

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.1-006.6-036.3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР)

В.С. Казакова¹
В.П. Чув²
О.О. Новиков¹
Е.Т. Жиликова¹
Д.А. Фадеева¹

¹ *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

² *ЗАО «Владмива», г. Белгород*

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

В статье приведен обзор литературы по вопросу использования факторов роста в восстановлении костной ткани. По результатам исследования литературных данных определили факторы роста, стимулирующие новообразование кости.

Ключевые слова: факторы роста, цитокины, костная ткань, имплантат.

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 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 [14].

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.

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.



В последние годы предпочтение отдается отечественным биокомпозиционным материалам, так как они по своим свойствам не уступают зарубежным аналогам, кроме того, стоимость их значительно ниже. Препараты фирмы «Полистом» Гидрогсиопол и Колапол, КоллаАн-Л фирмы «Интермедапатит», Остим-100 препараты фирмы «Коннектбиофарм» Биоматрикс, Алломатрикс-имплант, Остеоматрикс хорошо изучены в эксперименте и клинической практике, широко используются [6, 10, 4, 3-5].

Костная аугментация в последнее время широко применяется в ходе протезирования с применением имплантатов. Чтобы костеобразование было оптимальным, необходимо соблюдение ряда условий. К ним относятся протеиновая адсорбция, клеточное сцепление, воспроизводство локальных факторов, пролиферация, дифференциация, производство остеоидов и кальцификация. Поверхностная энергия, шероховатость поверхности и конструкция имплантата могут играть главную роль в определении того, какие плазменные белки и молекулы адсорбируются на поверхности [7]. Ранняя стадия регенерации влияет на то, какие клетки имеют наивысшую степень сродства к поверхности взаимодействия имплантата и кости и, следовательно, на тип формируемой ткани.

Поверхности имплантата должны содействовать производству и высвобождению профилей факторов роста, которые усиливают остеогенез и ингибируют резорбцию кости. Сразу после инсталляции имплантат оказывается покрытым слоем органических и неорганических компонентов плазмы. В дальнейшем не менее двух сывороточных белков (фибронектин и витронектин) участвуют в сцеплении недифференцированных прогениторных клеток. Эти плазменные белки имеют последовательность связующих участков аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты, допускающую скрепление недифференцированных мезенхимальных клеток посредством молекулярного притяжения. Любые манипуляции с поверхностью имплантата, которые усиливают начальное сцепление мезенхимальных клеток, могли бы увеличить количество костной ткани вокруг имплантата. Шероховатость поверхности и микротекстура также могут повлиять на клеточное сцепление, так как вращающиеся моменты у имплантатов как цилиндрического, так и винтового типов с шероховатыми поверхностями выше, чем вращающиеся моменты у имплантатов, имеющих гладкую поверхность. Средняя длина мезенхимальной клетки составляет приблизительно 5-12 мм; следовательно, шероховатость большая, чем длина клетки, будет восприниматься как гладкая поверхность теми клетками, которые расположены между прилегающими пиками.

В области хирургического поля острая воспалительная реакция включает в себя высвобождение и активацию разнообразия цитокинов и факторов роста, которые содействуют начальному заживлению. В результате остеопрогениторные клетки мигрируют на сгусток и синтезируют коллагеновую сеть, которая становится ареной для заживления раны. Локальное производство цитокинов определяет качество кости или формирование шрама, приводящие к фиброзной инкапсуляции.

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 удаленным клеткам-мишеням через кровотоки. Достигая своей «цели», они взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путем 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 дейст-

вует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста, способны оказывать эндокринное действие [12, 15].

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 будет воспроизводить собственную ДНК и, следовательно, не будет пролиферировать. Позже был изолирован полипептид с молекулярной массой 30 кД, секретируемый тромбоцитами, обладающий митогенными свойствами. Он был назван фактором роста, произведенным тромбоцитами (PDGF).

В своих исследованиях Marshall Urist первым выделил вещества белковой природы из кортикального слоя кости, и определил их как факторы, модулирующие регенерацию костной ткани у животных. Дальнейшая работа в этой области подтвердила наличие в кости факторов роста, которые отвечают за дифференцировку остеогенных клеток в остеобласты [2].

Как известно, 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 секретируются одними клетками и действуют на другие клетки, хотя иногда бывает так, что они действуют на те же клетки, которые их секретируют.

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 итоге клетка выходит из фазы отдыха G₀ и начинает делиться. Интегральная картина взаимодействий множества факторов с множеством клеток очень 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.

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 [16, 20].

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 (процесс образования костной ткани). Восстановление поврежденных костей в этих случаях может оказаться неполноценным или замедлен-



ным. 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.

Инсулиноподобные факторы роста (Insulin – like growth factors – IGFs) (ИФР) 1 и 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 [23].

Фактор роста тромбоцитов (ФРТ) (Platelet – derivated growth factor – PDGF). Наиболее хорошо изученным представителем группы белковых факторов роста (митогенов) является тромбоцитарный фактор роста. Несмотря на огромное количество данных, накопленных с момента открытия PDGF, теории, объясняющей большинство его эффектов в живом организме, не существует, поэтому исследования приносят новые результаты. ФРТ секретируется тромбоцитами на ранней стадии заживления костной ткани и идентифицирован как у мышей, так и у приматов [22]. ФРТ обладает митогенной активностью для остеобластов и клеток-предшественников. Кроме того, установлено, что ФРТ принимает участие в ангиогенезе (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани). 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 [18].

Трансформирующий фактор роста бета (Transforming growth factor – TGF- β) (ТФР- β) относится к суперсемейству, включающему 5 белков (ТФР- β 1 – ТФР- β 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. Большинство исследователей склоняются к мысли, что дозы, стимулирующие репаративный остеогенез, должны быть высокими [19].

К факторам, которые первыми запускают каскад процессов регенерации кости, относятся полученные из тромбоцитов факторы роста (PDGF) и трансформирующие факторы роста бета (TGF- β). Эти факторы инициируют процесс регенерации кости. Оба фактора высвобождаются из дегранулирующих тромбоцитов в области раны. За этим следует увеличение числа тромбоцитов в области раны или травмы, что еще в большей степени увеличивает количество данных факторов роста, необходимых для регенерации кости. Богатая тромбоцитами плазма (БоТП) представляет собой среду, содержащую высокую концентрацию аутогенных тромбоцитов. Данный материал легко приготовить, забирая небольшое количество крови пациента и используя центрифугу для отделения тромбоцитов. В исследовании с участием 88 пациентов выявлено, что подготовка БоТП позволяет увеличить концентрацию тромбоцитов в 3–10 раз по сравнению с исходной. Это в свою очередь приводит к увеличению концентрации PDGF и TGF- β , которые запускают процессы заживления [17].

Эпидермальный фактор роста (EGF) – глобулярный белок, состоящий из 53 аминокислотных остатков, который действует как сильный митоген на различные клетки эндодермального, эктодермального 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 хемоаттрактантом для фибробластов и эпителиальных клеток. EGF сам и в комбинации с другими цитокинами является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенез [1].

Фактор роста фибробластов (ФРФ) (Fibroblast growth factor FGF) связывается с протеогликанами, содержащими гепарин-сульфат, который 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, фактор роста фибробластов (bFGF), может стимулировать *in vitro* и *in vivo* пролиферацию всех типов клеточных элементов, вовлеченных в процесс заживления [13].

В настоящее время существует большое количество публикаций по результатам практического применения факторов роста при дентальных хирургических вмешательствах.

Так, применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) для улучшения заживления твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи описано в работе Paul S. [21]. Доказано, что использование богатой тромбоцитами плазмы и бедной тромбоцитами плазмы при выполнении синус-лифтинга позволило стимулировать минерализацию костной ткани в области нанесения костного материала в результате местной доставки факторов роста. Кроме того, благоприятные свойства бедной тромбоцитами плазмы, способствующие регенерации, и доставка с помощью данной фракции плазмы факторов роста привели к более быстрому заживлению мягких тканей (соединительной и десневой). В дополнение к этому улучшение пользовательских характеристик комплекса костного материала в значительной степени облегчает проведение хирургической манипуляции. По мере увеличения показаний для использования богатой тромбоцитами плазмы использование преимуществ, связанных с местной доставкой факторов роста, приведет к еще большему росту популярности данного материала при проведении пародонтологических, имплантологических и других стоматологических хирургических вмешательств.

В другой статье тоже подтверждена положительная роль тромбоцитарного концентрата (или богатой тромбоцитами плазмы) в восстановлении и регенерации тканей [11]. Подчеркнуто, что использование богатой тромбоцитами плазмы представляет сегодня одну из возможностей модулировать и улучшать заживление ран.

Богатая тромбоцитами плазма стимулирует ангиогенез (т. е. рост сосудов) и митоз клеток, которые участвуют в процессе регенерации. В силу этого богатая тромбоцитами плазма не может значительно улучшить характеристики неклеточных костных материалов. Однако, поскольку сокращение сроков роста и созревания кости было продемонстрировано при применении аутогенной кости и богатой тромбоцитами плазмы, то можно предположить, что применение комбинации аутогенной кости, неклеточного костного материала и богатой тромбоцитами плазмы тоже приведет к увеличению скорости формирования кости [7].

В статье доктора Фабьен Адда (Медицинский Факультет Университета PARIS XII) рассмотрены вопросы способствования рубцеванию в пароимплантологии F.R.P. (Fibrine Riche en Plaquettes) и непосредственно применение в этой связи тромбоцитарных факторов роста [1]. Подчеркнуто, что фактор роста сильно повышает способность ткани к заживлению и регенерации. Однако лечение раны не должно проводиться по



застывшей схеме, поэтому правильной концепцией лечения всегда предусматривается точная и четкая оценка каждого клинического случая. Использование факторов роста при хирургических операциях может стимулировать регенерацию прилегающих тканей (связующей ткани, альвеолярной костной ткани и коллагенов, внедряющихся в ткани). В настоящее время факторы клеточного роста будут использоваться все шире – их эффективность невозможно отрицать. Кроме того, они могут послужить весьма привлекательной заменой столь дорогостоящих регенерационных мембран.

В настоящее время для замещения костных дефектов в хирургической стоматологии, ортопедии и травматологии используется много различных форм гидроксиапатита, отличающихся по форме и величине частиц [24]. Считается, что искусственно полученный гидроксиапатит по химическому составу и кристаллографическим показателям практически идентичен гидроксиапатиту нативной кости. Экспериментально и клинически показано, что использование гидроксиапатита имеет значительные преимущества перед другими имплантационными материалами. Так, к его положительным характеристикам относятся такие показатели, как легкость стерилизации, продолжительный срок хранения, высокий уровень биосовместимости и крайне медленная резорбция в организме. Положительный эффект гидроксиапатита после его имплантации в костную полость объясняется, по-видимому, не только остеокондуктивными свойствами материала, но и его способностью сорбировать на своей поверхности белки, индуцирующие остеогенез.

Компания Pierre Fabre разработала оригинальный препарат Остеогенон, который содержит оссеин-гидроксиапатитный комплекс и применяется для ускорения и улучшения качества консолидации переломов костей, а также при остеопении и для профилактики остеопороза. В состав препарата входят минеральная составляющая – гидроксиапатит, содержащая кальций и фосфор в физиологическом соотношении 2:1, и органическая – оссеин, представленная факторами роста костной ткани (инсулиноподобные факторы роста, TGF- β , остеокальцин, коллаген 1-го типа) [9].

Исследования влияния матриксных протеинов и/или факторов роста на эффективность регенерации находятся на ранних этапах. Первые клинические испытания были проведены в 1991 году. Эта интересная и многообещающая методика обсуждается в обзорных работах Американской Академии Пародонтологии [8].

В заключение можно сказать, что использование факторов роста в восстановлении костной ткани – одно из актуальных экспериментальных и клинических направлений в имплантологии. Однако, подражание целлюлярным превращениям, связанным с ростом костной ткани, является более сложным, чем использование одного цитокина или фактора роста, и, так как факторы роста необходимы в специфические моменты во время дифференциации, поддерживающая система высвобождения была бы более эффективна. Будущие исследования помогут прояснить, какие характеристики поверхности имплантата усиливают рост кости и обеспечивают повышенный контакт костной ткани и имплантата.

Работа выполнена в рамках договора об условиях предоставления и использования субсидии на реализацию комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства, выполняемого с участием российского высшего учебного заведения № 13.G25.31.0006 от 07.09.2010 г. «Биосовместимые композиционные и кальцийсодержащие остеопластические и лечебно-профилактические материалы для медицины».

Литература

1. Адда, Ф. Способствование рубцеванию в пароимплантологии. Тромбоциты с высоким содержанием фибрина /Ф. Адда [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.dentstarlab.ru/frp.html>.
2. АллоГро: Решение проблемы восстановления костной ткани [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.dental-azbuka.ru/articles/4-4/24-allogro>.
3. Аснина, С.А. Применение биокомпозиционного препарата «Остеоматрикс» в практике хирургической стоматологии / С.А. Аснина и др. // Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий: сб. – Самара, 2004. – С. 63-65.



4. Аснина, С.А. Хирургическое лечение радикулярных кист челюстей с использованием биокomпозиционного материала «Остеоматрикс» / С.А. Аснина // Институт стоматологии. – 2004. – № 2. – С. 43-44.
5. Аснина, С.А. Использование биокomпозиционного материала «Остеоматрикс» для профилактики осложнений при удалении ретинированных третьих моляров / С.А. Аснина, В.С.Агапов, З.И. Савченко // Институт стоматологии. – 2004. – № 1. – С. 46-48.
6. Белозеров, М.Н. Оценка остеопластических свойств различных биокomпозиционных материалов для заполнения дефектов челюстей: дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Белозеров. – М., 2004. – 21 с.
7. Богатая тромбоцитами плазма: что можно называть БоТП, а что нельзя. – Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://suranceland.ru>.
8. Жусев А. Костные трансплантаты / А. Жусев [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.zhusev.ru/147.html>.
9. Остеогенон – современный подход к лечению патологии костной ткани // Ремедиум. – 2010. – №4. – С.41-42.
10. Панин, А.М. Новое поколение остеопластических материалов (разработка, лабораторно-клиническое обоснование, клиническое внедрение): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 209 с.
11. Чекалина, Е. Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей/Е.Н.Чекалина [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.stom.ru/kuban/article/32/arto6.shtml>.
12. Barnes, G.L. 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.
13. Fournier, T. Phenobarbital induction of α_1 -acid glycoprotein in primary rat hepatocyte cultures / T.Fournier, N. Medjdoubi, D.Monnet et al. // Hepatol. – 1994. – Vol. 20. – P. 1584-1588.
14. Franceschi, R.T. Biological approaches to bone regeneration by gene therapy / R.T. Franceschi // J. Dent Res. – 2005. – Vol. 84, №12. – P.1093–1103.
15. Gerstenfeld, L.C. Developmental aspects of fracture healing and the use of pharmacological agents to alter healing / L.C. Gerstenfeld, T.A. Einhorn // J. Musculoskel Neuron Interact. – 2003. – Vol. 3, N4. – P.297–303.
16. Lieberman, J.R. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone / J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einnorn // J. Bone Jt Surg. – 2002. – Vol. 84-A, №6. – P.1032–1044.
17. Marx, R.E. 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.
18. Nevins, M. 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.
19. Nielsen, H.M. Local injection of TGF-beta increases the strength of tibial fractures in the rat / H.M. Nielsen, T.T. Andreessen, T. Ledet et al.// Acta Orthop. Scand. – 1994. – Vol. 65. – P.37-41.
20. Parsons, J.R. Osteoconductive Composite Grouts for Orthopedic Use /J.R. Parsons et al. //Ann NY Acad Sci – 1988. – Vol. 523. – P.190-207.
21. Pertungaro, P.S. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) для улучшения заживления твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи / P.S.Pertungaro. – Электронный ресурс. – Режим доступа: <http://www.rusdent.com/modules.php?name=Pages&go=page&pid=54>.
22. Trippel, S.B. Growth factors as therapeutic agents / S.B. Trippel // Instr. Course Lect. – 1997. – Vol. 46. – P.473–476.
23. Wildemann, B. 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. Ordell et al. // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2003. – Vol. 15, №65. – P.150–156.
24. Winn, S.R. Gene therapy approaches for modulating bone regeneration / S.R. Winn, Y. Hu, C. Sfeir et al. // Adv Drug Deliv Rev. – 2000. – Vol. 42. – P.121–138.



THE USE OF GROWTH FACTORS IN BONE RECONSTRUCTION

V.S. Kazakova¹

V.P. Chuev²

O.O. Novikov¹

E.T. Zhilyakova¹

D.A. Fadeeva¹

*¹Belgorod National
Research University*

*²Closed corporation
"Vladmiva", Belgorod*

e-mail: novikov@bsu.edu.ru

The article provides an overview of the literature on the use of growth factors in bone reconstruction. The study of literature's data have identified growth factors stimulate tumor bone.

Key words: growth factors, cytokines, bone tissue, implant