, проникая в синовиальную полость, стимулируют синовиоциты типа А для перехода в воспалительное состояние, продуцируя воспалительные цитокины и ММП, такие как ФНО- α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6 и ММП-13, которые, в свою очередь, усиливают катаболический эффект на метаболизм хондроцитов, ускоряя прогрессирование ОА [15].

Важность ММП-13 в расщеплении коллагена II типа подтверждается дестабилизацией модели медиально-го мениска при ОА, выполненной на линии мышей с нокаутом гена *mmp-13*. В этой модели у мышей *mmp-13*^{-/-} наблюдалась меньшая эрозия большеберцового хряща, чем у мышей дикого типа через 8 нед. после операции [16]. Напротив, ограниченная хрящом экспрессия конститутивно активного *mmp-13* у мышей приводила к патологии суставов, подобной той, что наблюдается при ОА [17]. Коллективом авторов был проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов ММП с развитием патологии опорно-двигательного аппарата у человека. Исследование распределения частот аллелей и генотипов локусов *rs35068180* гена *MMP3*, *rs2252070* гена *MMP13*, *rs226794* и *rs2830585* гена *ADAMTS5* в зависимости от наличия и локализации ОА и его сочетания с симптомокомплексом дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и гипермобильности суставов (ГМС) выявило статистически значимое преобладание частоты аллеля *6A локуса *rs35068180* гена *MMP3* у лиц с сочетанием ОА и ДСТ по сравнению с группой с изолированной дисплазией (57,9 и 46,9% соответственно, $\chi^2=3,74$, $p=0,05$). Аллель *A локуса *rs2252070* гена *MMP13* чаще встречался у лиц старше 30 лет с ГМС по сравнению с лицами без гипермобильности (76,8 и 65%, $\chi^2=5,75$, $p=0,016$), генотип *G*G чаще встречался в группе пациентов до 30 лет без ГМС по сравнению с молодыми индивидами с гипермобильностью (10,5 и 5,4%, $\chi^2=6,29$, $p=0,012$). Частота аллеля *A у лиц с ГМС старше 30 лет превышала таковую как в группе лиц до 30 лет (76,8 и 62,5%, $\chi^2=6,92$, $p=0,008$), так и у лиц без ГМС в целом (76,8 и 65,6%, $\chi^2=5,22$, $p=0,022$) [18]. Следует отметить, что аллель *A повышает экспрессию ММП-13 более чем в 3,5 раза.

Лечение ОА

Поскольку ген *MMP13* играет решающую роль в патогенезе ОА, он стал предметом внимания исследователей. Препарат, способный блокировать определенные этапы транскрипционной регуляции ММП-13, ингибировать ее синтез, мог бы использоваться для лечения ОА. Такие вещества называются ингибиторами ММП-13. Например, есть некоторые природные соединения, такие как ресвератрол [19], куркумин [20], эпигаллокатехин-3-галлат [21], демонстрирующие защитные эффекты против деградации матрикса и воспаления в хондроцитах, пораженных ОА, путем косвенного ингибирования экспрессии ММП-13. Однако эти природные соединения все еще оказывают потенциально токсичное воздействие на другие ткани человека, поскольку они влияют не только на ММП-13.

Альтернативным и более безопасным вариантом ингибирования деятельности ММП являются препараты интегративной медицины. В последние годы научные исследования в области интегративной и низкодозовой медицины

продemonстрировали обоснованность концептуального подхода, а также эффективность и безопасность терапевтического вмешательства, основанного на пероральном приеме многокомпонентных/мультиаргетных препаратов и субнанолярных низких доз сигнальных молекул для модуляции воспалительного процесса, в том числе для лечения хронического воспаления при ОА [22].

Одним из таких препаратов является Цель[®]Т, содержащий комбинацию минералов и растительных экстрактов, которые применяются при лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Ряд исследований [23–26] продемонстрировали клиническую эффективность данного препарата. В исследовании [23] с участием 592 пациентов с ОА коленного сустава 1-й или 2-й степени тяжести по Richter продолжительность применения препарата Цель[®]Т составила 10 нед., по завершении курса терапии клиническая эффективность препарата не отличалась от таковой в группе ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), о чем свидетельствует оценка эффективности по индексу WOMAC. Также между двумя группами терапии не было отмечено статистически значимых различий в отношении оценки комплаенса и общей эффективности лечения. Кроме того, для группы препарата Цель[®]Т были характерны как более высокие показатели переносимости по сравнению с группой ингибиторов ЦОГ-2, так и полное отсутствие побочных эффектов. Данные клинические результаты позволяют предположить противовоспалительное действие компонентов Цель[®]Т за счет входящих в его состав биологически активных веществ. При этом было неясно, насколько близки анализы *in vitro* с отдельными компонентами к самому препарату.

Серия исследований, проведенная R. Jäggi et al. [26], содержит данные о влиянии препарата и его составляющих на компоненты эйкозаноидного пути: активность изоферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, ферментов перекисного окисления, выработку простагландина E₂, при этом отмечается снижение их активности. Таким образом, данный препарат может снижать активность двух основных классов молекул, ответственных за артритную боль и воспаление. Еще одна работа [25] по исследованию возможности применения данного многокомпонентного препарата для лечения ОА продемонстрировала его эффективность при локальной терапии. С. J. Lozada et al. [25] вводили препарат внутрисуставно при болевой форме ОА коленного сустава. В этом многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании участвовали 232 пациента с умеренным или тяжелым хроническим ОА. Первичным проявлением эффективности было снижение уровня боли в коленных суставах, измеренное с помощью подшкалы боли WOMAC. Вторичные результаты включали анализ общей шкалы WOMAC и подшкалы для скованности и физической функции, изменение боли после ходьбы на 50 футов и физикальную оценку врача. По результатам исследования было показано, что комбинация биологических/минеральных мультиэкстрактов, входящих в состав препарата Цель[®]Т, является безопасной и эффективной в лечении боли при умеренном и тяжелом ОА колена.

Дальнейшие исследования ставили целью уточнение молекулярного механизма действия данного препарата. Входящие в его состав экстракты *Arnica montana*, *Sanguinaria canadensis* и *Rhus toxicodendron* (*Toxicodendron quercifolium*) продемонстрировали отчетливое ингибирующее действие на выработку активных форм кисло-

рода (LOX) и на синтез простагландинов, а также уровень ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, при этом не оказывая влияния на выработку лейкотриенов и не вызывая иммуносупрессию. Наблюдаемое двойное ингибирование как LOX-, так и ЦОГ-метаболических путей может объяснить клиническую эффективность и благоприятную желудочно-кишечную переносимость оригинального препарата [26]. Помимо указанных противовоспалительных молекулярных механизмов, не менее важно действие препарата на биохимические и механические характеристики хрящевой ткани. В пораженных ОА суставах происходит дегенерация ВКМ хряща [27], который претерпевает биохимические и структурные изменения [28]. За этим следует деградация хряща и прогрессирующее нарушение его биомеханических свойств. По мере дегенерации хряща его функциональные характеристики ухудшаются. Колебания между деградацией и восстановлением являются нормальным явлением в матриксе. ММП стимулируются воспалительными цитокинами и продуктами деградации матрикса, что вызывает деградацию старых или поврежденных тканей. Они уравновешены рядом факторов роста, в частности трансформирующим фактором роста β (ТРФ- β), костными морфогенетическими белками, которые ингибируют действие ММП и, следовательно, способствуют заживлению тканей. Эти катаболические/анаболические колебания имеют ключевое значение для целостности здоровых тканей [29, 30].

Исследования *in vitro* [31–33] отдельных компонентов и препарата в целом [34] показали, что его ингредиенты стимулируют высвобождение ТРФ- β , играющего ключевую роль в восстановлении пораженных тканей, а также обладают хондропротективным действием при искусственно индуцированном ОА коленного сустава.

Современные методы исследования позволяют лучше понимать механизмы действия лекарственных препаратов на молекулярном уровне. Механизм лечения ОА был установлен в недавнем исследовании коллектива ученых из Бельгии [35]. Были изучены культуры первичных хондроцитов, полученных из тканей хряща коленного сустава 19 пациентов с ОА и культивированных либо в виде монослоев, либо в альгинатных гранулах. Культуры обрабатывались препаратом Цель[®]Т или плацебо. Образцы хряща от пациентов были разделены на две группы: одна для секвенирования и оценки дифференциальной экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм хрящевой ткани, а другая для количественной оценки уровней белковых метаболитов, в первую очередь — ММП, с помощью иммуоферментного анализа. Секвенирование показало, что Цель[®]Т действует на ММП-13, а также на несколько независимых генов, участвующих в регуляции и активации ММП-13. Большинство дифференцированно экспрессированных генов были вовлечены в пути регуляции ММП-13, включая экспрессию самого гена *MMP13*. Препарат модифицировал экспрессию *DUSP1* (Dual specificity protein phosphatase 1, фосфатаза 1 белка двойной специфичности), *DEPP1* (decidual protein induced by progesterone, прогестерон-индуцированный децидуальный белок), *ZFP36* (zinc finger protein 36 homolog, тристетрапролин), *ZFP36L1* (Butyrate response factor 1, фактор реакции на бутират 1) и *CLEC3A* (C-type lectin 3A, 3A домен белка лектина типа C, один из углеводсвязывающих белков), которые являются сигнальными факторами, регулирующими экспрессию и активацию ММП-13. Кроме того, длительное (в течение 28 дней) лечение данным препаратом значительно снизило выработку про-ММП-13,

неактивного предшественника ММП-13. Анализ данных показывает, что этот многокомпонентный препарат потенциально ограничивает деградацию коллагена II типа за счет снижения выработки ММП-13 и может оказывать благотворное влияние на замедление деградации хряща. При исследовании белковых метаболитов препарат значительно увеличил (в среднем в 2,3 раза через 24 ч, $p=0,0444$) продукцию белка клеточного коммуникационного фактора 1 (Cellular Communication Network Factor 1, CCN1) в хондроцитах у пациентов с ОА. Через 72 ч наблюдалось значительное увеличение продукции пропептида коллагена II типа в среднем на 27% ($p=0,0147$). Для обеих временных точек продукция CCN1 хондроцитами при ОА коррелировала с продукцией агрекана ($r=0,66$, $p=0,0004$) и пропептида коллагена II типа ($r=0,64$, $p=0,0008$). В культурах альгинатных гранул уровень про-ММП-13 снижался в период с 7-го по 14-й день (с -16 до -25%, $p<0,05$) и с 17-го по 21-й день (-22%, $p=0,0331$) по сравнению с контрольной группой. Анализ концентраций данного белка подтвердил, что исследуемый препарат значительно снизил выработку про-ММП-13, что может ограничивать деградацию хряща посредством замедления или прекращения деградации коллагена II типа. Также препарат может способствовать формированию ВКМ, возможно, через выработку CCN1, фактора роста, хорошо коррелирующего с выработкой коллагена II типа и агрекана. Кумулятивное производство про-ММП-13 в течение 28 дней было значительно ниже в культурах хондроцитов, обработанных препаратом Цель[®]Т, чем в контрольных культурах, обработанных солевым раствором.

Экстракты растений *Curcuma longa* (CL) и *Boswellia serrata* (BS), входящие в состав препарата Цель[®]Т, были исследованы *in vitro* для оценки механизмов их действия в терапевтических плазменных концентрациях на первичные хондроциты. Действие данных веществ отдельно и в комбинации оценивалось на первичные хондроциты, выделенные у 17 пациентов с ОА и культивированные в альгинатных гранулах. Десяти пациентам проводилось РНК-секвенирование. Протеомное подтверждение проводилось либо с помощью иммуноанализа в супернатанте культуры, либо с помощью проточной цитометрии для маркеров клеточной поверхности после 72 ч лечения. Значительные изменения экспрессии генов наблюдались уже через 6 ч лечения при самой высокой дозе CL, в то время как BS был значительно эффективен только через 24 ч лечения независимо от тестируемой концентрации. Наиболее сверхэкспрессированными генами CL были антиоксидантные, детоксицирующие и цитопротективные гены, вовлеченные в путь редокс-чувствительного транскрипционного фактора (NF-E2-related factor 2, Nrf2). Было отмечено снижение экспрессии преимущественно генов провоспалительных цитокинов и хемокинов. Антиоксидантная и детоксицирующая активность BS была связана с активацией путей *Nrf1* и рецептора, активируемого протеосомным пролифератором (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR- α). Противовоспалительные эффекты BS были связаны с увеличением фактора роста и дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF15), снижением потребления холестерина клетками и вовлеченных в метаболизм жирных кислот, а также снижением активации *Toll*-подобных рецепторов (TLR). Подобно CL, BS снижал экспрессию генов катаболизма соединительной ткани — *ADAMTS1*, *ADAMTS5*, *MMP3*

и *MMP13*. Сочетание CL и BS оказалось значительно более эффективным, чем их действие по отдельности, в отношении многих генов, таких как *IL-6*, *CCL2*, *ADAMTS1* и *ADAMTS5*, что свидетельствует о клинической эффективности препарата и демонстрирует его молекулярный механизм действия [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание молекулярных механизмов патогенеза ОА может служить основой для разработки новых схем лекарственной терапии. Большинство ММП, включая ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-13 и ММП-14, участвуют в метаболизме ВКМ и связанном с этим разрушении суставного хряща при ОА. Согласно имеющимся исследованиям *MMP13* играет ведущую роль в патогенезе ОА. Существуют природные соединения, демонстрирующие защитные эффекты против деградации матрикса и воспаления в хондроцитах, пораженных ОА, путем косвенного ингибирования экспрессии ММП-13. Таким образом, потенциал противовоспалительной терапии не ограничивается применением нестероидных средств и перспективным вариантом для применения являются ингибиторы ФНО-α и ММП. ▲

Литература / References

- Castrogiovanni P., Musumeci G. Which Is the Best Physical Treatment for Osteoarthritis? *J Funct Morphol Kinesiol*. 2016;1:54–68. DOI: 10.3390/jfkm1010054.
- Spencer L.J., Dedu A., Kalkidan H.A. et al. Nooshin Abbasi Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Hu Q., Ecker M. Overview of MMP-13 as a Promising Target for the Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1–22. DOI: 10.3390/ijms22041742.
- Altman R., Alarcon G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hand. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1601–1610. DOI: 10.1002/art.1780331101.
- Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis of Hand Osteoarthritis: Report of a Task Force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:8–17. DOI: 10.1136/ard.2007.084772.
- Anderson G.P. Endotyping Asthma: New Insights into Key Pathogenic Mechanisms in a Complex, Heterogeneous Disease. *Lancet*. 2008;372:1107–1119. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
- Steinbeck M.J., Eisenhauer P.T., Maltenfort M.G. et al. Identifying Patient-Specific Pathology in Osteoarthritis Development Based on MicroCT Analysis of Subchondral Trabecular Bone. *J Arthroplasty*. 2016;31:269–277. DOI: 10.1016/j.arth.2015.08.021.
- Attur M., Belitskaya-Lévy I., Oh C. et al. Increased Interleukin-1β Gene Expression in Peripheral Blood Leukocytes Is Associated with Increased Pain and Predicts Risk for Progression of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1908–1917. DOI: 10.1002/art.30360.
- Wyatt L.A., Moreton B.J., Mapp P.I. et al. Histopathological Subgroups in Knee Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2017;25:14–22. DOI: 10.1016/j.joca.2016.09.021.
- Cardoso J.S., Riley J.L., Glover T. et al. Experimental Pain Phenotyping in Community-Dwelling Individuals with Knee Osteoarthritis. *Pain*. 2016;157:2104–2114. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000625.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
- Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current Approaches to Osteoarthritis Phenotyping. *Sovrem Revmatol*. 2019;13:4–8 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
- Rowan A.D., Litherland G.J., Hui W., Milner J.M. Metalloproteases as Potential Therapeutic Targets in Arthritis Treatment. *Expert Opin. Ther Targets*. 2008;12:1–18. DOI: 10.1517/14728222.12.1.1.
- Howes J.M., Bihan D., Slatter D.A. et al. The Recognition of Collagen and Triple-Helical Toolkit Peptides by MMP-13: Sequence Specificity for Binding and Cleavage. *J Biol Chem*. 2014;289:24091–24101. DOI: 10.1074/jbc.M114.583443.
- Mueller M.B., Tuan R.S. Anabolic/Catabolic Balance in Pathogenesis of Osteoarthritis: Identifying Molecular Targets. *PM R*. 2011;3(6Suppl1):S3–S11. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.05.009.
- Castrogiovanni P., Di Rosa M., Ravalli S. et al. Moderate Physical Activity as a Prevention Method for Knee Osteoarthritis and the Role of Synovocytes as Biological Key. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):511. DOI: 10.3390/ijms20030511.
- Lanyon P., Muir K., Doherty S., Doherty M. Age and Sex Differences in Hip Joint Space among Asymptomatic Subjects without Structural Change: Implications for Epidemiologic Studies. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1041–1046. DOI: 10.1002/art.10886.
- Neuhold L.A., Killar L., Zhao W. et al. Postnatal Expression in Hyaline Cartilage of Constitutively Active Human Collagenase-3 (MMP-13) Induces Osteoarthritis in Mice. *J Clin Invest*. 2001;107:35–44. DOI: 10.1172/JCI10564.
- Тюрин А.В., Шаповалова Д.А., Лукманова Л.З. и др. Роль полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ в формировании нарушения гомеостаза соединительной ткани и патологии опорно-двигательного аппарата. *Клиническая медицина*. 2018;96(8):754–761. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-754-761.
- Tyurin A.V., Shapovalova D.A., Lukmanova L.Z. et al. The Role of Polymorphic Variants of Matrix Metalloproteinases Genes in the Formation of Disruption of Connective Tissue Homeostasis and Pathology of the Musculoskeletal System. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2018;96(8):754–761 (in Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-754-761.
- Gu H., Jiao Y., Yu X. et al. Resveratrol Inhibits the IL-1β-Induced Expression of MMP-13 and IL-6 in Human Articular Chondrocytes ViaTLR4/MyD88-Dependent and-Independent Signaling Cascades. *Int J Mol Med*. 2017;39:734–740. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2885.
- Yang Q., Wu S., Mao X. et al. Inhibition Effect of Curcumin on TNF-α and MMP-13 Expression Induced by Advanced Glycation End Products in Chondrocytes. *Pharmacology*. 2013;91:77–85. DOI: 10.1159/000345345.
- Rasheed Z., Anbazhagan A.N., Akhtar N. et al. Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate Inhibits Advanced Glycation End Product-Induced Expression of Tumor Necrosis Factor-α and Matrix Metalloproteinase-13 in Human Chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R71. DOI: 10.1186/ar2700.
- Fioranelli M., Rocca M.G., Flavin D., Cota L. Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5277. DOI: 10.3390/ijms22105277.
- Birnesser H., Klein P., Weiser M. A Modern Homeopathic Medication Works as Well as COX 2 Inhibitors. *Der Allg*. 2003;25:261–264.
- Birnesser H., Stolt P. The Homeopathic Antiarthritic Preparation Zeel Comp. N: A Review of Molecular and Clinical Data. *Explor J Sci Heal*. 2007;3:16–22. DOI: 10.1016/j.explore.2006.10.002.
- Lozada C.J., del Rio E., Reitberg D.P. et al. A Double-Blind, Randomized, Saline-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Co-Administered Intra-Articular Injections of Tr14 and Ze14 for Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee: The MOZArT Trial. *Eur J Integr Med*. 2017;13:54–63. DOI: 10.1016/j.eujim.2017.07.005.
- Jäggi R., Würzler U., Grandjean F., Weiser M. Dual Inhibition of 5-Lipoxygenase/Cyclooxygenase by a Reconstituted Homeopathic Remedy: Possible Explanation for Clinical Efficacy and Favourable Gastrointestinal Tolerability. *Inflamm Res*. 2004;53:150–157. DOI: 10.1007/s00011-003-1236-y.
- Espanha M.M. Articular Cartilage: Structure and Histochemical Composition. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(5):424–433. PMID: 21245810.
- Martel-Pelletier J., Boileau C., Pelletier J.P., Roughley P.J. Cartilage in Normal and Osteoarthritis Conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:351–384. DOI: 10.1016/j.berh.2008.02.001.
- Aigner T., Soeder S., Haag J. IL-1β and BMPs — Interactive Players of Cartilage Matrix Degradation and Regeneration. *Eur Cells Mater*. 2006;12:49–56. DOI: 10.22203/ecm.v012a06.

30. Yasuda T., Robin Poole A. A Fibronectin Fragment Induces Type II Collagen Degradation by Collagenase through an Interleukin-1-Mediated Pathway. *Arthritis Rheum.* 2002;46:138–148. DOI: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<138::AID-ART10051>3.0.CO;2-K.
31. Schmolz M. Transforming Growth Factor Beta (TGF- β): Eine Neue Regelstrecke Fur Antiphlogistische Therapien? *Biol Medizin.* 2000;29:31–34. DOI: 10.1016/s1357-2725(97)00128-3.
32. Schmolz M., Heine H. Homöopathische Substanzen Aus Der Antihomotoxischen Medizin Modulieren Die Synthese von TGF- β 1 in Menschlichen Vollblutkulturen. *Biol Medizin.* 2001;30(2): 61–65.
33. Stancikova M., Bely M., Svik K. et al. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee. *Rheumatologia.* 1999;13(3):101–108.

34. Марьяновский А.А. Механизмы действия препарата Цель Т на патогенетические процессы, лежащие в основе развития остеоартроза. *Лечащий врач.* 2016;4:38–42.
- Maryanovsky A.A. Mechanisms of action of the drug Ziel T on the pathogenetic processes underlying the development of osteoarthritis. *Attending physician.* 2016;4:38–42 (in Russ.).
35. Sanchez C., Hemmer K., Krömmelbein N. et al. Reduction of Matrix Metalloproteinase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Front Pharmacol.* 2021;12:63504334. DOI: 10.3389/fphar.2021.635034.
36. Sanchez C., Zappia J., Lambert C. et al. Curcuma Longa and Boswellia Serrata Extracts Modulate Different and Complementary Pathways on Human Chondrocytes In Vitro: Deciphering of a Transcriptomic Study. *Front Pharmacol.* 2022;13:931914. DOI: 10.3389/fphar.2022.931914.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тюрин Антон Викторович — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и клинической психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-0841-3024.

Гайдукова Инна Зурабиевна — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

Ахиярова Карина Эриковна — ассистент кафедры внутренних болезней и клинической психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-5965-2108.

Галина Ильмира Ильфатовна — ассистент кафедры внутренних болезней и клинической психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-5940-6599.

Хусаинова Рита Игоревна — д.б.н., профессор кафедры внутренних болезней и клинической психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; доцент, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 117292, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID iD 0000-0002-8643-850X.

Контактная информация: Тюрин Антон Викторович, e-mail: anton.bgmu@gmail.com.

Источники финансирования: грант в форме субсидий из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых — аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса — НОЦ-ГМУ-2023).

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.06.2024.

Поступила после рецензирования 02.07.2024.

Принята в печать 25.07.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Anton V. Tyurin — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0841-3024.

Inna Z. Gaydukova — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

Karina E. Akhiyarova — Assistant Professor of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology; Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5965-2108.

Ilmira A. Galina — Assistant Professor of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology; Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5940-6599.

Rita I. Khusainova — Dr. Sc. (Bio.), Professor of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; Associate Professor, Chief Researcher of the National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8643-850X.

Contact information: Anton V. Tyurin, e-mail: anton.bgmu@gmail.com.

Financial Disclosure: a grant in the form of subsidies from the budget of the Republic of Bashkortostan for the state support of young scientists — postgraduate students and candidates of science (competition code — NOC-GMU-2023).

There is no conflict of interest.

Received 09.06.2024.

Revised 02.07.2024.

Accepted 25.07.2024.