

## Врожденный иммунитет и метаболизм костной и хрящевой ткани у детей с врожденным вывихом бедра – пилотное исследование

И.В. Мусихина, А.Б. Языкова, М.В. Власов, Н.А. Гординская, М.Ю. Лебедев, Д.Я. Алейник, Н.А. Тенилин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

## Innate immunity, bone and cartilage metabolism in children with developmental dislocation of the hip – pilot study

I.V. Musikhina, A.B. Yazykova, M.V. Vlasov, N.A. Gordinskaya, M.Yu. Lebedev, D.Ya. Aleynik, N.A. Tenilin

Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Цель.** Поиск возможных взаимосвязей врожденного иммунитета и метаболизма костной и хрящевой тканей при врожденном вывихе бедра. **Материалы и методы.** В исследование включено 27 больных с врожденным вывихом бедра, которым в отделении ортопедии детей ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ проводилось вправление вывиха бедра. Возраст пациентов составил  $15,0 \pm 1,7$  мес. У всех детей изначально имелся вывих бедра III, IV или V степени (по классификации М.В. Волкова, 1978 г.) с одной либо с двух сторон. В работу не включались пациенты, у которых первичным диагнозом была дисплазия тазобедренных суставов (вывих I степени) или врожденный подвывих бедра (вывих II степени). В контрольную группу больных были включены 15 пациентов без патологии опорно-двигательного аппарата. Средний возраст больных составил  $24,0 \pm 1,8$  мес. У пациентов основной и контрольной групп определяли содержание моноцитов и Toll-подобных рецепторов моноцитов периферической крови (TLR2, TLR4, TLR5), факторы роста и ангиогенеза (FGF и VEGF), магний сыворотки, уровень коллагена I, II типа и агрекана - в плазме крови. **Результаты.** Для детей с ВВБ получены статистически достоверные отличия по всем исследуемым параметрам, кроме уровня коллагена 2 типа, при этом в крови снижено содержание моноцитов при повышении доли TLR2 и TLR5, уровень сывороточного магния имел тенденцию к незначительному повышению, содержание агрекана было сниженным, а фактора ангиогенеза (FGF) повышенным. Отмечалось двукратное снижение уровня VEGF параллельно с двукратным превышением уровня коллагена I типа. При изучении взаимосвязей исследуемых параметров в основной группе достоверные корреляции средней степени были обнаружены для пар моноциты – TLR2 и TLR2 – TLR5. Применение факторного анализа продемонстрировало наличие трех основных факторов, в первый по значимости вошли моноциты, TLR2 и TLR5, второй составили FGF и коллаген 2 типа, третий представлен агреканом. **Заключение.** Проведенное исследование показало, что определенные факторы врожденного иммунитета могут быть вовлечены в патогенез ВВБ. Toll-рецепторы контролируют множество метаболических путей и физиологический метаболизм соединительной ткани, что требует дальнейшего углубленного изучения.

**Ключевые слова:** врожденный вывих бедра, врожденный иммунитет, метаболизм костной и хрящевой тканей

**Objective** Search for the relationship between innate immunity and bone and cartilage metabolism in patients with developmental dislocation of the hip (DDH). **Material and methods** The study included 27 patients with DDH who underwent reduction of the hip at pediatric orthopaedic department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. The patients aged  $15.0 \pm 1.7$  months. The study enrolled the babies diagnosed with grades III, IV, V unilateral or bilateral DDH as classified by M.V. Volkov, 1978. Patients with hip dysplasia (grade I DDH) or congenital hip subluxation (grade II DDH) were excluded from the study. The control group consisted of 15 patients without musculoskeletal pathology. The mean patients' age was  $24.0 \pm 1.8$  months. Peripheral blood monocytes, toll-like receptor (TLR2, TLR4, TLR5) expression, serum concentrations of fibroblast growth factors (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), serum magnesium, type I, II collagen and aggrecan were measured in patients of major and control groups. **Results** DDH patients showed statistically significant differences in all the parameters measured except for the type 2 collagen with decrease in peripheral blood monocyte and increase in TLR2 and TLR5 expression, slight increase in the serum magnesium with decreased concentration of aggrecan and increased FGF level. There was a two-fold decrease in VEGF level and a two-fold increase in type I collagen concentration. There were moderate significant correlations for monocyte matches TLR2 and TLR2 – TLR5 in major group. Three main factors detected with factor analysis included (1) monocytes, TLR2 and TLR5 as most meaningful, (2) FGF and type 2 collagen and (3) aggrecan. **Conclusion** The findings suggested that specific factors of innate immunity can be involved in the pathogenesis of DDH. Toll receptors regulate many metabolic pathways and connective tissue metabolism. More studies are needed to further explore this topic.

**Keywords:** developmental dislocation of the hip, innate immunity, bone and cartilage metabolism

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достижения в области биохимии и молекулярной биологии дают возможность изучения этиопатогенеза некоторых заболеваний, в частности, врожденного вывиха бедра (ВВБ) с более фундаментальных позиций и предположить, что врожденный вывих бедра может являться одним из проявлений диспластического синдрома.

ВВБ – одна из самых распространенных и тяжелых патологий среди других заболеваний тазобедренного сустава у детей. В нашей стране ВВБ встречается

в 3–4 случаях на 1000 новорожденных [1]. В течение многих десятилетий проводятся исследования, посвященные изучению этой патологии, однако большинство работ посвящено оценке тех или иных методик оперативного лечения ВВБ либо его диагностике. Проблемы этиопатогенеза заболевания до настоящего времени во многом остаются неизученными.

Несмотря на то, что на сегодняшний день достигнуты значительные успехи в своевременной диагностике и лечении врожденного вывиха бедра, даже эффектив-

Врожденный иммунитет и метаболизм костной и хрящевой ткани у детей с врожденным вывихом бедра – пилотное исследование / И.В. Мусихина, А.Б. Языкова, М.В. Власов, Н.А. Гординская, М.Ю. Лебедев, Д.Я. Алейник, Н.А. Тенилин // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 32-37. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-1-32-37

Musikhina I.V., Yazykova A.B., Vlasov M.V., Gordinskaya N.A., Lebedev M.Yu., Aleynik D.Ya., Tenilin N.A. Innate immunity, bone and cartilage metabolism in children with developmental dislocation of the hip – pilot study. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 1, pp. 32-37. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-1-32-37

ное консервативное или раннее оперативное его лечение не гарантирует полного выздоровления, и причины этой ситуации не всегда ясны.

Диагноз ВВБ уже при рождении обрекает большинство пациентов в последующем на возникновение диспластического коксартроза. Разработка все новых оперативных вмешательств не может кардинально решить проблему лечения такой сложной патологии как врожденный вывих бедра. Необходим новый взгляд на это заболевание с иным подходом к изучению причин возникновения врожденного вывиха бедра, разработке эффективных способов его антенатальной профилактики.

В последние годы появились публикации, которые относят врожденный вывих бедра к недифференцированной дисплазии соединительной ткани [2]. Дисплазия соединительной ткани – уникальная онтогенетическая аномалия развития, относящаяся к числу самых сложных проблем современной медицины. Клиника недифференцированной дисплазии соединительной ткани весьма многообразна и неспецифична, выражается в поражении самых различных органов и систем, поэтому диагностика подчас бывает очень сложна. Имеется значительное количество публикаций, посвященных патологии формирования соединительной ткани, но все они касаются пациентов с висцеральной патологией (пороки сердца, заболевания желудочно-кишечного тракта, легочной и неврологической патологией). Работ, освещаю-

щих данную проблематику у пациентов с врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, практически нет, а имеющиеся единичные статьи касаются лишь отдельных компонентов этой сложной и разнонаправленной патологии [3, 4].

В настоящее время наиболее перспективными направлениями в изучении врожденных ортопедических заболеваний, ассоциированных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, является определение факторов, приводящих к ее формированию, изучение процессов синтеза и распада коллагена, выявления биомаркеров для ранней диагностики и определения эффективности проводимого лечения [5–7]. С другой стороны, современные исследования начинают заявлять о роли иммунной системы как в работе метаболических путей и поддержании гомеостаза организма, так и о ее вовлеченности в патогенез многих заболеваний [8–10].

**Целью** данной работы был поиск возможных взаимосвязей врожденного иммунитета и метаболизма костной и хрящевой тканей при ВВБ.

Данная работа выполнена в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 2016–2017 гг. было обследовано 27 больных с ВВБ, которые поступали в отделение ортопедии детей ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ на оперативное лечение. Необходимо отметить, что это была однотипная группа больных. Возраст пациентов составил  $15,0 \pm 1,7$  мес. Все дети изначально имели тяжелую патологию тазобедренных суставов. Критерием включения в исследование были больные, у которых имелся вывих бедра III, IV или V степени по классификации М.В. Волкова, В.Д. Дедовой (1972) с одной либо с двух сторон [11]. Критерием исключения из исследования являлись пациенты, у которых первичным диагнозом была дисплазия тазобедренных суставов (ВВБ I степени) или врожденный подвывих бедра (ВВБ II степени).

Все пациенты были госпитализированы в отделение для вправления вывиха бедра тем или иным способом. Забор материала для исследования проводился до начала лечебных мероприятий.

По степени тяжести вывиха бедра больные распределялись следующим образом: двусторонний вывих бедра был у 13 больных, из них у четырех – III степени, у шести – IV степени, у трех – V степени. У восьми больных преобладала левосторонняя патология, у шести пациентов более тяжелое поражение отмечено в правом тазобедренном суставе (в том числе вывихи III степени у четырех человек, IV степени – у восьми и V – у двух пациентов). Нужно отметить, что ни в одном случае не было дистрофических изменений в тазобедренном суставе.

В зависимости от возраста детей и тяжести имеющейся патологии применялись различные вмешательства.

Из 27 больных у пяти вывих вправлен на функциональном аппарате нашей конструкции, у четырех – методом вытяжения по «Оверхед», у одного – путем закрытого вправления вывиха с наложением кокситной гипсовой по-

вязки, у 11 было выполнено открытое вправление вывиха по Лудлоффу. У пяти пациентов с тяжелой степенью ВВБ выполнено открытое вправление вывиха бедра по классической методике в сочетании с межвертельной корригирующей остеотомией и остеотомией таза по Солтеру.

В контрольную группу были включены 15 детей без патологии опорно-двигательного аппарата, средний возраст которых составил  $24,0 \pm 1,8$  мес.

У пациентов основной и контрольной групп определяли содержание моноцитов и Toll-подобных рецепторов моноцитов периферической крови (TLR2, TLR4, TLR5), факторы роста и ангиогенеза (FGF и VEGF), магний сыворотки, уровень коллагена I, II типа – в плазме крови, агрекан – в сыворотке крови.

Для определения содержания моноцитов и факторов врожденного иммунитета из периферической гепаринизированной крови (25 ЕД на 1мл) с помощью градиентного центрифугирования при 1500 об/мин. (фиколл-урографин  $\rho = 1,077$  г/см<sup>3</sup>) выделяли мононуклеарные клетки (МНК) в течение 40 минут и дважды отмывали средой RPMI 1640 при 1500 об/мин в течение 10 минут. Для определения экспрессии TLR2 и TLR4 на моноцитах МНК периферической крови, сразу после их выделения, инкубировали РС5–мечеными антителами к CD14 (Beckman Coulter, USA), PE–мечеными антителами к TLR2 (CD14+CD282+), APC–мечеными антителами к TLR4 (CD14+CD284+) и FITC –мечеными антителами к TL 5(CD14+CD285+) фирмы BD, Bioscience (USA) с соответствующими изотипическими контролями (Beckman Coulter) в течение 30 минут при 4 °С. Анализ экспрессии CD14, TLR2, TLR4, TLR5 проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, USA). Оценивали процент моноцитов, несущих на своей поверхности TLR2, TLR4, TLR5.

Для определения содержания фактора роста фибробластов (FGFb) использовали набор фирмы R&D systems (USA), а васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) – набор фирмы «eBioscience» (USA). Определение коллагенов I и II типа проводили с помощью наборов Cloud-Clone Corporation (USCN) Human COLLAGEN ELISA Kit. Определение агрекана проводили с помощью наборов PG-ELISA BCM Diagnostics. Величину оптической плотности регистрировали на анализаторе «Sunrise» (Австрия) с использованием программы «Magellan», позволяющей в автоматическом режиме строить калибровочную кривую и определять концентрацию исследуемых веществ. С помощью

коммерческих наборов «Вектор-Бест» проводилось фотометрическое определение концентрации магния в сыворотке крови.

Официальные представители всех пациентов дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных использовали ПО Statistica 6.0 фирмы StatSoft. Ввиду отсутствия нормального распределения признаков в основной и контрольной группах применяли методы непараметрической статистики. Оценку взаимосвязи признаков проводили с применением методов корреляционного и факторного анализа.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении результатов, полученных у пациентов основной и контрольной групп с использованием критерия Вальда-Вольфовица, статистически достоверные отличия между группами были выявлены по всем исследуемым параметрам, кроме уровня коллагена 2 типа. В основной группе, по сравнению с контрольной, было снижено содержание моноцитов при повышении доли TLR2 и TLR5 (табл. 1).

Уровень магния в сыворотке крови у детей основной группы имел тенденцию к небольшому повышению ( $p = 0,001$ ), содержание агрекана в моче было сниженным у больных с ВВБ ( $p = 0,001$ ), а фактор ангиогенеза (FGF) повышенным ( $p = 0,001$ ) (табл. 2).

В основной группе, по сравнению с контрольной, отмечалось двукратное снижение уровня VEGF ( $p = 0,001$ ) параллельно с двукратным превышением уровня коллагена I типа ( $p = 0,001$ ), при этом уровень коллагена II типа существенно не менялся и достоверно не отличался ( $0,059$ ) (табл. 2).

При исследовании взаимосвязей данных параметров в основной группе достоверные корреляции средней степени были обнаружены для пар моноциты-TLR2 ( $R = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ) (отрицательная) и TLR2-TLR5 ( $R = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ).

Применение факторного анализа продемонстрировало, что в экспериментальной группе исследуемые параметры разделились на три ведущих класса, в первый по значимости попали такие параметры как моноциты, TLR2 и TLR5, второй класс составили FGF и коллаген 2 типа, в третий попал только агрекан (рис. 1). При этом для первого фактора собственное значение было 2,72, общий процент дисперсии составил 27,17; для второго фактора собственное значение было 1,64, общий процент дисперсии составил 16,44; для третьего фактора собственное значение было 1,25, общий процент дисперсии составил 12,55. Соответственно, достоверно убывание значимости от 1 ко 2 (примерно вдвое) и далее к 3 фактору.

Таблица 1

Содержание моноцитов и TLR-2,4,5 у пациентов основной и контрольной групп (критерий Вальда-Вольфовица)

Параметры	Показатели врожденного иммунитета		p
	Медиана [Q25-Q75]		
	Больные ВВБ, n = 27	Здоровые, n = 15	
Моноциты	1,93 [1,150-2,65]	2,60 [2,60-5,40]	0,001*
TLR2	20,40 [16,605-24,20]	18,70 [9,26-18,8]	0,001*
TLR4	1,54 [0,89-2,22]	1,11 [0,98-1,67]	0,001*
TLR5	4,77 [3,248-11,66]	5,01 [3,58-5,93]	0,001*

Примечание: \* – отличия достоверны ( $p = 0,001$ ); TLR-2, 4, 5 – Toll-like receptor -2, 4, 5 – Toll-подобные рецепторы -2, 4, 5.

Таблица 2

Показатели метаболизма соединительной ткани у детей основной и контрольной группы (критерий Вальда-Вольфовица)

Параметры	Показатели метаболизма соединительной ткани		p
	Медиана [Q25-Q75]		
	Больные ВВБ, n = 27	Здоровые, n = 15	
Магний	0,95 [0,900-1,00]	0,86 [0,86-0,96]	0,001*
Агрекан, мкг/мл	7,99 [6,955-6,62]	7,24 [6,81-13,18]	0,001*
FGF, пкг/мл	6,01 [2,548-12,58]	1,39 [1,38-1,40]	0,001*
VEGF, пкг/мл	487,73 [250,00-632,84]	729,98 [630,18-1437,76]	0,001*
Коллаген I типа, пкг/мл	2911,10 [2196,100-5933,00]	1932,50 [1325,10-2846,40]	0,001*
Коллаген II типа, пкг/мл	30000,0 [7366,350-30000,0]	30000 [13595,00-30000,00]	0,059418

Примечание: \* – отличия достоверны, ( $p = 0,001$ ); FGF – Fibroblast growth factor – фактор роста фибробластов VEGF – Vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов.

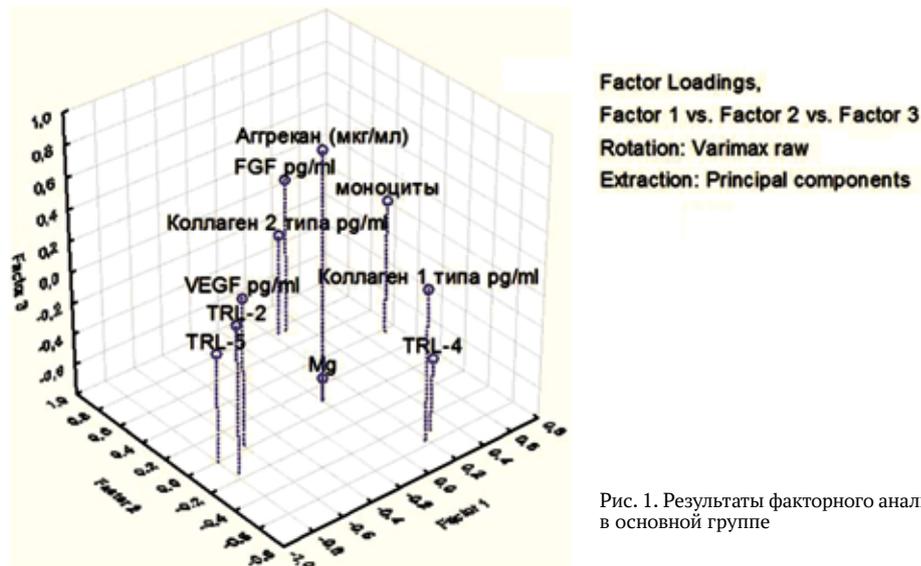


Рис. 1. Результаты факторного анализа в основной группе

## ДИСКУССИЯ

Современные научные данные согласуются с теорией о том, что Toll-рецепторы, как показатели состояния врожденного иммунитета, играют активную роль в патогенезе некоторых типов дисплазий [12–14]. Имеются данные о вовлечении TLR в развитии воспалительной реакции и малигнизации через возможную активацию пути NF- $\kappa$ B [15]. Известно, что TLR2 обладает широкой специфичностью [16] и играет роль в активации онкогенного пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), повышенная экспрессия TLR2 активирует переход от диспластических процессов к гиперпластическим. Таким образом, предварительно можно сделать вывод о том, что врожденный иммунитет при ВВБ находится, как минимум, в состоянии напряжения и может обуславливать или инициировать изменения соединительной ткани.

Основная функция Toll-рецепторов – это формирование иммунного ответа, в основном, к микроорганизмам, соответственно при их активации повышается секреция цитокинов, активируется воспалительный ответ. Toll-2 и Toll-4 рецепторы связываются в соединительной ткани с липополисахаридами и пептидогликанами, регулируя сигнальные процессы воспаления и апоптоза. Повышенный уровень Toll-рецепторов в крови может свидетельствовать о воспалительном процессе и микробной нагрузке, следовательно, необходимо в дальнейшем выяснить эту возможную взаимосвязь, а также взаимосвязь с метаболизмом соединительной ткани.

Агрекан является крупным хондроитинсульфатированным протеогликаном, наиболее распространенным неколлагеновым белком в хряще, и необходим для его функционирования и поддержания нормальной хрящевой структуры. Он связывает коллаген 2 типа и, как многие протеогликаны, удерживает воду, обеспечивая тургор и повышая устойчивость хряща к большим нагрузкам. Известно, что при мутациях гена ACAN, экспрессирующего агреканы, молекулы агрекана, высвобождающиеся в процессе деградации хрящевой ткани в повышенных количествах, приводят к широкому фенотипическому спектру нелетальных дисплазий скелета, включая спондилоэпиметафизарную дисплазию, спондилоэпифизарную дисплазию и различные

неопределенные синдромы короткого роста, связанные с ускоренным созреванием кости, а снижение их уровня говорит о преобладании анаболических процессов и уменьшении уровня цитокинов [17, 18]. Уже было показано [19], что уровень агрекана в хрящевом матриксе был значительно снижен у пациентов с приобретенной дисплазией тазобедренных суставов. Е.И. Щелкунова с соавт. в своем исследовании *in vitro* показали [20], что сниженная способность к синтезу агрекана может возникать в результате изменений метаболизма клеток в процессе развития патологического процесса в суставном хряще коленного сустава. Необходимо дальнейшее изучение роли агреканов в работе сигнальных путей метаболизма соединительной ткани [18].

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой одно из самых больших семейств полипептидных факторов роста. Помимо подгруппы, включающей в себя FGF-11 и FGF-14, FGF, они проявляют свои разнообразные биологические действия, связываясь с рядом мембранных рецепторов тирозинкиназы (FGR-рецепторы, FGFR), которые кодируются четырьмя генами. Белки FGF управляют большим количеством физиологических процессов, поскольку практически все клеточные линии, происходящие из эмбриональной мезодермы и нейроэктодермы, находятся под их контролем [21, 22].

FGF отвечают за регуляцию клеточного деления, жизни клетки, ангиогенеза, активацию сигнальных каскадов, а также за миграцию, дифференцировку, регенерацию тканей и рост кератиноцитов. Повышенный уровень FGF стимулирует ангиогенез в хрящевой ткани, то есть является одной из возможных причин формирования неполноценного хряща, снижает всасывание фосфора, является перспективным маркером состояния фосфорно-кальциевого обмена, так как его избыточный сигналинг снижает всасывание фосфора, приводя к хронической гипофосфатемии и формированию минеральных и костных нарушений. FGF23 существенно повышается при остеомалиции. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) представляет собой семейство полипептидов, способствует артериальному, венозному и лимфатическому васкулогенезу [23],

играет важную роль в росте опухоли и метастазировании [24], хотя до сегодняшнего момента взаимосвязи мутаций VEGF и неоплазией не обнаружено [25]. Снижение уровня VEGF может быть связано с развитием дисплазии, нарушением формирования костной и хрящевой ткани, эндотелия. Есть данные о значительной роли VEGF в ремоделировании хрящевой ткани [26]. Отмеченное нами снижение уровня VEGF может быть признаком развития дисплазии, нарушения формирования костной и хрящевой ткани и эндотелия.

Коллаген, как основной компонент соединительной ткани, встречается в организме человека повсеместно, с мутациями коллагеновых генов связывают множество различных заболеваний.

Коллаген первого типа, обладающий наибольшей механической прочностью, встречается повсеместно в коже, костях и хрящах, обеспечивая нормальное строение и прочность суставов. Повышенное содержание коллагена I типа при некоторых формах дисплазий может быть связано с прорастанием патологически измененного хряща сосудами либо с его фиброзным замещением, сопряженными с процессами дедифференцировки хондроцитов и их переключением с синтеза

коллагена II типа на коллаген I типа [23]. Мы согласны с авторами, предполагающими генетические предпосылки несовершенного синтеза межзубчатого вещества хряща, возможность врожденных аномалий скелета, слабости сухожильно-связочного аппарата и других нарушений [27, 28]. Можно предположить, что показанное нами снижение уровня агреккана и повышение уровня коллагена I типа в основной группе происходит из-за того, что у больных с врожденным вывихом бедра изначально формируется неполноценное хрящевое покрытие головки бедренной кости и вертлужной впадины. Значительное повышение содержания коллагена I типа также подтверждает наличие патологических изменений в суставном хряще (его прорастание сосудами или фиброзное перерождение). Все это предположительно может быть обусловлено изменениями иммунной системы у детей с ВВБ, что, в свою очередь, способно привести к нарушению процессов формирования полноценного хрящевого покрова в сочленяющихся поверхностях тазобедренного сустава.

Полученные данные могут свидетельствовать о существенных изменениях врожденного иммунитета у пациентов с врожденным вывихом бедра.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что определенные факторы врожденного иммунитета могут быть вовлечены в патогенез ВВБ. Toll-рецепторы контролируют множество метаболических путей и физиологический метаболизм соединительной ткани, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Дальнейшие научные исследования состояния врож-

денного иммунитета у пациентов с ВВБ могут предоставить новую информацию для разработки объективных диагностических и прогностических критериев определения степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани при вывихе бедра, а также эффективности проводимого консервативного и оперативного лечения данной группы пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баиндурашвили А.Г., Волошин С.Ю., Краснов А.И. Врожденный вывих бедра у детей грудного возраста: клиника, диагностика, консервативное лечение. 2-е изд., испр. и доп. СПб. : СпецЛит, 2016. 103 с.
2. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 20, № 24. С. 1215-1221.
3. Беляева Е.Л., Земцовский Э.В. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005. № 1-2. С. 28-32.
4. Москович Г.И., Дулькин Л.А., Гениатулин Р.У. Клинико-морфологические особенности синдрома раздраженного кишечника у детей на фоне недифференцированной соединительнотканной дисплазии // Вопросы практической педиатрии. 2008. Т. 3, № 1. С.19-25.
5. Assessment of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction caused by undifferentiated connective tissue dysplasia / O.V. Soloyeko, I.P. Osypenko, T.V. Galych, M.O. Chernykh // Wiad. Lek. 2017. Vol. 70, No 2, pt. 2. P. 282-285.
6. Prospects and limitations of improving skeletal growth in a mouse model of spondyloepiphyseal dysplasia caused by R992C (p.R1192C) substitution in collagen II / M. Arita, J. Fertala, C. Hou, J. Kostas, A. Steplewski, A. Fertala // PLoS One. 2017. Vol. 12, No 2. P. e0172068. DOI: 10.1371/journal.pone.0172068
7. Хохлова О.И., Калаева Г.Ю., Устьянцева И.М. Особенности метаболизма костной ткани у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Физиология человека. 2014. Т. 40, № 3. С. 101-108.
8. Pearce E.L., Pearce E.J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence // Immunity. 2013. Vol. 38, No 4. P. 633-643. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.005
9. Ganeshan K., Chawla A. Metabolic regulation of immune responses // Annu. Rev. Immunol. 2014. Vol. 32. P. 609-34. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120236
10. Villarino A.V., Kanno Y., O'Shea J.J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system // Nat. Immunol. 2017. Vol. 18, No 4. P. 374-384. DOI: 10.1038/ni.3691
11. Волков М.В., Дедова В.Д. Детская ортопедия. М. : Медицина, 1972. 240 с.
12. Upregulation of HMGB1-TLR4 inflammatory pathway in focal cortical dysplasia type II / Z. Zhang, Q. Liu, M. Liu, H. Wang, Y. Dong, T. Ji, X. Liu, Y. Jiang, L. Cai, Y. Wu // J. Neuroinflammation. 2018. Vol. 15, No 1. P. 27. DOI: 10.1186/s12974-018-1078-8
13. Biological role of Toll-like receptor-4 in the brain / T. Trotta, C. Porro, R. Calvello, M.A. Panaro // J. Neuroimmunol. 2014. Vol. 268, No 1-2. P. 1-12. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.01.014
14. Koh J., Kurago Z.B. Expanded Expression of Toll-Like Receptor 2 in Proliferative Verrucous Leukoplakia // Head Neck Pathol. 2019. Vol. 13, No 4. P. 635-642. DOI: 10.1007/s12105-019-01028-y
15. Lipopolysaccharide-squamous cell carcinoma-macrophage interactions induce cancer-supporting factors leading to rapid STAT3 activation / Z.B. Kurago, A. Lam-ubol, A. Stetsenko, C. De La Mater, Y. Chen, D.V. Dawson // Head Neck Pathol. 2008. Vol. 2, No 1. P. 1-12. DOI: 10.1007/s12105-007-0038-x
16. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // Nat Immunol. 2010. Vol. 11, No 5. P. 373-384. DOI: 10.1038/ni.1863
17. Gibson B.G., Briggs M.D. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases // Orphanet. J. Rare Dis. 2016. Vol. 11, No 1. P. 86. DOI: 10.1186/s13023-016-0459-2

18. A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggrecan type, results from a missense mutation affecting the C-type lectin domain of aggrecan / S.W. Tompson, B. Merriman, V.A. Funari, M. Fresquet, R.S. Lachman, D.L. Rimoin, S.F. Nelson, M.D. Briggs, D.H. Cohn, D. Krakow // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 84, No 1. P. 72-79. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.12.001
19. Severe cartilage degeneration in patients with developmental dysplasia of the hip / W.J. Feng, H. Wang, C. Shen, J.F. Zhu, X.D. Chen // *IUBMB Life.* 2017. Vol. 69, No 3. P. 179-187. DOI: 10.1002/iub.1606
20. Синтез агрекана и коллагена II типа in vitro хондроцитами из разных зон коленного сустава больных гонартрозом / Е.И. Щелкунова, А.А. Воропаева, Т.В. Руссова, В.С. Баитов // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 6. С. 1-10.
21. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors share structural but not functional homology with FGFs / S.K. Olsen, M. Garbi, N. Zampieri, A.V. Eliseenkova, D.M. Ornitz, M. Goldfarb, M. Mohammadi // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, No 36. P. 34226-34236. DOI: 10.1074/jbc.M303183200
22. Itoh N., Ornitz D.M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families // *Trends Genet.* 2004. Vol. 20, No 11. P. 563-569. DOI: 10.1016/j.tig.2004.08.007
23. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9, No 6. P. 669-676. DOI: 10.1038/nm0603-669
24. Monk B.J., Willmott L.J., Sumner D.A. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 116, No 2. P. 181-186. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.09.033.
25. VEGF +936 C/T Genetic Polymorphism in Patients with Cervical Dysplasia / I.C. Rotar, D.E. Dumitras, R.A. Popp, F.M. Petrisor, P. Cotutiu, F. Stamatian, D. Muresan // *Anal. Cell. Pathol. (Amst).* 2016. Vol. 2016. P. 6074275. DOI: 10.1155/2016/6074275
26. Developmental changes of acetabular cartilage complex: an experimental study of a straight-leg swaddle model of newborn rats / X.M. Zhao, E.B. Wang, J.J. Li, C.F. Zhou, Q. Zhao, L.J. Zhang // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009. Vol. 11, No 10. P. 836-840.
27. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Клинические подходы к лечению остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2006. Т. 14, № 6. С. 450-453.
28. Бадокин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2006. Т. 14, № 25. С. 1824-1828.

Рукопись поступила 12.03.2020

**Сведения об авторах:**

1. Мусихина Ирина Владимировна, к. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия,  
Email: i\_musihina@mail.ru
2. Языкова Анна Борисовна, к. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия
3. Власов Максим Валерьевич, к. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия
4. Гординская Наталья Александровна, д. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия
5. Лебедев Михаил Юрьевич, к. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия,
6. Алейник Дина Яковлевна, к. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия
7. Тенилин Николай Александрович, д. м. н.,  
ФГБОУ ВО «ПФМИЦ» Минздрава России, г. Нижний Новгород,  
Россия

**Information about the authors:**

1. Irina V. Musikhina, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation,  
Email: i\_musihina@mail.ru
2. Anna B. Yazykova, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation
3. Maksim V. Vlasov, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation
4. Natalia A. Gordinskaia, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation
5. Mikhail Yu. Lebedev, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation
6. Dina Ya. Aleinik, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation
7. Nikolai A. Tenilin, M.D., Ph.D.,  
Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod,  
Russian Federation