

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

А.М. Зайдман, П.М. Бородин, Т.В. Русова, А.В. Корель, А.В. Сахаров

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии  
Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

*Путем скрещивания двух линий мышей с известными генетическими дефектами получена модель деформации позвоночника типа болезни Шейермана—Мау. Морфологические и ультраструктурные исследования позволили с определенной осторожностью экстраполировать результаты экспериментов на клинические проявления изучаемой патологии и объяснить основные патогенетические механизмы развития процесса.*

*Model of spine deformity-like Sheuermann—Mau disease was obtained by crossing of two lines of mice with known genetic defects. Results of morphologic and ultrastructural studies permitted to extra-polate the obtained data, with certain prudence, on clinical manifestations of investigated pathology and to explain the main pathogenic mechanisms of process development.*

Первые попытки моделирования болезни Шейермана—Мау на животных относятся ко времени первых описаний этой болезни. К. Мау зафиксировал позвоночник собаки в положении сгибания, и через 3 мес в грудном отделе у нее сформировалась кифотическая деформация. По признанию автора, полученная модель не могла считаться репрезентативной, так как в основе патологии лежат не механические, а более сложные механизмы. В дальнейшем поиск этиологических факторов путем моделирования болезни Шейермана—Мау был продолжен. Воспроизводились метаболические сдвиги в организме животных [17] нарушением локального кровообращения в позвоночнике посредством перевязки сегментарных артерий [1], перевязки вен в сочетании с повреждением структур позвоночника [2], что приводило к развитию у животных кифотической деформации. По мере накопления данных о морфологических и клинических нарушениях при болезни Шейермана—Мау изменялся и подход к экспериментальным исследованиям этой патологии.

В последние годы все чаще появляются сведения о наследственной природе заболевания и сообщения о попытках создания его генетической модели. При исследовании мышей с врожденными аномалиями позвоночника, гомозиготных по Ку гену [14, 15], установлено, что нарушение синтеза протеогликанов в сочетании с механической нагрузкой приводит к кифотической деформации позвоночника. Позднее было показано, что первичный эффект данной мутации обусловлен первичной миопатией [6]. Роль стресса как фактора развития патологии межпозвоночных дисков иссле-

довалась в работах Revel и соавт. [13]. Авторами было выявлено, что механические, особенно повторяющиеся нагрузки приводят к пролабированию диска и нарушению в хрящевых структурах тел позвонков. Этиологию болезни пытались объяснить дефицитом меди и цистеина в организме птиц на примере тиббиальной дисхондроплазии, однако провести параллели между болезнью Шейермана—Мау и тиббиальной дисхондроплазией авторам не удалось [10]. Все эти модели болезни Шейермана—Мау не были достаточно информативными, поскольку не объясняли патогенетических особенностей заболевания.

Нами на основе полученных клинико-генетических данных в эксперименте была создана генетически зависимая модель деформации позвоночника. Последующее исследование с использованием морфологических, биохимических методов и сопоставление с клиническими данными позволило считать эту модель репрезентативной.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На 120 животных была получена генетически зависимая модель деформации позвоночника типа болезни Шейермана—Мау путем скрещивания двух линий мышей с известными генетическими дефектами. Одна из линий была гетерозиготна по мутации Undulated short tail — Un<sup>S</sup> (мутантный PAX-1 ген), другая — по Agouty yellow — A<sup>Y</sup> (Agouty мутантный ген)\*. В норме PAX-1 ген на стадии 11-дневного эмбриона кодирует формирование вентральных отделов склеротома [3, 13]. Agouty ген оказывает влияние на обменные процессы в соединительной ткани, проницаемость клеточных мембран и обмен внутриклеточных ионов кальция [8, 12]. При скрещивании этих двух линий мышей были получены двойные гетерозиготы Un<sup>S</sup>A<sup>Y</sup>, у которых наблюдались кифотические деформации грудного отдела позвоночника (пат. 2152644 РФ). Конт-

\* Мыши мутантных стоков C57B1/6 Un<sup>S</sup>+ и C57B1/6 A<sup>Y</sup>+ были любезно предоставлены А.М. Малашенко (Лаборатория экспериментальных животных РАМН, Москва) и Т.С. Морозковой (Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск).

ролем служили 50 мышей, гомозиготных по нормальным аллелям генов PAX-1 и Agouty, которые сегрегировали при скрещивании родительских линий и не имели деформаций позвоночника.

В сроки 1,5, 3 и 6 мес постнатального периода проводили рентгенологический контроль позвоночника. Кроме того, морфологическими методами исследовали 12–14-дневные эмбрионы. В эти же сроки животных выводили из эксперимента. Препараты позвоночника исследовали методами традиционной гистологии и гистохимии (Хейл-реакция, реакция с альциановым и толуидиновым синим при разных значениях pH, ШИК-реакция). Для исследования окислительно-восстановительных ферментов — СДГ, NAD, NADH, L-глицерофосфата — использовали криостатные срезы. Для электронной микроскопии материал фиксировали в глютаральдегиде и 1% растворе осмия и заливали в эпон.

У 2-недельных мышей с кифотической деформацией исследовали состав гликозаминогликанов (ГАГ) в межпозвонковых дисках. Контролем служили позвоночники мышей без деформаций. ГАГ выделяли раствором папаина в 0,2 М буфере ацетата натрия pH 5,8 с добавлением 0,01 М ЭДТА и 0,01 М цистеина в течение 18 ч при 60 °С. Белки осаждали в среде 5% трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием. Затем раствор диализовали против 50 мМ буфера ацетата натрия с 0,01 М ЭДТА pH 5,8 в течение 18 ч на холоду. ГАГ осаждали тремя объемами 96% этанола с 4% ацетатом калия, полученные осадки растворяли в 0,4 М Gu-HCl и в этом растворе определяли количество гексуроновых кислот [5] и сульфатированных ГАГ [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинико-рентгенологическое исследование.

Через 1,5 мес у подопытных животных наблюдалась клинически определяемая кифотическая деформация грудного отдела позвоночника. Рентгенологически отмечалась деформация в 40° по Коббу с вершиной кифоза на уровне грудопоясничного отдела позвоночника (рис. 1). На вершине искривления выявлялись клиновидно измененные тела позвонков.

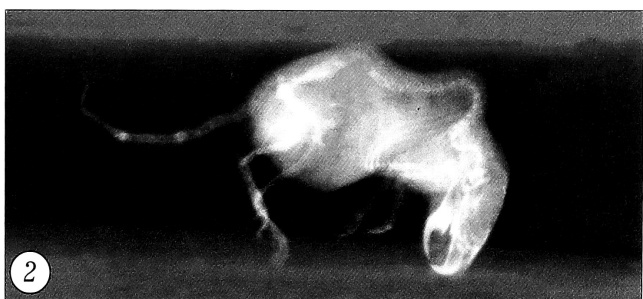


Рис. 1. Кифотическая деформация позвоночника у подопытной 1,5-месячной мыши.

Рис. 2. Кифотическая деформация позвоночника у подопытной 6-месячной мыши.

У двух особей в поясничном отделе позвоночника присутствовал и сколиотический компонент.

В 3-месячном возрасте деформация позвоночника у животных становилась ригидной. Угол кифоза на уровне Т4–6 позвонков достигал 60°. Тела позвонков на вершине искривления были клиновидно изменены, межпозвонковые диски неравномерно сужены. На уровне Т5 позвонка имелись грыжи Шморля.

Через 6 мес кифотическая деформация в среднегрудном отделе позвоночника усугублялась. Угол кифоза достигал 70–90°, наблюдались клиновидные изменения тел позвонков (рис. 2). На вершине дуги деформации выявлялись грыжи Шморля.

**Морфологические исследования.** У плодов экспериментальных животных II половины беременности (12–14 дней) позвоночник представлен хрящевой тканью. На уровне Т5–7 наблюдается легкая клиновидная деформация тел позвонков (рис. 3) за счет снижения высоты их вентральных отделов. Гистохимически в цитоплазме клеток вентральных отделов тел Т4–6 позвонков (зона будущей пластинки роста) определяется резкое снижение уровня выявляемых высокополимерных ГАГ (реакция Хейла) (рис. 4). В этих же клетках реакции на СДГ и NAD резко снижены. В зонах остеогенеза морфологических изменений не наблюдается. Межпозвонковый диск представлен в основном хрящевой тканью. Хордальные элементы смещены дорсально.

У животных в возрасте 1–1,5 мес на сагитальных срезах грудного отдела позвоночника определяется клиновидная деформация тел Т4–6 позвонков. В вентральных отделах хрящевой пластинки роста хондробласты располагаются беспорядочно, колонковый слой отсутствует. Гистохимические реакции (Хейл, альциановый и толуидиновый синий) выявляют очаговое скопление хондроитинсульфатов в матриксе и бледную реакцию цитоплазмы клеток. Единичные гранулы гликогена (ШИК-реакция, контроль амилазой) обнаруживаются в цитоплазме хондробластов. Ультраструктура хондробластов этих зон резко изменена: митохондрии лишены крист, отечны; пластинчатый комплекс единичен, располагается приядерно; эндоплазматическая сеть с расширенными цистернами (рис. 5). Окислительно-восстановительные ферменты — СДГ, NAD, NADH в виде редких гранул определяются в приядерной зоне хондробластов пролиферирующего слоя и интенсивно — в клетках всех зон дорсальных отделов пластинки роста (рис. 6). Вместе с тем наблюдается активная сосудистая инвазия и формирование костной ткани в гипертрофированном слое клеток вентральных отделов пластинки роста тел позвонков. В матриксе пластинки роста на границе центральных и вентральных отделов имеют зоны разволокнения и фрагментации. В дорсальных отделах пластинки роста архитектура сохранена, ШИК-реакция в цитоплазме хондро-



Рис. 3

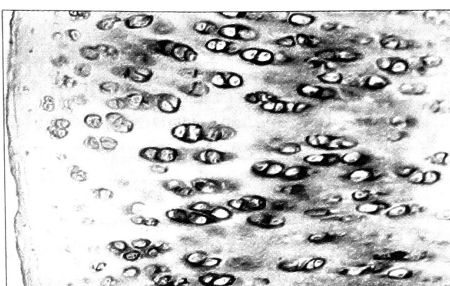


Рис. 4

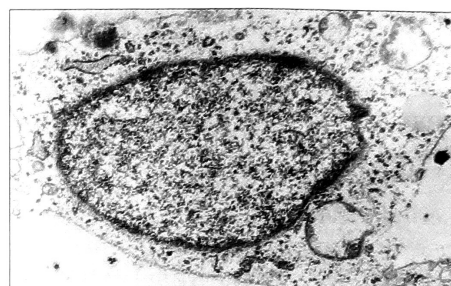


Рис. 5

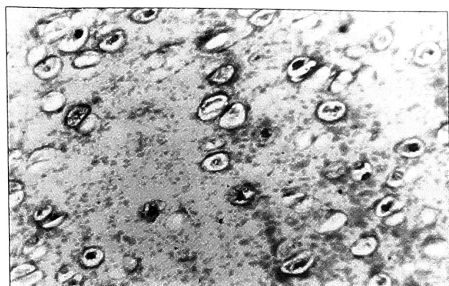


Рис. 6

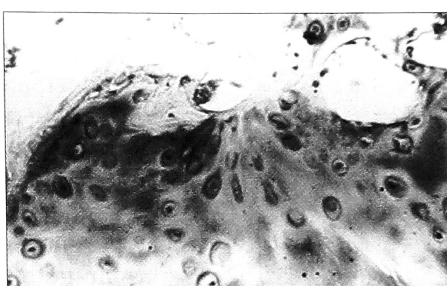


Рис. 7



Рис. 8

**Рис. 3.** Легкая кифотическая деформация грудного отдела позвоночника у 14-дневного эмбриона (окраска гематоксилином и эозином, ув. 200).

**Рис. 4.** Хейл-реакция в вентральных отделах хрящевой бластомы 14-дневного эмбриона (ув. 200).

**Рис. 5.** Ультраструктура хондробластов зоны пролиферации вентральных отделов пластинки роста тела позвонка 1,5-месячной мыши (электронограмма, ув. 500).

**Рис. 6.** Выявление СДГ и NADH в виде редких гранул в цитоплазме хондробластов пролиферирующего слоя вентральных отделов пластинки роста тела позвонка (реакция НАДИ, ув. 200).

**Рис. 7.** Нарушение архитектоники хондробластов вентральных отделов пластинки роста тел позвонков 3-месячной мыши (реакция Стедмена, ув. 200).

**Рис. 8.** Грыжа Шморля в центральных отделах пластинки роста тел позвонков 3-месячной мыши (окраска гематоксилином и эозином, ув. 150).

бластов интенсивна. Хондроитинсульфаты А и С (реакции с толуидиновым синим рН 3,0) выявляются в цитоплазме клеток и матриксе. Отмечается легкая клиновидная деформация диска и смещение пульпозного ядра дорсально.

Через 3 мес клиновидная деформация тел позвонков на уровне Т4–7 нарастает. В вентральных отделах тел позвонков костные балки широкие, со следами перестройки. На высоте деформации вентральные отделы пластинки роста тел позвонков сужены, ориентация хондробластов нарушена (рис. 7). Зональность не прослеживается, матрикс местами фрагментирован, в зонах разволокнения видны демаскированные коллагеновые фибриллы. В цитоплазме хондробластов и матриксе интенсивность реакций с альциановым и толуидиновым синим снижена. Цитоплазматические гранулы гликогена отсутствуют, снижена активность ферментов тканевого дыхания (СДГ и NAD), повышена активность кислой фосфатазы. На фоне инвазии капилляров в вентральные отделы пластинки роста наблюдается активный остеогенез. Межпозвоночные диски клиновидно деформированы. Пульпозное ядро смещено дорсально, в центральных отделах — грыжа Шморля (рис. 8). В дорсальных отделах пластинки роста сохраняется обычная структура. Пульпозное ядро и рыхлово-

локнистая часть диска Хейл- и альциан-позитивны. Ферментная идентификация позволяет выявить сульфатированные ГАГ типа хондроитинсульфатов А и С.

Через 6 мес деформация позвоночника имеет выраженный ригидный характер. Спинной мозг на вершине искривления сужен. Наблюдается периваскулярный отек и вакуолизация цитоплазмы нейронов. В вентральных отделах тел Т5–6 зоны роста отсутствуют — здесь сформировалась костная ткань. В дорсальных отделах пластинки роста наблюдается сужение герминативного слоя и зоны пролиферации. В гипертрофированный слой клеток внедряются сосуды и формируется костная ткань. В этих участках в цитоплазме хондроцитов и матриксе выявляются ГАГ типа хондроитинсульфатов А и С (Хейл-реакция, реакции с альциановым и толуидиновым синим, контроль гиалуронидазой). В пульпозном ядре эти реакции также позитивны. Активность ферментов тканевого дыхания СДГ и NAD в сохранившихся клетках пластинки роста тел позвонков по-прежнему высокая.

Для объективизации полученных данных были проведены количественные исследования ферментов окислительно-восстановительного ряда на ранних стадиях патологии. Статистический анализ полученных данных позволил разбить выборку на

четыре группы, достоверно различающиеся между собой и соответствующие зонам роста: изогенных групп, низкоактивных и высокоактивных колонковых структур, гипертрофированных хондроцитов. В вентральной части зон роста активность NAD была ниже, что проявлялось уменьшением количества гранул тетразолиевого синего. Наиболее ярко выраженная и статистически достоверная асимметрия активности NAD наблюдалась в клетках изогенных групп. В дальнейшем, по мере перехода клеток в колонковые структуры, зону гипертрофированных хондроцитов, эти различия сглаживались и становились недостоверными. В областях зон роста, прилегающих к продольной оси тела позвонка, асимметрия активности NAD была более выражена за счет того, что клетки с низким содержанием гранул тетразолиевого синего встречались ближе к вентральной, чем к дорсальной половине тела позвонка.

**Биохимические исследования.** Выявлено, что содержание сульфатированных ГАГ и уроновых кислот в хрящевых тканях межпозвонковых дисков и пластинках роста тел позвонков у животных опытной группы снижено (см. таблицу), т.е. наряду с уменьшением общего содержания ГАГ отмечалась низкая степень сульфатированности этих веществ, что соответствует морфологическим данным.

Содержание уроновых кислот и сульфатированных ГАГ в образцах из позвоночников животных контрольной и опытной групп ( $M \pm t$ )

Группа животных	Гексуроновые кислоты (ГУК)	Сульфатированные ГАГ (S-ГАГ)	Отношение S-ГАГ/ГУК
	мкг/мг		
Контрольная	960,1±202,1	226,9±14,6	0,216±0,028
Опытная	280,1±12,8	21,7±1,1	0,092±0,006
<i>p</i>	<0,02	<0,01	<0,02

## ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении результатов исследования прежде всего встает вопрос об адекватности полученной экспериментальной модели клинической формы болезни Шейермана—Мау. Клинико-рентгенологические исследования дают основание с некоторой осторожностью экстраполировать результаты экспериментов на клинические проявления изучаемой патологии и позволяют объяснить основные патогенетические механизмы развития процесса. Основными клиническими проявлениями болезни у экспериментальных животных были: кифотическая деформация преимущественно грудного отдела позвоночника, грыжи Шморля, смещение пульпозного ядра дорсально и усугубление деформации в периоды роста. Аналогичные клинические симптомы характерны и для клинической формы болезни Шейермана—Мау. Морфоло-

гические проявления деформации состояли в нарушении архитектоники вентральных частей пластинки роста тел позвонков грудного отдела. На этом фоне отмечалось резкое снижение интенсивности реакции на хондроитинсульфаты А и С в матриксе хрящевой ткани и в цитоплазме хондроцитов указанных зон, что дает основание думать о нарушении либо синтеза ГАГ, либо структуры протеогликанов.

По-видимому, все наблюдаемые изменения являются не причинами, а следствием локальных нарушений развития позвоночника на ранних этапах эмбриогенеза. Гены семейства PAX продуцируют ДНК-связывающиеся белки, которые являются внутриядерными факторами транскрипции. Транскрипция самого гена PAX-1 ограничивается эмбриональным периодом и не наблюдается у взрослых животных [11]. Было показано, что в норме экспрессия гена PAX-1 начинается на 9-й день развития мышинного эмбриона в склеротомальных частях сомитов. На 10-й день он экспрессируется в склеротомальных клетках, которые формируют перихордиальную трубку. Затем этот район экспрессии подразделяется на сегменты, соответствующие межпозвонковым дискам [7]. Анализ различных мутаций по гену PAX-1 из серии Undulated показал, что PAX-1 играет роль медиатора в передаче сигналов от нотохорды. В развитии аксиального скелета PAX-1 определяет паттерн сегментации склеротома и развития межпозвонковых дисков.

Было показано, что мутация  $Un^S$  является по существу весьма протяженной делецией (размером более 100 тпн) всего гена PAX и его фланкирующих последовательностей. Эксперименты по направленному получению нуль-мутаций в гене PAX-1 выявили, что морфогенетические эффекты мутации  $Un^S$  связаны с делецией не только самого гена PAX-1, но и его фланкирующих последовательностей. Было обнаружено, что гетерозиготы по нуль-PAX имеют практически нормальный фенотип, а степень нарушения развития у гомозигот значительно слабее, чем у гомозигот по  $Un^S$  [18].

Эти различия в эффектах между делецией PAX-1 ( $Un^S$ ) и его нуль-мутацией могут служить объяснением обнаруженного факта, что двойные гетерозиготы  $Un^S/A^Y$  имеют гораздо более выраженные нарушения в развитии осевого скелета, чем одиночные гетерозиготы  $Un^S/+$  (у гетерозигот  $A^Y/+$  нарушений в развитии позвоночника не найдено). Известно, что мутация  $A^Y$  (как и  $Un^S$ ) является протяженной [9, 16]. Два эти гена находятся в дифференциально импринтируемом районе хромосомы 2 на расстоянии 7 сМ друг от друга. Можно думать, что присутствие на близком расстоянии в транспозиции второй делеции ведет к усилению морфогенетических дефектов, обусловленных делецией гена PAX-1, который сам по себе является гапло-достаточным.

Не исключено, однако, что мутация  $A^Y$  усугубляет последствия нарушений формирования по-

звоночника, обусловленных эмбриональными эффектами  $Un^S$ . Обнаруженное нами изменение содержания ГАГ в хрящевой ткани может быть объяснено характерными для гетерозигот по  $A^Y$  изменениями проницаемости ионных каналов клеточных мембран, регуляция которых зависит от внутриклеточного обмена ионов  $Ca^{++}$ . Поскольку протеогликаны являются основными компонентами хрящевой ткани, в том числе и пластинок роста, в этих зонах нарастают дистрофические изменения клеток и матрикса. Известна роль ионов  $Ca^{++}$  — вторичного посредника как в процессе направленной дифференцировки клеток, так и в регуляции митотической активности клеток. Становятся объяснимыми нарушение пролиферации и дифференцировки хондроцитов, дистрофические изменения клеток и матрикса вентральных отделов тел позвонков и, как следствие, формирование кифотической деформации тел позвонков.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов Ю.А. //Здравоохран. Казахстана. — 1976. — N 6. — С. 52-55.
2. Григоровский В.В., Улещенко В.А. //Ортопед. травматол. — 1985. — N 3. — С. 21-24.
3. Balling R. //Cell. — 1988. — Vol. 55. — P. 531-535.
4. Bartold P.M., Page R. //Ann. Biochem. — 1985. — N 150. — P. 320-324.
5. Bitter T., Muir H.M. //Ibid. — 1962. — N 4. — P. 330-334.
6. Blanco G., Coulton G.R., Biggin A. et al. //J. Hum. Mol. Genet. — 2001. — N 10. — P. 9-16.
7. Deutsch U., Dressler G.R., Gruss P. //Cell. — 1988. — Vol. 53, N 4. — P. 617-625.
8. Dietrich S., Gruss P. //Dev. Biol. — 1995. — N 167. — P. 529-548.
9. Duhl D.M., Stevens M.E., Vrieling H. et al. //Development. — 1994. — Vol. 120, N 6. — P. 1695-1708.
10. Joseph A., Buckwalter M.D., Canalis E. et al. //Am. Acad. Orthop. Surg.: Annual Meeting. — 1996.
11. Manne J. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 92. — P. 4721-4724.
12. Michaud E.J., Bultman S.J., Klebig M.L. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — Vol. 91, N 7. — P. 2562-2566.
13. Revel M., Andre-Deshays C., Roudier R. et al. //Clin. Orthop. — 1992. — N 279. — P. 303-309.
14. Venn G., Mason R.M. //Biochem. J. — 1986. — Vol. 234, N 2. — P. 475-479.
15. Venn G., Sims T., Mason R.M. //Biosci. Rep. — 1988. — Vol. 8, N 4. — P. 315-322.
16. Walther C., Guenet J.L., Simon D. et al. //Genomics. — 1991. — N 2. — P. 424-434.
17. Wegner W. //Tierarztl. Prax. Supp. — 1988. — N 3. — P. 36-39.
18. Wilm B., Dahl E., Peters H. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 92. — P. 8692-8697.

### ПОЗДРАВЛЯЕМ ЮБИЛЯРА!

Исполнилось 80 лет **Сергею Тимофеевичу Зацепину** — крупнейшему отечественному ортопеду-травматологу, хирургу, костному патологу. Казалось бы, совсем недавно мы поздравляли его с 75-летием (см. «Вестник травматологии и ортопедии» № 3/98), и вот новый, еще более замечательный юбилей! Прошедшие 5 лет, как и вся жизнь Сергея Тимофеевича, были заполнены научными поисками, активной практической деятельностью.

С.Т. Зацепину принадлежит огромная заслуга в становлении и развитии передовой отечественной школы «костная патология», прежде всего в разработке проблемы органосохраняющих операций при опухолях костей, которой он начал заниматься в 1958 г. За большой вклад в разработку метода замещения суставных концов, пораженных опухолью, консервированными аллотрансплантатами ему в 1977 г. присуждена Государственная премия СССР. Первым в нашей стране Сергей Тимофеевич начал в 1967 г. широко внедрять эндопротезирование у онкологических больных, модифицировав известные и создав новые эндопротезы. В 1966 г. он предложил удалять целиком пораженные опухолевым процессом кости и замещать их специально созданными тотальными эндопротезами бедренной, плечевой кости, обеих костей предплечья, лопатки, грудины, надколенника, пяточной кости. Это новое направление значительно расширило возможности сохранной хирургии в костной онкологии. Сергей Тимофеевич одним из первых начал оперировать больных с опухолями костей таза, грудины, позвоночника. Изданная им в 1984 г. монография «Сохранные операции при лечении больных с опухолями костей» получила самое широкое признание. В 1999 г. С.Т. Зацепину с группой коллег присуждена Государственная премия России за разработку и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеогенной саркомы. Работы заслуженного деятеля науки РСФСР профессора С.Т. Зацепина не просто соответствуют мировому уровню, они во многом опережают достижения других ортопедических школ. В начале 70-х годов Сергей Тимофеевич одним из первых в нашей стране начал заниматься изучением метаболических заболеваний костей, лечением остеопороза витамином  $D_3$  — проблемой, которая сегодня приобрела глобальное значение.

О признании заслуг С.Т. Зацепина не только в нашей стране, но и во всем мире свидетельствует тот факт, что в течение 12 лет он являлся национальным делегатом СССР в SICOT, избирался вице-президентом SICOT.

В настоящее время Сергей Тимофеевич продолжает активную врачебную и научную деятельность, работая ведущим научным сотрудником отделения костной патологии ЦИТО. В это отделение он пришел 46 лет назад и в течение 23 лет (с 1966 по 1989 г.) являлся его руководителем. Он выполняет большие и особенно трудные операции на грудной клетке, плечевом поясе, костях таза, причем оперирует не только в ЦИТО, но и в других лечебных учреждениях, куда его приглашают как авторитетнейшего специалиста.

В 2001 г. вышла в свет большая монография С.Т. Зацепина «Костная патология взрослых», в которой нашли отражение результаты его многолетних научных исследований и огромный, уникальный практический опыт. Эта книга, несомненно, займет достойное место в мировой научной медицинской литературе.

Поздравляем Сергея Тимофеевича с 80-летием, желаем ему здоровья, семейного благополучия и долгих лет активной творческой жизни!

Коллектив ЦИТО им. Н.Н. Приорова, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Общество травматологов-ортопедов и протезистов Москвы и Московской области, редколлегия «Вестника травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»

