

Содержание некоторых сосудистых факторов роста в сыворотке крови больных с гнойными осложнениями высокоэнергетической травмы**А.А. Рахматулина¹, С.Н. Лунева¹, Н.В. Накоскина¹, Н.М. Ключин¹, С.В. Люлин^{2,3}, Т.И. Долганова¹, Т.И. Менщикова¹, Д.С. Леончук¹**¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия²Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия

³Муниципальное автономное учреждение "Центральная городская клиническая больница № 23", г. Екатеринбург, Россия**The serum vascular endothelial growth factor levels in patients with high-energy trauma complicated with infection****A.A. Rakhmatulina¹, S.N. Luneva¹, N.V. Nakoskina¹, N.M. Kliushin¹, S.V. Lyulin^{2,3}, T.I. Dolganova¹, T.I. Menshchikova¹, D.S. Leonchuk¹**¹Iizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation³Central City Clinical Hospital № 23, Ekaterinburg, Russian Federation

Введение. Молекулярные аспекты функционирования организма при гнойных осложнениях костной ткани изучены недостаточно. **Цель.** Изучение содержания ангиогенных факторов в сыворотке крови пациентов с высокоэнергетической травмой. **Материалы и методы.** В исследование вошли 36 человек, перенесших высокоэнергетическую травму. Все пострадавшие были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пострадавшие, без гнойных осложнений, во вторую группу включили лиц, у которых, в процессе лечения были выявлены гнойные осложнения. Иммуноферментное исследование сосудистых факторов роста проводили на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США). Исследование осуществляли, в соответствии с методикой из руководства к наборам R & D Systems (Ang 1 – ангиопэтин-1, Ang 2 – ангиопэтин-2, PDGF-AB, PDGF-BB – тромбоцитарные факторы роста), Invitrogen (EGF – эпидермальный фактор роста, VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста), RayBiotech (MSP – белок, стимулирующий макрофаги), Biomerika Inc. (Calcitonin-кальцитонин) США) и Immunodiagnostic (BSP – костный сиалопротеин) (Германия). Ультразвуковое исследование сосудов мягких тканей и надкостницы в зоне регенерата (дефекта) выполняли на ультразвуковом сканере «HITACHI» HI Vision Avius. **Результаты.** Значение концентраций факторов роста в сыворотке крови у всех пострадавших не отличалось по половому признаку. Концентрация Ang-2 и VEGF у пострадавших второй группы была на 60 % снижена в сравнении с концентрацией группы людей, не имеющих гнойных осложнений. Сывороточная концентрация EGF у людей, страдающих от осложнений высокоэнергетической травмы, была в 1,6 раза выше концентрации у пациентов, не имеющих инфекционных осложнений травм. Исследование факторов роста, к которым относятся тромбоцитарный фактор роста PDGF-AB, PDGF-BB, не выявило существенных различий между группами. Наши данные о преимущественных изменениях концентрации сосудистых факторов роста были подтверждены результатами доплеровского сканирования. **Заключение.** Имеющиеся данные позволяют предполагать, что исследуемые факторы роста могли бы стать дополнительными диагностическими и прогностическими маркерами у данной категории обследованных лиц.

Ключевые слова: высокоэнергетическая травма, факторы роста, соединительная ткань, остеомиелит

Introduction There is a lack of studies analyzing the molecular aspects of body functioning in purulent complications of bone tissue. The **purpose** of the review was to explore the serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with high-energy trauma complicated with infection. **Material and methods** The study included 36 individuals who sustained a high-energy injury. The participants were identified as no-infection patients (Group I) and those who developed infection during treatment (Group II). Enzyme immunoassay was employed to quantify VEGF with Thermofisher immunoassay analyzer (USA). The study was performed according to the methodology from the R & D Systems kit manual (Angiopoietin-1 and -2 (Ang-1, Ang-2)), platelet-derived growth factors (PDGF-AB, PDGF-BB), Invitrogen (epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), RayBiotech (macrophage stimulating protein (MSP), Biomerika Inc. (Calcitonin-calcitonin) USA) and Immunodiagnostic (bone sialoprotein (BSP) (Germany). HITACHI HI Vision Avius ultrasound scanner was used to explore vessels of the soft tissues and the periosteum at the site of regeneration (defect). **Results** There were no differences in the serum growth factor levels among the participants by gender. Patients of Group II showed 60% reduction in the Ang-2 and VEGF concentration as compared with that in the no-infection group. The serum EGF concentration was 1.6 times higher in individuals suffering from complications of high-energy trauma than in no-infection patients. There were no significant differences in platelet-derived growth factor PDGF-AB, PDGF-BB between the groups. Changes in the VEGF concentration were confirmed by the results of Doppler ultrasonography. **Conclusion** The findings suggest that the VEGFs examined can be additional diagnostic and prognostic markers for the cohort of patients.

Keywords: high-energy trauma, growth factors, connective tissue, osteomyelitis**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время метод чрескостного остеосинтеза по Илизарову нашел широкое применение в ортопедической практике и, прежде всего, при лечении тяжелых травм и их последствий и осложнений [1].

Молекулярные аспекты функционирования организма при остеомиелите изучены достаточно слабо. Имеется ряд работ, посвященных изучению факторов роста при остеосинтезе. В частности показано, что

Содержание некоторых сосудистых факторов роста в сыворотке крови больных с гнойными осложнениями высокоэнергетической травмы / А.А. Рахматулина, С.Н. Лунева, Н.В. Накоскина, Н.М. Ключин, С.В. Люлин, Т.И. Долганова, Т.И. Менщикова, Д.С. Леончук // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 3. С. 325-330. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-3-325-330

Rakhmatulina A.A., Luneva S.N., Nakoskina N.V., Kliushin N.M., Lyulin S.V., Dolganova T.I., Menshchikova T.I., Leonchuk D.S. The serum vascular endothelial growth factor levels in patients with high-energy trauma complicated with infection. *Genii Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 3, pp. 325-330. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-3-325-330

регенерация кости сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови ангиогенных факторов роста [2].

Отмечается участие в репаративной регенерации кости Ang-1 и Ang-2, EGF [3].

Известно, что хронический остеомиелит сопровождается выраженными нарушениями сосудистой системы того же сегмента [4, 5], при этом считается, что первичные нарушения васкуляризации часто являются одной из причин острой и хронической инфекции костной системы [6].

Сосудистые факторы роста принимают основное участие в регенерации кости, участвуют в трансформации хряща в кость (эндохондральная оссификация) при формировании дистракционного регенерата [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлен анализ изменений концентраций ангиогенных факторов роста в сыворотке крови у пострадавших с повреждениями опорно-двигательного аппарата, осложненными наличием гнойно-воспалительного процесса.

Под наблюдением находились 36 человек, перенесших высокоэнергетическую травму. Все обследуемые получали лечение на базе травмоцентра первого уровня. Пациенты с гнойными осложнениями были переведены на стационарное лечение в отделения Клиники гнойной остеологии Центра Илизарова.

Все пострадавшие были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли пострадавшие без гнойных осложнений, во вторую группу включили лиц, у которых в процессе лечения были выявлены гнойные осложнения. Возраст обследуемых в группах составлял от 18 до 60 лет. Все пострадавшие – лица трудоспособного возраста.

С целью прогноза развития инфекционных осложнений исследование проводили на 3-и сутки после операции.

Исучаемые показатели сыворотки крови пациентов сравнивали со значениями 20-ти субъективно здоровых людей в возрасте от 20 до 45 лет – контрольная группа.

В 1-ю группу вошли 25 человек, шестнадцать пострадавших (64 %) мужского пола и девять человек (36 %) женского пола.

Во 2-ю группу были включены 11 обследуемых: семь (64 %) мужского и четыре (36 %) женского пола.

Иммуноферментное исследование сосудистых факторов роста проводили на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США).

Исследование осуществляли в соответствии с методикой из руководства к наборам R & D Systems (Ang 1 – ангиопозтин-1, Ang 2 – ангиопозтин-2, PDGF-AB, PDGF-BB – тромбоцитарные факторы роста), Invitrogen (EGF – эпидермальный фактор роста, VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста), RayBiotech (MSP – белок, стимулирующий макрофаги), Biomerika Inc. (Calcitonin-кальцитонин) (США) и Immunodiagnostic (BSP – костный сиалопротеин) (Германия).

Ультразвуковое исследование сосудов мягких тканей и надкостницы в зоне регенерата (дефекта) выполняли на ультразвуковом сканере «HITACHI» HI Vision

В литературе отсутствуют сведения о концентрации, динамике уровня данных факторов роста при ортопедическом лечении тяжелых высокоэнергетических травм и их влиянии в процессе развития хронической гнойной инфекции после хирургического лечения, в частности, при использовании метода Илизарова.

В целом же, анализируя имеющиеся данные, можно отметить, что четкой картины спектра факторов роста, вырабатываемых при чрескостном дистракционном остеосинтезе, нет, как нет и работ, посвященных сравнительному анализу изменений ростовых факторов в зависимости от патологии опорно-двигательного аппарата.

Целью данного исследования явилось изучение содержания ангиогенных факторов в сыворотке крови пациентов с высокоэнергетической травмой.

Avius. По общепринятой методике использовали мультиточечный линейный датчик с частотой 5–12 МГц в В-режиме с применением цветового и энергетического доплеровского картирования и доплеровского спектрального анализа кровотока сосудов.

Оценка микроциркуляции тканей проводилась при использовании лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на установке BLF21 фирмы Transonic Systems Inc. (США). Использовали местную ишемическую пробу с установкой окклюзионной манжеты на голени. После регистрации данных в покое (ККпок, пф. ед.) и после 3-х минутной ишемии (ККпик, пф. ед.) производился расчет индекса пикового кровотока ($\text{ИПК, \%} = \text{ККпик} / \text{ККпок} \times 100 \%$) – прирост капиллярного кровотока после прекращения 3-х минутной окклюзии; Δt , сек. – интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока; периода полустановления капиллярного кровотока ($T_{1/2}$, сек.) и длительности реактивной гиперемии (T , сек.) – интервал времени от появления максимального прироста капиллярного кровотока до его восстановления к исходным значениям.

На проведение исследований было получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова». Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Статистическую значимость различий между двумя несвязанными выборками определяли по W-критерию Вилкоксона, критерию Манна-Уитни и критерию Данна [8]. При статистической обработке результатов исследования был использован интегральный модуль Atte Stat 1.0 для программы Microsoft Excel, разработанный в информационно-вычислительном центре РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова И.П. Гайдышевым [9].

Результаты исследования представлены в виде медиан, нижних и верхних квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значение концентраций факторов роста в сыворотке крови у всех пострадавших не отличалось по половому признаку.

В сыворотке крови людей (рис. 1), перенесших высокоэнергетическую травму, мы не зарегистрировали значимых отличий концентрации Ang-1, разница между группами составляла всего 7 %.

Концентрация Ang-2 и VEGF у пострадавших второй группы была на 60 % снижена в сравнении с концентрацией группы людей, не имеющих гнойных осложнений, $p = 0,034$.

Сывороточная концентрация EGF у пациентов, страдающих осложнением высокоэнергетической травмы, была в 1,6 раза выше концентрации больных, не имеющих инфекционных осложнений травм.

Исследование факторов роста (рис. 2), к которым относятся тромбоцитарный фактор роста PDGF-AB, PDGF-BB, не выявило существенных различий между

группами. Кроме того, даже концентрация кальцитонина и концентрация костного сиалопротеина и макрофаг-стимулирующего белка не отличалась между группами.

Наши данные о преимущественных изменениях концентрации сосудистых факторов роста были подтверждены результатами доплеровского сканирования. По данным УЗДС (рис. 3) у пациентов с неосложненной высокоэнергетической травмой регистрировали усиление цветовой картограммы артериальной и венозной компоненты в кортикальной зоне дефекта и в прилежащих мягких тканях. У пациентов, в процессе лечения которых была выявлена гнойно-воспалительная реакция, регистрировали обедненную сосудистую сеть в кортикальной зоне и прилежащих мягких тканях.

Для оценки микроциркуляции тканей кожи (табл. 1) использовали данные, полученные по результатам лазерной доплеровской флоуметрии.

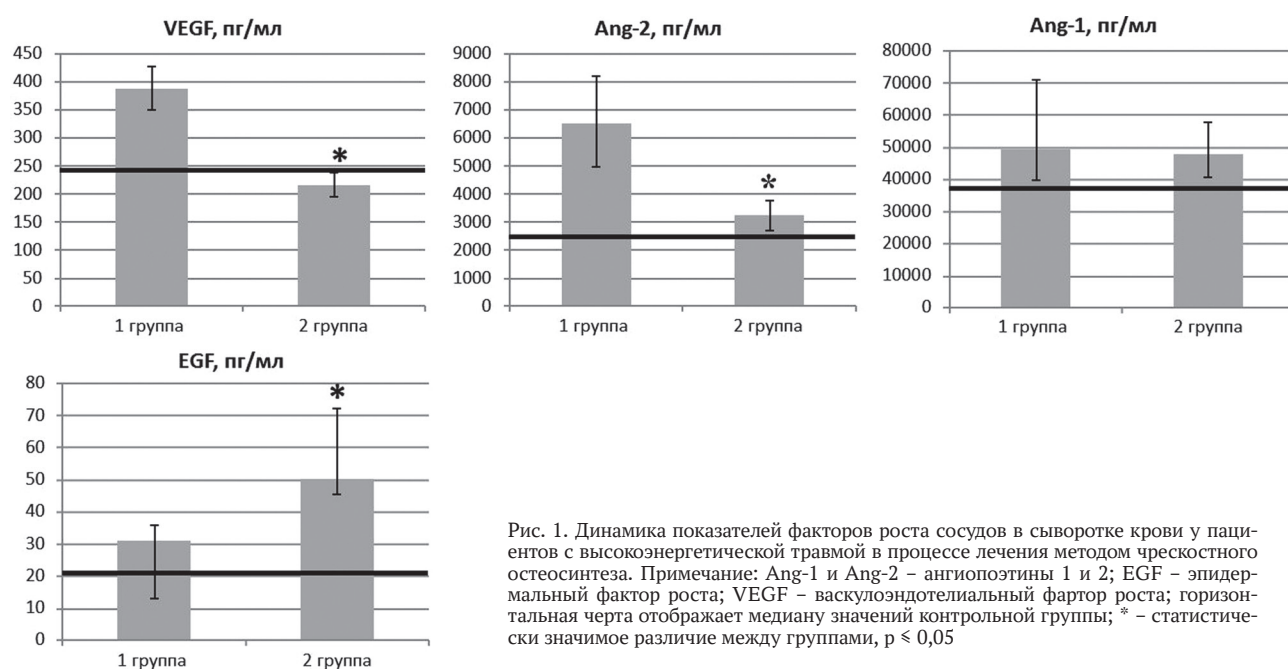


Рис. 1. Динамика показателей факторов роста сосудов в сыворотке крови у пациентов с высокоэнергетической травмой в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза. Примечание: Ang-1 и Ang-2 – ангиопоэтины 1 и 2; EGF – эпидермальный фактор роста; VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста; горизонтальная черта отображает медиану значений контрольной группы; * – статистически значимое различие между группами, $p \leq 0,05$

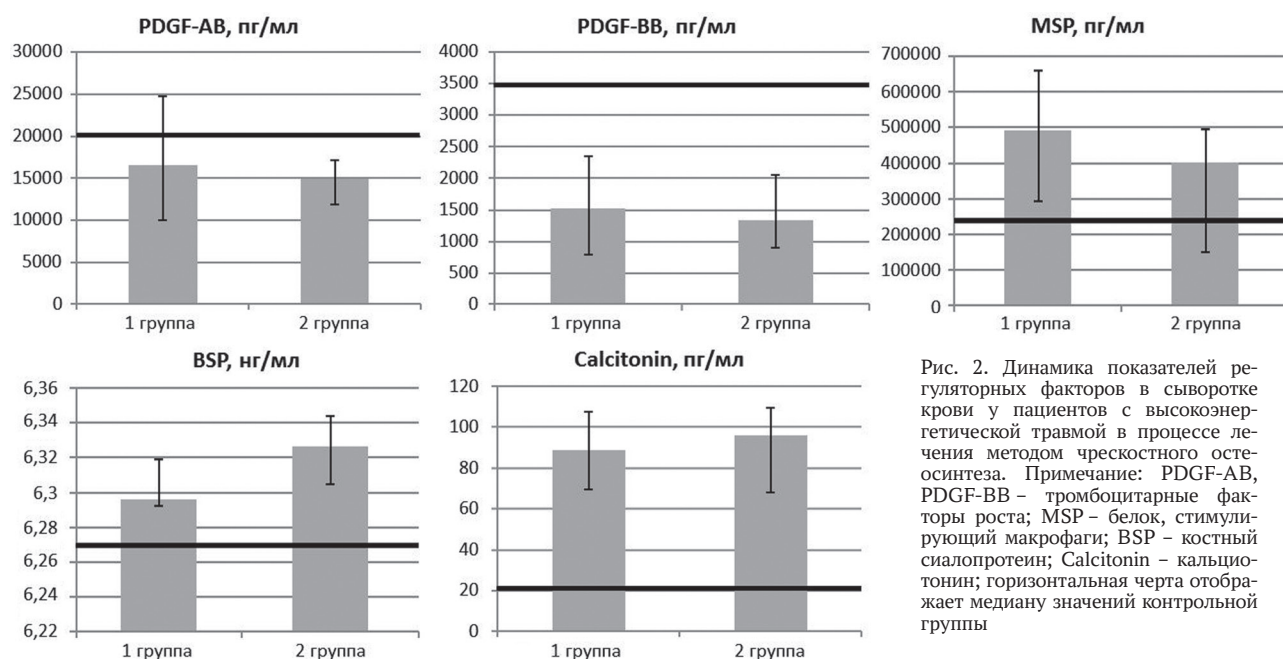
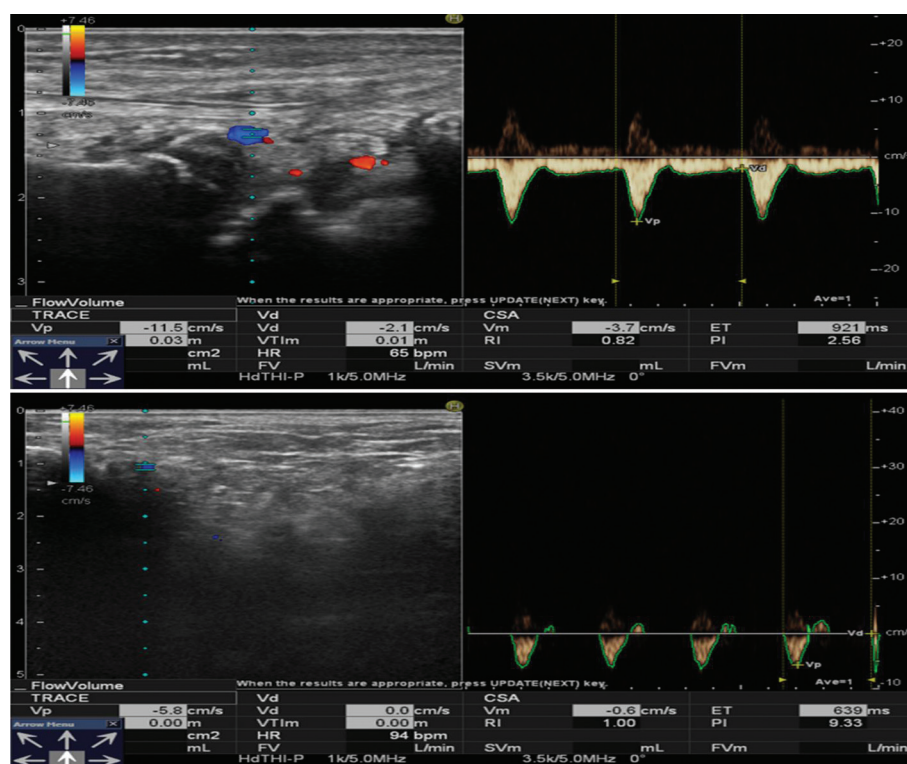


Рис. 2. Динамика показателей регуляторных факторов в сыворотке крови у пациентов с высокоэнергетической травмой в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза. Примечание: PDGF-AB, PDGF-BB – тромбоцитарные факторы роста; MSP – белок, стимулирующий макрофаги; BSP – костный сиалопротеин; Calcitonin – кальцитонин; горизонтальная черта отображает медиану значений контрольной группы



Больной Т.
(неосложненный случай)
Сканирование вдоль длин-
ной оси сегмента, визуали-
зируется развитая сосуди-
стая сеть в зоне дефекта

Больной К.
(осложненный случай)
Сканирование вдоль длин-
ной оси сегмента, визуали-
зируется единственный сосуд в
зоне дефекта

Рис. 3. Цветовая картограмма и УЗДС артериол в кортикальной зоне и прилежащих мягких тканях

Таблица 1

Показатели микроциркуляции тканей кожи у пациентов с высокоэнергетической травмой в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза

Показатели	1 группа	2 группа
КК пок.	1,8 (1,5 ÷ 2,1)	2,0 (1,8 ÷ 2,9)
КК пик.	9,4 (6,4 ÷ 11,3)	7,0 (4,5 ÷ 9,3)
ИПК, %	575 (410 ÷ 625)	341 (230 ÷ 400)*
⊗t, сек.	20 (15 ÷ 35)	10 (5 ÷ 12)*
T1/2, сек.	35 (25 ÷ 40)	25 (20 ÷ 35)
T, сек.	120 (90 ÷ 300)	60 (40 ÷ 75)*

Примечание: КК пок, пф. ед. – капиллярный кровоток в покое; ККпик, пф. ед. – капиллярный кровоток после 3-х минутной ишемии; ИПК, % индекса пикового кровотока; ⊗t, сек. – интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока; T1/2, сек. – период полувосстановления капиллярного кровотока; T, сек. – длительность реактивной гиперемии; * – статистически значимое различие между группами, $p \leq 0,05$.

Показатели КК покоя и КК пикового не имеют достоверных различий в группах обследованных, т.е. сохранены резервные возможности сосудистого русла, но 3-х минутная ишемическая проба выявляет во 2 группе пациентов вазоконстрикцию, снижение резервных возможностей организма, нарушения метабо-

лизма и дисфункцию эндотелия сосудов: резко уменьшен индекс пикового кровотока, интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока и длительность реактивной гиперемии, что интерпретируется как проявление вазоконстрикции [10].

ДИСКУССИЯ

Одними из самых серьезных осложнений высокоэнергетической травмы являются гнойно-воспалительные процессы. Их развитие напрямую зависит от тяжести травмы, объема оперативного вмешательства, наличия профилактических мероприятий [11]. Однако все чаще возникает вопрос – почему при прочих равных условиях и одинаковом объеме оказания медицинской помощи только у некоторых пациентов развиваются инфекционные осложнения? Очевидно, развитие гнойно-воспалительных процессов может зависеть от особенностей организма пациента, состояния его иммунитета, сопутствующих заболеваний и резистентности к инфекционному процессу [12, 13]. В настоящее время этот вопрос изучен недостаточно, остаются до

конца не выясненными предикторы и механизмы развития подобных осложнений [14].

Поддержка нормального уровня кровотока является важным условием восполнения структурно-функциональных повреждений клеток при высокоэнергетических травмах, сопровождающихся как гипоксией, так и ишемией тканей [15]. В настоящее время известно, что VEGF – гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, отвечает за ревазуляризацию и ангиогенез [16]. Кроме того, являясь митогеном для эпителиальных клеток сосудов, VEGF способен повышать проницаемость сосудов [17]. Показано, что совместное действие VEGF и Ang-1 в сыворотке крови не только способствует увеличению васкуляризации тканей, но

и свидетельствует о наличии персистирующего воспаления, которое является предшественником морфологических изменений и приводит к прогрессированию дегенерации соединительной ткани [17].

При оценке результатов нашего исследования особого внимания заслуживает тот факт, что исследуемые факторы Ang-2 и VEGF действуют синергично у пострадавших с развившимися в послеоперационном периоде гнойно-воспалительными реакциями. Можно предположить, что на фоне общей деструкции сосудов пораженного сегмента снижение концентрации данных факторов приводит к увеличению проницаемости стенок сосудов для возбудителей воспалительного процесса, возрастанию числа гноеродных микроорганизмов, обуславливающих изменение метаболизма не только в зоне повреждения, но и в других органах и тканях, что

сопровождается изменением функционирования систем жизнеобеспечения [18].

EGF – эпидермальный фактор роста, стимулируя клеточный рост, способствует регуляции и дифференцировке эпителиального покрова, а также содействует образованию новых сосудов [19]. У пациентов с гнойными осложнениями наблюдается повышенная концентрация этого фактора в периферической крови. На фоне обедненной сосудистой сети в кортикальной зоне и прилежащих мягких тканях можно предположить, что его увеличение носит компенсаторный характер.

Наряду с вышесказанным, мы не установили статистически значимых изменений в концентрациях тромбоцитарных факторов роста (PDGF-AB, PDGF-BB), кальцитонина (Calcitonin), концентрации косного сialo-протеина – BSP, а также макрофагстимулирующего белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения, зарегистрированные у всех обследуемых пациентов, свидетельствуют об умеренной степени восстановления сосудистой системы и кровотока в зоне повреждения. У пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом выявлен дисбаланс ангиогенных факторов роста в сыворотке крови.

Имеющиеся данные позволяют предполагать, что исследуемые факторы роста могут быть дополнительными диагностическими и прогностическими маркерами гнойно-воспалительных осложнений высокоэнергетической травмы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностическое значение показателей гомеостаза больных в отдаленные сроки реабилитации их методом управляемого чрескостного остеосинтеза по поводу остеомиелитических полостей костей нижних конечностей / А.И. Лапынин, Л.А. Попова, М.А. Ковинька, С.Н. Лунина, Н.В. Тушина // Технологии живых систем. 2014. Т. 11, № 5. С. 54-58.
2. Angiogenesis in bone regeneration // K.D. Hankenson, M. Dishowitz, C. Gray, M. Schenker // Injury. 2015. Vol. 42, No 6. P. 556-561. DOI: 10.1016/j.injury.2011.03.035
3. Caplan A.L., Correa D. PDGF in bone formation and regeneration: new insights into a novel mechanism involving MSCs // J. Orthop. Res. 2011. Vol. 29, No 12. P. 1795-1803. DOI: 10.1002/jor.21462
4. Direct bone formation during distraction osteogenesis does not require TNFalpha receptors and elevated serum TNFalpha fails to inhibit bone formation in TNFR1 deficient mice / E.C. Wahl, J. Aronson, L. Liu, R.A. Skinner, M.J. Miller, G.E. Cockrell, J.L. Fowlkes, K.M. Thraillkill, R.C. Bunn, M.J. Ronis, C.K. Lumpkin Jr. // Bone. 2010. Vol. 46, No 2. P. 410-417. DOI: 10.1016/j.bone.2009.09.011
5. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective / A. Rosano, L.D. Botto, B. Botting, P. Mastroiacovo // J. Epidemiol. Community Health. 2000. Vol. 54, No 9. P. 660-666. DOI: 10.1136/jech.54.9.660
6. Fawcett L.B., Buck S.J., Brent R.L. Limb reduction defects in the A/J mouse strain associated with maternal blood loss // Teratology. 1998. Vol. 58, No 5. P. 183-189. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9926(199811)58:5<183::AID-TERA4>3.0.CO;2-L
7. 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
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
9. Гайдышев И.П. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++. СПб.: БХВ-Петербург, 2004. 512 с.
10. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т. 12, № 2. С. 15-25.
11. Мироманов А.М., Мироманова Н.А., Намоконов Е.В. Прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с переломами длинных трубчатых костей // Травматология и ортопедия России. 2009. № 4. С. 88-90.
12. Кочетков А.В., Гудилон М.С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 1. С. 105-111. DOI: 1018484/2305-0047.2015.1.105
13. Plate osteosynthesis versus hemiarthroplasty in proximal humerus fractures – does routine screening of systemic inflammatory biomarkers makes sense? / K. Horst, F. Hildebrand, R. Pfeifer, K. Köppen, P. Lichte, H.C. Pape, T. Dienstknecht // Eur. J. Med. Res. 2015. Vol. 20, No 1. P. 5. DOI: 10.1186/s40001-014-0079-z
14. Гаврилова К.П., Федоров В.Э. Анализ причин послеоперационных осложнений в экстренной хирургической практике : тез. докл. конф. «Аспирантские и докторантские чтения: клинические дисциплины» // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 810.
15. Щава С.П. Факторы роста сосудов и неоангиогенез при гипоксии и ишемии // Дальневосточный медицинский журнал. 2007. № 1. С. 127-131.
16. Blanco R., Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013. Vol. 3, No 1. P. a006569. DOI: 10.1101/cshperspect.a006569
17. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins / L.P. Aiello, E.A. Pierce, E.D. Foley, H. Takagi, H. Chen, L. Riddle, N. Ferrara, G.L. King, I.E. Smith // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1995. Vol. 92, No 23. P. 10457-10461. DOI: 10.1073/pnas.92.23.10457
18. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А.Н. Иванов, А.А. Гречихин, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, № 4. С. 4-11.

19. Cytocompatibility of regenerated silk fibroin film: a medical biomaterial applicable to wound healing / T.L. Liu, J.C. Miao, W.H. Sheng, Y.F. Xie, Q. Huang, Y.B. Shan, J.C. Yang // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2010. Vol. 11, No 1. P. 10-16. DOI: 10.1631/jzus.B0900163

Рукопись поступила 20.02.2019

Сведения об авторах:

1. Рахматулина Анастасия Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: anastasiya_andreeva@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. Накоскина Наталья Викторовна, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
4. Ключин Николай Михайлович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: klyushin_nikolay@mail.ru
5. Люлин Сергей Владимирович, д. м. н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия, МАУ "ЦГКБ № 23", г. Екатеринбург, Россия
6. Долганова Тамара Игоревна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: rjik532007@rambler.ru
7. Менщикова Татьяна Ивановна, д. б. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: tat-mench@mail.ru
8. Леончук Дарья Сергеевна, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: darya.leonchuk@mail.ru

Information about the authors:

1. Anastasia A. Rakhmatulina, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: anastasiya_andreeva@mail.ru
2. Svetlana N. Luneva, Ph.D. of Biological Sciences, Professor, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: luneva_s@mail.ru
3. Natalia V. Nakoskina, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation
4. Nikolai M. Kliushin, M.D., Ph.D., Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: klyushin_nikolay@mail.ru
5. Sergei V. Lyulin, M.D., Ph.D., Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation, Central City Clinical Hospital № 23, Ekaterinburg, Russian Federation
6. Tamara I. Dolganova, M.D., Ph.D., Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: rjik532007@rambler.ru
7. Tatyana I. Menshchikova, Ph.D. of Biological Sciences, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: tat-mench@mail.ru
8. Darya S. Leonchuk, M.D., Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: darya.leonchuk@mail.ru