

УДК 611.716.1: 611.716.4: 615.242

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158

Казакова В.С.,  
Новиков О.О.,  
Жилякова Е.Т. Н.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Казакова Валентина Сергеевна**, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, кандидат фармацевтических наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;  
E-mail: [kazakova@bsu.edu.ru](mailto:kazakova@bsu.edu.ru)

**Новиков Олег Олегович**, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;  
E-mail: [novikov@bsu.edu.ru](mailto:novikov@bsu.edu.ru)

**Жилякова Елена Теодоровна**, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия;  
E-mail: [ezhilyakova@bsu.edu.ru](mailto:ezhilyakova@bsu.edu.ru)

### АННОТАЦИЯ

В настоящее время ведется поиск новых фармакологических средств, добавление которых в имплантируемый остеопластический материал, будет способствовать улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства, ускоренному прорастанию сосудов и регенерации костной ткани в месте дефекта. Поиск препаратов, способствующих восстановлению микроциркуляции и ускоряющих регенерацию костной ткани, как в эксперименте, так и в клинике, после операций на челюстных костях, является актуальной темой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Постоянно регенерирующие ткани требуют строгой регуляции пролиферации стволовых клеток. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточной подвижности осуществляется с помощью различных механизмов. Одним из них является взаимодействие клетки с ростовыми факторами. В настоящее время выделяют следующие факторы, стимулирующие новообразование кости: 1 IGF1; PDGF; TGF-β; ЭФР; ФРФ (1 IGF1 или ИФР – инсулиноподобный фактор роста, TGF-β или ТФР-β – трансформирующий фактор роста бета, EGF или ЭФР – эпидермальный фактор роста, ФРФ – фактор роста фибробластов).

**Ключевые слова:** хирургическая стоматология; челюстно-лицевая хирургия; костная ткань; факторы роста.

UDC 611.716.1: 611.716.4: 615.242

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-151-158

*Kazakova V.S.,  
Novikov O.O.,  
Zhilyakova E.T.*

**PROSPECTS FOR THE USE  
OF GROWTH FACTORS IN BONE  
TISSUE REGENERATION.  
LITERATURE REVIEW**

**Kazakova Valentine Sergeevna**

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor*

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy*

*Belgorod State National Research University*

*85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia*

*E-mail: [kazakova@bsu.edu.ru](mailto:kazakova@bsu.edu.ru)*

**Novikov Oleg Olegovich**

*Doctor of Pharmacy, Professor*

*Head of Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy*

*Belgorod State National Research University*

*85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia*

*E-mail: [novikov@bsu.edu.ru](mailto:novikov@bsu.edu.ru)*

**Zhilyakova Elena Teodorovna**

*Doctor of Pharmacy, Professor*

*Head of Department of Pharmaceutical Technology*

*Belgorod State National Research University*

*85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia*

*E-mail: [ezhilyakova@bsu.edu.ru](mailto:ezhilyakova@bsu.edu.ru)*

---

## АБСТРАКТ

Currently, scientists are searching for new pharmacological agents, whose addition to osteoplastic material implants will help improve microcirculation in the area of surgery, accelerated germination vessels and bone regeneration at the site of the defect. The search for products, contributing to the restoration of microcirculation and acceleration of regeneration of bone tissue, both in experimental and clinical conditions, after surgery on the jaw bone, is challenging for surgical dentistry and maxillofacial surgery. Continuously regenerating tissues require a strict regulation of stem cell proliferation. The required regulation of cell proliferation, differentiation and cell motility by means of various mechanisms. One of them is the interaction of cells with growth factors. Currently, there are the following factors stimulating new bone formation: 1 IGF1; PDGF; TGF- $\beta$ ; EGF; FGF (1 IGF1 or IGF – insulin-like growth factor, TGF- $\beta$  or TGF- $\beta$  – transforming growth factor beta, EGF, or EGF – epidermal growth factor FGF – fibroblast growth factor).

**Keywords:** dental surgery; maxillofacial surgery; bone; growth factors.

---

**Введение.** В практике хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, для заполнения дефектов, возникающих после удаления зубов, опухолей и опухолевидных образований, с целью предотвращения возможных осложнений, а также для ускорения регенерации костной ткани используется большое количество биогенных и синтетических препаратов. В настоящее время ведется поиск новых фармакологических средств, добавление которых в имплантируемый остеопластический материал, будет способствовать улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства, ускоренному прорастанию сосудов и регенерации костной ткани в месте дефекта.

Поиск препаратов, способствующих восстановлению микроциркуляции и ускоряющих регенерацию костной ткани, как в эксперименте, так и в клинике, после операций на челюстных костях, является актуальной темой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Костная ткань – одна из разновидностей соединительной ткани, состоит в основном из гидроксиапатита (65%) и коллагена (25%). Кроме того, в кости присутствуют специализированные клетки, способствующие функционированию костной ткани. Учёные создают для имплантата специальное покрытие, максимально близкое по параметрам к параметрам человеческой кости. Оно включает в себя не только гидроксиапатит и коллаген, но и факторы роста, дифференциации и адгезии (сцепление поверхностей разнородных твёрдых и/или жидких тел) клеток, привлекающие к месту имплантации клетки организма, которые способствуют заживлению области введения имплантата и восстановлению костной ткани [1].

В поддержании жизни высших организмов ключевую роль играет контроль пролиферации, дифференцировки и направленного движения клеток. Нормальное протекание этих процессов обеспечивает правильное развитие и защитные реакции организма. Постоянно регенерирующие ткани также требуют строгой регуляции пролиферации стволовых клеток. Необходимая регуляция клеточной пролиферации, дифференцировки и клеточной подвижности осуществляется с помощью различных механизмов. Одним

из них является взаимодействие клетки с ростовыми факторами.

Факторы роста – это белковые молекулы, регулирующие деление и выживание клеток. Их можно получать с помощью генной инженерии в лаборатории и использовать в терапии. Часто исследователи используют термин «факторы роста» как синоним цитокинов.

Подобно гормонам, эти факторы обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки стимулируют или ингибируют митогенез, хемотаксис и дифференцировку. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. Эндокринные факторы вырабатываются и транспортируются к удалённым клеткам-мишеням через кровоток. Достигая своей «цели», они взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путём диффузии. Клетки-мишени для этих факторов обычно расположены вблизи клеток-продуцентов. Аутокринные факторы оказывают воздействие на клетки, являющиеся их непосредственным источником. Большинство полипептидных факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста, способны оказывать эндокринное действие [2, 3].

Первые публикации о возможности поддержания в живом состоянии фрагментов биологической ткани *in vitro* появились 90 лет назад, но рутинное культивирование отдельных клеток стало возможным менее 50 лет назад. Успешное поддержание процесса деления клеток млекопитающих зависит от компонентов среды культивирования. Традиционно среда для культивирования состоит из питательных веществ и витаминов в забуференном солевом растворе. Ключевым компонентом является сыворотка животных, например, эмбриональная бычья сыворотка. Без такой добавки наибольшая часть культивируемых клеток не будут воспроизводить собственную ДНК и, следовательно, не будут

пролиферировать. Позже был изолирован полипептид с молекулярной массой 30 кД, секретлируемый тромбоцитами, обладающий митогенными свойствами. Он был назван PDGF (или ФРТ - тромбоцитарный фактор роста).

Как и в случае с гормонами, факторы роста взаимодействуют с соответствующими рецепторами факторов роста с высокой степенью аффинности и могут инициировать множественные эффекты: от процессов регуляции роста, дифференцировки и экспрессии генов до инициирования апоптоза. Эффекты факторов роста, в отличие от гормонов, могут продолжаться в течение нескольких дней.

Факторы роста обычно представляют собой небольшие полипептиды, которые стимулируют или ингибируют пролиферацию определенных типов клеток. Как правило, они секретруются одними клетками и действуют на другие клетки, хотя иногда бывает так, что они действуют на те же клетки, которые их секретуют.

Факторы роста действуют на свои клетки-мишени, которые отличаются от других клеток рецепторами, экспонированными на поверхности клеточных мембран и характерными именно для данного типа клеток.

В конечном счете, клетка выходит из фазы отдыха G<sub>0</sub> и начинает делиться. Интегральная картина взаимодействий множества факторов с множеством клеток сложна, тем более, что часто даже отдельно взятый ростовой фактор обладает несколькими функциями. Удаление ростовых факторов из среды не всегда приводит просто к остановке клеточного деления, но часто вызывает программируемую клеточную смерть.

Факторы роста не только промотируют клеточное деление, но и наоборот, некоторые из них ингибируют этот процесс. Роль ингибитора, в частности, выполняют члены большого семейства ростовых факторов - TGF-бета (группа ростовых факторов).

Несмотря на огромное разнообразие охарактеризованных факторов роста и колоссальную разницу клеточных ответов, можно сформулировать общие правила регуляции:

1. Для поддержания жизни нормальных клеток высших организмов абсолютно необходимо их взаимодействие с уникальной

комбинацией специфических ростовых факторов.

2. Одна и та же клетка может взаимодействовать с несколькими факторами роста; один и тот же фактор роста может оказывать влияние на разные типы клеток.

3. Уровень экспрессии данного ростового фактора, а также восприимчивость и характер ответа являются специфичными для каждого данного типа клеток [4, 5].

С момента повреждения кости до образования морфологически зрелой костной ткани, заполняющей костный дефект, и полноценного восстановления функции кости, проходит достаточно много времени. Обширные костные дефекты, ослабление организма, связанное с перенесенными заболеваниями, и тому подобное снижают способность организма к остеогенезу. Восстановление поврежденных костей в этих случаях может оказаться неполноценным или замедленным. Факторы, влияющие на кровоснабжение можно разделить на две группы: стимуляторы ангиогенеза и стимуляторы кровотока. Стимуляторы ангиогенеза и остеогенеза - это факторы роста.

В настоящее время выделяют следующие факторы, стимулирующие новообразование кости: 1 IGF<sub>1</sub>; PDGF; TGF-β; ЭФР; ФРФ (1 IGF<sub>1</sub> или ИФР - инсулиноподобный фактор роста, TGF-β или ТФР-β - трансформирующий фактор роста бета, EGF или ЭФР - эпидермальный фактор роста, ФРФ - фактор роста фибробластов).

ИФР-1 и ИФР-2 циркулируют в плазме человека в концентрации 20–80 нл. Они сходны по структуре с инсулином. Продуцируются не только в клетках печени, но и клетками других тканей, включая кость. Главная функция этих белков заключается в воздействии на процессы роста и развития. Они играют ключевую роль в регенерации, оказывая митогенный эффект. ИФР действуют через аутокринные или паракринные механизмы. Они связываются со специфическими клеточными рецепторами. ИФР-1 и ИФР-2 влияют на формирование костной ткани в регенерате путем стимуляции пролиферации клеток остеобластического дифферона и повышения метаболической активности остеобластов. Из двух факторов превалирующим

в зоне сращения перелома является ИФР-1. Установлено, что под его действием в зоне повреждения на ранних стадиях регенерации в клетках снижается генная экспрессия маркеров воспаления, а также повышается пролиферативная активность остеогенных и хондрогенных клеток-предшественников [6]. Под действием ИФР-1 отмечается активизация костеобразования и снижение костной резорбции [7]. Имеются экспериментальные исследования воздействия 100 мкг ИФР-1 нанесенного на биодegradуемые полилактид-гликолидные матрицы, которые помещали в метафизарные и диафизарные дефекты большеберцовых костей овец. В дефектах размером от 8 до 10 мм отмечается активация костеобразования и снижение костной резорбции. Инсулиноподобные факторы роста выступают как посредники в рост-стимулирующем воздействии гормона роста.

Наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста (митогенов) является ФРТ (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF). Несмотря на огромное количество данных, накопленных с момента открытия PDGF, теории, объясняющей большинство его эффектов в живом организме, не существует - поэтому новые и новые исследования приносят новые и новые результаты. ФРТ секретируется тромбоцитами на ранней стадии заживления костной ткани и идентифицирован как у мышей, так и у приматов [8, 9]. ФРТ обладает митогенной активностью для остеобластов и клеток-предшественников [10]. Кроме того, установлено, что ФРТ принимает участие в ангиогенезе (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани). При исследовании течения репаративного остеогенеза в эксперименте на кроликах доказано, что ФРТ в концентрации 80 мкг на коллагеновой губке-матрице стимулировал остеогенную дифференцировку в области периоста и эндоста [11]. В последние годы ФРТ нашли свое применение в стоматологии для оптимизации регенерации костных дефектов. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования были проведены в 7 научных центрах. В исследование были вовлечены 180 пациентов. Наблюдение в течение 3 месяцев показало заполнение дефектов зрелой костной тканью.

Одним из последних достижений является использование аутогенного тромбоцитарного геля для улучшения заживления и созревания мягких и твердых тканей после проведения хирургических вмешательств. Кроме того, доставка факторов роста непосредственно в область использования костных материалов в значительной степени улучшает восстановление тканей [12].

ТФР- $\beta$  относится к суперсемейству, включающему 5 белков (ТФР- $\beta$ 1 — ТФР- $\beta$ 5), которые оказывают плеiotропный эффект на целый ряд процессов, обеспечивая метаболическую активность клеток, включая рост, дифференцировку и биосинтез макромолекул межклеточного вещества. Присутствие рецепторов к ТФР на поверхности остеобластов и хондроцитов дает возможность предположить участие этих факторов на всех этапах регенерации кости [13, 14, 15].

Большинство исследователей склоняются к мысли, что дозы, стимулирующие репаративный остеогенез, должны быть высокими [16, 17].

К факторам, которые первыми запускают каскад процессов регенерации кости, относятся полученные из PDGF и TGF- $\beta$ . Эти факторы инициируют процесс регенерации кости. Оба фактора высвобождаются из деградирующих тромбоцитов в области раны. За этим следует увеличение числа тромбоцитов в области раны или травмы, что еще больше увеличивает количество данных факторов роста, необходимых для регенерации кости. БоТП (богатая тромбоцитами плазма) представляет собой среду, содержащую высокую концентрацию аутогенных тромбоцитов. Данный материал легко приготовить, забрав небольшое количество крови пациента и используя центрифугу для отделения тромбоцитов. В исследовании с участием 88 пациентов, подготовка БоТП (БоТП) позволяет увеличить концентрацию тромбоцитов в 3–10 раз по сравнению с исходной [18]. Это в свою очередь приводит к увеличению концентрации PDGF и TGF- $\beta$ , которые запускают процессы заживления.

EGF – глобулярный белок с м.м. 6,4 кДа, состоящий из 53 аминокислотных остатков, который действует как сильный митоген на различные клетки эндодермального, экто-

дермального и мезодермального происхождения. EGF найден в крови, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соках. Фактор роста в моче, известный как урогастрон, также идентичен EGF. Основным местом синтеза EGF являются слюнные железы. EGF контролирует и стимулирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, включая фибробласты. EGF также стимулирует пролиферацию эмбриональных клеток и увеличение высвобождения кальция из костной ткани. Он способствует резорбции кости и является сильным хемотрактантом для фибробластов и эпителиальных клеток. EGF сам и в комбинации с другими цитокинами является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза [4].

Фибробласты - основные клетки соединительной ткани. Фибробласты синтезируют тропоколлаген, предшественник коллагена, межклеточный матрикс и основное вещество соединительной ткани, аморфное желе подобное вещество, заполняющее пространство между клетками и волокнами соединительной ткани. Участвуют в заживлении ран. В результате дифференцирования фибробласты превращаются в менее активные зрелые клетки - фиброциты. Основной bFGF (фактор роста фибробластов) положительно влияет на рост всех типов клеток кожи, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами (фибронектина и коллагена), стимулирует хемотаксис фибробластов и выработку ими новых волокон коллагена, эластина и фибронектина. В настоящее время существует следующая модель взаимодействия основ-

ного фактора роста фибробластов с клетками и матриксом.

bFGF связывается с протеогликанами, содержащими гепарин-сульфат, последующий может диффундировать через строму к клеткам-мишеням и связываться со специфическими рецепторами клеток. В отличие от других факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, bFGF может стимулировать *in vitro* и *in vivo* пролиферацию всех типов клеточных элементов, вовлеченных в процесс заживления [19, 20].

На ранних стадиях репаративного остеогенеза повышается экспрессия клетками ФРФ-1 и ФРФ-2. С этими факторами связаны ангиогенез, пролиферация и дифференцировка хондроцитов и остеобластов. В экспериментальных исследованиях на кроликах и собаках доказано, что локальные инъекции рФРФ-2 стимулируют заживление переломов и сегментарных дефектов кости [21, 22]. Наиболее исследовано действие рекомбинантного ФРФ-2. Было доказано, что одноразовые инъекции рчФРФ-2 (рекомбинантный ФРФ-2 человека) в концентрации 100, 200, 400 мкг в область перелома стимулируют костеобразование и приводят к повышению минеральной плотности костной ткани в зоне повреждения по сравнению с контролем. В последние 7 лет проводится разработка систем, состоящих из биосовместимых матриц — носителей и факторов роста фибробластов.

Таким образом, использование факторов роста в восстановление костной ткани — одно из актуальных экспериментальных и клинических направлений в стоматологии и ортопедии.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Franceschi R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy // *J. Dent Res.* 2005. Vol. 84, №12. P.1093-1103.
2. Growth factor regulation of fracture repair / G.L. Barnes, P.J. Kostenuick, L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // *J. Bone Miner Res.* 1999. Vol.14. P. 1805-1815.
3. Gerstenfeld L.C., Einhorn T.A. Developmental aspects of fracture healing and the use of pharmacological agents to alter healing // *J. Musculoskel Neuron Interact.* 2003. Vol.3, №4. P. 297-303.
4. Lieberman J.R., Daluiski A., Einhorn T.A. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone // *J. Bone Jt Surg.* 2002. Vol.84-A, №6. P. 1032-1044.
5. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration / S.R. Winn, Y. Hu, C. Sfeir, J.O. Hollinger // *Adv Drug Deliv Rev.* 2000. Vol.42. P. 121-138.
6. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU / B.Wildemann, G. Schmidmaier, S. Ordel [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2003. Vol.15, №65. P. 150-156.
7. Meinel L., Zoidis E., Zapf J.. Localized insulin-like growth factor I delivery to enhance new bone formation // *Bone.* 2003. Vol.33. P. 660-672.
8. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures / J.G. Andrew, J.A. Hoyland, A.J. Freemont, D.R. Marsh // *Bone.* 1995. Vol.16. P. 455-460.
9. Trippel S.B. Growth factors as therapeutic agents // *Instr. Course Lect.* 1997. Vol.46. P. 473-476.
10. Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro // *J. Cell Physio.* 1989. Vol.140. P. 530-537.
11. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbit / T.J. Nash, C.R. Howlett, C. Martin [et al.] // *Bone.* 1994. Vol.5. P. 203-208.
12. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial / M. Nevins, W.V. Giannobile, M.K. McGuire [et al.] // *J. Periodontol.* 2005. Vol.76. P. 2205-2215.
13. Bourgue W.T., Gross M., Hall B.K. Expression of four growth factors during fracture repair // *Int J. Dev. Biol.* 1993. Vol.37. P. 573-579.
14. Joyce M.E., Jingushi S., Boliander M.E. Transforming growth factor-beta in the regulation of the repair // *Orthop. Clin. North. Am.* 1990. Vol.21. P. 199-209.
15. Rosier R.N., O'Keefe R.J., Hicks D.G. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing // *Clin. Orthop.* 1998. Vol.355. P. 294-300.
16. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae / M. Lind, B. Schumacker, K. Soballe [et al.] // *Acta Orthop. Scand.* 1993. Vol.64. P. 553-556.
17. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fractures in the rat / H.M. Nielsen, T.T. Andreessen, T. Ledet, H. Oxlund // *Acta Orthop. Scand.* 1994. Vol.65. P. 37-41.
18. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial.* 1998. Vol. 85. P. 638-646.
19. Тезисы докладов «Клеточные биотехнологии и заместительная клеточная терапия в комбустиологии и стоматологии». Екатеринбург, 2002. 43 с.
20. Fournier T., Medjdoubi N., Monnet D. [et al.]. *Hepatol*, 1994. P. 331-341.
21. Single local injection of recombinant fibroblast growth factor-2 stimulates healing of segmental bonedefects in rabbits / T. Kato, H. Kawpju-chi, K. Hanada [et al.] // *J. Orthop. Res.* 1998. Vol.16. P. 654-659.
22. Nakamura T., Hara V., Tagawa M. Recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates fracture healing by enhancing callus remodeling in experimental dog tibial fracture // *J. Bone Miner Res.* 1998. Vol.13. P. 942-943.

**REFERENCES:**

1. Franceschi, R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy. *J. Dent Res.* Vol. 84, №12. 2005: P.1093-1103.
2. Growth factor regulation of fracture repair / G.L. Barnes, P.J. Kostenuick, L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn. *J. Bone Miner Res.* Vol.14. 1999: P. 1805-1815.
3. Gerstenfeld L.C., Einhorn T.A. Developmental aspects of fracture healing and the use of pharmacological agents to alter healing. *J. Musculoskel Neuron Interact.* Vol.3, №4. 2003: P. 297-303.
4. Lieberman J.R., Daluiski A., Einhorn T.A. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone. *J. Bone Jt Surg.* Vol.84-A, №6. 2002: P. 1032-1044.
5. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration / S.R. Winn, Y. Hu, C. Sfeir, J.O. Hollinger. *Adv Drug Deliv Rev.* Vol.42. 2000: P. 121-138.
6. Cell proliferation and differentiation during fracture healing are influenced by locally applied IGF-I and TGF-beta1: comparison of two proliferation markers, PCNA and BrdU / B.Wildemann, G. Schmidmaier, S. Ordel [et al.]. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* Vol.15, №65. 2003: P. 150-156.
7. Meinel L., Zoidis E., Zapf J.. Localized insulin-like growth factor I delivery to enhance new bone formation. *Bone.* Vol.33. 2003: P. 660-672.
8. Platelet-derived growth factor expression in normally healing human fractures / J.G. Andrew, J.A. Hoyland, A.J. Freemont, D.R. Marsh. *Bone.* Vol.16. 1995: P. 455-460.
9. Trippel S.B. Growth factors as therapeutic agents. *Instr. Course Lect.* Vol.46. 1997: P. 473-476.
10. Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J. Cell Physio.* Vol.140. 1989: P. 530-537.
11. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbit / T.J. Nash, C.R. Howlett, C. Martin [et al.]. *Bone.* Vol.5. 1994: P. 203-208.
12. Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial / M. Nevins, W.V. Giannobile, M.K. McGuire [et al.]. *J. Periodontol.* Vol.76. 2005: P. 2205-2215.
13. Bourgue W.T., Gross M., Hall B.K. Expression of four growth factors during fracture repair. *Int J. Dev. Biol.* Vol.37. 1993: P. 573-579.
14. Joyce M.E., Jingushi S., Boliander M.E. Transforming growth factor-beta in the regulation of the repair. *Orthop. Clin. North. Am.* Vol.21. 1990: P. 199-209.
15. Rosier R.N., O'Keefe R.J., Hicks D.G. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing. *Clin. Orthop.* Vol.355. 1998: P. 294-300.
16. Transforming growth factor-beta enhances fracture healing in rabbit tibiae / M. Lind, B. Schumacker, K. Soballe [et al.]. *Acta Orthop. Scand.* Vol.64. 1993: P. 553-556.
17. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fractures in the rat / H.M. Nielsen, T.T. Andreessen, T. Ledet, H. Oxlund. *Acta Orthop. Scand.* Vol.65. 1994: P. 37-41.
18. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial.*; Vol. 85. 1998: P. 638-646.
19. Scientific Conference Abstracts "Cellular Biotechnology and Cell Replacement Therapy in Combustiology and Dentistry". Ekaterinburg, 2002. 43 p.
20. Fournier T., Medjdoubi, N., Monnet, D. [et al.]. *Hepato*, 1994: P. 331-341.
21. Single local injection of recombinant fibroblast growth factor-2 stimulates healing of segmental bonedefects in rabbits / T. Kato, H. Kawpju-chi, K. Hanada [et al.]. *J. Orthop. Res.* Vol.16. 1998: P. 654-659.
22. Nakamura, T., Hara, V., Tagawa, M. Recombinant human basic fibroblast growth factor accelerates fracture healing by enhancing callus remodeling in experimental dog tibial fracture. *J. Bone Miner Res.* Vol.13. 1998: P. 942-943.