

## Новые достижения и секреты, раскрытые при изучении дистракционного остеогенеза

Ли Ганг

### *New developments and insights learned from distraction osteogenesis*

Li Gang

The Department of Trauma and Orthopaedic Surgery, Institute of Medical Research, School of Medicine, Queen's University Belfast, Musgrave Park Hospital, Stockman's Lane, Belfast

Методы дистракционного остеосинтеза приобретают более широкое значение при восстановлении организма человека своими силами, а их новое клиническое применение распространяется на функциональную тканевую инженерию, восстановление мягких тканей, лечение сосудистых заболеваний и другие области.

**Ключевые слова:** дистракция, остеогенез, механическая стимуляция, костная консолидация, дистракционный остеосинтез нижней челюсти, сосудистые заболевания.

Distraction osteogenesis techniques have a wider implication in understanding the human body's self-repair and self-regeneration potentials and its new clinical applications are to be extended to functional tissue engineering, management of soft-tissue repair, and treatment of vascular diseases and others.

**Keywords:** distraction osteogenesis, mechanical stimulation, bone consolidation, mandibular distraction osteogenesis, vascular diseases.

*Цель исследования.* Разработанные методы дистракционного остеосинтеза используются в практике ортопедии и черепно-лицевой хирургии с получением хороших клинических исходов. В данном обзоре рассматриваются последние достижения основных биологических механизмов дистракционного остеогенеза, новые методы оценки и стимуляции костного сращения при дистракционном остеосинтезе, а также новые аспекты его клинического применения.

Многие гены регулируются по типу положительной или отрицательной связи в костных клетках, реагирующих на механическую стимуляцию. Изменяющийся характер экспрессии костного морфогенетического белка (ВМР) и апоптоза регулирует костную регенерацию при дистракционном остеогенезе. Растяжение на большую величину стимулирует костное ремоделирование, а на низкую – остеогенез. Дистракционный остеосинтез не только усиливает локальный ангиогенез, но

и повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторов. Обычная рентгенография остается наиболее экономичным методом визуализации с целью контроля регенерата, за ней следует ультразвуковое исследование, механическое тестирование, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) и количественная компьютерная томография (ККТ). Предпочтение отдается малотравматичным методам стимуляции костной консолидации, таким как физические упражнения с функциональной нагрузкой, ультразвук и электромагнитная стимуляция; системное применение анаболических средств и гормонов и, наконец, локальное применение факторов роста, таких как ВМР. Новое применение дистракционного остеосинтеза распространилось на лечения черепно-лицевых деформаций и сосудистых заболеваний, но это требует дальнейших фундаментальных и клинических исследований.

#### ВВЕДЕНИЕ

В последние два десятилетия методы дистракционного остеосинтеза получили широкое признание и применение в ортопедии, травматологии и черепно-лицевой хирургии; дистракционный остеосинтез успешно применяется в лечении заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми, с достижением хороших результатов [1-8]. Хотя до сих пор не полностью определены биологические механизмы дистракционного остеогенеза, считается общепризнанным, что механи-

ческая стимуляция является ключевым моментом в активировании регенеративных возможностей тканей.

#### *Биологические механизмы дистракционного остеогенеза*

В предыдущих исследованиях установлено, что многие гены подвергаются регуляции по типу положительной (активируются) или отрицательной связи (подавляются) в костных клетках,

реагирующих на механическую стимуляцию [9]. Не так давно было выявлено, что нуклеарные прото-онкогены *c-fos* и *c-jun* активируются на ранних стадиях distractionного остеогенеза [10]. Так как семейства генов *Fos* и *Jun* связаны с механотрансдукцией и эмбриональным развитием кости, то их сильно выраженная экспрессия при distractionном остеогенезе является еще одним доказательством, подтверждающим гипотезу Илизарова о том, что distractionный остеогенез имеет сходство с некоторыми аспектами эмбрионального развития. Последние исследования показали, что даже шванновские клетки сохраняют способность синтезировать миелин в процессе дозированного удлинения нерва [11]. Характер экспрессии ВМР при distraction костей нижней челюсти аналогичен характеру экспрессии ВМР при distraction длинной трубчатой кости [12]. Экспрессия костных морфогенетических белков [2, 4, 5, 6, 7] идет непрерывно с начала distraction в течение 2 недель после завершения distractionного остеогенеза. ВМР-3, который является в основном ответственным за остановку костного роста в определенных зонах и в определенное время, во время ДО не определяется, но его сильная экспрессия отмечается в течение 1-2 недель на этапе консолидации [12], указывая тем самым на то, что ВМР могут, по всей вероятности, регулировать или контролировать баланс костного образования и ремоделирования при distractionном остеосинтезе. В процессе distractionного остеосинтеза новая кость образуется и подвергается быстрому ремоделированию, а апоптоз, возможно, является одним из регуляторных механизмов, управляющих удалением излишней костной мозоли. Локализация апоптотических клеток в различных участках регенерата, сопровождаемая активностью остеокластов, указывает на то, что апоптоз тесно связан с костеобразованием и ремоделированием кости при distractionном остеогенезе [13].

Механические сигналы играют существенную роль в костном гомеостазе. Низкая величина растягивающего усилия (2-8 % равнодвуосного усилия) в тканях оказывает противовоспалительное действие и сдерживает провоспалительную генную экспрессию (как, к примеру, интерлейкин-1 $\beta$  и циклооксигеназа-2 (COX-2)), тогда как большая величина растягивающего усилия (15 % равнодвуосного усилия) вызывает противовоспалительную генную экспрессию, быстро активирует экспрессию мРНК COX-2 и синтез простагландина E2 (PGE<sub>2</sub>) [14]. В ряде исследований указывалось, что передача сигнала фактора роста также задействована в трансдукции механических стимулов; например, экспрессия эпидермального рецептора фактора роста активируется в остеобластах под влиянием тока жидкости [9]. Все вместе эти наблюдения выявляют важный механизм, заключающийся в том, что костная резорбция может иметь место в области, на которую воздействует

усилие большой величины, а в зонах, на которые воздействует физиологическое усилие или усилие низкой величины, происходит костеобразование. Этим можно объяснить и стимуляторное воздействие на костную регенерацию/консолидацию при лечении физическими упражнениями с функциональной нагрузкой, стимуляцией импульсными электромагнитными полями, ультразвуком и короткими волнами.

В документах хорошо отражен тот факт, что distractionный остеогенез – процесс, зависящий от сосудов. Distractionный остеогенез стимулирует продуцирование ангиогенных факторов во вновь образованных костях, таких как сосудистый эндотелиальный (VEGF) и основной (BFGF) факторы роста фибробластов [15]. Distractionный остеогенез приводит не только к повышенной локальной экспрессии VEGF и его рецепторов в distractionном диастазе, но и к повышенной экспрессии уровней VEGF и его рецепторов в отдаленных мышечных участках [16], указывая на то, что distractionный остеогенез индуцирует системные реакции, такие как освобождение факторов роста, цитокинов, гормонов и стволовых клеток, которые активируют консолидацию [17]. Циклы обратной связи в биологических каскадах, индуцируемых посредством distractionного остеосинтеза, представлены на рисунке 1.

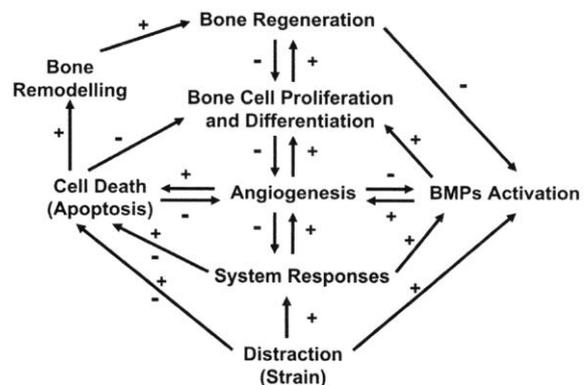


Рис. 1. Биологические каскады distractionного остеогенеза. На схеме представлены регуляторные циклы и циклы обратной связи в биологических каскадах, входящих в процесс distractionного остеогенеза. Все факторы на этой схеме являются взаимозависимыми и имеют циклы положительной (+) или отрицательной (-) обратной связи, а также влияют друг на друга.

Что касается источников костеобразующих клеток-предшественников при distractionном остеогенезе, то многие считают, что основными такими источниками является надкостница и костный мозг. В ходе клинического исследования состояния надкостницы при distractionном остеосинтезе [18] металлические маркеры вводили в надкостницу пациентов, которым производился distractionный остеосинтез; авторы подтвердили важность сохранения надкостницы (её наличие в виде непрерывного рукава) для успешного лечения методом distractionного остеосинтеза. В

большинстве случаев надкостница играет роль эластичного рукава, окружающего вновь образованную кость, а область соединения рукава и кортикального слоя создается на ранних этапах удлинения и едва ли меняет свое положение на более поздних стадиях дистракционного остеогенеза [18]. Надкостница плохого качества при операции может указывать на медленную костную регенерацию или плохое качество регенерата. При соответствующих состояниях мягкой ткани и механических действиях качество костной регенерации обычно не является сложной клинической проблемой. Даже проведение химиотерапии перед лечением методом дистракционного остеосинтеза не нарушает костную регенерацию [19], и это говорит о том, что лечение методом дистракционного остеосинтеза является уникальным способом мобилизации и стимулирует репаративно-регенераторные способности организма.

#### **Мониторинг качества кости при дистракционном остеогенезе**

Дистракционный остеогенез – процедура длительная, а индекс заживления, определяемый как время, необходимое для образования и развития каждого линейного сантиметра новой кости с условием сохранения её структуры после снятия аппарата, колеблется от 20 дней до 4-5 месяцев в зависимости от возраста пациента, костного сегмента, общей величины удлинения и хирургических манипуляций [3]. В прошлых научных исследованиях также указывалось на то, что большая продолжительность лечения методом дистракционного остеосинтеза может отрицательно влиять на физическое и психологическое состояние пациентов, особенно на молодых людей. Но в одном из последних исследований молодых людей, которым проводили лечение методом дистракционного остеосинтеза, было обнаружено, что при соответствующей подготовке и обучении молодые пациенты могут переносить лечение без отрицательной психологической реакции [20].

Неинвазивная визуализация дистракционного остеогенеза имеет важное значение для принятия решения относительно оптимальных исходов и минимизации риска при снятии аппарата. Хотя обычная ортогональная рентгенография и остается наиболее экономически эффективным методом визуализации для отслеживания всех участков регенерата [3], она не является надежной в смысле прогнозирования костного сращения или же качества или количества костного регенерата, поскольку для визуализации рентгенологических изменений необходимо увеличить плотность рентгенограммы на 40 %, а рентгенографические изменения не коррелируют с механической жесткостью [21]. В клинических условиях используются дополнительные методы, в том числе механическое испытание кости на прочность и жесткость, ДРА – для оценки костной минеральной плотно-

сти, ККТ – для оценки плотности и непрерывности кортикального слоя, ультразвук – для выявления наличия кист, доплерография или ангиография – для оценки локального кровотока и наличия кровеносных сосудов. Считается, что среди этих методов ультразвук является эффективным и точным методом для оценки костного регенерата при дистракционном остеосинтезе [22, 23]. К преимуществам применения ультразвука относятся следующие: минимальная стоимость, отсутствие связанных с металлом артефактов и воздействия облучения, небольшое количество необходимых серийных рентгенограмм [22]. Однако на аппарате для получения ультразвуковых изображений должен работать опытный специалист [23]. Кроме того, механическая жесткость дистракционного регенерата не всегда соответствует данными обзорных рентгенограмм и ультразвуковых изображений [21]; даже когда на рентгенограммах наблюдается консолидация дистракционного регенерата, по данным литературы, рекомендуется подождать ещё два месяца для безопасного прекращения наружной фиксации [24]. Поэтому решение о снятии наружного фиксатора в каждом случае должны выносить опытные клиницисты.

#### **Стимуляция костной консолидации при дистракционном остеогенезе**

Хотя дистракционный остеосинтез стал революцией в лечении многих ортопедических заболеваний, одной из проблем этого метода является длительный период ожидания консолидации вновь образованной кости, что может быть причиной серьезных осложнений у пациентов, таких как инфицирование спицевого канала, замедленная консолидация и дискомфорт, вызванный громоздким аппаратом [24]. Были изучены различные возможности укрепления костного регенерата при дистракционном остеосинтезе, что и представлено в таблице 1.

Механическая стимуляция с помощью дозированной нагрузки улучшает консолидацию кости, способствуя ангиогенезу, а вновь образованные сосуды в области надкостницы более чувствительны к механической стимуляции, чем эндостальные сосуды [25]. Это опять-таки говорит о важном значении сохранения надкостницы и послеоперационной физиотерапии. Стимуляция импульсными электромагнитными полями может быть безопасным и экономически эффективным способом активирования костной консолидации при дистракционном остеогенезе, поскольку стимуляция электромагнитным полем повышает образование костной мозоли, но не воздействует на фазу ремоделирования костной мозоли [26], электромагнитная стимуляция может сократить паузы с 7-10 дней до 1 дня после проведения остеотомии, не подвергая риску костную регенерацию при дистракционном остеосинтезе в целом [27].

Таблица 1

Методы и факторы, стимулирующие костную регенерацию при дистракционном остеогенезе

Механические	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Функциональная нагрузка (механическая компрессия)</li> <li>▪ Ультразвук (низкочастотный)</li> <li>▪ Стимуляция электромагнитным полем</li> <li>▪ Стимуляция электрическим током</li> <li>▪ Коротковолновая терапия</li> </ul>
Биоматериалы / клетки	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Сульфат кальция</li> <li>▪ Трикальций фосфаты</li> <li>▪ Костные ауто- и аллотрансплантаты</li> <li>▪ Хитозан и другие биополимеры</li> <li>▪ Остеобласты</li> <li>▪ Экстракты костного мозга</li> <li>▪ Тромбоциты</li> </ul>
Гормоны / анаболические и антирезорбционные средства	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Гормон роста</li> <li>▪ Паратгормон</li> <li>▪ Эстроген</li> <li>▪ Простогландин E<sub>2</sub></li> <li>▪ Бифосфонаты</li> <li>▪ Золедроновая кислота</li> </ul>
Биомолекулы / факторы роста	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BMP-2/BMP-4</li> <li>▪ BMP-7/ остеогенный белок-1 (OP-1)</li> <li>▪ VEGF</li> <li>▪ FGF-2</li> <li>▪ TGF-β</li> <li>▪ Другие</li> </ul>

Некоторые исследования указывают на то, что переход от наружной фиксации к внутренней на раннем этапе может служить альтернативой для уменьшения осложнений при дистракционном остеосинтезе [24]. После быстрого удлинения наружным фиксатором при вторичной наружной фиксации, сопровождаемой применением костномозговых клеток с биоматериалами, аутогенных костных трансплантатов или аллотрансплантатов, достигаются хорошие клинические результаты [24]. Однако такой подход противоречит основным принципам методики дистракционного остеосинтеза, разработанным Илизаровым [1], которые заключаются в том, что жесткая фиксация в сочетании с осторожным выполнением кортикотомии (с сохранением кровоснабжения костного мозга) и дистракцией по 1 мм в сутки за четыре или более приемов гарантируют успешное лечение методом дистракционного остеосинтеза. Но в клинической практике бывает нелегко или невозможно придерживаться этих основных принципов, и хирурги должны иметь широкий кругозор и быть готовы к апробации новых методов совершенствования дистракционного остеосинтеза.

Привлекает стратегия системного применения анаболических средств и гормонов для активации костной регенерации. Установлено, что гормон роста содействует ранней костной консолидации при применении его в виде ежедневной подкож-

ной инъекции по 1 МЕ/кг на модели дистракционного остеогенеза у собаки [28], при этом механическая прочность кости втрое повышалась в группе, в которой применялся гормон роста, по сравнению с контрольной группой. Простогландины являются анаболическими средствами *in vitro*, но их нельзя применять *in vivo* из-за побочного действия на кишечник [29]. Последнее исследование рецептора простогландина E<sub>2</sub>, такого как селективного агониста простогландина E<sub>2</sub> рецептора EP2, возможно, приведет к появлению нового класса анаболических средств, которые можно будет использовать локально и системно для стимуляции остеогенеза и заживления переломов, но предстоит еще провести испытания на их клиническое соответствие [29]. По данным литературы, антирезорбционные средства, такие как бифосфонаты, оказывают положительное влияние на заживление переломов. В одном из последних исследований было продемонстрировано, что на модели удлинения конечности у кролика систематическое применение (1-2 раза) золедроновой кислоты (0,1 мг/кг) усиливало действие дистракции в плане объема регенерата, минерализации и его прочности [30], указывая на то, что помимо своих антирезорбционных эффектов бифосфонаты могут оказывать анаболическое действие. Однако отмечен связанный с дозой отрицательный эффект золедроновой кислоты на продольный рост у молодых кроликов [30], следовательно, небезопасно назначать такие бифосфонаты как золедроновая кислота детям, которым проводится лечение методом дистракционного остеосинтеза. На аналогичной модели дистракционного остеогенеза у кроликов систематическое применение 10 МЕ кальцитонина лосося в течение всего периода дистракции не ускоряло процесс костной консолидации [31], указывая на то, что применение только антирезорбционного средства может и не оказать полезного воздействия на костную консолидацию при дистракционном остеосинтезе.

Локальное применение BMP для стимуляции заживления переломов и спондилодеза стало признанной альтернативой в клинической практике. На модели дистракционного остеогенеза у кроликов при ускоренном удлинении (2 мм в сутки) разовое применение рекомбинантного костного морфогенетического белка человека (rhBMP-2) (75 мкг) в виде инъекции или имплантации в конце периода дистракции в значительной степени ускоряло созревание кости и костную консолидацию [32]. Напротив, при проведении у кроликов удлинения со скоростью 1 мм в сутки введение OP-1 (BMP-7) в количестве от 80 до 2000 мкг не показало никакого существенного влияния на созревание и сращение кости [33], указывая на то, что обычно дополнительные факторы роста не требуются при дистракционном остеогенезе в нормальных условиях. Поскольку дистракционный остеогенез является ангиозависимым процессом, сосудистые факторы могут также

оказывать положительное влияние на костную регенерацию при дистракционном остеосинтезе. Однако в одном из последних исследований на модели дистракционного остеогенеза у кроликов было установлено, что при локальном применении сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ингибитор VEGF не оказывали влияния на кровоток, образование кровеносных сосудов и качество костной регенерации в дистракционном диастазе [34]. Это свидетельствует о возможном наличии разных биологических свойств и регуляторных путей сосудистой сети в нативной и новообразованной кости при дистракционном остеосинтезе. В заключение следует отметить, что такие дополнительные факторы роста как BMP и VEGF могут и не активировать костную регенерацию в дальнейшем при дистракционном остеогенезе в нормальных условиях, когда костная регенерация уже протекает с оптимальной скоростью. Но дополнительные факторы роста могут активизировать костную регенерацию и консолидацию в условиях, когда явно требуется увеличить кость.

**Новое клиническое применение дистракционного остеосинтеза**

Помимо общеизвестного применения в ортопедии и травматологии методы дистракционного остеосинтеза также широко применяются в области черепно-лицевой хирургии [2, 4, 5, 6, 7, 8]. Дистракционный остеосинтез нижней челюсти становится методом выбора при лечении пациентов с

гипоплазией нижней челюсти [5, 8]. Микрогнатия, сопутствующая обструктивному синдрому апноэ во сне, которая является сложной клинической проблемой, связанной с деформациями нижней челюсти (малый размер) и анкилозом височно-нижнечелюстного сустава, обычно приводит к сужению дыхательных путей [6]. При применении метода дистракционного остеосинтеза на нижней челюсти достигаются отличные результаты в лечении микрогнатии, сопутствующей обструктивному синдрому апноэ во сне, без ограничения возраста пациентов [6]. Быстрое развитие дистракционного остеосинтеза в черепно-лицевой хирургии привело к усовершенствованию лечения комплексных черепно-лицевых аномалий, но в настоящее время его методики еще недостаточно разработаны по сравнению с применением в ортопедии, необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования для усовершенствования методик дистракционного остеосинтеза в черепно-лицевой хирургии [4].

Другой интересной новой разработкой применения дистракционного остеосинтеза является лечение таких сосудистых заболеваний как хроническая окклюзия периферических артерий [35]. Qu et al. [35] сообщили об успешном лечении пациентов с облитерирующим тромбангиитом и тромбангиитом с помощью поперечного перемещения кортикального слоя большеберцовой кости (рис. 2).

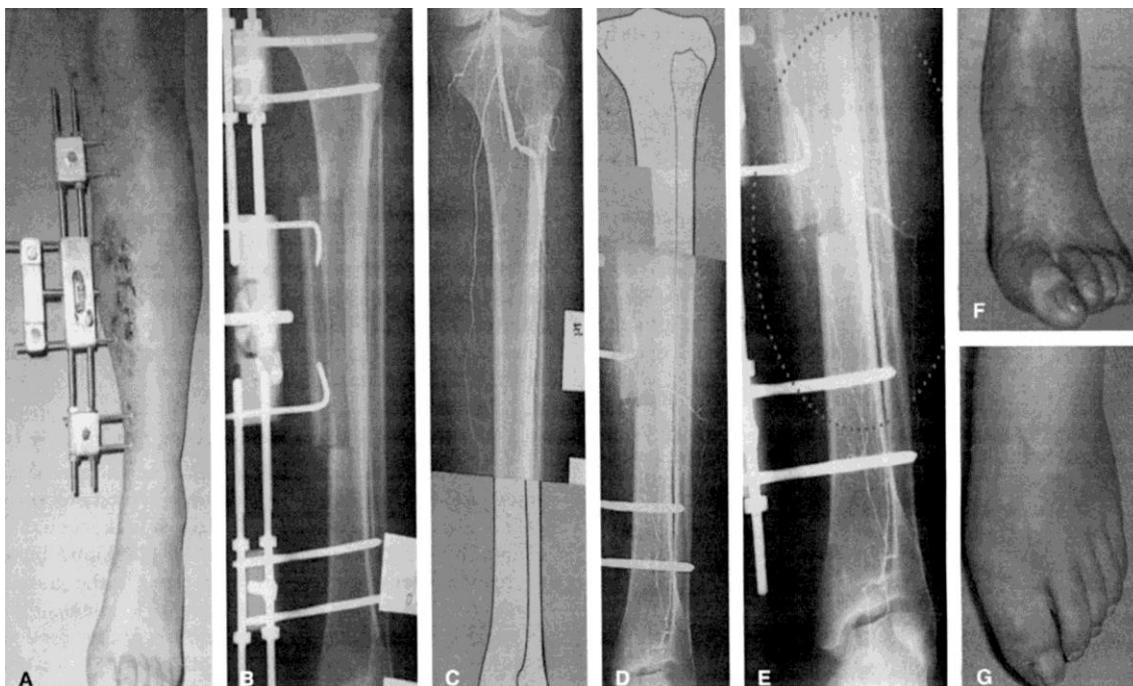


Рис. 2. Лечение сосудистого нарушения с помощью дистракционного остеогенеза. (А) Пациенту с облитерирующим тромбангиитом наложили на голень наружный фиксатор. (В) На рентгенограмме видно, что часть кортикального слоя, созданная при выполнении продольной кортикальной остеотомии, прикрепилась к наружному фиксатору. (С) При проведении ангиографии перед операцией видно, что мелкие кровеносные сосуды под подколенными артериями в большой конечности не определялись. (D и E) Через 25 дней после поперечного перемещения кости ангиография показывает, что в пролеченной конечности появилась новая сосудистая сеть с множеством мелких новых сосудов. (F) До лечения, стопа большой голени имеет признаки хронической ишемии, отмечается сухая кожа, ногти и локальные язвы. (G) Через 25 дней после завершения лечения методом дистракционного остеосинтеза в стопе возобновилось кровообращение, улучшилась картина кожи и ногтей, хронические язвы стали подживать. [Все фотографии любезно предоставил Dr. Long Qu, Центр по удлинению и перемещению костей в Beijing, Медицинский Аэроцентр Hai-Ying в Beijing, Beijing, PR China]

В процессе такого лечения проводили продольную кортикальную остеотомию, расщепляя часть кортикального слоя (120 мм × 20 мм), который фиксировали наружным фиксатором. После 5-дневной паузы кортикальный отщеп удлинляли с темпом 1 мм в сутки в поперечном направлении в течение 20 дней (рис. 2, А, В). С момента начала перемещения кости у всех пациентов постепенно исчезали симптомы ощущения холода в области конечности, покалывания в области стопы и перемежающаяся хромота. При проведении ангиографии через 25 дней после завершения перемещения кости в пролеженной конечности сеть сосудов была более развитой (рис. 2, D, E) по сравнению с картиной до лечения (рис. 2, C). По данным В.И. Шевцова

с соавт. [36] после поперечного утолщения большеберцовой кости по методу Илизарова на модели дистракционного остеогенеза у собак наблюдается улучшение кровотока и увеличение сосудистой сети. Положительное влияние дистракционного остеосинтеза на ангиогенез, образование сосудистой сети и на кровоток оперированной конечности свидетельствует о том, что дистракционный остеосинтез является бесценным инструментом лечения таких сосудистых нарушений и расстройств кровообращения как диабетические язвы, хронические тромбозы артерий, аваскулярный некроз головок бедренных костей и хронические инфекции мягких тканей.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В костных клетках, реагирующих на механическую стимуляцию, многие гены регулируются по типу позитивной или негативной связи. Изменяющийся характер BMP и апоптоза может регулировать костную регенерацию при дистракционном остеогенезе. Растяжение на большую величину стимулирует костное ремоделирование, а на низкую - остеогенез. Дистракционный остеосинтез не только усиливает локальный ангиогенез, но и повышает экспрессию VEGF и его рецепторов. Обычная рентгенография остается наиболее экономически эффективным методом изображения для контроля всех аспектов регенерата, за ней следует обследование ультразвуком, механическое тестирование, ДРА и ККТ.

В нормальных условиях и при правильном проведении послеоперационной физиотерапии лечение методом дистракционного остеосинтеза дает хорошие клинические результаты и не требует дополнительных вмешательств. Однако, если костная консолидация представляет клини-

ческую проблему, более предпочтительными являются неинвазивные методы, такие как физические упражнения с функциональной нагрузкой, ультразвук и электромагнитная стимуляция. Может оказаться эффективным систематическое применение анаболических препаратов и гормонов, а местное применение факторов роста, таких как BMP, остается последней надеждой, поскольку их рабочие механизмы при дистракционном остеогенезе все еще недостаточно изучены, а также по причине их дороговизны.

Являясь великолепным хирургическим методом заживления и регенерации ткани, дистракционный остеосинтез к тому же имеет большое значение в понимании регенераторно-восстановительных возможностей самого организма. Его клиническое применение необходимо распространить на функциональную тканевую инженерию, заживление мягких тканей, лечение сосудистых и других заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ilizarov, G. A. Transosseous osteosynthesis-theoretical and clinical aspects of regeneration and growth of tissue / G. A. Ilizarov. – Berlin : Springer-Verlag, 1992.
2. Management of stiff hypertrophic nonunions by distraction osteogenesis : a tale of 16 cases / M. Kocaoglu [et al.] // J. Orthop. Trauma. – 2003. – Vol. 17. – P. 543-548.
3. Aronson, J. Imaging techniques for bone regenerate analysis during distraction osteogenesis / J. Aronson, H. D. Shin // J. Pediatr. Orthop. – 2003. – Vol. 23. – P. 550-560.
4. Advances in distraction techniques for craniofacial surgery / K. Matsumoto [et al.] // J. Med. Invest. – 2003. – Vol. 50. – P. 117-125.
5. Rhee, S. T. Pediatric mandibular distraction osteogenesis : the present and the future / S. T. Rhee, S. R. Buchman // J. Craniofac. Surg. – 2003. – Vol. 14. – P. 803-808.
6. Distraction osteogenesis in correction of micrognathia accompanying obstructive sleep apnea syndrome / X. Wang [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2003. – Vol. 112. – P. 1549-1557.
7. Spring-mediated mandibular distraction osteogenesis / M. M. Mofid [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2003. – Vol. 14. – P. 756-762.
8. Distraction osteogenesis and tissue engineering-new options for enhancing the implant site / A. Stricker [et al.] // Int. J. Periodont. Restor. Dent. – 2003. – Vol. 23. – P. 297-302.
9. Ogata, T. Increase in epidermal growth factor receptor protein induced in osteoblastic cells after exposure to flow of culture media / T. Ogata // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. C425-C432.
10. Stimulation of Fos- and Jun-related genes during distraction osteogenesis / D. Lewinson [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 2003. – Vol. 51. – P. 1161-1168.
11. P0 mRNA expression increases during gradual nerve elongation in adult rats / Y. Hara [et al.] // Exp. Neurol. – 2003. – Vol. 184. – P. 428-435.
12. Expression of bone morphogenetic proteins during mandibular distraction osteogenesis in rabbits / M. Yazawa [et al.] // J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol. 61. – P. 587-592.

13. Rapid new bone tissue remodeling during distraction osteogenesis is associated with apoptosis / G. Li [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2003. – Vol. 21. – P. 28-35.
14. A central role for the nuclear factor $\kappa$ B pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain / S. Agarwal [et al.] // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 899-901.
15. Temporospacial expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor during mandibular distraction osteogenesis / J. Hu [et al.] // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2003. – Vol. 31. – P. 238-243.
16. Bilaterally increased VEGF-levels in muscles during experimental unilateral callus distraction / N. Hansen-Algenstaedt [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2003. – Vol. 21. – P. 805-812.
17. Mitogens are increased in the systemic circulation during bone callus healing / D. Kaspar [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2003. – Vol. 21. – P. 320-325.
18. The behaviour of the periosteum during callotaxis / G. Tselentakis [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2003. – Vol. 12-B. – P. 277-283.
19. Gravel, C. A. Effect of neoadjuvant chemotherapy on distraction osteogenesis in the goat model / C. A. Gravel, T. T. Le, M. W. Chapman // *Clin. Orthop.* – 2003. – No 412. – P. 213-224.
20. Living with the Ilizarov frame : adolescent perceptions / L. Martin [et al.] // *J. Adv. Nurs.* – 2003. – Vol. 43. – P. 478-487.
21. Correlation of biomechanical stiff-ness with plain radiographic and ultrasound data in an experimental mandibular distraction wound / L. B. Kaban [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2003. – Vol. 32. – P. 296-304.
22. Ultrasound : assessment of the distraction osteogenesis wound in patients undergoing mandibular lengthening / M. J. Troulis [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2003. – Vol. 61. – P. 1144-1149.
23. Ultrasound monitoring of distraction osteogenesis / C. W. Hughes [et al.] // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2003. – Vol. 41. – P. 256-258.
24. Wu, C. C. Tibial lengthening : technique for speedy lengthening by external fixation and secondary internal fixation / C. C. Wu, W. J. Chen // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 54. – P. 1159-1165.
25. Physiologic weight-bearing increases new vessel formation during distraction osteogenesis : a micro-tomographic imaging study / D. C. Moore [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2003. – Vol. 21. – P. 489-496.
26. The effects of electromagnetic field on distraction osteogenesis / C. C. Kesemenli [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2003. – Vol. 44. – P. 385-391.
27. Effects of pulsed electromagnetic field stimulation on distraction osteogenesis in the rabbit tibial leg lengthening model / D. C. Fredericks [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2003. – Vol. 23. – P. 478-483.
28. The bone regenerative effect of growth hormone on consolidation in mandibular distraction osteogenesis of a dog model / B. C. Cho [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2003. – Vol. 14. – P. 417-425.
29. A novel, non-prostanoid EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist stimulates local bone formation and enhances fracture healing / M. Li [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2033-2042.
30. Zoledronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis / D. G. Little [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2003. – Vol. 18. – P. 1300-1307.
31. Calcitonin administration in a rabbit distraction osteogenesis model / C. Kokoroghiannis [et al.] // *Clin. Orthop.* – 2003. – No 415. – P. 286-292.
32. Bone consolidation is enhanced by rhBMP-2 in a rabbit model of distraction osteogenesis / G. Li [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2002. – Vol. 20. – P. 779-788.
33. Effects of osteogenic protein-1 on distraction osteogenesis in rabbits / R. C. Hamdy [et al.] // *Bone.* – 2003. – Vol. 33. – P. 248-255.
34. Effects of locally applied vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-inhibitor to the rabbit tibia during distraction osteogenesis / H. Eckardt [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335-340.
35. Qu, L. The therapy of transverse tibial bone transport and vessel regeneration operation on thromboangitis obliterans / L. Qu, A. Wang, F. Tang // *Zhonghua Yi Xue ZaZhi.* – 2001. – Vol. 81. – P. 622-624.
36. Changes in blood flow during tibial thickening by the Ilizarov method / V. I. Shevtsov [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 134. – P. 525-527.

Рукопись поступила 30.10.06.