

НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

С.П. Миронов, Н.П. Омельяненко, И.Н. Карпов, А.В. Иванов, А.В. Хлыстова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, РФ

В статье проведен анализ данных литературы, посвященных исследованию дистракционного остеогенеза. Согласно современным представлениям о механизмах репаративной регенерации при дистракционном остеосинтезе основными факторами, запускающими репаративную регенерацию, являются искусственно создаваемый тканевой «дефицит» и воздействие напряжения растяжения на сосудистую сеть, сформировавшуюся в латентный период. Последовательное локальное воздействие факторов роста и других пептидных регуляторов обеспечивает достаточный уровень репаративного остеогенеза в течение всего периода дистракции. Объем и качество новообразованной костной ткани зависят от пространственно-временных характеристик дистракции и резервных возможностей конкретного индивидуума.

Ключевые слова: дистракция, кость, остеоиндукция, остеокондукция, остеогенез, репаративная регенерация, факторы роста, остеобласты, хондроциты, неоангиогенез.

Initial Steps of Distraction Osteosynthesis

S.P. Mironov, N.P. Omel'yanenko, I.N. Karpov, A.V. Ivanov, A.V. Khlystova

Central Institute of Traumatology and Orthopaedics named after N.N. Priorov,
Moscow, Russia

Analysis of literature data dedicated to the study of distraction osteosynthesis is presented. In accordance with the ideas of the mechanisms of reparative regeneration in distraction osteosynthesis, the main factors responsible for the triggering of reparative regeneration are artificially created tissue "deficit" and tension-stress effect on the vascular network that was formed during the latent period. Consecutive local effect of growth factors and other peptide regulators provides sufficient level of reparative osteogenesis within the whole distraction period. The volume and quality of newly formed bone tissue depend upon the spatial and temporal characteristics of distraction as well as on the potentialities of concrete individual.

Key words: distraction, bone, osteoinduction, osteoconduction, osteogenesis, reparative regeneration, growth factors, osteoblasts, chondrocytes, neoangiogenesis.

Репаративный остеогенез — сложный, многоэтапный процесс, сопровождающийся образованием в зоне регенерации структур различной тканевой принадлежности, обеспечивающий путем этапного ремоделирования органоспецифическое восстановление поврежденной кости. Последовательная генерация тканевых компонентов клетками различных популяций в зоне репарации проходит под воздействием изменяющегося микроокружения и управляется многочисленными факторами роста.

Значительная часть исследований в мире, имеющих цель глубокого изучения механизмов репаративного остеогенеза, проводится на примере дистракционного остеогенеза. Исследованию в этом случае подвергаются препараты регенератов, полученные при дистракционно-компрессионном способе заживления костных повреждений, предложенном Г.А. Илизаровым [1–4].

Исследование репаративной костной регенерации на дистракционном регенерате позволяет

изучить механизм биологического ответа поврежденного сегмента кости на приложенную осевую нагрузку (растяжение). Посредством метода дистракционного остеосинтеза удается распределить в пространстве и во времени структурные элементы вновь образованной костной ткани по степени их зрелости, этапам формирования в пределах одного костного регенерата [5]. Морфологически в центре дистракционного регенерата визуализируется соединительнотканная ростковая зона [6], рентгенологически (по плотности) ее определяют как интерзону [7]. На ее основе формируются вытянутые первичные костные балки, из которых образуется ретикулофиброзная костная ткань, созревающая по направлению к расходящимся отломкам, рентгенологически они определяются как зоны ремоделирования и склероза [7]. Выделяют несколько типов регенераторной ossификации: эндохондральную, трансхондральную и интрамембранозную [8, 9]. В начальной стадии (в латентном периоде до дистракции и в начале ее)

в области остеотомии имеет место эндохондральная оссификация, так же, как и при обычном переломе, в промежуточном — транسخондральная, в более позднем периоде превалирует интрамембранозная [2–4, 8–18]. Термин «транسخондральная оссификация» предложен N. Yasui и соавт. [19] по результатам эксперимента на кроликах с использованием дистракционной модели [20]: в области переходных зон кость — хрящ определялись хондроцитоподобные клетки, синтезирующие коллаген I и II типа одновременно. Синтез коллагена двух типов проходил в области переходных соединительных тканей, классифицированных как хондроидная кость, имеющая аваскулярный (диффузный) тип питания и обнаруживаемая непосредственно у концов костей после остеотомии.

Морфологически в раннем периоде в зоне роста выявляются неориентированные пучки коллагеновых фибрилл, пролиферирующие и дифференцирующиеся остеобласты, синтезирующие остеоид около пучков коллагеновых волокон рыхлой волокнистой ткани [21]. Также определяются сосудистые синусы и сосуды, достигающие в диаметре 150–200 мкм [18]. После приложения растягивающей силы (дистракции) костный регенерат ориентируется вдоль вектора приложенной силы растяжения, утолщаясь и достигая в длину 4 мм. Клетки в зоне дистракции характеризуются высоким уровнем продукции щелочной фосфатазы, пировиноградной и молочной кислот, энзимов окислительно-восстановительных реакций, что свидетельствует о высоком уровне активности [4]. При остановке дистракции участок регенерата в месте остеотомии и на протяжении дистракционного удлинения оссифицируется. Участки новообразованной кости соединяются и remodelируются в близком соответствии с микро- и макроструктурой нормальной кости [10, 12, 13]. Увеличение объема костной ткани и remodelирование ее в большей степени определяются совместной деятельностью остеобластов и остеокластов, а не увеличением активности одной из популяций клеток. Так, во многих исследованиях [22–27] с помощью индикаторных методик (iH-timidine, proliferating cell nuclear antigen – PCNA, bromodeoxyuridine) отмечено значительное увеличение активности обеих клеточных линий во время дистракции. Наибольший рост клеточной активности отмечен в области переходных зон — зоны роста и зоны первичных костных балок. Некоторые авторы [8] называют эту переходную зону фронтом минерализации. При трансмиссионной электронной микроскопии [9, 21, 24–26] препаратов моделей дистракции у различных экспериментальных животных выявляются достоверные признаки клеточной пролиферации и синтетической активности (гипертрофия митохондрий, комплекса Гольджи и эндоплазматической сети). В позднем периоде дистракции и в раннем пери-

оде консолидации преостеобласты, располагающиеся вдоль костных балок, дифференцируются в остеобласты, а затем, по мере минерализации, становятся остеocyтами в лакунах [28].

Источником костеобразующих клеток при дистракционном остеосинтезе являются предшественники остеобластов (т.е. коммитированные клетки периоста и эндоста), стромальные соединительнотканые клетки костного мозга — местные и из кровяного русла [21, 29]. По мнению A. Danis [30], локальными факторами, стимулирующими начало остеогенеза при дистракционной регенерации длинных костей, являются: механическое напряжение, опосредованно увеличивающее популяцию фибробластов из недифференцированных стромальных клеток, и гипоксия, индуцирующая в дальнейшем (при реверсе кислородного баланса в условиях неонангиогенеза) остеогенез.

Обозначенные локальные факторы не только имеют решающее значение для начала и продолжения остеогенеза, но и тесно взаимосвязаны между собой. Только при осевой дистракции возможен полноценный остеогенез. Нестабильность отломков кости, высокая или, наоборот, низкая скорость дистракции и другие механические воздействия нарушают ангиогенез, изменяют кислородный баланс и, как следствие, негативно влияют на процесс остеогенеза [29]. В экспериментальных исследованиях D. Carter и соавт. [31] показано, что при умеренном темпе дистракции идет прямая интрамембранозная оссификация; бедная васкуляризация провоцирует хондрогенез; высокий темп дистракции обуславливает развитие фиброзной ткани в регенерате.

Наибольшее значение для дистракционного остеогенеза имеет ангиогенез (в частности, неонангиогенез) [32, 33]. По данным комплексного исследования — микроангиографии, изучения коррозионных препаратов сосудистого русла, сцинтиграфии, регионарный кровоток в зоне дистракции более чем в 10 раз превышает таковой на контралатеральной конечности. Однако примерно через 16–18 нед после остеотомии показатели превышения объемного кровотока снижаются до 3 раз [10]. Гистологически этот процесс выражается в виде увеличенного (по сравнению с нормой) количества микрососудов и синусоидных капилляров различного диаметра (до 200 мкм), вырастающих из периостальной и эндостальной зон, ориентированных вдоль костных балок, но не врастающих в фиброзную сеть центральной рентгенопрозрачной зоны [8–10, 13, 14]. В фиброзной ткани выявляется капиллярная сеть, распространяющаяся и на фронт первичной минерализации. В этих зонах выделяют два типа капилляров — синусоидальные и транспортные (ТЕМ) [4]. Сосуды из периостальной и эндостальной зон в конце периода дистракции объединяются капиллярами через переходную зону фиброзной сети, образуя общую сосудистую сеть дистракционного регенерата [28].

С развитием сосудистой сети в области регенерата, начиная с латентного периода и дистракции, изменяется микроокружение остеогенных клеток. Возможно, механизм инициации дифференцировки коммитированных клеток периоста и эндоста и преостеобластов связан именно с развитием сосудистой сети и непосредственным контактом этих клеток с клетками эндотелия (cell to cell модуляция) [21]. В экспериментах с клеточной культурой стромальных костномозговых клеток показано, что после взаимодействия с эндотелием пуповинной вены они начинали активно синтезировать коллаген I типа и щелочную фосфатазу [34]. Некоторые исследователи [35, 36] приводят данные, свидетельствующие о том, что эндотелиоциты и перициты могут дифференцироваться в остеобласты, т.е. сосудистая сеть может напрямую участвовать в остеогенезе, что подтверждает предположение, высказанное ранее А.В. Русаковым [37]. Хотя, скорее всего, этот процесс возможен только на самых ранних стадиях формирования сосудистой сети, насыщенной незрелыми перицитами и преэндотелиальными клетками, находящимися в циркулирующей крови или в месте травмы [38–40].

Наибольшее стимулирующее влияние на дифференцировку и пролиферацию остеобластоподобных клеток (клеток-предшественников) в месте дистракционного остеогенеза оказывают различные факторы роста, увеличение концентрации которых констатируют при механическом воздействии (дистракции) в области остеотомии [24, 25, 41–43]. Наиболее известные и исследованные из них — костные морфогенетические протеины (BMPs), инсулиноподобный фактор роста (IGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), трансформирующий фактор роста-beta (TGF-beta), рост/дифференцирующий фактор 5 (GDF5), сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF), обнаруживаемые в тканях на разных стадиях дистракции с помощью иммуногистохимических методов, флюоролюминисцентной гибридизацией *in situ*, методом определения участков информационной матричной РНК (northern blot analysis mRNK).

Путь, форма и цели воздействия факторов роста на дистракционный остеогенез различны. Так, например, BMP4, выявленный в тканях, участвующих в процессе дистракции в формировании костной мозоли [42], участвует в низкоуровневой дифференцировке ранних форм остеогенных клеток. В модели дистракционного остеогенеза на крысах — 21 день дистракции с 7-дневным латентным периодом и 0,25-миллиметровым шагом каждые 12 часов) в области регенерата методами флюоролюминисцентной гибридизации *in situ* и northern blot analysis mRNK [41] обнаруживается экспрессия BMP2, BMP4, BMP6, BMP7, GDF5. Причем BMP2 и BMP4 выявляются только в регенерате в области рентгенопрозрачной зоны, а BMP6 и GDF5 —

исключительно в хондрогенных клетках на разных стадиях дифференцировки в области обоих концов кости во время эндохондральной оссификации. Во время дистракции и, соответственно, при интрамембранозной оссификации уровень BMP6 и GDF5 снижается, а экспрессия BMP2 и BMP4 достигает наибольшей величины. Однако BMP2, BMP4, BMP6 и GDF5 на стадии консолидации не выявляются в области костной мозоли. BMP7 вообще не определяется при дистракции. В работе [43] BMP7, BMP2 и BMP4 обнаружены при дистракции в периостальных зонах, что находится в определенном противоречии с предыдущим исследованием.

Регуляторные пептиды TGF-beta и bFGF обнаруживаются в тканях, окружающих область регенерации, в больших концентрациях при большем напряжении растяжения, в меньшей — в области формирующейся кости [28, 44–48]. IGF выявляется практически везде, являясь как эндокринным, так и аутокринным фактором роста. TGF-beta, IGF, bFGF и интерлейкины 1 и 6 (IL-1, -6), по заключению J. Cillo и соавт. [49], экспрессируются при наличии механического циклического растяжения (дистракции), что является основным моментом, запускающим каскад биорегуляции остеогенеза, в том числе и минерализацию.

В процессе дистракции (так же, как и в латентном периоде) выявляется выраженная экспрессия VEGF. Причем определяется относительное доминирование [28] сплайсинга вариантов $VEGF_{164}$, $VEGF_{188}$, $VEGF_{205}$ — это может свидетельствовать о превалировании стимуляции неоангиогенеза с каскадным суперрегулированием (экзон 8 и экзон 6). Сплайсинг *veg* исследован на модели дистракции у крыс, у людей ортологи этих белков содержат на 1 аминокислоту больше. VEGF является стимулятором дифференцировки и роста эндотелиоцитов, перицитов, т.е. фактором, обеспечивающим стимуляцию неоангиогенеза. Мнение, что VEGF может прямо влиять на дифференцировку остеобластоподобных клеток или их пролиферацию, ошибочно, так как действие его строго специфично, а изменение остеогенеза при его воздействии связаны с изменением газового баланса тканей опосредованно через неоангиогенез. Другой путь стимуляции VEGF остеогенеза — пролиферация и дифференцировка перицитов в остеобластоподобные клетки — представляется более вероятным [35, 36].

Регуляция остеогенеза в условиях дистракции запускается механобиологическим фактором — напряжением растяжения пульсирующего характера. Растягивающая сила, действующая на мягкие ткани, определена экспериментально [3, 4] и подчиняется периоду и величине шага (темпу) дистракции, отличающихся у разных экспериментальных животных и людей. В значительном количестве экспериментальных исследований и клинических наблюдений показано, что ритм дис-

тракции [29] и, соответственно, величина напряжения (растяжения) определяют характер дистракционного остеогенеза [45, 50–52]. Латентный период (до 7 сут) характеризуется обычным течением начала остеогенеза, однако начало дистракции переводит его в функциональное напряжение, превышающее обычное в несколько раз, значительно повышается количество недифференцированных бластных клеток, предшественников гемопоэтического и остеогенного рядов [29]. После остеотомии в латентном периоде клетки в зоне повреждения испытывают дефицит кислорода, который вызывает выделение ими гипоксия индуцируемого фактора транскрипции — HIF [53]. Последний в свою очередь стимулирует высвобождение VEGF, соответствующего сплайсинга, который регулирует неоангиогенез (т.е. стимулирует дифференциацию предшественников перicyтов и эндотелиоцитов и развитие сосудистой сети) [54]. По мере изменения микроокружения (в значительной степени — сдвига газового баланса) клеток остеобластного ряда и их мало-дифференцированных предшественников, фибробластоподобных и хрящевых клеток межотломковое пространство заполняется фиброзной сетью, островками хрящеподобной и остеонидной ткани. Если на этом этапе не происходит приложения растягивающей силы, при стабильной фиксации отломков начнется образование костной мозоли с последующим ее ремоделированием в полноценную кость — процесс контролируется обозначенной выше группой факторов роста и регуляторных пептидов [24, 25, 41]. Однако, если начать дистракцию, наступает вторичное повреждение вновь образованной сети сосудов, но основой для запуска гиперпродукции тканевых компонентов дистракционного регенерата служат в этом случае защитные функции перicyтов. В условиях дистракции и запредельного растяжения новообразованной сосудистой сети соединительнотканного регенерата, образовавшегося в латентный период, перicyты для выживания эндотелиоцитов секретируют белок кровотока Bcl-W, обеспечивающий экспрессию VEGF-A и подавляющий апоптоз эндотелиоцитов (регуляторные белки семейства Bcl-2: Bcl-W, Bcl-XL, Mcl-1; антирегуляторами этих белков являются p53 и TNF-R1) [55]. Таким образом осуществляется соответствующая кислородная поддержка остеогенеза и рост дистракционного регенерата. Со временем из-за истощения возможностей клеточной авторегуляции темпы образования новой сосудистой сети и незрелой костной ткани снижаются.

Заключение. Начальные этапы дистракционного остеогенеза характеризуются последовательной активацией всех звеньев репаративной регенерации. Соединительнотканная матрица, участки образовавшейся ретикулофиброзной костной ткани, сосудистая сеть развиваются при действии силы растяжения и под управлением многочисленных

факторов роста, регуляторных пептидов. Для репаративной регенерации при дистракции решающее значение имеет искусственно создаваемый тканевой «дефицит», напряжение растяжения волокнутой матрицы и сосудистой сети, сформировавшихся в латентном периоде.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Илизаров Г.А. Основные принципы чрескостного компрессионного и дистракционного остеосинтеза. Ортопедия, травматология и протезирование. 1971; 11: 7–15 [Ilizarov G.A. Basic principles of transosseous compression and distraction osteosynthesis. Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie. 1971; 11: 7–15 (in Russian)].
2. Ilizarov G.A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I: the influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. Clin. Orthop. Relat. Res. 1989; 238: 249–81.
3. Ilizarov G.A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. Clin. Orthop. Relat. Res. 1989; 239: 263–85.
4. Ilizarov G.A. The transosseous osteosynthesis. Theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue. New York: Springer; 1992.
5. Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Карпов И.Н. Репаративная костная регенерация. В кн. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедологии. М.: ОАО «Типография «Новости»; 2005: 239–71 [Omel'yanenko N.P., Mironov S.P., Denisov-Nikol'skiy Yu.I., Matveichuk I.V., Karpov I.N. Reparative bone regeneration. In: Current issues of theoretical and clinical orthoarthrology. Moscow: ОАО «Tipografiya «Novosti»; 2005: 239–71 (in Russian)].
6. Лаврищева Г.И., Штин В.П. Особенности репаративных процессов при дистракционном остеосинтезе. В кн.: Труды III Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. М.: ЦИТО; 1976: 13–15 [Lavrishcheva G.I., Shtin V.P. Peculiarities of reparative processes in distraction osteosynthesis. In: Proc. 3rd All-Russ. Cong. of Trauma and Orthop. Surg. Moscow: CITO; 1976: 13–15 (in Russian)].
7. Kojimoto H., Yasui N., Goto T., Matsuda S., Shimomura Y. Bone lengthening in rabbits by callus distraction. The role of periosteum and endosteum. J. Bone Joint Surg. 1988; 70B: 543–9.
8. Aronson J., Good B., Stewart C.M., Harrison B., Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1990; 250: 43–9.
9. Choi I.H., Ahn J.H., Chung C.Y., Cho T.J. Vascular proliferation and blood supply during distraction osteogenesis: a scanning electron microscopic observation. J. Orthop. Res. 2000; 18: 698–705.
10. Aronson J. The biology of distraction osteogenesis. In: Maiocchi A.B., Aronson J., eds. Operative principles of Ilizarov. Fracture treatment, nonunion, osteomyelitis, lengthening, deformity correction. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991: 42–52.
11. Aronson J. Experimental and clinical experience with distraction osteogenesis. Cleft. Palate Craniofac. J. 1994; 131: 473–81.
12. Aronson J. Temporal and spatial increases in blood flow during distraction osteogenesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1994; 301: 124–31.
13. Aronson J., Harp J.H. Mechanical forces as predictors of healing during tibial lengthening by distraction osteogenesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1994; 301: 73–9.

14. Delloye C., Delefortrie G., Coutelier L., Vincent A. Bone regenerate formation in cortical bone during distraction lengthening. An experimental study. Clin. Orthop. Relat. Res. 1990; 250: 34-42.
15. Ganey T.M., Klotch D.W., Sasse J., Ogden J.A., Garcia T. Basement membrane of blood vessels during distraction osteogenesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1994; 301: 132-8.
16. Schenk R.K., Gachter A. Histology of distraction osteogenesis. In: Brighton C.T., Friedlaender G.E., Lane J.M., eds. Bone formation and repair. Illinois: AAOS; 1994: 387-94.
17. Shearer J.R., Roach H.I., Parsons S.W. Histology of a lengthened human tibia. J. Bone Joint Surg. 1992; 74B: 39-44.
18. Vauhkonen M., Peltonen J., Karaharju E., Aalto K., Alitalo I. Collagen synthesis and mineralization in the early phase of distraction bone healing. Bone Miner. 1990; 10 (3): 171-81.
19. Yasui N., Sato M., Ochi T., Kimura T., Kawahata H., Kitamura Y., Nomura S. Three modes of ossification during distraction osteogenesis in the rat. J. Bone Joint Surg. 1997; 79B: 824-30.
20. Li G., Viridi A.S., Ashhurst D.E., Simpson A.H., Triffitt J.T. Tissues formed during distraction osteogenesis in the rabbit are determined by the distraction rate: localization of the cells that express the mRNAs and the distribution of types I and II collagens. Cell. Biol. Int. 2000; 24: 25-33.
21. Лаврищева Г.И., Михайлова Л.Н. Репаративная регенерация кости. В кн.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство АМН СССР. М.: Медицина; 1987: 154-85 [Lavrishcheva G.I., Mikhailova L.N. Reparative bone regeneration. In: Structural principles of adaptation and compensation of the disturbed functions: Manual of the USSR AMSc. Moscow: Meditsina; 1987: 154-85 (in Russian)].
22. Aronson J., Shen X.C., Gao G.G., Miller F., Quattlebaum T., Skinner R.A. et al. Sustained proliferation accompanies distraction osteogenesis in the rat. J. Orthop. Res. 1997; 15: 563-9.
23. Cho T.J., Kim J.A., Chung C.Y., Yoo W.J., Gerstenfeld L.C., Einhorn T.A., Choi I.H. Expression and role of interleukin-6 in distraction osteogenesis. Calcif. Tissue Int. 2007; 80 (3): 192-200.
24. Cho T.J., Choi I.H., Chung C.Y., Park S.S., Park Y.K. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic protein-2 and -4 mRNA in distraction osteogenesis and fracture healing. J. Korean Orthop. Assoc. 1998; 33: 595-605.
25. Cho T.J., Choi I.H., Chung C.Y., Yoo W.J., Sung H.Y. Expression of vasculoendothelial growth factor in distraction osteogenesis of rat tibia. J. Korean Orthop. Res. 2001; 4: 114-20.
26. Choi I.H., Shim J.S., Seong S.C., Lee M.C., Song K.Y., Park S.C., Chung C.Y. Effect of the distraction rate on the activity of the osteoblast lineage in distraction osteogenesis of rat's tibia. Bull. Hosp. Jt Surg. 1997; 56: 34-40.
27. Li G., Simpson A.H., Kenwright J., Triffitt J.T. Assessment of cell proliferation in regenerating bone during distraction osteogenesis at different distraction rates. J. Orthop. Res. 1997; 15: 765-72.
28. Choi I.H., Chung C.Y., Cho T.-J., Yoo W. Angiogenesis and mineralization during distraction osteogenesis. J. Korean. Med. Sci. 2002; 17: 435-47.
29. Омельяненко Н.П., Илизаров Г.А., Стецула В.И. Репарация костной ткани. В кн.: Шапошников Ю.Г., ред. Травматологии и ортопедия: Руководство для врачей. т. 1. М.: Медицина; 1997: 393-481 [Omel'yanenko N.P., Ilizarov G.A., Stetsula V.I. Bone tissue regeneration. In: Shaposhnikov Yu.G., ed. Traumatology and orthopaedics: Manual for physicians. V. 1. Moscow: Meditsina; 1997: 393-481 (in Russian)].
30. Danis A. Mechanism of bone lengthening by the Ilizarov technique. Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. 2001; 156 (1-2): 107-12.
31. Carter D.R., Beaupre G.S., Giori N.J., Helms J.A. Mechanobiology of skeletal regeneration. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998; 355: S41-55.
32. Aronson J., Harrison B.H., Stewart C.L., Harp J.H. Jr. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. Clin. Orthop. Relat. Res. 1989; 241: 106-16.
33. Aldegheri R., Volino C., Zambito A., Tessari G., Trivella G. Use of ultrasound to monitor limb lengthening by callotaxis. J. Pediatr. Orthop. 1993; 2: 22-7.
34. Villars F., Guillotin B., Amedee T., Dutoya S., Bordenave L., Bareille R., Amedee J. Effect of HUVEC on human osteoprogenitor cell differentiation needs heterotypic gap junction communication. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2002; 282: C775-C785.
35. Reilly T.M., Selders R., Luchetti W., Brighton C.T. Similarities in the phenotypic expression of pericytes and bone cells. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998; 346: 95-103.
36. Trueta J. The role of the vessels in osteogenesis. J. Bone Joint Surg. 1963; 45B: 402-18.
37. Русаков А.В. Патологическая анатомия болезней костной системы. М.: Медгиз; 1959. Rusakov A.V. Pathologic anatomy of bone system diseases. Moscow: Medgiz; 1959 (in Russian).
38. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., Witzendichler B., Schattelman G., Isner J.M. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997; 275: 964-7.
39. Isner J.M., Kalka C., Kawamoto A., Asahara T. Bone marrow as a source of endothelial cells for natural and iatrogenic vascular repair. Ann. N Y Acad. Sci. 2001; 953: 75-84.
40. Jarka D.E., Nicholas R.W., Aronson J. Effect of methotrexate on distraction osteogenesis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1998; 354: 209-15.
41. Sato M., Ochi T., Nakase T., Hirota S., Kitamura Y., Nomura S., Yasui N. Mechanical tension-stress induces expression of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and BMP-4, but not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, during distraction osteogenesis. J. Bone Miner. Res. 2000; 14: 1084-95.
42. Li G., Berven S., Simpson H., Triffitt J.T. Expression of BMP-4 mRNA during distraction osteogenesis in rabbits. Acta Orthop. Scand. 1998; 69: 420-5.
43. Rauch F., Lauzier D., Croteau S., Travers R., Glorieux F.H., Hamdy R. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic protein-2, -4, and -7 during distraction osteogenesis in rabbits. Bone. 2000; 27: 453-9.
44. Farhadieh R.D., Dickinson R., Yu Y., Gianoutsos M.P., Walsh W.R. The role of transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor I, and basic fibroblast growth factor in distraction osteogenesis of the mandible. J. Craniofac. Surg. 1999; 10: 80-6.
45. Farhadieh R.D., Gianoutsos M.P., Dickinson R., Walsh W.R. Effect of distraction rate on biomechanical, mineralization, and histologic properties of an ovine mandible model. Plast. Reconstr. Surg. 2000; 105: 889-95.
46. Liu Z., Luyten F.P., Lammens J., Dequeker J. Molecular signaling in bone fracture healing and distraction osteogenesis. Histol. Histopathol. 1999; 14 (2): 587-95.
47. Steinbrech D.S., Mehrara B.J., Rowe N.M., Dudziak M.E., Luchs J.S., Saadeh P.B. et al. Gene expression of TGF-beta, TGF-beta receptor, and extracellular matrix proteins during membranous bone healing in rats. Plast. Reconstr. Surg. 2000; 105: 2028-38.

48. Tavakoli K., Yu Y., Shahidi S., Bonar F., Walsh W.R., Poole M.D. Expression of growth factors in the mandibular distraction zone: a sheep study. *Br. J. Plast. Surg.* 1999; 52: 434–9.
49. Cillo J.E. Jr, Gassner R., Koepsel R.R., Buckley M.J. Growth factor and cytokine gene expression in mechanically strained human osteoblast-like cells: implications for distraction osteogenesis. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2000; 90 (2): 147–54.
50. Meyer U., Meyer T., Wiesmann H.P., Stratmann U., Kruse-Losler B., Maas H., Joos U. The effect of magnitude and frequency of interfrag-mentary strain on the tissue response to distraction osteogenesis. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1999; 57: 1331–9.
51. Meyer U., Wiesmann H.P., Meyer T., Schulze-Osthoff D., Jasche J., Kruse-Losler B., Joos U. Microstructural investigations of strain-related collagen mineralization. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2001; 39: 381–9.
52. Richards M., Kozloff K.M., Goulet J.A., Goldstein S.A. Tissues formed during distraction osteogenesis in the rabbit are determined by the distraction rate: localization of the cells that express the mRNAs and the distribution of types I and II collagens. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15: 982–9.
53. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 5510–4.
54. Fan L., Li J., Yu Z., Dang X., Wang K. The hypoxia-inducible factor pathway, prolyl hydroxylase domain protein inhibitors, and their roles in bone repair and regeneration. *Biomed. Res Int.* 2014; 2014: 239356.
55. Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. *Science.* 1998; 281 (5381): 1322–6.

Сведения об авторах: Миронов С.П. — академик РАН и РАМН, директор ЦИТО им. Н.Н. Приорова; Омельяненко Н.П. — доктор мед. наук, проф., зав. отделением соединительной ткани с группой клинической генетики; Карпов И.Н. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. отделения лучевой диагностики; Иванов А.В. — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения детской ортопедии; Хлыстова А.В. — врач травматолог-ортопед детской поликлиники.
Для контактов: Карпов Игорь Николаевич. 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, ЦИТО. Тел.: +7 (916) 611-97-58. E-mail: igorkarpoff@mail.ru.

ИНФОРМАЦИЯ

XI КОНГРЕС РОССИЙСКОГО АРТРОСКОПИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ И ПРОВЕДЕНИЕМ КОНФЕРЕНЦИИ «MOSCOW SHOULDER COURSE» С ОБУЧАЮЩИМИ МАСТЕР-КЛАССАМИ (22-25 апреля 2015 г., Москва)

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, ФГБУЗ ЦКБ РАН,
Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российское Артроскопическое Общество

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА:

1. Современные аспекты артроскопической хирургии в спортивной травматологии.
2. Оперативная и диагностическая артроскопия в амбулаторной травматологии и ортопедии.
3. Применение стволовых клеток и современных биокompозитных материалов при биологической реконструкции коленного сустава.
4. Инновационные артроскопические технологии в лечении крупных суставов.
5. Инновационные технологии в диагностике и лечении повреждений и заболеваний плечевого сустава.
6. Артроскопические методики при обследовании и лечении эндопротезированных суставов.
7. Инновационные технологии лечения повреждений и заболеваний сухожильно-мышечного аппарата у спортсменов.
8. Обучение инновационным технологиям с использованием кадавер центров

Секретариат: 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, ЦИТО,
Организационно-методический отдел.
Тел.: 8 (495) 450-45-11; 8 (495) 708-80-12; cito-omo@mail.ru