

Морфо-биохимические параллели при оценке состояния сосудистого русла мягких тканей спины у больных с нейрофиброматозом I типа

Е.Н. Щурова, С.Н. Лулева, Г.Н. Филимонова, Е.Н. Горбач, С.О. Рябых, Е.П. Выхованец

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

Morphobiochemical parallels in evaluating the condition of the spinal soft tissue vascular flow in patients with neurofibromatosis type I

E.N. Shchurova, S.N. Luneva, G.N. Filimonova, E.N. Gorbach, S.O. Ryabykh, E.P. Vykhoanets

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

Цель. Провести анализ морфо-биохимических параллелей при исследовании структурных изменений сосудистого русла кожи спины, паравертебральных мышц в области оперативного вмешательства (на вершине деформации позвоночника) и сывороточных концентраций васкуляроэндотелиальных факторов роста и их рецепторов у больных с кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза I типа. **Материалы и методы.** Работа основана на результатах обследования сплошной когорты больных с НФ-I – 12 человек. В процессе исследования осуществляли измерение концентрации в сыворотке крови васкуляроэндотелиальных факторов роста (VEGF, VEGF-A, FGF-basic) и рецепторов к данным факторам (VEGF-R2, VEGF-R3) с использованием иммуноферментного анализа. Гистологическими методами с помощью световой и сканирующей электронной микроскопии изучали биоптаты кожи спины и паравертебральных мышц, взятых в проекции вершины деформации позвоночника в ходе хирургической коррекции кифосколиоза. **Результаты.** Концентрация факторов роста VEGF и VEGF-A была выше референсных значений на 8 (p = 0,00908) и 417 % (p = 0,00392) соответственно. Содержание рецептора VEGF-R2 превышало референсный уровень на 215 % (p = 0,00622). Величина концентрации рецептора VEGF-R3, наоборот, была снижена на 58,1 % (p = 0,00415). Содержание фактора роста FGF-basic в сыворотке крови находилось в пределах контрольных значений (p = 0,05613). В биоптатах кожи спины были выявлены изменения гистоструктуры сосудистых стенок артерий и вен крупного и среднего калибров, фиброз и облитерация просветов отдельных сосудов, гиперемия микрососудов венозного и капиллярного русла, формирование воспалительных инфильтратов в адвентиции крупных и средних сосудов и в околососудистых пространствах, наличие геморрагий. В мышцах патологические изменения проявлялись в виде фиброза и сужения (до полной облитерации) просветов сосудов артериального звена, увеличения диаметра тонкостенных сосудов венозного русла, повышения их проницаемости, обуславливающие повсеместные обширные геморрагии. **Заключение.** Повышенная концентрация васкуляроэндотелиальных факторов роста и их дисбаланс с рецепторами у больных с НФ-I сочетаются с патогистологическими структурными изменениями сосудистого русла кожи спины и паравертебральных мышц, обусловленными наличием процесса воспаления. Полученные результаты необходимо учитывать как при хирургическом лечении проявлений этого сложного заболевания, так и планировании лечебно-реабилитационных мероприятий в целом. **Ключевые слова:** нейрофиброматоз I типа (НФ-I), деформации позвоночника, кожа, паравертебральные мышцы, сосудистое русло, васкуляроэндотелиальные факторы роста (VEGF, VEGF-A, FGF-basic) и рецепторы (VEGF-R2, VEGF-R3)

Purpose To compare and analyze structural changes in the vascular bed of the spine skin, paravertebral muscles in the zone of surgical intervention (at the apex of the spine deformity), as well as serum concentrations of vascular endothelial growth factors and their receptors in patients with kyphoscoliosis due to neurofibromatosis type I (NF-I). **Material and methods** The work is based on the results of examining a continuous cohort of patients with NF-I (n = 12). During the examination the concentrations of vascular endothelial growth factors (VEGF, VEGF-A, FGF-basic) and receptors for these factors (VEGF-R2, VEGF-R3) were determined in blood serum using the immunoenzyme analysis. Histological techniques of light and scanning electron microscopy were used for studying the biopsy material of the spine skin and paravertebral muscles obtained in the projection of the spine deformity apex during surgical correction of kyphoscoliosis. **Results** Concentration of VEGF and VEGF-A was 8 % (p = 0.00908) and 417 % (p = 0.00392) higher than reference values, respectively. VEGF-R2 receptor was 215 % (p = 0.00622) and exceeded the level of reference values. On the contrary, VEGF-R3 receptor concentration was 58.1 % (p = 0.00415), lower than the relative reference values. FGF-basic growth factor in blood serum was within control values (p = 0.05613). Changes in the histostructure of the vascular walls of large- and medium-size arteries and veins, fibrosis and obliteration of some vessel lumens, hyperemia of venous and capillary microvessels, formation of inflammatory infiltrates in adventitia of large- and medium-size vessels and in perivascular spaces, hemorrhages were revealed in biopsies of the spine skin. Pathological changes in muscles manifested themselves as fibrosis and constriction (up to complete obliteration) of the lumens of arterial vessels, increase in the diameter of thin-walled venous vessels, increase in their permeability leading to widespread extensive hemorrhages. **Conclusion** Increased concentration of vascular endothelial growth factors and their imbalance with receptors in patients with NF-I are combined with pathohistological structural changes in the vascular system of the spine skin and paravertebral muscles due to the inflammatory process present. The obtained results should be taken into account both in surgical treatment of this complex disease manifestations, and when planning treatment and rehabilitation measures in general.

Keywords: neurofibromatosis type I (NF-I), spinal deformities, skin, paravertebral muscles, vascular bed, vascular endothelial growth factors (VEGF, VEGF-A, FGF-basic), receptors (VEGF-R2, VEGF-R3)

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз I типа (НФ-I) является мультисистемным заболеванием, затрагивающим опорно-двигательный аппарат [1–4], сердечнососудистую [5–8], эндокринную [9], центральную и периферическую нервную систему [10, 11].

По данным литературы, васкулопатия является признанным осложнением НФ-I [5–8, 12], которое может проявляться в разных областях организма [5–7, 12, 13]. Проявления васкулопатии включают реноваскулярный стеноз с сопутствующей гипертензией, цереброваску-

лярные окклюзии, коарктации аорты, висцеральную ишемию и аневризмы мелких артерий [8, 14–18].

Распространенность симптоматических аномалий периферических сосудов у больных с НФ-I типа составляет около 1 %, при этом не найдено ассоциаций между васкулопатией и клиническим статусом пациента [12]. Этиология сосудистой патологии при НФ-I по-прежнему остается недостаточно освещенной [12, 14, 16, 19–22]. Уделено мало внимания анализу сосудистого русла мягких тканей, в частности кожи и мышц спины, что особенно актуально

у пациентов с деформациями позвоночника на фоне НФ-I [23, 24].

Цель работы – провести анализ морфо-биохимических параллелей при исследовании структурных изменений сосудистого русла кожи спины, паравerteбральных

мышц в области оперативного вмешательства (на вершине деформации позвоночника) и сывороточных концентраций васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов у больных с кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза I типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение данного исследования на людях было одобрено комитетом по этике Центра (протокол № 7 (32) от 24.12.2012). Оно осуществлялось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 года). 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.

Объектом исследования являлись 12 больных сплошной когорты нейрофиброматоза I типа (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 7 до 24 лет (средний возраст $14,5 \pm 1,5$ года). Вертебральный синдром был представлен дугой в шейно-грудном отделе позвоночника в 2 случаях, дугой в груднопоясничном отделе – в 10. Величина деформации позвоночника варьировала в пределах от 50 до 140° (в среднем $98,0 \pm 12,2^\circ$) по Cobb. Все больные, включенные в группу исследования, имели нормальную функцию экскреторных органов.

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

Значения сывороточных концентраций васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов, полученные при обследовании пациентов, сравнивали с величиной референсной группы такого же возраста и пола. Референсная группа состояла из 104 соматически здоровых людей в возрасте от 7 до 24 лет (50 лиц мужского пола, 54 – женского). Распределение условно здоровых людей по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение по возрасту и полу условно здоровых людей

Период	Пол	Возраст (лет)	Количество наблюдений
Младший школьный	мальчики	8–12	19
	девочки	7–11	21
Старший школьный	мальчики	13–17	23
	девочки	12–16	19
Переходный	юноши	18–24	9
	девушки	17–24	13

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ концентраций в сыворотке крови васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF, VEGF-A, FGF-basic) и рецепторов к данным факторам (VEGF-R2, VEGF-R3) у пациентов с нейрофиброматозом I типа показал наличие значительного дисбаланса факторов роста и их рецепторов (табл. 2). Концентрация фактора

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, хронический холецистит и панкреатит, хронические обструктивные заболевания легких, инфекционные заболевания.

Для оценки структурных изменений сосудистого русла мягких тканей спины у больных с кифосколиозом на фоне НФ-I было выполнено гистологическое исследование биоптатов кожи спины и паравerteбральных мышц, взятых в проекции вершины деформации основной дуги (между Th5 и Th10 позвонками) на выпуклой стороне при выполнении доступа к задним отделам позвоночного столба в ходе хирургической коррекции кифосколиоза.

Биоптат кожи размером примерно $10 \times 6 \times 6$ мм делили на 2 части. Первую часть биоптата (примерный размер $5 \times 3 \times 3$ мм) фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, с последующей дегидратацией и заливкой в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, методу Унны-Тенцера. Морфологические исследования кожи методом световой микроскопии выполняли с использованием стереомикроскопа «AxioScope.A1» со встроенной цифровой камерой «AxioCam» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Второй фрагмент биоптата кожи (примерный размер $5 \times 3 \times 3$ мм) пропитывали камфеном (3,3-диметил-2-метиленилцикло-[1,2,2]-гептан) и высушивали на воздухе в беспыльных условиях, а затем напыляли токопроводящим слоем в ионном напылителе IB 6 (Япония) и исследовали методом сканирующей электронной микроскопии при помощи микроскопа JSM-840 (JEOL, Япония).

Биоптат паравerteбральных мышц размером примерно $10 \times 5 \times 5$ мм был взят от multifidus muscle и фиксирован в 10 % нейтральном формалине с последующей гистологической проводкой и заливкой в парафин. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и трихромным методом по Массону. Препараты исследовали посредством стереомикроскопа «AxioScope.A1» и встроенной цифровой фотокамеры «AxioCam» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft EXCEL-2010 и надстройки AtteStat [25]. Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Достоверность различий между двумя несвязанными выборками определяли по W-критерию Вилкоксона, Данна и Манна-Уитни для независимых выборок [26].

роста VEGF была выше референсных значений всего лишь на 8 % ($p = 0,009023$), хотя VEGF-A превышал уровень нормы на 417 % ($p = 0,003948$). Содержание рецептора VEGF-R2 в сыворотке крови больных было на 215 % ($p = 0,00622$) больше, чем у обследуемых контрольной группы.

Таблица 2

Концентрация васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF и VEGF-A, FGF-basic) и рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3) в сыворотке крови больных с нейрофиброматозом I типа ($M \pm m$, n – число наблюдений)

Название исследуемого фактора	Единицы измерения	Референсная группа ($n = 104$)	Нейрофиброматоз I типа до лечения ($n = 12$)
VEGF	нг/мл	$0,165 \pm 0,03$	$0,178 \pm 0,04^*$
VEGF-R2/KDR	нг/мл	$11,3 \pm 0,75$	$35,7 \pm 1,30^*$
VEGF-A	нг/мл	$0,12 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,05^*$
VEGF-R3/FLT-4	нг/мл	$102,01 \pm 11$	$42,75 \pm 4,7^*$
FGF-basic	нг/мл	$8,98 \pm 1,33$	$8,975 \pm 0,85$

Примечание: * – достоверность отличия показателей от референсных значений по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и Данна, $p \leq 0,05$; нг/мл – нанограмм вещества в 1 мл сыворотки крови.

В отличие от вышеперечисленных показателей, величины концентраций рецептора VEGF-R3 были снижены на 58,1 % ($p = 0,00415$). У больных с нейрофиброматозом I типа концентрация фактора роста FGF-basic в сыворотке крови находилась в пределах референсных значений ($p = 0,05613$).

В биоптатах кожи спины в проекции вершины деформации у всех пациентов выявлены структурные изменения сосудистого русла. Была определена гиперемия большей части микрососудов венозного и капиллярного русла. Наблюдался фиброз просветов отдельных сосудов. Выявлены гистоструктурные изменения стенок артерий крупного и среднего калибров, выражавшиеся в нарушении соотношения мышечно-соединительнотканых компонентов, нарушении пространственной ориентации клеток и волокон, частичном разрушении внутренней эластической мембраны (рис. 1, а). В адвентициальном слое таких сосудов отмечены признаки воспаления. В сетчатом слое и подкожно-жировой клетчатке обнаруживались сосуды с деструктуризацией и фиброзом всех слоев, а также полным фиброзированием либо облитерацией их просветов (рис. 1, б).

В некоторых венах на фоне воспаления сосудистой стенки отмечали эффект «расплавления» соединитель-

нотканых и мышечных составляющих наружного и среднего слоев (рис. 1, в). Большая часть сосудов венозного типа находилась в состоянии вазодилатации. В отдельных участках на фоне констрикции сосудов артериального типа выявляли расширенные капилляры по типу синусоидов и тонкостенные венулы с очагами обширных геморрагий в межваскулярных промежутках (рис. 1, г).

В периваскулярных пространствах по ходу микрососудов в сосочковом и сетчатом слоях дермы также обнаружены воспалительные инфильтраты (рис. 1, д, е).

В биоптатах мультифидусной мышцы было определено, что сосуды артериального звена зачастую имели суженные просветы, существенно фиброзированную среднюю оболочку с дезориентированными гладкомышечными клетками и увеличенную адвентициальную оболочку, представленную рыхлой соединительной тканью, содержащей фибробласты, гистиоциты и другие клеточные и волокнистые структуры (рис. 2, а). Многие сосуды имели фактически закрытые просветы и также фиброзированный адвентициальный слой (рис. 2, б). Наблюдались и мозаичные картины: единичные сохранённые миоциты, в том числе атрофичные, на фоне увеличенного эндомизиального пространства, перемежались полями адипоцитов с погружёнными в них сосудистыми пучками (рис. 2, б).

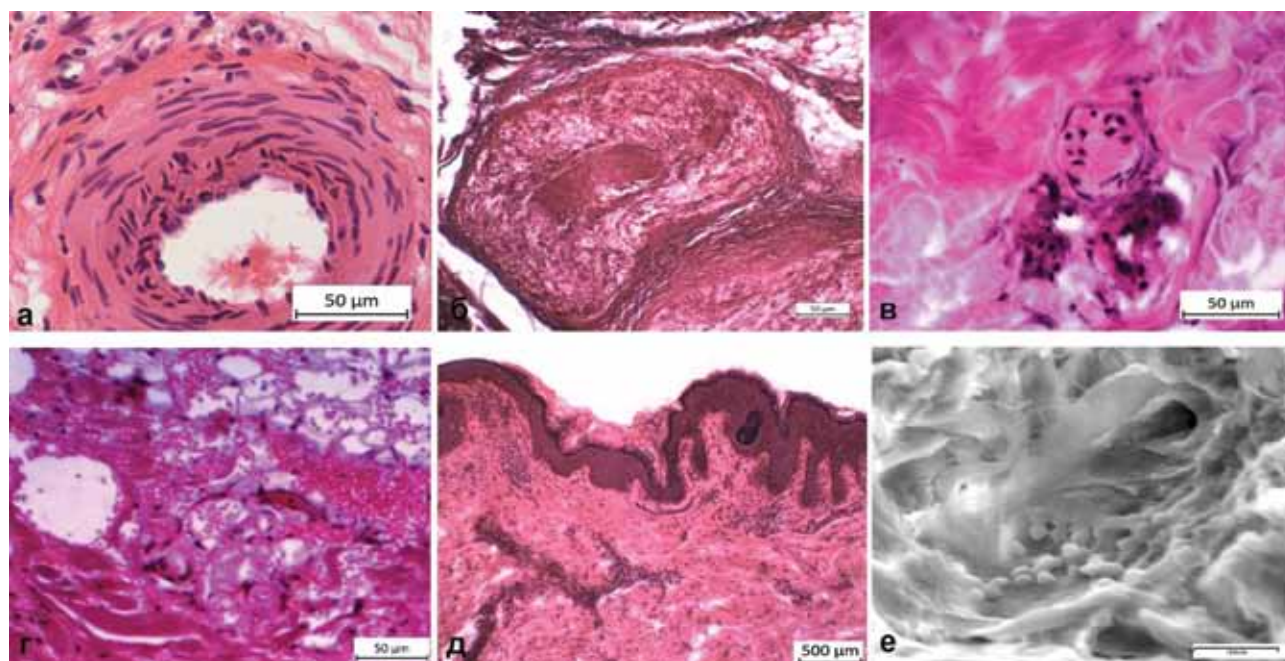


Рис. 1. Биоптат кожи спины на вершине деформации пациента с НФ-I: а – изменение гистоструктуры сосудистых стенок и фиброзирование просвета артерии; б – деструктуризация всех слоев и полное закрытие просвета артерии; в – «расплавление» соединительнотканых и мышечных составляющих наружного и среднего слоев вен; г – расширенные тонкостенные микрососуды с очагами обширных геморрагий в межваскулярных промежутках; д, е – наличие воспалительного инфильтрата по ходу микрососудов в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Окраска: а, в, г, д – гематоксилином и эозином; б – орсеином по Тенцеру-Унну; е – сканирующая электронная микроскопия. Увеличение: а-г – 400 $\times$; д – 100 $\times$; е – 3300 $\times$

Сосуды венозного звена имели истонченные стенки и расширенные просветы, заполненные кровью, что, наряду с фиброзированными и нередко почти закрытыми сосудами артериального типа, обуславливало выпотевание

форменных элементов крови и обширные повсеместные геморрагии (рис. 2, а, в). В увеличенном перимизииальном пространстве визуализировались спиралевидные соединительнотканые волокна на фоне геморрагий (рис. 2, г).

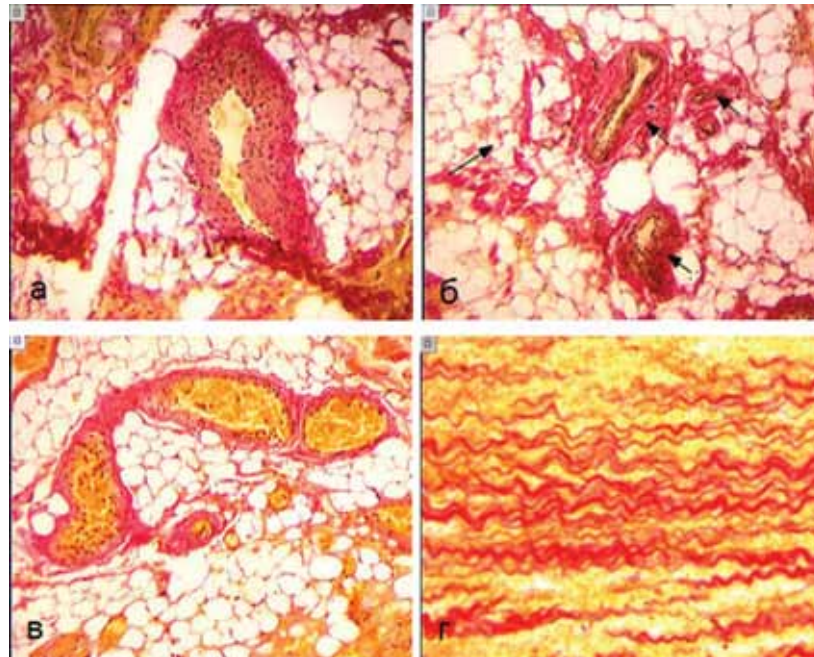


Рис. 2. Биоптат мультифидусной мышцы на вершине деформации пациентов с НФ-I: а – артерия с фиброзированной средней оболочкой (в центре); б – мышечные волокна, замещенные адипоцитами (стрелка), сосуды с суженными просветами и адвентициальным фиброзом (короткие стрелки); в – сосуды венозного русла расширенные, заполненные форменными элементами крови, на фоне массовой жировой дистрофии мышечных волокон; г – соединительнотканые волокна в перимизии на фоне обширных геморрагий. Окраска по Ван-Гизону; увеличение: а, б, в – 79×, г – 200×

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейрофиброматоз – наследственное заболевание, поражающее кожу, нервную ткань, костные и мягкотканые структуры [3, 27]. У 25–50 % больных с НФ-I наблюдаются кифосколиотические деформации позвоночника [1–3], главной особенностью которых является ранняя манифестация и быстрое прогрессирование [4, 28]. Без коррекции деформаций развиваются необратимые сердечно-легочные и неврологические нарушения, предотвратить которые может только своевременное хирургическое вмешательство [29]. При обосновании методик задней торакопластики, прогнозе заживления раны и планировании послеоперационных реабилитационных мероприятий необходимо учитывать особенности морфофункционального состояния мягких тканей в области предполагаемого оперативного вмешательства. У пациентов с деформациями позвоночника на фоне НФ-I состояние мягких тканей спины на вершине деформации имеет ряд гипопластических и дегенеративных структурных изменений, связанных с нарушением полноценной иннервации и кровоснабжения кожи и мышц [23].

Известно, что одной из клинических особенностей НФ-I является наличие васкулопатии, которая представлена у данной группы больных в виде реноваскулярного стеноза с сопутствующей гипертензией, цереброваскулярных окклюзий, коарктации аорты, висцеральной ишемии и аневризм мелких артерий [8, 14–18]. Распространенность симптоматических аномалий периферических сосудов у больных с НФ-I типа составляет около 1 %, при этом, не выявлено ассоциаций между васкулопатией и клиническим статусом пациента [12].

Этиология сосудистых заболеваний при НФ-I по-прежнему остается недостаточно освещенной [12, 14, 16, 20, 22]. Внутренние поражения артериальных стенок (образования неоинтимы и окклюзии сосудов) [19] являются важным проявлением НФ-I. Артериальный стеноз неопухолевых проявлений НФ-I может иметь серьезные или даже смертельные последствия [6, 7, 20].

Известно, что НФ-I возникает в результате мутаций в гене супрессоре опухоли NF1, который кодирует нейрофибромин (белок-супрессор опухолевого роста). Нейрофибромин регулирует передачу белками Ras-митогенного сигнала в ядро клетки. Он экспрессируется в эндотелиальных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, а васкулопатия НФ-I может быть результатом изменения функции нейрофибромин в этих клетках и снижения его экспрессии [14, 16].

По данным В.К. Stansfield et al., работающих на экспериментальных моделях и с больными, при НФ-I определяется нормальное число эндотелиальных колониеобразующих клеток в периферической крови, но эти клетки демонстрируют увеличенную Ras-ERK-активацию и рост пролиферации и миграции в ответ на изменения окружающей среды. Гиперпролиферацию демонстрирует каждый тип клеток, который включает сосудистую стенку (эндотелий, гладкомышечные клетки, перициты) [20]. Также эти исследователи сделали предположение, что путь Ras-ERK в нейрофибромин-дефицитных макрофагах ответственен за усиленное образование неоинтимы [21].

В нашем исследовании были сопоставлены структурные изменения сосудистого русла кожи, мышц спины в области оперативного вмешательства (на вершине деформации позвоночника) и сывороточные концентрации васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF и VEGF-A, FGF-basic) и их рецепторов (VEGF-R2, VEGF-R3) у больных с нейрофиброматозом I типа.

Известно, что VEGF – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, отвечает за реваскуляризацию и ангиогенез [30, 31]. VEGF является митогеном для эпителиальных клеток сосудов, способен повышать проницаемость сосудов [32]. Показано, что повышение уровня ростового фактора VEGF в крови свидетельствует о его повышенной секреции [33, 34].

По результатам нашего исследования было обнаружено, что у пациентов с НФ-I все обменные процессы происходят на фоне увеличения содержания ангиогенных факторов роста VEGF, VEGF-A и их рецептора VEGF-R2 в сыворотке крови, что не только способствует увеличению васкуляризации, но и свидетельствует о наличии персистирующего воспаления в тканях, являющегося предшественником морфологических изменений и приводящего к прогрессированию дегенерации соединительной ткани [35].

Повышенная концентрация фактора VEGF-A стимулирует высвобождение провоспалительных факторов (цитокинов) и не может связываться с рецептором VEGF-R3 [36]. Данный факт может приводить к увеличению васку-

ляризации костного мозга и выбросу моноцитов и макрофагов. Длительное существование воспаления приводит к фиброзу, повышению проницаемости сосудов, формированию воспалительных инфильтратов [37].

В нашем исследовании показано, что у больных с НФ-I дисбаланс васкулоэндотелиальных факторов роста и их рецепторов может приводить к патологическим структурным изменениям сосудистого русла мягких тканей спины: к изменению гистоструктуры и фиброзированию сосудистых стенок артерий и вен крупного и среднего калибров, фиброзу и облитерации их просветов, а в некоторых случаях, и полной дегенерации отдельных сосудов, расширению и полнокровности тонкостенных сосудов венозного типа с повышением их проницаемости, обуславливающей наличие геморагий.

По нашему мнению, такие изменения обусловлены воспалительным процессом, о чем свидетельствует наличие лейкоцитарного инфильтрата в адвентициальном слое крупных и средних сосудов кожи, в периваскулярных пространствах по ходу микрососудов. Воспалительный характер вазопатии у больных с НФ-I подтверждается данными других авторов. Так, E.A. Lasater et al. после проведения анализа периферической крови у пациентов с НФ-I без явных клинических признаков сосудистой патологии выявили повышенную концентрацию воспалительных клеток и цитокинов. Это демонстрирует генетические и клеточные предпосылки сосудистого воспаления у пациентов с НФ-I [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с нейрофиброматозом I типа повышенная концентрация факторов роста (VEGF и VEGF-A) и их дисбаланс с рецепторами (VEGF-R2, VEGF-R3) сочетаются с патогистологическими структурными изменениями сосудистого русла кожи спины и паравертебральных мышц. В биоптатах кожи спины определяются изменения гистоструктуры сосудистых стенок артерий и вен крупного и среднего калибров, фиброз и облитерация просветов отдельных сосудов, гиперемия микрососудов кожи капиллярного и венозного типов, формирование воспалительных инфильтратов в адвентиции крупных и средних сосудов и в околососудистых пространствах, наличие геморагий. В паравертебральных мышцах патологические изменения проявляются в виде фиброза и сужения просвета сосудов артериального звена, увели-

чения диаметра тонкостенных сосудов венозного русла с повышением их проницаемости, обуславливающие повсеместные обширные геморагии. Обнаруженные изменения, по всей видимости, обусловлены наличием воспалительного процесса, что необходимо учитывать как при хирургическом лечении проявлений этого сложного заболевания, так и планировании лечебно-реабилитационных мероприятий в целом. Следует больше внимания уделять сосудистой и противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде для создания условий заживления раны и снижения количества раневых осложнений, а также учитывать воспалительный характер вазопатии сосудистого русла мягких тканей (кожи и мышц) при разработке терапевтических и диагностических вмешательств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis / B.A. Akbarnia, K.R. Gabriel, E. Beckman, D. Chalk // Spine. 1992. Vol. 17, No 8 Suppl. P. S244-S248. DOI: 10.1097/00007632-199208001-00005.
2. Tzirikos A.I., Saifuddin A., Noordeen M.H. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment // Eur. Spine J. 2005. Vol. 14, No 5. P. 427-439. DOI:10.1007/s00586-004-0829-7.
3. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis // Orthop. Clin. North Am. 2007. Vol. 38, No 4. P. 553-562. DOI:10.1016/j.ocl.2007.03.008.
4. Feldman D.S., Jordan C., Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1 // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2010. Vol. 18, No 6. P. 346-357. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511440> (Дата обращения 14.02.2019).
5. Rosser T.L., Vezina G., Packer R.J. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1 // Neurology. 2005. Vol. 64, No 3. P. 553-555. DOI:10.1212/01.WNL.0000150544.00016.69.
6. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1 / D. Rea, J.F. Brandsema, D. Armstrong, P.C. Parkin, G. deVeber, D. MacGregor, W.J. Logan, R. Askalan // Pediatrics. 2009. Vol. 124, No 3. P. e476-e483. DOI:10.1542/peds.2009-0152.
7. Cairns A.G., North K.N. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1 // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008. Vol. 79, No 10. P. 1165-1170. DOI:10.1136/jnnp.2007.136457.
8. High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1 / T. Dubov, H. Toledano-Alhadeef, G. Chernin, S. Constantini, R. Cleper, S. Ben-Shachar // Pediatr. Nephrol. 2016. Vol. 31, No 1. P. 131-136. DOI:10.1007/s00467-015-3191-6.
9. Increased insulin sensitivity in individuals with neurofibromatosis type 1 / A.S. Martins, A.K. Jansen, L.O.C. Rodrigues, C.M. Matos, M.L.R. Souza, D.M. Miranda, N.A. Rezende // Arch. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 62, No 1. P. 41-46. DOI: 10.20945/2359-3997000000007.
10. Neurofibromatosis type 1: more frequent and severe than usually thought / J.F. Souza, L.L. Toledo, M.C. Ferreira, L.O. Rodrigues, N.A. Rezende // Rev. Assoc. Med. Bras. 2009. Vol. 55, No 4. P. 394-399. DOI: 10.1590/S0104-42302009000400012.
11. Friedman J.M. Neurofibromatosis 1. Synonyms: NF1, Von Recklinghausen Disease, Von Recklinghausen's Neurofibromatosis. Ed. by Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A. Seattle (WA), University of Washington: GeneReviews. 1993-2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/> (Accessed 15.03.2019).

12. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1 / B. Kaas, T.A. Huisman, A. Tekes, A. Bergner, J.O. Blakeley, L.C. Jordan // *J. Child. Neurol.* 2013. Vol. 28, No 5. P. 561-569. DOI:10.1177/0883073812448531.
13. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force // J.M. Friedman, J. Arbiser, J.A. Epstein, D.H. Gutmann, S.J. Huot, A.E. Lin, B. McManus, B.R. Korf // *Genet. Med.* 2002. Vol. 4, No 3. P. 105-111. DOI:10.109700125817-200205000-00002.
14. Norton K.K., Xu J., Gutmann D.H. Expression of the neurofibromatosis 1 gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle // *Neurobiol. Dis.* 1995. Vol. 2, No 1. P. 13-21. DOI:10.1006/nbdi.1995.0002.
15. Kurien A., John P.R., Milford D.V. Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis // *Arch. Dis. Child.* 1997. Vol. 76, No 5. P. 454-455. DOI: 10.1136/adc.76.5.454.
16. Hamilton S.J., Friedman J.M. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy // *Clin. Genet.* 2000. Vol. 58, No 5. P. 341-344. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2000.580501.x.
17. Abdominal aortic coarctation, renovascular, hypertension, and neurofibromatosis / E. Criado, L. Izquierdo, S. Luján, E. Puras, M. del Mar Espino // *Ann. Vasc. Surg.* 2002. Vol. 16, No 3. P. 363-367. DOI:10.1007/s10016-001-0098-4.
18. Hersh J.H.; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121, No 3. P. 635-642. DOI:10.1542/peds.2007-3364.
19. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans / E.A. Lasater, F. Li, W.K. Bessler, M.L. Estes, S. Vemula, C.M. Hingtgen, M.C. Dinauer, R. Kapur, S.J. Conway, D.A. Ingram Jr. // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120, No 3. P. 859-870. DOI: 10.1172/JCI41443.
20. Molecular basis of cardiovascular abnormalities in NF1. In: Neurofibromatosis Type 1 / B.K. Stansfield, D.A. Ingram, S.J. Conway, J.M. Friedman / Upadhyaya M., Cooper D.N., eds. Berlin: Springer-Verlag. 2012. P. 353-366. DOI:10.1007/978-3-642-32864-0_23.
21. Ras-Mek-Erk signaling regulates NF1 heterozygous neointima formation / B.K. Stansfield, W.K. Bessler, R. Mali, J.A. Mund, B.D. Downing, R. Kapur, D.A. Ingram Jr. // *Am. J. Pathol.* 2014. Vol. 184, No 1. P. 79-85. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.022.
22. Histopathologic features of intracranial vascular involvement in fibromuscular dysplasia, Ehlers-Danlos type IV, and neurofibromatosis 1 / S. Lummus, R. Breeze, M.S. Lucia, B.K. Kleinschmidt-DeMasters // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014. Vol. 73, No 10. P. 916-932. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000113.
23. Особенности состояния мягких тканей на вершине деформации у больных с кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза I типа / Е.Н. Щурова, Е.Н. Горбач, Г.Н. Филимонова, С.О. Рябых, Е.Н. Очинова // *Нервно-мышечные болезни.* 2017. Т. 7, № 1. С. 30-36. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-30-36.
24. Щурова Е.Н., Менщикова Т.И., Филимонова Г.Н. Сопоставление ультразвуковых и морфологических результатов исследования паравerteбральных мышц на вершине деформации у больных с кифосколиозом на фоне нейрофиброматоза I типа // *Гений ортопедии.* 2018. Т. 24, № 1. С. 70-74. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-1-70-74.
25. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных: спец. справочник. СПб.: Питер, 2001. 145 с.
26. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика. 1998. 459 с.
27. Михайловский М.В., Зайдман А.М., Лебедева М.Н. Хирургическая коррекция деформаций позвоночника при нейрофиброматозе: опыт применения CDI // *Хирургия позвоночника.* 2008. № 3. С. 8-15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskaya-korreksiya-deformatsiy-pozvonochnika-pri-neyrofibromatoze-opyt-primeneniya-cdi> (Дата обращения 04.12.2018)
28. Vitale M.G., Guha A., Skaggs D.L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update // *Clin. Orthop. Relat Res.* 2002. No 401. P. 107-118. DOI: 10.1097/00003086-200208000-00013.
29. Orthopaedic manifestations of Von Recklinghausen's neurofibromatosis / M. Trigui, K. Ayadi, M. Sakka, W. Zribi, F. Frikha, F. Gdoura, S. Sallemi, M. Zribi, H. Keskes // *Press Med.* 2011. Vol. 40, No 3. P. e152-e162. DOI:10.1016/j.lpm.2010.09.025.
30. Matrix vesicles are carriers of bone morphogenetic proteins (BMPs), vascular endothelial growth factor (VEGF), 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.
31. 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.
32. 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. URL: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B6.17524>.
33. 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. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-faktorov-rosta-endorliya-sosudov-i-fibroblasticheskogo-faktora-rosta-pri-eksperimentalnom-infarkte-miokarda> (дата обращения 05.03.2019).
34. 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.
35. Blockade of VEGFR-1 and VEGFR-2 enhances paclitaxel sensitivity in gastric cancer cells / J.E. Hwang, J.H. Lee, M.R. Park, D.E. Kim, W.K. Bae, H.J. Shim, S.H. Cho, I.J. Chung // *Yonsei Med. J.* 2013. Vol. 54, No 2. P. 374-380. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.2.374.
36. Angelo L.S., Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, No 10. P. 2825-2830. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2416.
37. Angiogenesis in rheumatoid arthritis / N. Maruotti, F.P. Cantatore, E. Crivellato, A. Vacca, D. Ribatti // *Histol. Histopathol.* 2006. Vol. 21, No 5. P. 557-566. DOI:10.14670/HH-21.557.

REFERENCES

1. Akbarnia B.A., Gabriel K.R., Beckman E., Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine*, 1992, vol. 17, no. 8 Suppl., pp. S244-S248. DOI: 10.1097/00007632-199208001-00005.
2. Tzirikos A.I., Saifuddin A., Noordeen M.H. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment. *Eur. Spine J.*, 2005, vol. 14, no. 5, pp. 427-439. DOI:10.1007/s00586-004-0829-7.
3. Crawford A.H., Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. *Orthop. Clin. North Am.*, 2007, vol. 38, no. 4, pp. 553-562. DOI:10.1016/j.ocl.2007.03.008.
4. Feldman D.S., Jordan C., Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2010, vol. 18, no. 6, pp. 346-357. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511440> (Accessed 14.02.2019).
5. Rosser T.L., Vezina G., Packer R.J. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 2005, vol. 64, no. 3, pp. 553-555. DOI:10.1212/01.WNL.0000150544.00016.69.
6. Rea D., Brandsema J.F., Armstrong D., Parkin P.C., deVeber G., MacGregor D., Logan W.J., Askalan R. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 3, pp. e476-e483. DOI:10.1542/peds.2009-0152.
7. Cairns A.G., North K.N. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, vol. 79, no. 10. P. 1165-1170. DOI:10.1136/jnnp.2007.136457.
8. Dubov T., Toledano-Alhadeef H., Chernin G., Constantini S., Cleper R., Ben-Shachar S. High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr. Nephrol.*, 2016, vol. 31, no. 1, pp. 131-136. DOI:10.1007/s00467-015-3191-6.
9. Martins A.S., Jansen A.K., Rodrigues L.O.C., Matos C.M., Souza M.L.R., Miranda D.M., Rezende N.A. Increased insulin sensitivity in individuals with neurofibromatosis type 1. *Arch. Endocrinol. Metab.*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 41-46. DOI: 10.20945/2359-3997000000007.
10. Souza J.F., Toledo L.L., Ferreira M.C., Rodrigues L.O., Rezende N.A. Neurofibromatosis type 1: more frequent and severe than usually thought. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2009, vol. 55, no. 4, pp. 394-399. DOI: 10.1590/S0104-42302009000400012.
11. Friedman J.M. *Neurofibromatosis 1. Synonyms: NF1, Von Recklinghausen Disease, Von Recklinghausen's Neurofibromatosis.* Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., eds. Seattle (WA), University of Washington: GeneReviews. 1993-2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/> (Accessed 15.03.2019).
12. Kaas B., Huisman T.A., Tekes A., Bergner A., Blakeley J.O., Jordan L.C. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *J. Child. Neurol.*, 2013, vol. 28, no. 5, pp. 561-569. DOI:10.1177/0883073812448531.
13. Friedman J.M., Arbiser J., Epstein J.A., Huot S.J., Lin A.E., McManus B., Korf B.R. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet. Med.*, 2002, vol. 4, no. 3, pp. 105-111. DOI:10.109700125817-200205000-00002.
14. Norton K.K., Xu J., Gutmann D.H. Expression of the neurofibromatosis I gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle. *Neurobiol. Dis.*, 1995, vol. 2, no. 1, pp. 13-21. DOI:10.1006/nbdi.1995.0002.

15. Kurien A., John P.R., Milford D.V. Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. *Arch. Dis. Child.*, 1997, vol. 76, no. 5, pp. 454-455. DOI: 10.1136/adc.76.5.454.
16. Hamilton S.J., Friedman J.M. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin. Genet.*, 2000, vol. 58, no. 5, pp. 341-344. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2000.580501.x.
17. Criado E., Izquierdo L., Luján S., Puras E., del Mar Espino M. Abdominal aortic coarctation, renovascular, hypertension, and neurofibromatosis. *Ann. Vasc. Surg.*, 2002, vol. 16, no. 3, pp. 363-367. DOI:10.1007/s10016-001-0098-4.
18. Hersh J.H.; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics*, 2008, vol. 121, no. 3, pp. 633-642. DOI:10.1542/peds.2007-3364.
19. Lasater E.A., Li F., Bessler W.K., Estes M.L., Vemula S., Hingtgen C.M., Dinauer M.C., Kapur R., Conway S.J., Ingram D.A. Jr. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, no. 3, pp. 859-870. DOI: 10.1172/JCI41445.
20. Stansfield B.K., Ingram D.A., Conway S.J., Friedman J.M. Molecular basis of cardiovascular abnormalities in NF1. In: Upadhyaya M., Cooper D.N., eds. *Neurofibromatosis Type 1*. Berlin, Springer-Verlag. 2012. P. 353-366. DOI:10.1007/978-3-642-32864-0_23.
21. Stansfield B.K., Bessler W.K., Mali R., Mund J.A., Downing B.D., Kapur R., Ingram D.A. Jr. Ras-Mek-Erk signaling regulates Nf1 heterozygous neointima formation. *Am. J. Pathol.*, 2014, vol. 184, no. 1, pp. 79-85. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.09.022.
22. Lumms S., Breeze R., Lucia M.S., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Histopathologic features of intracranial vascular involvement in fibromuscular dysplasia, Ehlers-Danlos type IV, and neurofibromatosis 1. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2014, vol. 73, no. 10, pp. 916-932. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000113.
23. Shchurova E.N., Gorbach E.N., Filimonova F.N., Riabikh S.O., Ochirova P.V. Osobennosti sostoiianiia miagkikh tkanei na vershine deformatsii u bolnykh s kifoskoliozom na fone neurofibromatoza I tipa [Special features of soft tissue condition at the deformity apex in patients with kyphoscoliosis through Type I neurofibromatosis]. *Nervno-myshechnye Bolezni*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 30-36. (in Russian) DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-1-30-36.
24. Shchurova E.N., Menshchikova T.I., Filimonova G.N. Sopostavlenie ultrazvukovykh i morfologicheskikh rezultatov issledovaniia paravertebralnykh myshts na vershine deformatsii u bolnykh s kifoskoliozom na fone neurofibromatoza I tipa [Comparison of ultrasonographic and morphological findings of paravertebral muscles at the apex of kyphoscoliosis in patients with neurofibromatosis type I]. *Genij Ortopedii*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 70-74. (in Russian) DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-1-70-74.
25. Gaidyshev I.P. *Analiz i obrabotka dannykh: spets. spravochnik* [Analysis and data processing: special manual]. SPb., Piter, 2001, 145 p. (in Russian)
26. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. 4th ed. New York, McGraw-Hill Inc., 1997, 473 p. (Russ. ed.: Glants S. *Mediko-biologicheskaya Statistika*. Moscow, Praktika, 1998. 459 p.)
27. Mikhailovskii M.V., Zaidman A.M., Lebedeva M.N. Khirurgicheskaya korrektsiia deformatsii pozvonochnika pri neurofibromatoze: opyt primeneniia CDI [Surgical correction of the spine deformities for neurofibromatosis: CDI experience]. *Khirurgiia Pozvonochnika*, 2008, no. 3, pp. 8-15. (in Russian) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/khirurgicheskaya-korrektsiya-deformatsiiy-pozvonochnika-pri-neurofibromatoze-opyt-primeneniya-cdi> (Accessed 04.12.2018).
28. Vitale M.G., Guha A., Skaggs D.L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update. *Clin. Orthop. Relat Res.*, 2002, no. 401, pp. 107-118. DOI: 10.1097/00003086-200208000-00013.
29. Trigui M., Ayadi K., Sakka M., Zribi W., Frikha F., Gdoura F., Sallemi S., Zribi M., Keskes H. Orthopaedic manifestations of Von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Press Med.*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. e152-e162. DOI:10.1016/j.lpm.2010.09.025.
30. 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), noncollagenous matrix proteins. *J. Bone Miner. Metab.*, 2008, vol. 26, no. 5, pp. 514-519. DOI: 10.1007/s00774-008-0859-z.
31. 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.
32. 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. URL: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B6.17524>.
33. Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N. Dinamika faktorov rosta endoteliia sosudov i fibroblasticheskogo faktora rosta pri eksperimentalnom infarkte miokarda [Dynamics of the growth factors of vascular endothelium and the fibroblastic growth factor in experimental myocardial infarction]. *Acta Biomedica Scientifica*, 2007, no. 6, pp. 169-174. (in Russian) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-faktorov-rosta-endoteliya-sosudov-i-fibroblasticheskogo-faktora-rosta-pri-eksperimentalnom-infarkte-miokarda> (accessed 05.03.2019).
34. Bershova T.V., Bakanov M.I., Smirnov I.E., Sanfirova V.M., Korneeva I.T., Poliakov S.D., Soloveva Iu.V. Izmeneniia funktsionalnogo sostoiianiia sosudistogo endoteliia u iunykh sportsmenov razlichnoi kvalifikatsii [Changes in the functional condition of vascular endothelium in young sportsmen of various qualification]. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*, 2016, vol. 19, no. 1, pp. 14-19. (in Russian) DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19.
35. Hwang J.E., Lee J.H., Park M.R., Kim D.E., Bae W.K., Shim H.J., Cho S.H., Chung I.J. Blockade of VEGFR-1 and VEGFR-2 enhances paclitaxel sensitivity in gastric cancer cells. *Yonsei Med. J.*, 2013, vol. 54, no. 2, pp. 374-380. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.2.374.
36. Angelo L.S., Kurzrock R. Vascular endothelial growth factor and its relationship to inflammatory mediators. *Clin. Cancer Res.*, 2007, vol. 13, no. 10, pp. 2825-2830. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2416.
37. Maruotti N., Cantatore F.P., Crivellato E., Vacca A., Ribatti D. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Histol. Histopathol.*, 2006, vol. 21, no. 5, pp. 557-566. DOI:10.14670/HH-21.557.

Рукопись поступила 20.06.2019

Сведения об авторах:

1. Щурова Елена Николаевна, д. б. н.,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: elena.shurova@mail.ru
2. 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
3. Филимонова Галина Николаевна, к. б. н.,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: galnik.kurgan@yandex.ru
4. Горбач Елена Николаевна, к. б. н.,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: gorbach.e@mail.ru
5. Рябых Сергей Олегович, д. м. н.,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: rso_@mail.ru
6. Выхованец Евгения Петровна,
ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава
России, г. Курган, Россия,
Email: vykhovanets.eva@mail.ru

Information about the authors:

1. Elena N. Shchurova, Ph.D. of Biological Sciences,
National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and
Traumatology, Kurgan, Russian Federation,
Email: elena.shurova@mail.ru
2. 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
3. Galina N. Filimonova, Ph.D. of Biological Sciences,
National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and
Traumatology, Kurgan, Russian Federation,
Email: galnik.kurgan@yandex.ru
4. Elena N. Gorbach, Ph.D. of Biological Sciences,
National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and
Traumatology, Kurgan, Russian Federation,
Email: gorbach.e@mail.ru
5. Sergey O. Ryabikh, M.D., Ph.D.,
National Ilizarov Medical Research Centre for Orthopaedics and
Traumatology, Kurgan, Russian Federation,
Email: rso_@mail.ru
6. Evgeniia P. Vykhovanets,
National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics
named after academician G.A. Ilizarov, Kurgan, Russian Federation,
Email: vykhovanets.eva@mail.ru