

DOI: 10.15690/vramn806

А.В. Сертакова¹, О.Л. Морозова², С.А. Рубашкин¹, М.Х. Тимаев¹, И.А. Норкин¹¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Перспективы молекулярной диагностики дисплазии тазобедренных суставов у детей

Дисплазия тазобедренных суставов является наиболее частой формой патологии в детской ортопедии, требующей поиска новых методов диагностики в связи со сложностью раннего распознавания начальных диспластических изменений. Ограниченность использования диагностических инструментальных методов у детей раннего возраста, отсутствие единых стандартов лечебной тактики в пределах схожей клиники приводит к увеличению затрат на лечение пациента и продолжительности реабилитации. Несмотря на большое внимание специалистов к проблеме дисплазии тазобедренных суставов в детском возрасте, до настоящего времени не разработаны методы ее ранней диагностики, профилактики развития тяжелых форм и осложнений. В данном обзоре освещены молекулярные механизмы формирования патологии. Рассмотрены возможности инструментальных и молекулярных методов ее диагностики. Уделено внимание потенциальным биомаркерам и цитокинам, которые могут быть использованы для диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: дисплазия тазобедренных суставов, детский возраст, биомаркеры, цитокины.

(Для цитирования: Сертакова А.В., Морозова О.Л., Рубашкин С.А., Тимаев М.Х., Норкин И.А. Перспективы молекулярной диагностики дисплазии тазобедренных суставов у детей. *Вестник РАМН.* 2017;72 (3):195–202. doi: 10.15690/vramn806)

195

Введение

Дисплазия тазобедренных суставов (ДТС) у детей представляет собой комплекс различных структурных нарушений тканей, образующих тазобедренный сустав, и возникает в период его формирования [1, 2]. Частота распространения патологии составляет от 1,7 до 20% (в среднем 3–5%) [3, 4] и значима для отдельных стран. Так, самый высокий уровень заболеваемости отмечают в Финляндии, Хорватии и Канаде (500–19 500 на 100 000), самый низкий — в некоторых странах Африки и Гонконге (100:100 000) [5]. Некоторые авторы уточняют, что частота возникновения вывиха бедра (тяжелая форма дисплазии) составляет 1:100 000 детей, в то время как другие формы патологии (подвывих, просто дисплазия) —

100–500:100 000, подтверждая свои выводы результатами масштабного ультразвукового скрининга суставов у новорожденных ряда стран [6].

Детская инвалидность, вызванная осложненными формами ДТС, в среднем составляет 2–5,8%, занимая третье место в структуре первичной инвалидности среди болезней органов и систем (костно-мышечная система). Дисплазия занимает лидирующую позицию по частоте возникновения диспластического коксартроза у людей молодого и среднего возраста (до 50 лет), инвалидность достигает 60% и занимает 4–5-е место в структуре инвалидности взрослого населения [7]. Проведенные статистические исследования общемирового рынка эндопротезов констатировали, что в 48,4% случаев установка имплантата происходит именно по причине дисплазии

A.V. Sertakova¹, O.L. Morozova², S.A. Rubashkin¹, M.Ch. Timaev¹, I.A. Norkin¹¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky,
Saratov, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Challenges of Molecular-Based Diagnosis Developmental Dysplasia of the Hip in Childhood

Developmental dysplasia of the hip (DDH) is a vital and most frequently diagnosed disorder in pediatric requiring development and implementation of new diagnostic methods because of failure in detection of early dysplastic changes. Limitation in applying the diagnostic instrumental methods in infants and lack of uniform standards of clinical practice and management results in the increase in treatment cost and duration of rehabilitation. The purpose of this study was the search for new sensitive methods of diagnostics and treatment of DDH and profound study of pathogenic mechanisms. Despite the great attention of international pediatric specialists to the problem of DDH in children, the methods for early diagnostics, prevention of severe forms and complications are not still developed. The current study identifies the molecular mechanisms of DDH pathology and analyses the opportunities of instrumental and non-instrumental methods for its diagnosis. The authors presented the promising biomarkers and cytokines for the diagnosis and prediction of DDH.

Key words: developmental dysplasia of hip, childhood, biomarkers, cytokines.

(For citation: Sertakova AV, Morozova OL, Rubashkin SA, Timaev MC, Norkin IA. Challenges of Molecular-Based Diagnosis Developmental Dysplasia of the Hip in Childhood. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(3):195–202. doi: 10.15690/vramn806)

тазобедренного сустава в детском возрасте [8]. ДТС отличается сложностью распознавания начальных изменений, ограниченными возможностями использования современного арсенала методов диагностики у детей, отсутствием единых лечебных тактик. В связи с этим многие ортопеды именуют дисплазию «многоликой, мистической и загадочной» проблемой.

Поисково-информационные источники

Онлайн-поиск литературы был проведен с использованием следующих источников:

- научная поисковая система PubMed по базам Medline, издательским описаниям (Elsevier Science, Springer);
- поисковые системы PubMed Central, BioMed Central, Free Medical Journals;
- поисковая база научных изданий Open Access;
- специализированные русско- и англоязычные руководства по проблемам костно-мышечной системы и дисплазии соединительной ткани, русскоязычные журналы свободного доступа.

Поиск осуществлялся по ключевым словам «дисплазия тазобедренных суставов детского возраста (developmental hip dysplasia)», «роль цитокинов в развитии костно-мышечной системы у детей и взрослых (role of cytokines in development musculoskeletal system at adult/children)». Критерием исключения отобранных материалов явились случаи рассмотрения ДТС на фоне нейромышечных заболеваний (нейрофиброматоз, церебральный паралич и др.), имеющих отношение больше к тератологическим проблемам.

Основные факторы риска и теории возникновения ДТС

Анализ данных, посвященных поиску факторов риска, запускающих механизмы дисплазии, показал их теоретическое допущение и отсутствие полноценной доказательной базы вклада в развитие патологического процесса [9]. Итак, к предрасполагающим причинам относят:

- 1) эпидемиологические условия: со стороны матери к ним относят возраст, состояние родовой деятельности, этническую принадлежность, сезонное время оплодотворения, маловодие; со стороны ребенка — срок гестации, порядок рождения (в случае многоплодной беременности), пол, сезонное время рождения;
- 2) нутритивные факторы: со стороны матери оценивают вес, рост, индекс массы тела, разнообразие режима питания, вредные привычки, обеспечение рациона витаминами С, D и Са, а также микроэлементами Zn, Se, Cu. У ребенка отмечают массу при рождении, рост, время прекращения грудного вскармливания, достаточное поступление с пищей витаминов С, D и Са;
- 3) генетические, гормональные и биомеханические условия: взаимосвязанные и прямокоррелирующие факторы развития ДТС: наличие гормональной контрацепции на период вскармливания, генетические особенности соединительной ткани в данной семье и у ребенка; биомеханически — тазовое предлежание, момент начала и паттерн ходьбы малыша [9].

Работы отдельных авторов указывают на закономерность увеличения числа случаев ДТС у детей, рожденных в середине марта и октября [10, 11].

Таким образом, основной теорией происхождения ДТС является представление о генетической предрасположенности к структурным изменениям опорных соединительных тканей и особенностях микроокружения матки в период вынашивания.

Современные представления о патогенезе дисплазии тазобедренных суставов

На данный момент экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что дисплазия тканей тазобедренного сустава морфологически даже на ранних стадиях представляет собой проявления классического остеоартроза с первичной альтерацией гиалинового хряща. Этому способствует ряд физических (биомеханических) факторов и генетических предпосылок: дефицит покрытия вертлужной впадины и головки бедра создают аномальное распределение сил напряжения в суставе (моменты силы тяжести, движения окружающих мышц и др.), локальные участки перегрузки с разрушением связей нормальных волокон коллагена хряща, протеогликанов и высокогидрофильного матрикса [12, 13]. Внешний вид и толщина хряща при дисплазии не изменены, однако гистологическое исследование фиксирует утрату фибриллярной структуры, поверхностной бесклеточной оболочки, изменение фенотипа хондроцитов с переходом в веретенообразную форму. По мере прогрессирования процесса хрящ начинает утрачивать свою целостность, обнаруживаются микротрещины, и начинается распад агрегановых агрегатов [14, 15]. Растрескивание приводит к изъязвлению и попаданию фрагментов гиалиновой хрящевой ткани в полость сустава с активацией иммунных механизмов (преимущественно клеточных) и цитокинового ответа [13, 15]. Подобные изменения суставного покрытия головки бедра приводят к срыву адаптации в условиях нагрузки на тазобедренный сустав и его дальнейшему разрушению [15].

Некоторые ученые предполагают, что за раннюю деградацию гиалинового хряща могут отвечать генетические предпосылки и ненормальные концентрации ростовых факторов, постоянно присутствующих в тканях как продукт жизнедеятельности и регуляции тканеобразующих клеток и клеток микроокружения [16, 17]. В настоящее время изучен ряд мутаций в генах коллагена I–II типов (*COL2A1*, *COL1A1*, *HOXB9*), протеогликанов, которые изначально формируют ткани со сниженными возможностями прочности, опорности, дифференцировки и пролиферации, гидрофильности, способности к обратной деформации [17, 18]. Другие исследования уделяют особое внимание патологическим уровням содержания ростовых факторов, их отрицательному воздействию на ремоделирование хрящевой ткани. Ростовые факторы — семейство митогенных факторов, которое способствует процессу регенерации в условиях повреждения различных органов и тканей, однако в нефизиологических концентрациях вызывает обратные эффекты. В частности, доказано разрушающее действие на хрящ β-катенина, матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase, MMP), β-актина. Другие факторы из семейства TNF, IFN, VEGF, FGF активируют деградацию хряща при потере иммунологического барьера (сжатый хрящ теряет иммунотолерантный поверхностный слой) с параллельной активацией синовиальных макрофагов и тканевых

антител [19, 20]. Изменения гиалинового хряща при ДТС подтверждаются диагностическими исследованиями тазобедренного сустава с помощью магнитно-резонансной томографии, где выявляют дефекты суставной губы, переходной зоны между губой и остальной поверхностью, кисты, дефекты по передней и передневерхней поверхности впадины и головки [21, 22].

Параллельно с изменениями в гиалиновом хряще наблюдается истончение субхондральной костной пластинки и подлежащих костных балок субхондральной кости, уменьшается их количество, контуры становятся «размытыми», т.е. появляется своеобразный локальный остеопороз. Такое течение патологического процесса, очевидно, является следствием постепенного «стирания» хряща и плавного увеличения нагрузки на субхондральную кость. Субхондральная кость, оставшаяся без хрящевого покрытия, подвергается дальнейшей деструкции с образованием кистозных полостей, новообразованием волокнистой соединительной ткани вместо остеонов [12, 13]. На периферии суставная поверхность головки образуется частично разрушенным гиалиновым хрящом и видоизмененной компактной костной тканью, от которой отходят утолщенные костные балки вглубь губчатой кости с постепенным уменьшением их толщины [23, 24]. Обнаружение признаков деструкции субхондральной кости при дисплазии детского возраста — крайне неблагоприятный признак быстроразвивающегося классического артроза сустава с последствиями в виде ограничения подвижности и инвалидности.

Современные возможности диагностики дисплазии тазобедренного сустава: инструментальные методы

Диагностику и лечение дисплазии важно проводить с первых дней жизни, поскольку именно от этого зависят дальнейшее протекание патологического состояния, появление осложнений и изменение качества жизни больного [1, 2]. В настоящее время в клинической практике используются различные современные методы диагностики патологии: традиционный физикальный осмотр, скрининговая ультрасонография, рентгенография в прямой и специальной проекциях, артрография, компьютерная и магнитно-резонансная томография [1, 25]. Однако каждый из методов имеет как достоинства, так и недостатки или ограничения, которые важно учитывать при обследовании пациентов детского возраста.

Физикальный осмотр врачом-ортопедом детей первого месяца жизни и до возраста 1 года направлен преимущественно на обнаружение симптомов, ассоциированных с высоким риском дисплазии. По достижению ребенком возраста 3 лет симптомы недиагностированной дисплазии становятся очевидными: преобладают нарушения походки и движений в суставах, появляются жалобы ребенка или его родителей на усталость при ходьбе, утомляемость [1]. К сожалению, малая информативность, плохой контакт «врач-пациент» с детьми до 3 лет, ассоциация с другими патологическими состояниями, явные признаки тяжелых форм заболевания накладывают ограничения на эффективность доказательства методики.

Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов у детей получило широкое распространение в качестве скринингового метода диагностики состояния костной и хрящевой ткани сустава благодаря скорости, безопасности, экономичности, простоте, возможности многократного проведения исследования в процессе наблю-

дения в связи с отсутствием лучевой нагрузки. Однако ультразвуковое исследование тазобедренных суставов выполняется только у детей до 1 года: технические возможности метода не позволяют четко визуализировать изменения костной ткани сустава в более позднем возрасте [1, 25].

Рентгенография тазобедренных суставов является «золотым стандартом» диагностики патологического процесса. В то же время метод не учитывает состояния гиалинового хряща сустава, не дает представления о характере кровоснабжения и позволяет «видеть» изменения лишь в субхондральной кости уже на поздних стадиях заболевания [26]. Ранняя диагностика с помощью рентгенографии эффективна лишь в отношении тератологических форм вывиха бедра, что позволяет использовать ее для дифференциальной диагностики.

Некоторые авторы предлагают **использование компьютерной томографии**, которая отличается высокой информативностью и точностью в диагностике изменений костной ткани [27]. Однако данный метод оказывает большую лучевую нагрузку на ребенка, не дает представления о детальном состоянии хрящевой ткани и сосудистом русле. **Магнитно-резонансная томография**, в свою очередь, предоставляет важные сведения о состоянии хряща, параартикулярных тканях и сосудах, но отличается продолжительностью проведения (до 40 мин) и строгим соблюдением неподвижности во время исследования, необходимостью медикаментозного сна для детей младше 4 лет [1, 2].

Таким образом, большинство методов в диагностике ДТС ориентированы на определение состояния костных компонентов сустава. Однако на ранних стадиях дисплазии легкой и средней степени тяжести изменения возникают в хрящевой ткани сустава при нормальном развитии костных элементов, что снижает ценность традиционного арсенала диагностики. Следует отметить, что анализ литературных данных показал, что, несмотря на внедрение новых высокотехнологичных методов, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы, касающиеся ранней диагностики степени тяжести заболевания и прогрессирования деформации сустава на фоне проводимого лечения.

Устоявшиеся клинические и инструментальные методы определения ДТС не всегда информативны, неоднозначны в своих возможностях, имеют трудности в оценке ранних этапов развития диспластических изменений у детей.

Перспективные биомаркеры для диагностики дисплазии тазобедренных суставов

Одним из направлений поиска чувствительных методов ранней диагностики ДТС в настоящее время стал отбор молекулярных биомаркеров, который позволит выявить повреждения тканей тазобедренного сустава на субклеточном уровне задолго до клинических проявлений патологии и применить дифференцированный метод лечения, раннюю профилактику возможных осложнений. Исследования биологических маркеров можно проводить в различных биологических жидкостях человеческого организма, в том числе сыворотке крови и моче, что делает данный метод малоинвазивным и доступным для детей, наблюдающихся даже на уровне поликлинического звена [28, 29]. В ряде работ, посвященных изучению диспластических изменений, рассматриваются реальные перспективы внедрения в клиническую диагностику та-

ких показателей, как фрагменты агрекана и гиалуронана, коллагена II типа (биомаркеры хрящевой деструкции), фрагменты коллагена I типа (биомаркер костной деструкции — N-телопептиды) [30]. В настоящее время исследуется диагностическая значимость цитокинов семейства VEGF и FGF-факторов, регулирующих метаболизм [31–33], ангиогенез, ремоделирование костной и хрящевой ткани в норме и при различной патологии, в том числе дисплазии тазобедренных суставов [30]. Клинические работы, посвященные изучению роли цитокинов в развитии костно-мышечной системы у детей, единичны. С точки зрения персонифицированной и превентивной медицины, именно определение содержания комплекса различных биомаркеров со знанием оказываемых ими эффектов позволило бы детализировать динамический процесс ремоделирования костной и хрящевой тканей, а также условия ангиогенеза у детей разных возрастных групп в норме и при патологии. Таким образом, с помощью исследования биомаркеров костной и хрящевой ткани могут быть выявлены даже первоначальные нарушения структуры компонентов тазобедренного сустава.

Коллаген II типа, агрекан и гиалуронан — молекулярный уровень ранней деструкции гиалинового хряща

Классический коллаген II типа — ключевой компонент нормального хряща — составляет до 80–95% органической массы хряща. Отличается узкой специфичностью именно для хрящевой ткани, хотя и содержится в ничтожных количествах в белочной оболочке и стекловидном теле глаза, пульпозном ядре межпозвоночных дисков. Доказано, что индикатором специфических явлений деструкции хрящей при дистрофических поражениях суставов служат компоненты дегградации коллагена II типа [12, 13]. В частности, G. Sowa и соавт. обнаружили высокое содержание продуктов распада коллагена II типа при деструкции хрящей суставов позвоночника в отсутствии рентгенологических изменений [34]. Кроме того, его структура характеризуется идентичностью α -цепей, высокой концентрацией гидроксисилина, многочисленными внутримолекулярными поперечными связями, малой толщиной волокон с большей площадью их расположения. За счет этих особенностей коллаген II типа обладает высокой механической прочностью при меньшей толщине волокон в сравнении с коллагеном I типа. Это позволяет предположить нарушение базовой структуры гиалинового хряща [13].

Важнейшим в функционально-биомеханическом отношении компонентом экстрацеллюлярного матрикса являются протеогликаны — агрекан и гиалуронан, которые составляют около 10% его объема. В экстрацеллюлярном матриксе суставного хряща агрекан не существует в свободном состоянии, он образует агрегаты из нескольких субъединиц. Основу же агрегатов обеспечивает гиалуронан, практически весь задействованный в этом процессе, причем замены ему не существует [13, 19]. Только в хряще агрегаты из агрекана и гиалуронана объединяют большинство молекул остальных протеогликанов и достигают больших размеров. Этот «феномен агрегации» для структурной организации хрящевого матрикса свидетельствует об их большой функциональной значимости, а также о высокой специфичности в качестве маркера повреждения ткани [13]. Резистентность хряща к сжатию, обратимость формы при деформациях, защита коллагеновых волокон от действия специфиче-

ских протеаз — основные и важнейшие функции этих протеогликанов.

В многочисленных работах по изучению морфологии и биомеханики хряща была отмечена зависимость запуска деструктивных его изменений от первичности разрушений связей этих протеогликанов. Поэтому считают, что появление повышенных концентраций продуктов распада агрекана и гиалуронана совпадает, а может быть и предшествует началу дегенерации сустава. Следует отметить, что при дисплазии суставов тесты на определение уровня агрекана и гиалуронана в сыворотке крови обладают высокой специфичностью и диагностической ценностью [28–30]. P. Jayabalan в своем обзоре приводит ссылки на 6 исследований, доказывающих повышение содержания агрекана у лиц с начальной стадией остеоартроза без жалоб и видимых рентгенологических изменений (присутствовали лишь признаки гипертрофии хряща и синовиита на магнитно-резонансной томографии) [35].

Коллаген I типа — основной маркер костной деструкции

Коллаген I типа относится к «классическому» семейству фибриллярных коллагенов с наибольшей массой. В его макромолекулах содержатся большие специфические домены, которые построены из полипептидных цепей, имеющих конформацию спиральных α -цепей, состоящих из трипептидов (остаток глицина—остаток пролина—любая аминокислота) и гидроксисилина. В свою очередь, макромолекулы коллагена I типа создают фибриллы, волокна и пучки, которые отличаются структурной и механической стабильностью из-за развитой системы внутри- и межмолекулярных поперечных связей [12]. Благодаря фундаментальности связей структур коллагена, пространственному своеобразие «упаковки» костная ткань обеспечивается прочностью в отношении растяжения и разрыва, безопасного распределения сил напряжения в ее структуре без нарушения архитектоники [13]. При детальном изучении процессов ремоделирования костной ткани констатировано, что основным показателем распада зрелого коллагена I типа является высвобождение производных пиридина, которые являются «молекулярными шпильками», стабилизирующими структуру его фибрилл, так называемых особых специфических пептидных фрагментов — поперечно сшитых телопептидов коллагена типа I, которые носят название C-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов. Пиридиновые телопептиды-сшивки коллагена I обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью как маркеры костного метаболизма у детей [36].

Таким образом, наличие продуктов распада коллагена I типа свидетельствует о тяжелой стадии патологического процесса, когда процесс повреждения распространяется с хряща на костные структуры.

Ростовые факторы FGF и VEGF — регуляторы ремоделирования костной и хрящевой тканей, ангиогенеза и гипоксии

В настоящее время доказано, что семейства различных ростовых факторов определяют вектор ремоделирования костной и хрящевой тканей, отвечая за миграцию, дифференциацию и активацию клеток, а также контролируют полноценность их васкуляризации в процессе ан-

гиогенеза на протяжении всей жизни человека. Одними из наиболее важных ростовых факторов являются фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и фактор роста фибробластов (Fibroblast growth factor, FGF). Всякое нарушение процесса их экспрессии и регуляторной роли вызывает явления остеонекроза, остеопороза и остеоартрита в любом возрасте [31, 32]. Указанные ростовые факторы имеют полипептидную природу и реализуют свои эффекты через специальные рецепторы на поверхности клеток. Присутствие и влияние фактора-регулятора ангиогенеза VEGF на костно-мышечную систему было открыто недавно [31, 33]. Именно доказанное ключевое участие VEGF/FGF не только в процессах ангиогенеза, но и в процессах ремоделирования диспластически измененных костной и хрящевой тканей позволяет рассматривать их в качестве перспективных маркеров диагностики ДТС у детей.

Реализуют свои эффекты ростовые факторы интракринно (путем внутриклеточного синтеза без экспрессии и секреции, экстрацеллюлярно), аутокринно (секреция цитокина клеткой и влиянием на эту же клетку через поверхность специфических рецепторов), паракринно (клеточный синтез экстрацеллюлярно с влиянием на микроокружение) и эндокринно (в качестве гормоноподобного вещества).

В 1973 г. путем экстракции из гипофиза был выделен митогенный белок, названный FGF. На данный момент идентифицировано 24 различных подтипа FGF. Наиболее хорошо изученными считаются кислотный FGF (a-FGF, или FGF1) и основной FGF (b-FGF, или FGF2). b-FGF продуцируется клетками большого количества тканей — фибробластами, моноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеобластами и эндотелиальными клетками [32]. Доказанное участие в метаболизме костно-мышечной системы принимают 5 форм FGF (FGF2, FGF4, FGF8, FGF9 и FGF18).

При нормальном содержании FGF реализует положительные влияния на костную, хрящевую ткани и ангиогенез. В большом количестве экспериментальных работ показано, что его наиболее важные функции в отношении хрящевой ткани — усиление дифференцировки и пролиферации различных клеток хондрона, стимуляция положительных метаболических процессов взрослых хондроцитов, поддержание нормальной толщины прослойки гиалинового хряща, а также стабилизация активности агреканиз, MMP и протеаз ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase) [37, 38].

Введение избыточного количества ростовых факторов в суставы лабораторных животных приводило к развитию воспаления в полости, повышению вязкости синовиальной жидкости, бурному росту остеоцитов и гипертрофии гиалинового хряща с дальнейшими остеоартритическими изменениями. Эти же процессы наблюдаются и при ДТС детского возраста. Исследователи также выяснили, что искусственно вызванный дефицит FGF в культуре хондроцитов приводил к реакции быстрого развития дегенерации хряща за счет супериндукции MMP/ADAMTS-комплексов и агреканиз [38].

FGF участвует и в ремоделировании костной ткани, регулируя количественный баланс зрелых остеобластов и остеокластов, состояние архитектоники костной ткани, минеральной плотности костной массы. Значимость влияния FGF на метаболизм костной ткани доказывает наличие FGF-патологии в молекулярной патогенетической классификации генетических заболеваний скелета. Так, с генетическими нарушениями природы или сигнальной активности FGF-факторов связана 4-я группа

заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования — гипофосфатемический рахит, краниосинозоз Крузона, Аперта, Пфайфера, танатотрофическая дисплазия, ахондроплазия [30]. В то же время избыток FGF индуцирует остеокластогенез и стимулирует деятельность остеокластов через систему RANKL-протеинов (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора), способствуя образованию резорбтивных очагов, т.е. усиливает дегенерацию субхондральной кости при различных патологических состояниях [38].

Неотъемлемой частью развития любого органа является полноценная микроциркуляция. Доказано участие FGF в инициации ранней фазы ангиогенеза путем индукции протеолиза компонентов базальной эндотелиальной мембраны, миграции эндотелиоцитов. Позднее он индуцирует их пролиферацию и пространственную организацию в тубулярные структуры. Кроме того, FGF влияет на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса эндотелиальной ткани, потенцируя синтез коллагена, фибронектина и протеогликанов эндотелиоцитами. Фактор прочно связан с белками матрикса, оказывает свои эффекты локально, он гораздо сильнее влияет на ангиогенез, нежели VEGF или PDGF (тромбоцитарный фактор роста), однако их эффекты синергичны и взаимосвязаны [38].

Класс VEGF-факторов включает 7 типов — VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F и плацентарный ростовой фактор (PVEGF). Среди всех типов цитокинов VEGF-A обладает наибольшей активностью в отношении метаболизма костной и хрящевой тканей, ремоделирования эндотелия сосудов. VEGF-факторы продуцируют различные клетки, в том числе макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты и клетки остеона [39, 40]. VEGF связывается с поверхностью клеток-мишеней посредством специфических рецепторов VEGF1 (VEGFR1/Flt-1) и -2 (VEGFR2/KDR/Flk-1), реализуя в большей степени аутокринный механизм. Указанные рецепторы экспрессируются на поверхностях эндотелиоцитов, макрофагов/моноцитов, фибро- и миоцитов, поверхностных синовиоцитов, остеобластов и остеокластов [41, 42]. Это семейство цитокинов играет ключевые роли в таких процессах, как положительное ремоделирование кости и репарация костной ткани, ангиогенез и клеточная гипоксия, также доказано их влияние и на хрящевую ткань [40].

VEGF вовлечен в процесс нормальной оссификации в эмбриональный период, а также в процесс регенерации при переломах и повреждениях. Экспериментальное блокирование его влияния у мышей показало потерю костной массы с обеднением трабекулярной сети, запускание сосудов метаэпифизарной пластинки роста и развитие остеонекроза. Ряд работ демонстрировал эффекты в отношении стимуляции эндотелиоцитов микроокружения костной ткани для продукции остеогенных факторов [41, 42].

Факторы влияют на костное ремоделирование благодаря активации дифференциации клеток остеобластического ряда, ингибирования апоптоза остеобластов и привлечения эндотелиоцитов в очаг костеобразования [40, 41]. Примечательно, что VEGF может стимулировать остеобласты напрямую и независимо от состояния сосудистого микроокружения кости. Некоторые экспериментальные исследования продемонстрировали симулянтное воздействие VEGF на ангиогенез и новообразование кости, пропорционально регулируя активность сосудеобразования в зависимости от остеобластической активности [42, 43]. VEGF оказывает значимое влияние на остеокластическую активность, стимулируя пролифе-

рацию камбиальных клеток этого ряда, дифференцировку и хемотаксис.

В отношении хрящевой ткани эксперименты показали, что блокирование эффектов воздействия цитокинов вызывает активацию программы апоптоза хондроцитов с предварительной гипертрофией хрящевой пластинки. Однако избыток VEGF провоцирует васкуляризацию гиалинового хряща, ускоряя процессы скорой деградации путем избыточной миграции макрофагов, фибробластов и других клеток-фагоцитов синовии и выбросом провоспалительных медиаторов [44]. Локализация VEGF в поверхностном слое, который отделен от глубже лежащего VEGF-негативного слоя хрящевой ткани, позволяет говорить об уникальной роли данного фактора именно в развитии суставного хряща, ведь поверхностный слой суставного хряща обладает наивысшей пролиферативной активностью и служит основным материалом для регенерации хряща при повреждениях гипоксического, травматического и диспластического характера, а также отвечает за оппозиционный рост хрящевой ткани при ее дефектах [40, 44].

В отношении сосудистого русла этот цитокин — мощнейший ангиогенный фактор роста, который контролирует пролиферацию, проницаемость, инвазию, миграцию, жизненный цикл эндотелиоцитов. Кроме того, VEGF усиливает сосудистую проницаемость и фенестрацию на разных стадиях ангиогенеза, усиливает миграцию эндотелиоцитов с помощью механизма активации системы синтеза оксида азота. VEGF отвечает и за формирование анатомически правильных капилляров, более крупных сосудов, их функциональную активность в ростовых зонах различных тканей [40, 41]. В то же время работы по изучению состояния микроциркуляторного русла при ДТС демонстрировали патологию сосудов — удлиненность и патологическую извитость, уменьшение их количества и несостоятельность отдельных капилляров.

Таким образом, изучение уровня содержания FGF и VEGF в сыворотке крови в качестве маркеров ремоделирования костной и хрящевой ткани (констатация факта преобладания отрицательного или положительного ремоделирования), состояния ангиогенеза, наличия гипоксии, предикторов остеофитоза тазобедренного сустава представляется весьма перспективным.

Обсуждение

Несмотря на достигнутые успехи в понимании молекулярных механизмов развития дисплазии тазобедренных суставов, требуется дальнейшее изучение перспектив использования биомаркеров в диагностике, мониторинге течения болезни, оценке эффективности лечения у пациентов ортопедического профиля [28]. Предприняты попытки анализа возможности применения биомаркеров при диагностике заболеваний костно-мышечной системы. Например, уровень N- и C-терминальных телопептидов-сшивок коллагена I типа имеет диагностическое значение в определении риска развития переломов, остеопороза, некоторых костных опухолей и метастазов в кость, а FGF — для диагностики синдромов краниосиностоза (Аперта, Крузона, Пфайфера), гипофосфатемии и ахондроплазии [30]. T. Mabey и S. Honsawek опубликовали результаты анализа 20 исследований различных цитокинов при остеоартрозе, в том числе VEGF, TNF, FGF (2008–2014 гг.) [45]. M. Attur и соавт. проанализировали 25 работ, изучающих

цитокиновый профиль при дистрофических заболеваниях суставов [46]. Потенциал биомаркеров, отражающих ремоделирование костной и хрящевой тканей, изучают врачи различных специальностей. Известны работы, посвященные изучению цитокинов при патологии почек, крови, пищеварения, мукополисахаридах и т.п. Отдельные работы посвящены исследованию биомаркеров у детей с ортопедической патологией — наследственными и приобретенными дефектами роста кости и хряща, переломами, остеопенией, ювенильным ревматоидным артритом и ранним идиопатическим остеоартрозом [47–49]. Перспектива их использования в диагностике дисплазии тазобедренных суставов различной степени тяжести высока. Однако требуются проведение ряда фундаментальных исследований, консолидация усилий специалистов различного профиля и достижение консенсуса.

Необходимо решение следующих задач:

- 1) детальное исследование основных молекулярных механизмов ДТС и доказательство взаимосвязи изменений содержания биомаркеров с течением патологического процесса;
- 2) подтверждение специфичности изменений концентрации данного биомаркера по отношению к костной, хрящевой тканям сустава, а также процессам ангиогенеза;
- 3) разработка методов калибровки и стандартизации выбранных маркеров;
- 4) создание диагностической тест-панели заболевания;
- 5) анализ возможности использования биомаркеров для определения тактики ведения пациентов и оценки эффективности проводимого лечения.

Одним из достоинств применения биомаркеров является их диагностическая ценность в отношении доклинической стадии заболевания, способность отразить прогрессирование патологического процесса и возможные направления его развития (по характеру с преимущественной альтерацией, экссудацией, смешанному), что должно быть подтверждено разработанной доказательной базой [50, 51]. Создание панели специфических биомаркеров, отражающих процессы ремоделирования (синтез и деградация) кости и хряща, ангиогенеза и гипоксии, с возможной комбинацией других методов (магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и др.) наиболее перспективно в диагностике дисплазии тазобедренных суставов у детей. Ее применение позволит персонализировать лечебную тактику, сократить расходы на общие лечебные схемы. В этом плане показателен пример большого когортного исследования пациентов с ранним остеоартрозом, где авторы анализируют диагностическую тест-систему из 14 биомаркеров, в том числе коллагена I и II типов, агрекана, ростовых факторов, и затрагивают проблему создания кластеров биомаркеров, отражающих единый патологический процесс (ремоделирование хряща, воспаление, состояние синовии и др.) [52]. К сожалению, в настоящее время существует ряд ограничений использования биомаркеров в широкой клинической практике, а именно: преобладание экспериментальных работ по изучению биологической роли различных маркеров; потенциальные ошибки, связанные с отбором проб, формата анализа и отобранных параметров; особенностями метаболизма у детей и др. Несмотря на существующие проблемы, интерес исследователей обращен к разработке и внедрению неинвазивных и высокочувствительных методов регистрации начальных этапов дисплазии тазобедренного сустава.

Заклучение

Диагностика дисплазии тазобедренных суставов на ранних стадиях затруднена. Это обусловлено развитием патологических изменений в период формирования и роста как сустава в частности, так и детского организма в целом, разнонаправленностью анатомо-функциональных изменений различных органов и систем. Кроме того, современные диагностические инструментальные методы имеют ограничения применения у детей раннего возраста на начальных этапах развития диспластических процессов. В сложившейся ситуации поиск чувствительных методов ранней диагностики заболевания актуален. Исследование специфических

биомаркеров, отражающих процессы ремоделирования костной и хрящевой ткани, состояние ангиогенеза представляется наиболее перспективным в этом отношении. Альтерация тканей тазобедренного сустава на субклеточном уровне в доклинической стадии позволяет не только выявить дисплазию, но и персонализируя лечение каждого ребенка, проводить своевременную профилактику осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Kotlarsky P, Haber R, Bialik V, Eidelman M. Developmental dysplasia of the hip: What has changed in the last 20 years? *World J Orthop.* 2015;6(11):886–901. doi: 10.5312/wjo.v6.i11.886.
- Musieliak B, Idzior M, Jozwiak M. Evolution of the term and definition of dysplasia of the hip — a review of the literature. *Arch Med Sci.* 2015;11(5):1052–1057. doi: 10.5114/aoms.2015.52734.
- Ortiz-Neira CL, Paolucci EO, Donnon T. A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *Eur J Radiol.* 2012;81(3):e344–351. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.11.003.
- Engesaeter IO, Laborie LB, Lehmann TG, et al. Prevalence of radiographic findings associated with hip dysplasia in a population-based cohort of 2081 19-year-old Norwegians. *Bone Joint J.* 2013;95B(2):279–285. doi: 10.1302/0301-620X.95B2.30744.
- Mitchell PD, Redfern RC. The prevalence of dislocation in developmental dysplasia of the hip in Britain over the past thousand years. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(8):890–892. doi: 10.1097/bpo.0b013e31815a6091.
- Schwend RM, Shaw BA, Segal LS. Evaluation and treatment of developmental hip dysplasia in the newborn and infant. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(6):1095–1107. doi: 10.1016/j.pcl.2014.08.008.
- Грицань И.И. *Организационная технология семейно-ориентированной реабилитации детей с врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск; 2015. — 209 с. [Gritsan' II. *Organizatsionnaya tekhnologiya semeino-orientirovannoi reabilitatsii detei s vrozhdannymi zabolovaniami oporno-dvigatel'nogo apparata.* [dissertation] Chelyabinsk; 2015. 209 p. (In Russ).]
- Загородний Н.В. *Эндопротезирование крупных суставов в Российской Федерации:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 1998. — 32 с. [Zagorodnii NV. *Endoprotezirovaniye krupnykh sustavov v Rossiiskoi Federatsii.* [dissertation abstract] Moscow; 1998. 32 p. (In Russ).] Доступно по: <http://vredenreadings.org/arc/28/Zagorodny.pdf>. Ссылка активна на 03.02.2017.
- Rhodes AM, Clarke NM. A review of environmental factors implicated in human developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop.* 2014;8(5):375–379. doi: 10.1007/s11832-014-0615-y.
- Soran N, Altindag O, Aksoy N, et al. The association of serum prolydase activity with developmental dysplasia of the hip. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):1939–1942. doi: 10.1007/s00296-013-2672-9.
- Loder RT, Shafer C. Seasonal variation in children with developmental dysplasia of the hip. *J Child Orthop.* 2014;8(1):11–22. doi: 10.1007/s11832-014-0558-3.
- Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия).* — М.: Известия; 2009. — Т.1. — 380 с. [Omel'yanenko NP, Slutskii LI. *Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya).* Vol. I. Moscow: Izvestiya; 2009. 380 p. (In Russ).]
- Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. *Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение.* — М.: МИА; 2011. — 552 с. [Pavlova VN, Pavlov GG, Shostak NA, Slutskii LI. *Sustav: morfologiya, klinika, diagnostika, lechenie.* Moscow: MIA; 2011. 552 p. (In Russ).]
- Zhang X, Meng Q, Ma R, et al. Early acetabular cartilage degeneration in a rabbit model of developmental dysplasia of the hip. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):14505–14512.
- Ning B, Sun J, Yuan Y, et al. Early articular cartilage degeneration in a developmental dislocation of the hip model results from activation of beta-catenin. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1369–1378.
- Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res.* 2001;3(2):107–113. doi: 10.1186/ar148.
- Lengsjö TK. *Collagen network of the articular cartilage: dissertations in health sciences.* Number 157. Kuopio: University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences; 2013. 64 p.
- Rouault K, Scotet V, Autret S, et al. Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in a Caucasian population. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(8):1099–1105. doi: 10.1016/j.joca.2008.12.012.
- Umlauf D, Frank S, Pap T, Bertrand J. Cartilage biology, pathology, and repair. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(24):4197–4211. doi: 10.1007/s00018-010-0498-0.
- Болевич С.Б., Войнов В.А. *Молекулярные механизмы в патологии человека. Руководство для врачей.* — М.: МИА; 2012. — 206 с. [Bolevich SB, Voinov VA. *Molekulyarnye mekhanizmy v patologii cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: MIA; 2012. 206 p. (In Russ).]
- Tamura S, Nishii T, Shiomi T, et al. Three-dimensional patterns of early acetabular cartilage damage in hip dysplasia; a high-resolution CT arthrography study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(7):646–652. doi: 10.1016/j.joca.2012.03.015.
- Teichtahl AJ, Wang Y, Smith S, et al. Structural changes of hip osteoarthritis using magnetic resonance imaging. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):466. doi: 10.1186/s13075-014-0466-4.
- Henrotin Y, Pésesse L, Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *Osteoporos Int.* 2012;23 Suppl 8:S847–S851. doi: 10.1007/s00198-012-2162-z.
- Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):223. doi: 10.1186/ar4405.
- Gulati V, Eeseonu K, Sayani J, et al. Developmental dysplasia of the hip in the newborn: A systematic review. *World J Orthop.* 2013;4(2):32–41. doi: 10.5312/wjo.v4.i2.32.
- Clohisy JC, Dobson MA, Robison JF, et al. Radiographic structural abnormalities associated with premature, natural hip-joint failure. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93 Suppl 2:3–9. doi: 10.2106/Jbjs.J.01734.

27. Крестьяшин В.М., Лозовая Ю.И., Гуревич А.И., и др. Современный взгляд на отдаленные результаты лечения дисплазии тазобедренного сустава // *Детская хирургия*. — 2011. — №2. — С. 44–48. [Krest'yashin VM, Lozovaya YuI, Gurevich AI, et al. The modern view of the long-term outcome of the treatment of hip dysplasia. *Pediatric surgery*. 2011;(2):44–48. (In Russ).]
28. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1756–1763. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726.
29. Blanco FJ. Osteoarthritis year in review 2014: we need more biochemical biomarkers in qualification phase. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(12):2025–2032. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.009.
30. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
31. Garcia-Ramirez M, Toran N, Andaluz P, et al. Vascular endothelial growth factor is expressed in human fetal growth cartilage. *J Bone Miner Res*. 2000;15(3):534–540. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.534.
32. Vincent TL. Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):127. doi: 10.1186/ar3447.
33. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest*. 2016;126(2):509–526. doi: 10.1172/Jci82585.
34. Sowa G, Westrick E, Rajasekhar AG, et al. Identification of candidate serum biomarkers for intervertebral disk degeneration in an animal model. *Pm&R*. 2009;1(6):536–540. doi: 10.1016/j.pmrj.2009.03.016.
35. Jayabalan P, Sowa GA. The development of biomarkers for degenerative musculoskeletal conditions. *Discov Med*. 2014;17(92):59–66.
36. Eapen E, Grey V, Don-Wauchope A, Atkinson SA. Bone health in childhood: usefulness of biochemical biomarkers. *EJIFCC*. 2008;19(2):123–136.
37. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):216. doi: 10.1186/ar3117.
38. Yun YR, Won JE, Jeon E, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng*. 2010;2010:218142. doi: 10.4061/2010/218142.
39. Ludin A, Sela JJ, Schroeder A, et al. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(3):491–497. doi: 10.1016/j.joca.2012.12.003.
40. Tsuchida AI, Beekhuizen M, 't Hart MC, et al. Cytokine profiles in the joint depend on pathology, but are different between synovial fluid, cartilage tissue and cultured chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):441. doi: 10.1186/s13075-014-0441-0.
41. Yamairi F, Utsumi H, Ono Y, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with histopathological changes in rodent models of osteoarthritis. *J Toxicol Pathol*. 2011;24(2):137–142. doi: 10.1293/tox.24.137.
42. Jansen H, Meffert RH, Birkenfeld F, et al. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in moderate osteoarthritis in a rabbit model. *Ann Anat*. 2012;194(5):452–456. doi: 10.1016/j.aanat.2012.01.006.
43. Beamer B, Hettrich C, Lane J. Vascular endothelial growth factor: an essential component of angiogenesis and fracture healing. *HSS J*. 2010;6(1):85–94. doi: 10.1007/s11420-009-9129-4.
44. Chen XY, Hao YR, Wang Z, et al. The effect of vascular endothelial growth factor on aggrecan and type II collagen expression in rat articular chondrocytes. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3359–3364. doi: 10.1007/s00296-011-2178-2.
45. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015;6(1):95–105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
46. Attur M, Krasnokutsky-Samuels S, Samuels J, Abramson SB. Prognostic biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):136–144. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9381.
47. Huang Y, Eapen E, Steele S, Grey V. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin Biochem*. 2011;44(10–11):771–778. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.04.008.
48. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(5):515–542. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.019.
49. Wang Y, Li D, Xu N, et al. Follistatin-like protein 1: a serum biochemical marker reflecting the severity of joint damage in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R193. doi: 10.1186/ar3522.
50. Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1451–1464. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.009.
51. Rousseau JCh, Garnerio P. Biological markers in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):265–277. doi: 10.1016/j.bone.2012.04.001.
52. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(7):745–754. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.004.

202

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сертакова Анастасия Владимировна, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отдела организационно-методической и научно-образовательной деятельности НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-31-99, **e-mail:** anastasiya-sertakova@yandex.ru, **SPIN-код:** 8243-8811, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4375-0405>

Морозова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, **e-mail:** morozova_ol@list.ru, **SPIN-код:** 1567-4113

Рубашкин Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения детской ортопедии НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-30-71, **e-mail:** docs@mail.ru, **SPIN-код:** 8243-8811

Тимаев Муса Хамзатович, врач травматолог-ортопед отделения детской ортопедии НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-30-71, **e-mail:** mustim@mail.ru, **SPIN-код:** 7796-3876

Норкин Игорь Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского д. 148, **тел.:** +7 (452) 39-31-91, **e-mail:** norkin@sarniito.com, **SPIN-код:** 9253-7993