

Концентрация цитокинов и профиль пероксидации в синовиальной жидкости суставов у пациентов с остеоартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей

Е.Л. Матвеева, М.В. Чепелева, Е.С. Спиркина, А.Г. Гасанова, О.К. Чегуров, Е.И. Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

Cytokine concentration and profile of lipid peroxidation in synovial fluids of patients with osteoarthritis and concomitant defects of articular surfaces

E.L. Matveeva, M.V. Chepeleva, E.S. Spirkina, A.G. Gasanova, O.K. Chegurov, E.I. Kuznetsova

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

Цель. Определить концентрацию цитокинов и профиль пероксидации синовиальной жидкости суставов у пациентов с остеоартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей. **Материалы и методы.** Материалом исследования служили образцы синовиальной жидкости от 102 пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Основным критерием отбора было исключение таких заболеваний как ревматоидный артрит, остеоартроз травматической этиологии, а также соматические заболевания, способные повлиять на результаты исследования. Для контроля были отобраны 30 образцов синовиальной жидкости внезапно погибших людей обоего пола. Синовиальная жидкость извлекалась в соответствии с п. 2.24 приказа Минздрава № 694 от 21 июля 1978 г. «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР». **Результаты.** В ходе лабораторных исследований нами были обнаружены статистически значимые различия в концентрациях цитокинов синовиальной жидкости в зависимости от отсутствия дефекта мыщелка большеберцовой кости или его наличия. В биохимическом составе все изменения определяемых параметров липидного спектра были ярче выражены у пациентов с дефектами суставных концов. Суммарная концентрация продуктов липопероксидации [диеновые конъюгаты + малоновый диальдегид] возросла в обеих группах, причем в группе пациентов с дефектами суставных поверхностей она возросла статистически значимо выше. В синовиальной жидкости пациентов накапливались и первичные (диеновые конъюгаты), и вторичные (малоновый диальдегид) продукты перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует статистически значимое повышение их значений в обеих группах и отсутствие изменений коэффициента [ДК/МДА]. В группе пациентов с дефектами суставных поверхностей в большей степени были повышены первичные продукты, а у пациентов без дефектов – вторичные. Активность антиокислительного фермента – каталазы – была повышена у пациентов I группы. **Заключение.** Полученные результаты могут применяться для оценки наличия дефектов суставной поверхности и определения тактики медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: синовиальная жидкость, остеоартроз, цитокины, перекисное окисление липидов

The objective of the study was to evaluate cytokine concentration and profile of lipid peroxidation in synovial fluid of patients with osteoarthritis and concomitant defects of articular surfaces. **Material and methods** Synovial fluid samples were taken from 102 patients with osteoarthritis of the knee joint. Patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis of a post-traumatic etiology, and somatic diseases that could affect results of the study were excluded from the study. Thirty control samples originated from deceased donors of both genders. Synovial fluid was extracted in compliance with Ministry of Health Order No. 694 dtd July 21, 1978, p. 2.24 "Guidelines of forensic medical examination in the USSR". **Results** Findings of laboratory studies showed statistically significant differences in synovial fluid cytokine levels depending on absence or presence of defects on the tibial condyles. Biochemical tests revealed greater changes in lipid peroxidation in patients with articular defects. Total level of lipid peroxidation products resulting in the formation of conjugated dienes (CD), malondialdehyde (MDA) was shown to increase in both groups of patients being significantly higher in patients with defects on articular surfaces. Primary (conjugated dienes) and secondary (malondialdehyde) lipid peroxidation products accumulated in the synovial fluid of the patients with the levels being significantly increased in both groups with no changes in the CD/MDA ratio. Patients with defects on articular surfaces demonstrated increased formation of primary products, and non-defect group showed greater formation of secondary products. Antioxidant enzyme, catalase, appeared to me more active in patients of Group I. **Conclusion** The findings can be used to evaluate defects on articular surface and identify strategies of medication therapy.

Keywords: synovial fluid, osteoarthritis, cytokine, lipid peroxidation

Этиология остеоартроза многофакторна и включает в себя как механические, так и обобщенные метаболические факторы [1, 2]. Кроме того, важную, а, по мнению многих авторов, ведущую роль в патогенезе остеоартроза играет воспаление [3]. Ряд исследователей считают остеоартроз системным заболеванием [4, 5, 6], и в экспериментальных исследованиях последних лет большое внимание уделяется изучению липидного обмена. Перекисная модификация липопротеинов низкой плотности, сопровождающаяся повышением их имму-

ногенности, может вносить дополнительный фактор аутоиммунного процесса в патогенез [7]. Можно предположить наличие зависимости между отдельными маркерами обмена липидов и цитокиновым статусом пациентов с остеоартрозом.

Цель исследования: определить концентрацию цитокинов и профиль пероксидации синовиальной жидкости (СЖ) суставов у пациентов с остеоартрозом, сопровождающимся дефектами суставных поверхностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили образцы СЖ от 102 пациентов с остеоартрозом коленного сустава. В первую группу вошли 78 пациентов без дефекта (13 мужчин и 65 женщин в возрасте $64,4 \pm 2,8$ года), во вторую – 24 пациента с дефектами мыщелка большеберцовой кости (5 мужчин и 19 женщин, средний возраст $67,4 \pm 3,1$ года). Забор материала производили в стерильную пробирку во время первичного эндопротезирования коленного сустава. Основным критерием отбора было исключение таких заболеваний как ревматоидный артрит, остеоартроз травматической этиологии, а также соматические заболевания, способные повлиять на результаты исследования (аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, отягощенный аллергологический анамнез, носительство HIV, HCV, HbsAg). Пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию данных, полученных в результате исследования, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, 2008).

Для контроля показателей продуктов перекисидации были отобраны 30 образцов СЖ внезапно погибших людей обоего пола (мужчин – 22, женщин – 8), средний возраст которых составил $68,4 \pm 1,92$ года. В данной группе отсутствовала зарегистрированная экспертом патология суставов, которая устанавливалась на основании выписки из амбулаторной карты или истории болезни, сопроводительного листа и судебно-медицинского заключения. СЖ извлекалась в соответствии с п. 2.24 приказа Минздрава № 694 от 21 июля 1978 г. «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР».

Концентрации IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-8, TNF α , IFN γ в СЖ определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе BIOTEK Instruments Inc., ELx808 (США) с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск.

Для оценки перекисного окисления липидов (ПОЛ) исследовали содержание первичных (диеновые конъюгаты – ДК) и вторичных (малоновый диальдегид – МДА) продуктов перекисидации. Содержание диеновых конъюгатов определяли спектрофотометрически по разности оптической плотности между опытной и контрольной пробамии при длине волны 232 нм [8]. Определение малонового диальдегида проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой [8]. Концентрацию продуктов перекисного окисления рассчитывали на мг общих липидов (ОЛ) СЖ, которые, в свою очередь, определяли с помощью наборов фирмы “Lachema” (Чехия). Концентрации холестерина (ХЛ) и триглицеридов (ТГ) определяли с помощью наборов фирмы «Vital Diagnostic». О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности в СЖ фермента каталазы, определение которой проводили спектрофотометрически при длине волны 410 нм согласно описанному методу, основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [9].

Обработка данных. На репрезентативных выборках выполнена клиническая часть работы, в которой исследованы распределения выскакивающих вариантов и проверены на нормальность распределения. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения AtteStat [10]. Для обработки полученных данных использовали методы непараметрической статистики, достоверность различий в группах сравнения оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследователей при изучении уровня цитокинов в СЖ пациентов с остеоартрозом учитывают только стадию заболевания, но не рассматривают степень хрящевой и костной деструкции. Также при анализе литературы мы не обнаружили данных о физиологическом значении цитокинов в СЖ [11]. Согласно литературным источникам [12], цитокины могут индуцировать процессы липоперекисидации, а продукты ПОЛ влиять на некоторые интерлейкины. В частности, IL1 усиливает продукцию свободных форм кислорода, IL8 праймирует нейтрофилы к повышенной продук-

ции супероксид-аниона – побочного продукта утилизации кислорода аэробными организмами. У человека супероксид-анион участвует в стимуляции иммунного ответа фагоцитов и направлении лейкоцитов к месту инфекции. При этом избыток данного соединения и его производных может вызывать повреждение клеток.

В ходе лабораторных исследований мы обнаружили статистически значимые различия в концентрациях цитокинов синовиальной жидкости в зависимости от отсутствия дефекта мыщелка большеберцовой кости или его наличия (табл. 1).

Таблица 1

Концентрации цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с ОА при наличии и отсутствии дефекта мыщелка большеберцовой кости

Показатель	I группа (n = 78)	II группа (n = 24)
IL-1 β	$2,0 \pm 1,01$	$8,6 \pm 2,31^{0,08}$
IL-6	$125,0 \pm 42,4$	$278,7 \pm 49,5^{0,01}$
IL-8	$62,1 \pm 33,6$	$78,7 \pm 49,5^{0,26}$
IL-10	$7,32 \pm 1,94$	$9,41 \pm 2,56^{0,178}$
TNF α	$2,18 \pm 1,3$	$7,4 \pm 2,33^{0,025}$
IFN γ	$5,5 \pm 2,46$	$16,4 \pm 10,3^{0,23}$

Примечание: верхний индекс – уровень значимости (p) в сравнении между группами.

IL-1 β является одним из важнейших остеотропных медиаторов процессов воспаления, участвующим в процессах деструкции хрящевой и костной ткани. Данный цитокин стимулирует продукцию активных форм кислорода, способных повреждать суставной хрящ [12]. В синовиальной жидкости пациентов с остеоартрозом коленного сустава концентрация IL-1 β была статистически значимо выше на 330 % в группе с дефектами мыщелков большеберцовой кости.

В ходе нашего исследования было установлено, что содержание IL-6 в синовиальной жидкости пациентов II группы (с наличием дефекта мыщелка) статистически значимо превышало данный показатель в I группе на 122 %. Очевидно, это связано с тем, что IL-6 влияет на дифференцировку остеокластов и способствует усилению костной резорбции. Уровень содержания IL-8, который связан с процессом воспаления и деградацией хрящевой ткани, был также статистически значимо повышен на 26 % во II группе.

TNF α – это остеотропный цитокин, способный вызывать катаболизм костной ткани и препятствовать ее восстановлению, вместе с IL-1 β он вызывает деструктивные процессы в субхондральной зоне бедренной кости. Концентрация TNF α статистически значимо увеличивалась на 235 % у пациентов в группе с дефектами суставных поверхностей.

Результаты биохимического состава синовиальной жидкости двух групп пациентов представлены в таблице 2.

Исходя из приведенных в таблице данных, очевидно значительное (на 100 % и 150 % в I и II группе соот-

ветственно) возрастание концентрации общих липидов у пациентов с остеоартрозом коленного сустава в сравнении с нормой. Причем у пациентов с дефектами суставных поверхностей концентрация липидов была статистически значимо выше, чем в группе без дефектов. Концентрация холестерина также возрастала в обеих группах и была выше у пациентов с дефектами суставных поверхностей. Содержание триглицеридов в синовиальной среде пациентов, напротив, снижалось относительно нормальных значений (на 218 % в I группе и на 380 % во II группе).

Таким образом, можно отметить, что все изменения определяемых параметров липидного спектра были ярче выражены у пациентов с дефектами суставных концов.

Суммарная концентрация продуктов липопероксидации [ДК+МДА] возрастала в обеих группах (на 548 % в I группе и на 862 % во II группе) относительно нормальных значений, причем в группе пациентов с дефектами суставных поверхностей она возрастала достоверно выше. В синовиальной жидкости накапливались и первичные (ДК), и вторичные (МДА) продукты ПОЛ, о чем свидетельствует статистически значимое повышение их значений в обеих группах и отсутствие изменений коэффициента [ДК/МДА]. В группе пациентов с дефектами в большей степени были повышены первичные продукты (ДК), а у пациентов без дефектов – вторичные (МДА). Активность антиоксидантного фермента – каталазы – была повышена у I группы пациентов.

Таблица 2

Биохимические показатели в исследуемых группах по результатам определения системы ПОЛ-АОС

Показатель, ед. изм.	Норма (n = 30)	I группа (n = 78)	II группа (n = 24)
Общие липиды, г/л	0,71 \pm 0,07	1,41 \pm 0,12*	1,95 \pm 0,55 ^{0,01*}
Холестерин, ммоль/л	0,46 \pm 0,12	1,12 \pm 0,07*	1,10 \pm 0,15
Триглицериды, ммоль/л	0,86 \pm 0,20	0,27 \pm 0,03*	0,18 \pm 0,07 ^{0,05*}
Диеновые конъюгаты, ммоль/г ОЛ	8,70 \pm 1,97	13,13 \pm 1,67*	18,13 \pm 4,24 ^{0,01*}
Малоновый диальдегид, ммоль/г ОЛ	2,44 \pm 0,70	5,07 \pm 0,68*	4,23 \pm 1,18 ^{0,05*}
Каталаза, мкатал/г ОБ	8,72 \pm 2,71	8,70 \pm 1,90	6,49 \pm 2,05 ^{0,05*}
ДК+МДА	10,33 \pm 2,20	66,97 \pm 10,61*	99,40 \pm 44,75 ^{0,05*}
ДК/МДА	5,76 \pm 2,76	3,94 \pm 0,91	5,17 \pm 0,97

Примечание: верхний индекс – уровень значимости (p) в сравнении между I и II группами; * – результаты, отличающиеся от группы нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из многих биологически важных факторов регуляции амплитуды и продолжительности воспалительного и иммунного ответов являются цитокины. В последнее время разрабатываются и внедряются в практику лечения остеоартроза лекарственные средства, оказывающие влияние на экспрессию цитокинов. Можно предположить наличие зависимости между отдельными маркерами обмена липидов и цитокиновым статусом пациентов с данным заболеванием. Согласно полученным нами

данным, в синовиальной жидкости пациентов с дефектами суставных поверхностей достоверно повышены концентрации провоспалительных цитокинов, суммарная концентрация продуктов липопероксидации и снижена активность основного антиоксидантного фермента – каталазы.

Таким образом, полученные результаты могут применяться для оценки наличия дефектов суставной поверхности и определения тактики медикаментозной коррекции.

Финансирование исследования. Исследование выполнено в рамках темы НИР.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза / Е.С. Симакова, Б.В. Заводовский, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, В.И. Кравцов, А.Б. Зборовский // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 2 (42). С. 29-32.

2. Ali Aus Tariq, Crowther Nigel John. Health risks associated with obesity // J. Endocrinology. Metabolism and Diabetes of South Africa. 2005. Vol. 10, No 2. P. 56-61. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/22201009.2005.10872117>.
3. Использование показателей качества жизни при восстановительной терапии воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний / Р.А. Грехов, А.В. Александров, И.Ю. Алехина, А.Б. Зборовский // Терапевтический архив. 2009. Т. 81, № 12. С. 51-54.
4. Contribution of G.A. Ilizarov to bone reconstruction: historical achievements and state of the art / A.V. Gubin, D.Y. Borzunov, L.O. Marchenkova, T.A. Malkova, I.L. Smirnova // Strategies Trauma Limb Reconstr. 2016. Vol. 11, No 3. P. 145-152. DOI: 10.1007/s11751-016-0261-7.
5. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения / под ред.: F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. Дания, 2009. 408 с. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/74747/E90711R.pdf (дата обращения: 12.05.18)
6. Aspden R.M., Scheven B.A., Hutchison J.D. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism // Lancet. 2001. Vol. 357, No 9262. P. 1118-1120. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04264-1.
7. Чепелева М.В., Волокитина Е.А., Кармацких О.Л. Особенности иммунного статуса пациентов с дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава: материалы VIII Всероссийского форума с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге 2004» // Медицинская иммунология. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 407.
8. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Орехович. М.: Медицина, 1977. 392 с.
9. Королюк М.А., Иванов Л.И., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16-19.
10. Гайдышев И.П. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++. СПб.: БХВ-Петербург, 2004. 512 с.
11. Чепелева М.В., Сазонова Н.В., Кузнецова Е.И. Концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с остеоартрозом при наличии и отсутствии клинических признаков синовита // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т. 35, № 2. С. 69-73.
12. Влияние комплексного консервативного лечения на уровень сывороточных цитокинов у больных с I-II стадиями остеоартроза крупных суставов / С.Е. Аскаров, Е.А. Волокитина, Н.В. Сазонова, М.В. Чепелева, Н.С. Швед // Гений ортопедии. 2009. № 1. С. 58-61.

REFERENCES

1. Simakova E.S., Zavodovskii B.V., Sivordova L.E., Poliakova Iu.V., Kravtsov V.I., Zborovskii A.B. Prognosticheskoe znachenie narusheniya lipidnogo obmena v patogeneze osteoartroza [Prognostic value of lipid metabolism disorders in osteoarthritis pathogenesis]. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi Akademii*, 2013, no. 2 (42), pp. 29-32. (in Russian)
2. Ali Aus Tariq, Crowther Nigel John. Health risks associated with obesity. *Journal of Endocrinology. Metabolism and Diabetes of South Africa*, 2005, vol. 10, no. 2, pp. 56-61. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/22201009.2005.10872117>.
3. Grekhov R.A., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Iu., Zborovskii A.B. Ispolzovanie pokazatelei kachestva zhizni pri vosstanovitelnoi terapii vospalitelnykh i degenerativnykh revmaticheskikh zabolevanii [Using the indicators of quality of life in restorative therapy of inflammatory and degenerative rheumatic diseases]. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2009, vol. 81, no. 12, pp. 51-54. (in Russian)
4. Gubin A.V., Borzunov D.Y., Marchenkova L.O., Malkova T.A., Smirnova I.L. Contribution of G.A. Ilizarov to bone reconstruction: historical achievements and state of the art. *Strategies Trauma Limb Reconstr.*, 2016, vol. 11, no. 3, pp. 145-152. DOI: 10.1007/s11751-016-0261-7.
5. Branca F., Nikogosian H., Lobstein T., eds. *Problema ozhireniya v evropeiskom regione voz i strategii ee resheniya* [Obesity problem in WHO European region and strategies of its solution]. Dania, 2009. 408 p. (in Russian). Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/74747/E90711R.pdf (accessed 12.05.18)
6. Aspden R.M., Scheven B.A., Hutchison J.D. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*, 2001, vol. 357, no. 9262, pp. 1118-1120. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04264-1.
7. Chepeleva M.V., Volokitina E.A., Karmatskikh O.L. Osobennosti immunnogo statusa patsientov s distroficheskimi zabolevaniyami tazobedrennogo sustava [Specific characteristics of the immune status of patients with the hip dystrophic diseases]. *Materialy VIII Vserossiiskogo foruma s mezhdunarodnym uchastiem im. Akademika V.I. Ioffe «Dni Immunologii v Sankt-Peterburge 2004»* [Materials of VIII All-Russian Forum with international participation "Days of Immunology in St. Petersburg 2004"]. *Meditsinskaiia Immunologiya*, 2004, vol. 6, no. 3-5, pp. 407. (in Russian)
8. Orekhovich V.N., ed. *Sovremennye Metody v Biokhimi* [Modern Methods in Biochemistry]. M., Meditsina, 1977, 392 p. (in Russian)
9. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The technique of catalase activity determination]. *Laboratornoe Delo*, 1988, no. 1, pp. 16-19. (in Russian)
10. Gaidyshev I.P. *Reshenie nauchnykh i inzhenernykh zadach sredstvami Excel, VBA i C/C++* [Solution of scientific and engineering problems by means of Excel, VBA and C/C++]. SPb., BKhV-Peterburg, 2004, 512 p. (in Russian)
11. Chepeleva M.V., Sazonova N.V., Kuznetsova E.I. Kontsentratsii immunoglobulinov i tsitokinov v sinovialnoi zhidkosti patsientov s osteoartrozom pri nalichii i otsutstvii klinicheskikh priznakov sinovita [Concentrations of immunoglobulins and cytokines in synovial fluid of patients with osteoarthritis in case of the presence and absence of synovitis clinical signs]. *Sibirskii Nauchnyi Meditsinskii Zhurnal*, 2015, vol. 35, no. 2, pp. 69-73. (in Russian)
12. Askarov S.E., Volokitina E.A., Sazonova N.V., Chepeleva M.V., Shved N.S. Vliianie kompleksnogo konservativnogo lecheniya na uroven sывороточных tsitokinov u bolnykh s I-II stadiyami osteoartroza krupnykh sustavov [The effect of complex conservative treatment on the level of serum cytokines in patients with large joint osteoarthritis of I-II Stages]. *Geniy Ortopedii*, 2009, no. 1, pp. 58-61. (in Russian)

Рукопись поступила 08.01.2018

Сведения об авторах:

1. Матвеева Елена Леонидовна, д. б. н., ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
2. Чепелева Марина Владимировна, к. м. н., ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
3. Спиркина Елена Сергеевна, ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
4. Гасанова Анна Георгиевна, ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: gasanova.08@mail.ru
5. Чегуров Олег Константинович, д. м. н., ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
6. Кузнецова Елена Ивановна, ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия

Information about the authors:

1. Elena L. Matveeva, Ph.D. of Biological Sciences, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation
2. Marina V. Chepeleva, M.D., Ph.D., Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation
3. Elena S. Spirkina, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation
4. Anna G. Gasanova, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation Email: gasanova.08@mail.ru
5. Oleg K. Chegurov, M.D., Ph.D., Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation
6. Elena L. Kuznetsova, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation