© Гвоздев Н.С., Выхованец Е.П., Лунева С.Н., Накоскина Н.В., Щурова Е.Н., Попков А.В., 2020

УДК 577.175.8:616.71-007.235-089.227.84-053.5:616.632.18

DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-1-37-43

Особенности динамики сосудистых факторов роста (VEGF) в крови пациентов с витамин D-резистентным рахитом в процессе коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей

Н.С. Гвоздев, Е.П. Выхованец, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, Е.Н. Щурова, А.В. Попков

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

Specific dynamics in vascular endothelial growth factors (VEGF) in blood of patients with vitamin D-resistant rickets during correction of multiplanar deformities of lower limbs

N.S. Gvozdev, E.P. Vykhovanets, S.N. Luneva, N.V. Nakoskina, E.N. Shchurova, A.V. Popkov

National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russian Federation

Введение. Витамин D-резистентный рахит является системными заболеванием, характеризующимся нарушениями процессов костного ремоделирования, что вызывает сложности при ортопедическом лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Однако анализу содержания и динамике сосудистых факторов роста (VEGF), которые участвуют в трансформации хряща в кость при формировании дистракционного регенерата, в литературе не уделено должного внимания. **Цель**. Изучение концентрации васкулярноэндотелиальных факторов роста (VEGF и VEGF-A) и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3) в сыворотке крови на этапах комбинированного остеосинтеза у больных с витамин D-резистентным рахитом в процессе коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей. **Материалы и методы**. Работа основана на результатах обследования 24 больных с многоплоскостными деформациями костей нижних конечностей вследствие витамин D-резистивного рахита. Всем больным было выполнено хирургическое лечение, включающее комбинацию чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова и интрамедуллярного остеосинтеза спицами с гидроксилапатитным покрытием. В процессе лечения производили измерение концентрации в сыворотке крови васкулярноэндотелиальных факторов роста (VEGF и VEGF-A) и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3). Значения, полученные при обследовании пациентов, сравнивали со значениями референсной группы, которая составила 180 соматически здоровых людей. Результаты представлены в процентах по отношению к референсным значениям. **Результаты**. До лечения концентрация сосудистых факторов роста и рецептора VEGF-R2 в сыворотки крови больных значительно превышала уровень нормы: VEGF – на 1990 % ($p = 0{,}0033$); VEGF-A – на 450 % ($p = 0{,}00042$); VEGF-R2 – на 392 % ($p = 0{,}0052$). При этом концентрация рецептора VEGF-R3, наоборот, была на 68 % ($p < 0{,}05$) ниже, чем у субъективно здоровых людей. Хирургическое лечение, приводило к дополнительному увеличению содержанию факторов роста VEGF, VEGF-A (максимальная концентрация на этапе дистракции). Динамика рецептора VEGF-R2 имела противоположный характер. Динамика рецептора VEGF-R3 в процессе хирургической коррекции имела своеобразие. На первом этапе содержание VEGF-R3 оставалось практически на дооперационном уровне. В период дистракции аппаратом и формирования регенерата этот рецептор имел наименьшую концентрацию в сыворотке крови (21 % от нормы). В конце лечения был снижен относительно дооперационного уровня на 25 %. **Заключение**. У больных с витамин D-резистивным рахитом выявлен значительный дисбаланс сывороточных концентраций эндотелиальных факторов роста и их рецепторов. В процессе хирургической коррекции многоплоскостных деформаций конечностей определялась противофазность динамики содержания факторов роста и их рецепторов.
Ключевые слова: витамин D-резистентный рахит, многоплоскостные деформации нижних конечностей, коррекция, аппарат Илизарова, сыворотка крови, васкулярноэндотелиальные факторы роста и их рецепторы

Background Vitamin D-resistant rickets is a systemic disease with impaired bone remodeling that interferes with orthopaedic treatment of musculoskeletal pathologies. There is a paucity of literature focusing on the content and dynamics in vascular endothelial growth factors (VEGF) that promote the transformation of cartilage to bone. **Objective** Explore blood serum concentration of VEGF and VEGF-A and their receptors VEGF-R2, VEGF-R3 at stages of combined osteosynthesis in patients with vitamin D-resistant rickets during correction of multiplanar deformities of lower limbs. **Material and methods** The study included 24 patients with multiplanar deformities of lower limbs secondary to vitamin D-resistant rickets. Patients were treated with combined Ilizarov external fixation and intramedullary nailing using hydroxyapatite-coated wires. Serum concentration of VEGF and VEGF-A and their receptors VEGF-R2, VEGF-R3 were measured during treatment. Values obtained in the patients were compared to reference levels measured in 180 somatically healthy individuals. The quantified results were presented in a percentage of the reference values. **Results** Preoperative serum VEGF and VEGF-R2 concentration was significantly higher in the patients than that in normal subjects: VEGF, by 1990 % ($p = 0.0033$); VEGF-A, by 450 % ($p = 0.00042$); VEGF-R2, by 392 % ($p = 0.0052$) while preoperative serum VEGF-R3 concentration was lower by 68 % ($p < 0.05$) in the patients than that in subjectively healthy individuals. Surgical treatment resulted in greater increase in VEGF, VEGF-A levels with maximal concentration observed at the distraction phase. The opposite dynamics was observed with VEGF-R2 receptor. Specific dynamics was noted with VEGF-R3 receptor during surgical correction. Nearly preoperative serum concentration of VEGF-R3 was seen at the first stage showing the lowest level (21% of the normal) during bone distraction with external fixator and regenerate formation. It was reduced by 25 % of the preoperative level at the end of treatment. **Conclusion** Patients with vitamin D-resistant rickets demonstrated strong imbalance in serum concentrations of VEGFs and their receptors. Phase opposition dynamics in serum concentrations of VEGFs and their receptors was detected during surgical correction of multiplanar deformities of lower limbs.
Keywords: vitamin D-resistant rickets, multiplanar deformities of lower limbs, correction, Ilizarov external fixation, blood serum, vascular endothelial growth factors and their receptors

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается интенсивный рост числа наследственных патологий [1]. Витамин D-резистентный рахит занимает лидирующее положение в структуре заболеваний с обменными нарушениями скелета из группы так называемых рахитоподобных заболеваний. Частота данного заболевания составляет 1:20 000 детского населения [2, 3]. Витамин D-резистентный рахит представляет собой генети-

Гвоздев Н.С., Выхованец Е.П., Лунева С.Н., Накоскина Н.В., Щурова Е.Н., Попков А.В. Особенности динамики сосудистых факторов роста (VEGF) в крови пациентов с витамин D резистентным рахитом в процессе коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей // Гений ортопедии. 2020. Т. 26, № 1. С. 37-43. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-1-37-43

ческое заболевание, обусловленное нарушением обратного всасывания фосфата в почечных канальцах и характеризующееся изменением химического состава костной ткани (ее минерализации) [4, 5]. У больных с данным заболеванием изменяется морфологическая картина костной ткани [6, 7]. В метафизарных отделах кости определяют повышенное содержание остеоида, груботрабекулярное костное вещество с участками крупноячеистой структуры с зонами кистозного перерождения. Содержание кальция снижено в 2–3 раза [8].

Из всех пострахитических деформаций наибольший процент составляют деформации нижних конечностей (до 63 %) [9], которые чаще носят многоплоскостной характер [6, 10, 11]. У больных витамин D-резистентным рахитом при относительно невысоких нагрузках формируются дугообразные деформации нижних конечностей, и поскольку они способствуют развитию дегенеративных поражений суставов, особенно тазобедренных и коленных, возникает необходимость оперативной коррекции.

Таким образом, витамин D-резистентный рахит является наследственным, системным заболеванием, характеризующимся нарушениями процессов костного ремоделирования, что вызывает сложности при ортопедическом лечении патологии опорно-двигательного аппарата (замедленная консолидация переломов кости).

Известно, что процесс костного ремоделирования проходит под контролем местных и системных факторов роста [12]. Сосудистые факторы роста (VEGF) принимают участие в эмбриональном [13, 14], физиологическом и репаративном ангиогенезе [15, 16], влияют на формирование костной ткани в онтогенезе, участвуют в трансформации хряща в кость [17] при формировании дистракционного регенерата [18].

Однако их динамика на различных этапах коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей у больных с витамин D-резистентным рахитом исследована и проанализирована недостаточно.

Целью нашего исследования являлось изучение концентрации васкулярноэндотелиальных факторов роста (VEGF и VEGF-A) и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3) в сыворотке крови на этапах комбинированного остеосинтеза у больных с витамин D-резистентным рахитом в процессе коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование 24 больных с витамин D-резистивным рахитом в возрасте от 7 до 40 лет (в среднем 18,6 ± 2,7 года). Семь больных имели укорочение одной из конечностей на 2–11 см (в среднем 4,8 ± 1,2 см).

Всем больным было выполнено хирургическое лечение, включающее комбинацию чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова (моно-, би-, полилокального) и интрамедуллярного остеосинтеза спицами с гидроксиапатитным покрытием. Введение интрамедуллярных спиц (1,8 мм) с целью «армирования» кости производилось через мыщелки большеберцовой кости. С целью коррекции деформаций и компенсации укорочения были выполнены остеотомии в верхней и нижней трети большеберцовой кости, в нижней трети малоберцовой кости. Остеотомии выполнялись в верхней трети большеберцовой кости всегда ниже зоны роста. Фиксация костных отломков осуществлялась аппаратом внешней фиксации Илизарова при помощи трех опор (первая – выше уровня остеотомии; вторая – ниже уровня остеотомии, на границе верхней и средней трети; третья – в нижней трети большеберцовой кости). Коррекция деформаций производилась путем дистракции по стержням с шарнирными устройствами, расположенными на уровне произведенной остеотомии в верхней трети большеберцовой кости. Коррекция деформаций и укорочения, в зависимости от тяжести и выраженности, занимала от 20 до 55 дней. Клиновидных резекций для одномоментной коррекции деформации у больных не проводилось.

Выполнение данного исследования было одобрено комитетом по этике ФГБУ «РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России. Оно осуществлялось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года с последующими поправками. Пациенты, достигшие 18 лет, а также родители детей или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на проведение диагностических исследований и публикацию данных без идентификации личности.

Забор материала (сыворотку крови) для иммуноферментного исследования производили до операции, на 5–7, 30, 60, 90 сутки после операции, что позволило оценить изменения факторов роста на всех 4 этапах лечения: 1) до оперативного лечения; 2) после проведенной остеотомии и установки аппарата внешней фиксации; 3) во время дистракции и образования регенерата; 4) во время фиксации и образования плотной костной мозоли.

В процессе исследования осуществляли измерение концентрации в сыворотке крови васкулярноэндотелиальных факторов роста (VEGF и VEGF-A) и рецепторов к данным факторам (VEGF-R2, VEGF-R3). Исследование проводили на комплексе оборудования фирмы Thermo Fisher Scientific (США): детектор Multiscan FC, встряхиватель Shaker-401, автоматический промыватель планшетов WellWash. Анализ проводили в соответствии с методикой из руководства к наборам eBioscience (VEGF-A, VEGF-R2, VEGF-R3), Invitrogen (VEGF).

В группу исследования были включены лица в возрасте от 7 до 40 лет с нормальной функцией экскреторных органов. В исследование не включали лиц с аллергическими, соматическими и психоневрологическими заболеваниями, беременных женщин, тучных и истощенных людей, а также при наличии сопутствующих заболеваний: язвенная болезнь желудка, хронические холецистит и панкреатит, хронические обструктивные заболевания легких, инфекционные заболевания. Значения, полученные при обследовании пациентов, мы сравнивали со значениями референсной группы, которую составили 180 соматически здоровых людей. Результаты представлены в процентах по отношению к референсным значениям. Возраст здоровых людей составил от 7 до 44 лет.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft EXCEL-2010 с надстройкой AtteStat [19]. Анализ результатов исследования осуществлялся с помощью методов вариационной статистики, применяемых для малых выборок, с принятием уровня значимости $p \leqslant 0{,}05$. Достоверность различий между двумя несвязанными выборками определяли по критериям Вилкоксона, Данна и Манна–Уитни для независимых выборок [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных результатов показал, что динамика исследуемых показателей неоднозначна. На дооперационном этапе исследования у пациентов с витамин D-резистентным рахитом (рис. 1) в сыворотке крови обнаружено содержание факторов роста эндотелия сосудов и рецептора VEGF-R2, значительно превышающее уровень нормы: VEGF – на 1990 % (p = 0,0033); VEGF-A – на 450 % (p = 0,00042); VEGF-R2 – на 392 % (p = 0,0052). При этом концентрация рецептора VEGF-R3, наоборот, была на 68 % (p < 0,05) ниже, чем у субъективно здоровых людей (рис. 2).

На первом этапе лечения, после проведенной остеотомии и установки аппарата внешней фиксации и введения спиц (рис. 3), наблюдалось достоверное увеличение концентрации VEGF (на 41,2 %) и VEGF-A (на 43 %) относительно дооперационного уровня, которые составляли от нормы 2811 % и 643 % соответственно (рис. 2).

Рис. 1. Больной с витамин D-резистентным рахитом до оперативного лечения. Рентгенограммы левой голени: а – прямая проекция; б – боковая проекция; фото конечности: в – вид спереди; г – вид сбоку

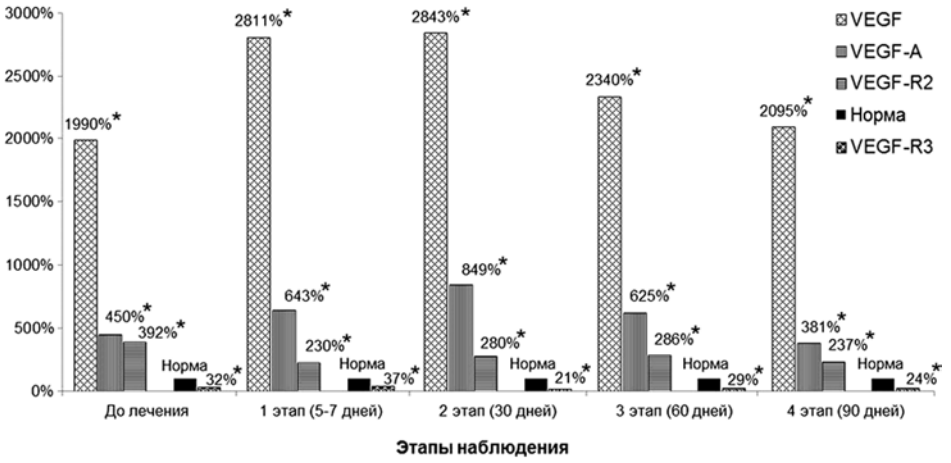

Рис. 2. Динамика концентраций факторов роста и их рецепторов в сыворотке крови больных с витамин D-резистентным рахитом в процессе коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей. Все величины представлены в процентах по отношению к референсным значениям. *Примечание*: * – различия, достоверно отличимые при p ⩽ 0,05 от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна

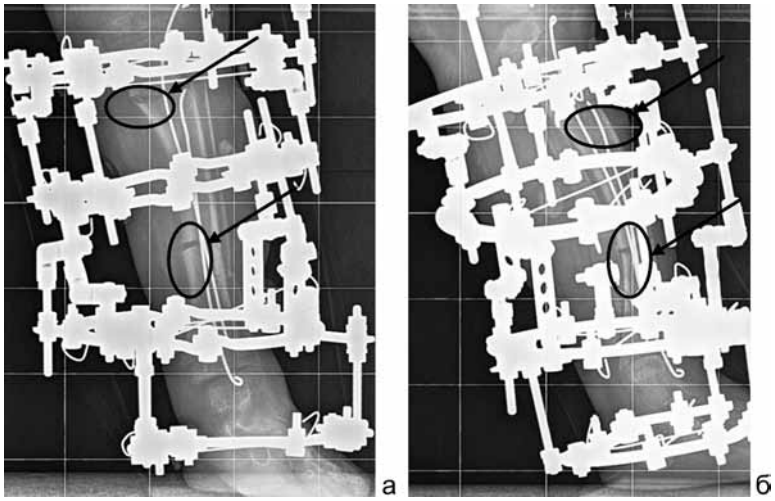

Рис. 3. Рентгенограммы голени больного с витамин D-резистентным рахитом после проведенной остеотомии и установки аппарата внешней фиксации: а – прямая проекция, б – боковая проекция. Стрелки указывают зоны остеотомий

Динамика концентрации рецепторов к данным факторам роста (VEGF-R2, VEGF-R3) была противоположной. Так, содержание VEGF-R2, имеющего значение до хирургического лечения и составляющего 392 % от уровня нормы, после вмешательства снижалось на 41 % и составляло 230 % от величин субъективно здоровых людей.

Концентрация VEGF-R3 оставалась практически на дооперационном уровне (рис. 2).

На втором этапе лечения в процессе дистракции аппаратом внешней фиксации и формирования регенерата (рис. 4) концентрация VEGF и VEGF-A достигала максимальных значений (рис. 2) и составляла 2843 % и 849 % от нормы соответственно.

Содержание VEGF-R2 на этом этапе лечения увеличилось на 22 % относительно величин первого этапа лечения, но по-прежнему было снижено на 29 % относительно дооперационного уровня. Концентрация VEGF-R3 значительно уменьшилась относительно значений как первого этапа лечения (на 43 %), так и относительно дооперационного уровня (на 34 %) и составляло 21 % от нормы (рис. 2).

На третьем этапе лечения (60 дней после операции), который соответствует периоду фиксации аппарата и образованию плотной костной мозоли, концентрация VEGF и VEGF-A по-прежнему остается повышенной на 18 и 39 % относительно дооперационного уровня. Уровень содержания VEGF-R2 в крови был практически такой же, как на 2 этапе лечения и снижен относительно дооперационного уровня на 27 %. Содержание VEGF-R3 почти вернулось к дооперационному уровню и составило 29 % относительно нормы.

На четвертом этапе лечения (90 дней после операции) (рис. 5) содержание VEGF и VEGF-A достоверно не отличалось от дооперационных значений.

Концентрация рецептора VEGF-R2 была снижена на 39 % относительно дооперационного уровня и соответствовала значениям второго этапа лечения. Уровень содержания VEGF-R3 был снижен относительно дооперационного уровня на 25 % и составлял 24 % от нормы, что также соответствовало второму этапу лечения.

Таким образом, у больных с витамин D-резистивным рахитом выявлен значительный дисбаланс сывороточных концентраций эндотелиальных факторов роста и их рецепторов. До лечения концентрация сосудистых факторов роста VEGF, VEGF-A и рецептора фактора роста VEGF-R2 в сыворотке крови больных значительно превышает уровень нормы, а содержание рецептора VEGF-R3 достоверно ниже значений субъективно здоровых людей.

В процессе хирургической коррекции многоплоскостных деформаций нижних конечностей усиливался дисбаланс секреции сосудистых факторов роста и их рецепторов. Концентрация факторов роста VEGF, VEGF-A в процессе коррекции значительно увеличивается, особенно на втором этапе, в период дистракции аппаратом и формирования регенерата, затем наблюдается постепенное снижение и на последнем этапе лечения возвращается к дооперационному уровню. Динамика рецептора VEGF-R2 имеет противоположный характер, на первом этапе лечения наблюдается снижение концентрации в крови, на втором этапе увеличивается, но по-прежнему остается сниженным относительно дооперационного уровня, и эта ситуация сохраняется до окончания лечения.

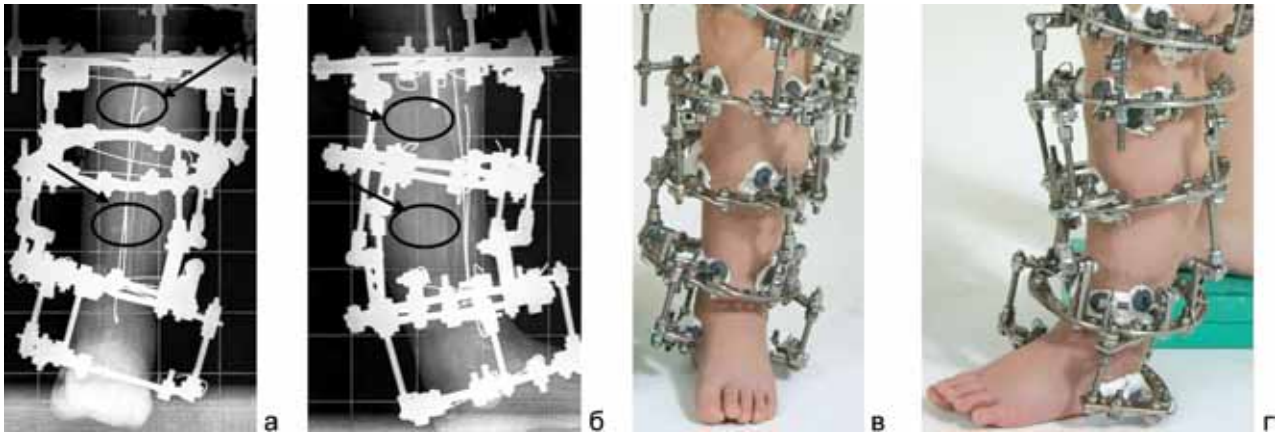

Рис. 4. Рентгенограммы левой голени больного с витамин D-резистентным рахитом в процессе дистракции. а – прямая проекция; б – боковая проекция; фото конечности: в – вид спереди и г – вид сбоку. Стрелками указаны зоны остеотомий

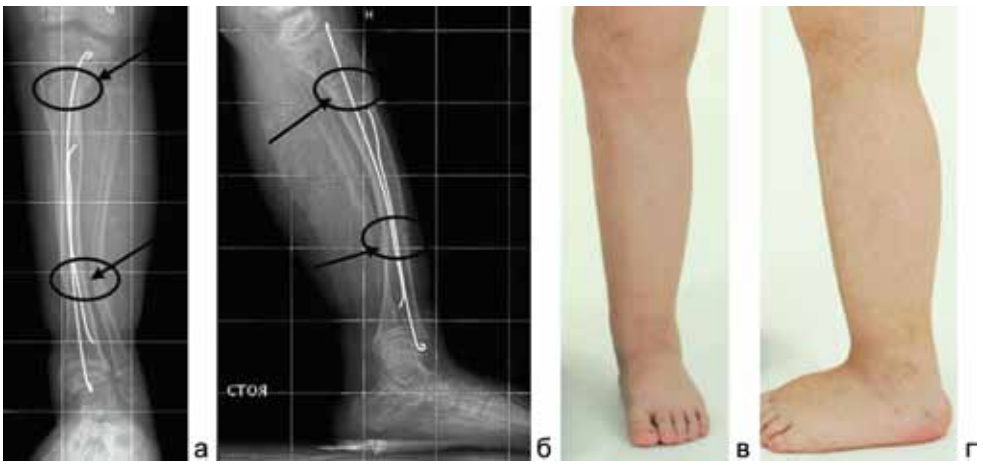

Рис. 5. Рентгенограммы левой голени больного с витамин D-резистентным рахитом непосредственно после лечения: а – прямая проекция; б – боковая проекция; фото нижней конечности: в – вид спереди; г – вид сбоку. Стрелками указаны уровни остеотомий

Динамика рецептора VEGF-R3 в процессе хирургической коррекции имела своеобразие. На первом этапе содержание VEGF-R3 оставалось практически на дооперационном уровне. В период дистракции аппаратом и формирования регенерата этот рецептор имел наименьшую концентрацию в сыворотке крови (21 % от нормы). На третьем этапе приближался к исходным значениям. В конце лечения был снижен относительно дооперационного уровня на 25 %.

Можно сделать вывод, что для динамики концентрации рецепторов сосудистых факторов роста VEGF-R2, VEGF-R3 при хирургической коррекции деформации конечностей характерна обратная пропорциональность реакции и замедление восстановительных процессов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях репаративной регенерации костной ткани особый интерес представляют сосудистые факторы роста (VEGF), которые принимают непосредственное участие в физиологическом ангиогенезе, в частности, влияют на формирование костной ткани в онтогенезе и участвуют в трансформации хряща в кость (энхондральная оссификация) при формировании дистракционного регенерата [13–18].

VEGF – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор – отвечает за реваскуляризацию и ангиогенез костной мозоли при энходральной оссификации и экспрессируется остеобластами [21, 22]. Он сохраняет активность на всех стадиях сращения перелома [23], является митогеном для эпителиальных клеток сосудов, способен повышать проницаемость сосудов.

В различных научных публикациях показано, что увеличение концентрации ростового фактора VEGF в крови свидетельствует о его повышенной секреции [24, 25].

Одним из изменений в организме при витамин D-резистентном рахите является развитие гипопротеинемии, которая приводит к снижению щелочного резерва крови и развитию ацидоза [26]. Ацидоз вызывает универсальное расстройство микроциркуляции, что влечет за собой патологические реакции со стороны центральной нервной системы и внутренних органов. Также нарушается остеогенез вследствие извращения обмена Ca, P, цитратов и дефицита активного метаболита витамина D, регулирующего отложение гидроксилапатита в костях. Вымывание солей кальция из костей приводит к остеопорозу. Замедляются процессы кальцификации костной ткани, не происходит нормальная резорбция хряща. В зонах роста беспорядочно размножаются хрящевые и остеоидные клетки. В эпифизах трубчатых костей и в точках роста происходит гиперплазия остеоидной ткани. Одновременно замедляется рост костей в длину и развивается гипоплазия костной ткани [26]. Ранее было показано, что изолированное механическое растяжение в культуре клеток, аналогичное возникающему при дистракции в аппарате внешней фиксации при удлинении и (или) коррекции формы кости, также может способствовать высвобождению VEGF. Физическая нагрузка, приводящая к увеличению кровотока, возрастанию напряжения сдвига и трансформации эндотелиальных клеток, также сопровождается повышением содержания VEGF [27].

Таким образом, можно сделать вывод, что основным стимулом к VEGF-экспрессии является гипоксия. По данным литературы известно, что у здоровых людей в ответ на влияние гипоксии в ретинальных клетках повышается внутриклеточная концентрация HIF-1 (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа) – специфического белка, регулирующего транскрипцию генов. Повышение концентрации HIF-1 внутри клетки приводит к усилению транскрипции гена VEGF, который, выделяясь в межклеточный матрикс, действует непосредственно на эпителий, обеспечивая регенерацию и стимулируя пролиферацию и образование новых сосудов [28].

Гиперплазия остеоидной ткани, в свою очередь, за счет увеличения количества остеобластов влияет на синтез сосудистого фактора роста (VEGF), что в совокупности факторов и дает общее увеличение VEGF VEGF-A в несколько раз по сравнению со здоровыми людьми, но из-за патологии – без пропорционального увеличения рецепторов.

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что последствия патологических процессов при витамин D-резистентном рахите не ограничиваются снижением структурного качества кости, замедленного процесса ремоделирования и обызвествления, а приводят к значительно выраженным количественным изменениям васкулярноэндотелиальных факторов роста. Выявленная особенность способна влиять на сопутствующие патологические процессы, что может определять тактику и подходы к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с витамин D-резистивным рахитом выявлен значительный дисбаланс сывороточных концентраций эндотелиальных факторов роста и их рецепторов. До лечения концентрация сосудистых факторов роста VEGF, VEGF-A и рецептора фактора роста VEGF-R2 в сыворотке крови больных значительно превышает уровень нормы, а содержание рецептора VEGF-R3 достоверно ниже значений субъективно здоровых людей.

В процессе коррекции многоплоскостных деформаций конечностей было определено усиление дисбаланса сывороточных концентраций эндотелиальных факторов роста и их рецепторов. Хирургическое лечение, включающее в себя остеотомию и создание дистракционного регенерата, при витамин D-резистентном рахите приводило к дополнительному увеличению концентрации факторов роста VEGF, VEGF-A. Для динамики концентрации рецепторов сосудистых факторов роста VEGF-R2, VEGF-R3 при хирургической коррекции деформации конечностей характерна обратная пропорциональность реакций и замедление восстановительных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская генетика : учеб. / Н. Бочков, А. Асанов, Н. Жученко, Т. Субботина, М. Филиппова, Т. Филиппова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 43-45.
2. Balsan S., Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height // J. Pediatr. 1990. Vol. 116, No 3. P. 365-371.

3. Rickets: not a disease of the past / L.S. Nield, P. Mahajan, A. Joshi, D. Kamat // Am. Fam. Physician. 2006. Vol. 74, No 4. P. 619-626.
4. Стогов М.В., Лунева С.Н., Ткачук Е.А. Биохимические показатели в прогнозировании течения остеорепаративных процессов при травме костей скелета // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 12. С. 5–7.
5. Показатели неорганического фосфата, паратиреоидного гормона крови и почечной канальцевой реабсорбции фосфатов у детей с наследственным гипофосфатемическим рахитом / Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, А.В. Мусаева, Д.Ю. Белов // Нефрология. 2014. Т. 18, № 3. С.45-56.
6. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. М. : Триада-Х, 2006. 336 с.
7. МРТ и КТ визуализация последствий рахита и витамин D-резистентного рахита / Г.В. Дьячкова, Е.К. Рязанова, К.А. Дьячков, М.А. Корабельников // Гений ортопедии. 2008. № 1. С. 33-36.
8. Проблемы оперативного лечения детей, страдающих витамин D-резистентным рахитом / А.В. Попков, Д.А. Попков, Е.Н. Горбач, А.Я. Коркин // Гений ортопедии. 2014. № 2. С. 39-43.
9. Вернакова С.С., Гладкая Я.И. Анализ качества профилактики рахита у детей по материалам детской поликлиники № 1 г. Тюмени // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной и клинической медицины : материалы Всерос. науч. конф. молодых ученых. Тюмень, 2002. С. 132-133.
10. Скляр Л.В., Мурзиков Н.М., Коркин А.Я. Выбор методики оперативного устранения О-образных деформаций нижних конечностей у детей и подростков // Современные аспекты чрескостного остеосинтеза по Илизарову : материалы науч. конф. Казань, 1991. С. 42-43.
11. Шевцов В.И., Попков А.В. Оперативное удлинение нижних конечностей. М.: Медицина, 1998. 189 с.
12. Сертакова А.В., Норкин И.А., Рубашкин С.А. Биомаркеры ремоделирования костной ткани и ростовые факторы роста в диагностике стадий остеонекроза головки бедра у детей // Молекулярная медицина. 2014. № 6. С. 25-29.
13. Shimer A.L., Oner F.C., Vaccaro A.R. Spinal reconstruction and bone morphogenetic proteins: open questions // Injury. 2009. Vol. 40, No Suppl. 3. P. S32-S38. DOI: 10.1016/S0020-1383(09)70009-9.
14. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Хайруллина Г.Р. Маркеры ангиогенеза и ультразвукового исследования в оценке степени тяжести синдрома задержки развития плода // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, № 5. С. 79-82. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).79-82.
15. Vascular endothelial growth factor – a positive and negative regulator of tumor growth / L.M. Vecchiarelli-Federico, D. Cervi, M. Haeri, Y. Li, A. Nagy, Y. Ben-David // Cancer Res. 2010. Vol. 70, No 3. P. 863-867. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3592.
16. Witsch E., Sela M., Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression // Physiology (Bethesda). 2010. Vol. 25, No 2. P. 85-101. DOI: 10.1152/physiol.00045.2009.
17. Conditional inactivation of VEGF-A in areas of collagen2a1 expression results in embryonic lethality in the heterozygous state / J.J. Haigh, H.P. Gerber, N. Ferrara, E.F. Wagner // Development. 2000. Vol. 127, No 7. P. 1445-1453.
18. Stogov M.V., Luneva S.N., Novikov K.I. Growth factors in human serum during operative tibial lengthening with the Ilizarov method // J. Orthop. Res. 2013. Vol. 31, No 12. P.1966-1970. DOI: 10.1002/jor.22454.
19. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных : спец. справочник. СПб. : Питер, 2001. 145 с.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. М. : Практика, 1998. 459 с.
21. Matrix vesicles are carriers of bone morphogenetic proteins (BMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), and noncollagenous matrix proteins / N.N. Nahar, L.R. Missana, R. Garimella, S.E. Tague, H.C. Anderson // J. Bone Miner. Metab. 2008. Vol. 26, No 5. P. 514-519. DOI: 10.1007/s00774-008-0859-z.
22. The role of vascular endothelial growth factor in ossification / Y.Q. Yang, Y.Y. Tan, R. Wong, A. Wenden, L.K. Zhang, A.B. Rabie // Int. J. Oral Sci. 2012. Vol. 4, No 2. P. 64-68. doi:10.1038/ijos.2012.33.
23. Simpson A.H., Mills L., Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing // J. Bone Joint Surg. Br. 2006. Vol. 88, No 6. P. 701-705. DOI: 10.1302/0301-620X.88B6.17524.
24. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибробластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда // Acta Biomedica Scientifica. 2007. № 6. С. 169-174.
25. Изменения функционального состояния сосудистого эндотелия у юных спортсменов различной квалификации / Т.В. Бершова, М.И. Баканов, И.Е. Смирнов, В.М. Санфирова, И.Т. Корнеева, С.Д. Поляков, Ю.В. Соловьева // Российский педиатрический журнал. 2016. Т. 19, № 1. С. 14-19. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19.
26. Майданник В.Г. Педиатрия : учеб. для студ. высш. мед. учеб. заведений III—IV уровней аккредитации. Харьков : Фолио, 2002. 1125 с.
27. Systems biology of pro-angiogenic therapies targeting the VEGF system / F. Mac Gabhann, A.A. Qutub, B.H. Annex, A.S. Popel // Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2010. Vol. 2, No 6. P. 694-707. DOI: 10.1002/wsbm.92.
28. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов, О.М. Смирнова, М.В. Шестакова // Офтальмохирургия. 2009. № 3. С. 53-57.

REFERENCES

1. Bochkov N., Asanov A., Zhuchenko N., Subbotina T., Filippova M., Filippova M. *Meditsinskaia Genetika: ucheb*. [Medical genetics: manual]. M., GEOTAR-Media, 2014, pp. 43-45. (in Russian)
2. Balsan S., Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height. *J. Pediatr.*, 1990, vol. 116, no. 3, pp. 365-371.
3. Nield L.S., Mahajan P., Joshi A., Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am. Fam. Physician*, 2006, vol. 74, no. 4, pp. 619-626.
4. Stogov M.V., Luneva S.N., Tkachuk E.A. Biokhimicheskie pokazateli v prognozirovanii techeniia osteoreparativnykh protsessov pri travme kostei skeletal [Biochemical values in predicting the course of osteoreparative processes in case of skeletal bone injury]. *Klinicheskaia Laboratornaia Diagnostika*, 2010, no. 12, pp. 5. (in Russian)
5. Leviashvili Zh.G., Savenkova N.D., Musaeva A.V., Belov D.Iu. Pokazateli neorganicheskogo fosfata, paratireoidnogo gormona krovi i pochechnoi kanaltsevoi reabsorbtsii fosfatov u detei s nasledstvennym gipofosfatemicheskim rakhitom [The values of inorganic phosphate, blood parathyroid hormone and renal tubular reabsorption in children with hereditary hypophosphatemic rickets]. *Nefrologiia*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 45-56. (in Russian)
6. Novikov P.V. *Rakhit i nasledstvennye rakhitopodobnye zabolevaniia u detei: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Rickets and hereditary rickets-like diseases in children: diagnosis, treatment, prevention]. M., Triada-Kh, 2006, 336 p. (in Russian)
7. Diachkova G.V., Riazanova E.A., Diachkov K.A., Korabelnikov M.A. MRT i KT vizualizatsiia posledstvii rakhita i vitamin d-rezistentnogo rakhita [MRT- and CT-visualization of the sequelae of rickets and vitamin D-resistant rickets]. *Genij Ortopedii*, 2008, no. 1, pp. 33-36. (in Russian)
8. Popkov A.V., Popkov D.A., Gorbach E.N., Korkin A.Ia. Problemy operativnogo lecheniia detei, stradaiushchikh vitamin d-rezistentnym rakhitom [The problems of surgical treatment of children with vitamin-D-resistant rickets]. *Genij Ortopedii*, 2014, no. 2, pp. 39-43. (in Russian)
9. Vernakova S.S., Gladkaia Ia.I. Analiz kachestva profilaktiki rakhita u detei po materialam detskoi polikliniki № 1 g. Tiumeni [The analysis of rickets prevention quality in children by the materials of Tiumen Children Polyclinic No 1]. *Materialy Vseros. Nauch. Konf. molodykh uchenykh "Aktualnye problemy teoreticheskoi, eksperimentalnoi i klinicheskoi meditsiny"* [Materials of the All-Russian Scientific Conference of young scientists "Actual Problems of Theoretical, Experimental and Clinical Medicine"]. Tiumen, 2002, pp. 132-133. (in Russian)
10. Skliar L.V., Murzikov N.M., Korkin A.Ia. Vybor metodiki operativnogo ustraneniia o-obraznykh deformatsii nizhnikh konechnostei u detei i podrostkov [Selection of the technique for surgical elimination of O-shaped deformities of the lower limbs in children and adolescents]. *Materialy nauch. konf. "Sovremennye Aspekty Chreskostnogo Osteosinteza po Ilizarovu"* [Materials of scientific conference "Modern Aspects of Transosseous Osteosynthesis according to Ilizarov"]. Kazan, 1991, pp. 42-43. (in Russian)

11. Shevtsov V.I., Popkov A.V. *Operativnoe udlinenie nizhnikh konechnostei* [Surgical Lengthening of the Lower Limbs]. M., Meditsina, 1998, 189 p. (in Russian)
12. Sertakova A.V., Norkin I.A., Rubashkin S.A. Biomarkery remodelirovaniia kostnoi tkani i rostovye faktory rosta v diagnostike stadii osteonekroza golovki bedra u detei [Biomarkers of bone tissue remodeling and growth factors in diagnosing the stages of femoral head osteonecrosis in children]. *Molekuliarnaia Meditsina*, 2014, no. 6, pp. 25-29. (in Russian)
13. Shimer A.L., Oner F.C., Vaccaro A.R. Spinal reconstruction and bone morphogenetic proteins: open questions. *Injury*, 2009, vol. 40, no. Suppl. 3, pp. S32-S38. DOI: 10.1016/S0020-1383(09)70009-9.
14. Ulianina E.V., Fatkullin I.F., Khairullina G.R. Markery angiogeneza i ultrazvukovogo issledovaniia v otsenke stepeni tiazhesti sindroma zaderzhki razvitiia ploda [The markers of angiogenesis and ultrasound investigation in evaluating the severity of fetal growth retardation syndrome]. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*, 2016, vol. 9, no. 5, pp. 79-82. (in Russian) DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).79-82.
15. Vecchiarelli-Federico L.M., Cervi D., Haeri M., Li Y., Nagy A., Ben-David Y. Vascular endothelial growth factor – a positive and negative regulator of tumor growth. Cancer Res., 2010, vol. 70, no. 3, pp. 863-867. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3592.
16. Witsch E., Sela M., Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology* (Bethesda), 2010, vol. 25, no. 2, pp. 85-101. DOI: 10.1152/physiol.00045.2009.
17. Haigh J.J., Gerber H.P., Ferrara N., Wagner E.F. Conditional inactivation of VEGF-A in areas of collagen2a1 expression results in embryonic lethality in the heterozygous state. *Development*, 2000, vol. 127, no. 7, pp. 1445-1453.
18. Stogov M.V., Luneva S.N., Novikov K.I. Growth factors in human serum during operative tibial lengthening with the Ilizarov method. *J. Orthop. Res*., 2013, vol. 31, no. 12, pp.1966-1970. DOI: 10.1002/jor.22454.
19. Gaidyshev I.P. *Analiz i obrabotka dannykh: spets. spravochnik* [Data analysis and processing: special manual]. SPb., Piter, 2001, 145 p. (in Russian)
20. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. 4th Ed. McGraw-Hill Publishing Company, 1997. (Russ. ed.: Glantz S. Mediko-biologicheskaia Statistika. M., Praktika, 1998, 459 p.)
21. Nahar N.N., Missana L.R., Garimella R., Tague S.E., Anderson H.C. Matrix vesicles are carriers of bone morphogenetic proteins (BMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), and noncollagenous matrix proteins. *J. Bone Miner. Metab*., 2008, vol. 26, no. 5, pp. 514-519. DOI: 10.1007/s00774-008-0859-z.
22. Yang Y.Q., Tan Y.Y., Wong R., Wenden A., Zhang L.K., Rabie A.B. The role of vascular endothelial growth factor in ossification. *Int. J. Oral Sci*., 2012, vol. 4, no. 2, pp. 64-68. DOI:10.1038/ijos.2012.33.
23. Simpson A.H., Mills L., Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J. Bone Joint Surg. Br*., 2006, vol. 88, no. 6, pp. 701-705. DOI: 10.1302/0301-620X.88B6.17524.
24. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N. Dinamika faktorov rosta endoteliia sosudov i fibroblasticheskogo faktora rosta pri eksperimentalnom infarkte miokarda [The dynamics of vascular endothelium growth factors and fibroblastic growth factor for experimental myocardial infarction]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2007, no. 6, pp. 169-174. (in Russian)
25. Bershova T.V., Bakanov M.I., Smirnov I.E., Sanfirova V.M., Korneeva I.T., Poliakov S.D., Soloveva Iu.V. Izmeneniia funktsionalnogo sostoianiia sosudistogo endoteliia u iunykh sportsmenov razlichnoi kvalifikatsii [Changes in vascular endothelium functional state in young athletes of various qualifications]. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*, 2016, vol. 19, no. 1, pp. 14-19. (in Russian) DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19.
26. Maidannik V.G. *Pediatriia: ucheb. dlia stud. vyssh. med. ucheb. zavedenii III-IV urovnei akkreditatsii* [Pediatry: textbook for students of higher medical educational institutions of III-IV accreditation levels]. Kharkov, Folio, 2002, 1125 p. (in Russian)
27. Mac Gabhann F., Qutub A.A., Annex B.H., Popel A.S. Systems biology of pro-angiogenic therapies targeting the VEGF system. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med*., 2010, vol. 2, no. 6, pp. 694-707. DOI: 10.1002/wsbm.92.
28. Kuzmin A.G., Lipatov D.V., Smirnova O.M., Shestakova M.V. Anti-VEGF preparaty dlia lecheniia diabeticheskoi retinopatii [Anti-VEGF preparations for diabetic retinopathy treatment]. *Oftalmokhirurgiia*, 2009, no. 3, pp. 53-57. (in Russian)

Рукопись поступила 21.09.2018

Сведения об авторах:

1. Гвоздев Никита Сергеевич,
   ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
2. Выхованец Евгения Петровна,
   ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
3. Лунева Светлана Николаевна, д. б. н., профессор,
   ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия,
   Email: luneva_s@mail.ru
4. Накоскина Наталья Викторовна,
   ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
5. Щурова Елена Николаевна, д. б. н.,
   ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
6. Попков Арнольд Васильевич, д. м. н., профессор,
   ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия,
   Email: apopkov.46@mail.ru

Information about the authors:

1. Nikita S. Gvozdev,
   National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russian Federation
2. Evgeniia P. Vykhovanets,
   National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russian Federation
3. Svetlana N. Luneva, Ph.D. of Biological Sciences, Professor,
   National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russian Federation,
   Email: luneva_s@mail.ru
4. Natalia V. Nakoskina,
   National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russian Federation
5. Elena N. Shchurova, Ph.D. of Biological Sciences,
   National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and Traumatology, Kurgan, Russian Federation
6. Arnold V. Popkov, M.D., Ph.D., Professor,
   National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics named after academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russian Federation,
   Email: apopkov.46@mail.ru