

Влияние компонентов сыворотки крови в составе средства для наружного применения на репаративные остео-, керато- и дермогенез в эксперименте

О.Л. Гребнева, М.А. Ковинька, Т.А. Силантьева, Е.Н. Горбач

The influence of blood serum components being part of an agent for outer use on reparative osteo-, kerato- and dermogenesis experimentally

O.L. Grebneva, M.A. Kovinka, T.A. Silantyeva, E.N. Gorbach

Федеральное государственное учреждение

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган
(и.о. генерального директора — д.м.н., профессор А.Н. Дьячков)

Изучено действие двух концентраций выделенной из сыворотки крови фракции на репаративную регенерацию кости и кожи при аппликациях в составе средства для наружного применения на мазевой основе «Тизоль» в эксперименте на 30 белых лабораторных мышах. Донорами компонентов сыворотки были животные, которым за трое суток до забора крови осуществляли закрытый перелом костей голени. Реципиентами средства были животные, которым моделировали перелом ребра. Доказано, что применение только мазевой основы, а также фракции плазмы крови в большей концентрации не оказывает статистически значимого влияния на численность клеток линий остео- и хондробластического рядов, тогда как меньшая концентрация компонентов крови вызывает выраженный остеоиндуцирующий эффект. Благоприятное воздействие на керато- и дермогенез отмечали в обеих экспериментальных группах; наиболее выраженным этот эффект был в группе с большей концентрацией компонентов сыворотки крови.

Ключевые слова: остеогенез, кератогенез, дермогенез, сыворотка крови, мазевые аппликации, эксперимент.

The aim of the work was to study the effect on bone and skin reparative regeneration of two concentrations of isolated from blood serum fraction used as part of an agent with "Tizol" ointment base for outer application in 30 laboratory white mice experimentally. The animals who had closed fractures of leg bones three days before blood intake served as donors of serum components. The animals which were subjected to rib fracture were recipients of the agent. It was established that using the ointment base alone, as well as the blood plasma fraction of higher concentration, did not have a statistically significant effect on the size of cells of osteo- and chondroblastic lines, while the blood components of less concentration produce a marked osteoinducing effect. A favourable effect on kerato- and dermogenesis was noted in both experimental groups, and this effect was the most marked in the group with higher concentration of blood serum components.

Keywords: osteogenesis, keratogenesis, dermogenesis, blood serum, ointment applications, experiment.

Проблема сокращения сроков восстановления целостности костей при их нарушениях остается одной из основных в травматологии. Решение ее включает поиск путей влияния на репаративный остеогенез, одним из которых является коррекция регенераторных процессов с помощью фармакологических средств. Ранее проведенные исследования показали эффективность внутритканевого введения полипептидных компонентов сыворотки крови доноров с активным остеогенезом. Лиофилизированные компоненты сыворотки крови с молекулярной массой около 20-30 кД при местном введении в незрелую прослойку distractionного регенерата ускоряли его минерализацию в экспериментальных и клинических условиях [3, 1].

Кроме того, были получены данные о стимулирующем влиянии низкомолекулярных (около 10 кД) компонентов сыворотки крови животных, полученной на этапах лечения травматического повреждения и применяемой в виде инъекций и накожных аппликаций, на репаративный керато- и дермогенез [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение действия компонентов сыворотки крови с молекулярной массой около 20-30 кД на репаративную регенерацию кости и кожи при аппликациях в составе средства для наружного применения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами работы с лабораторными животными, отраженными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, ис-

пользуемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Донорами компонентов крови были 10 белых лабораторных мышей, которым за трое суток до

забора крови осуществляли закрытый перелом костей голени. Выделение фракции включало процедуры преципитации компонентов сыворотки крови насыщенным раствором сульфата аммония, гель-проникающей и ионообменной хроматографии на колонках с носителями «СПС-Био Гидроксид» (Москва, АНО «Синтез полимерных материалов») и ДЭАЭ-целлюлозой (Венгрия, Reanal). В результате выделения получали компоненты сыворотки крови, преципитирующие в диапазоне 30-50 % насыщения соли, с молекулярной массой 20-30 кД, адсорбирующиеся на анионообменнике. Лиофилизированные компоненты плазмы наносили на кожу в составе мази. В качестве мазевой основы использовали фармацевтический препарат «Тизоль» (аквакомплекс глицероолигосахарата титана), разрешенный к медицинскому применению в качестве субстанции и лекарственного препарата. В литературе имеются сведения о противовоспалительном, протекторном, дегидратирующем, противоотечном и местном анальгезирующем действии данного металлокомплексного соединения; кроме того, гелевая структура «Тизоля» обеспечивает высокую проводимость через ткани, что позволяет использовать его для транскутанной транспортировки различных лекарственных веществ [4].

Эксперименты по изучению влияния компонентов крови выполнены на 20 белых лабораторных мышах самцах массой 22-27 г, которые были объединены в четыре экспериментальные группы, по 5 животных в каждой (табл. 1). Животным под наркозом, осуществляемым с помощью препаратов Рометар и Золетил, через продольный разрез кожных покровов осуществляли пересечение специальными ножницами дорсальной части 9-го левого ребра на расстоянии 4-5 мм от линии остистых отростков. Рану ушивали и обрабатывали клеем БФ-6. Контрольную группу 1 составили животные без дополнительных воздействий после операции по моделированию перелома ребра. Животным остальных групп выполняли кожные аппликации в области оперативного вмешательства один раз в день со 2-х по 9-е сутки после операции.

Через 10 суток эксперимента проводили эвтаназию животных и выделяли материал для морфологических исследований. Материал исследования составили фрагменты грудной клетки, взятые со стороны повреждения. Также в проекции

области травмы забирали фрагменты кожного покрова. Образцы фиксировали в 10 % растворе формалина. Костные фрагменты обезжиривали в ацетоне, декальцинировали в трилоне Б, нейтрализовали в 5 % растворе алюмокалиевых квасцов. Промытый материал обезжовивали и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптическое исследование проводили на микроскопе «Микмед 5» («ЛЮМО», Россия). На гистологических препаратах исследовали фрагменты тел реберных костей, включающие зону сращения перелома и прилежащие участки костных отломков. Для выполнения гистоморфометрического исследования на проекционном экране микроскопа Visopan ("Reichert-Jung", Австрия) размещали тестовую систему в виде решетки с ячейками известной площади. В произвольно выбранных, не перекрывающихся полях зрения производили подсчет количества клеток хондробластической и остеобластической линий дифференцировки, а также остеокластов. Остеоиндуцирующий эффект тестируемых препаратов оценивали по соотношению количества клеток остеобластической и хондробластической линий дифференцировки в составе периостального костного регенерата. Сравнительную оценку состояния кожного покрова проводили с использованием описательной световой микроскопии и полуколичественным методом. В поле зрения микроскопа при общем увеличении $\times 400$ подсчитывали число рядов клеток в эпидермисе, оценивали васкуляризацию и клеточность дермы кожного регенерата, при увеличении $\times 25$ — наличие в нем дериватов. Выраженность гистоструктурных изменений в сравнении с кожей интактных животных оценивали как сильную (+++), умеренную (++) , слабую (+), очень слабую ($\pm$), либо как отсутствие признака (-).

Таблица 1
Распределение животных по группам

Группа	Воздействие
Контроль 1	Операция по моделированию перелома ребра
Контроль 2	Операция + (суспензия тизоля)
Опыт 1	Операция + (суспензия тизоля + 0,6 % фракция плазмы крови)
Опыт 2	Операция + (суспензия тизоля + 1,2 % фракция плазмы крови)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех оперированных животных отмечали смещение отломков, соответствующее 0,5-1,0 диаметра реберной кости. В интермедиарной части зоны сращения перелома располагалась рыхлая, реактивно измененная, волокнистая соединительная ткань, бесструктурные массы детрита. На периостальной поверхности ребра формировалась объемная костно-хрящевая мозоль. Прилежащие к

компактной пластинке хондроциты были гипертрофированы, в части клеток отмечали дегенеративные изменения. Поверхностно расположенные хондроциты формировали изогнутые группы и имели меньший диаметр (рис. 1, а). Новообразованная грубоволокнистая костная ткань наблюдалась в виде тонкого слоя непосредственно на поверхности компактной пластинки кости (рис. 1, б)

и в составе перихондрально образованных костных трабекул (рис. 1, в). Признаков остео- и хондрокластической резорбции не было выявлено.

Данные количественной оценки численности клеток остео- и хондробластической линий дифференцировки, представленные в таблицах 2 и 3, показали, что применение только мазевой основы «Гизоль» (группа «контроль 2»), а также фракции плазмы крови в большей концентрации (группа «опыт 2») не оказывает статистически значимого влияния на численность клеток обеих линий. Кроме того, в группе «опыт 1» отмечено значимое увеличение процентного количества клеток линии остеобластов, что позволяет говорить о выраженном остеоиндуцирующем эффекте в данной группе эксперимента.

При исследовании кожного покрова в области травмы у животных в группе без применения аппликаций («контроль 1») наблюдали формирование эпителизированного соединительнотканного регенерата с низкой плотностью микрососудов и отсутствием зачатков дериватов. В дермальном слое обнаруживали грубые пучки коллагеновых волокон, ориентированные в основном параллельно поверхности кожи (рис. 2, б). В группе с применением препарата «Гизоль»

(«контроль 2») гистологическая картина была аналогичной (рис. 2, в).

В сравнении с контрольными сериями в кожном регенерате группы «опыт 1» отмечали формирование волосных фолликулов и зачатков сальных желез (рис. 2, г). Структура кожного покрова области повреждения в серии «опыт 2» оказалась наиболее приближенной к таковой интактных животных (рис. 2, а). Пучки коллагеновых волокон формировали сетчатое сплетение, наблюдалось значительное количество дериватов кожи. Эпидермис приобретал специфический рельефный рисунок (рис. 2, д).

Клеточный состав в области повреждения кожного покрова у животных контрольных серий был представлен активными фибробластами, периваскулоцитами, лейкоцитами. В опытных сериях преобладали фибробласты. Данные полуколичественного анализа свидетельствуют о том, что к нормальному строению были наиболее приближены регенераты кожного покрова животных опытных серий эксперимента. Наибольшая выраженность стимулирующего эффекта компонентов плазмы крови отмечалась в серии «опыт 2» (таблица 4).

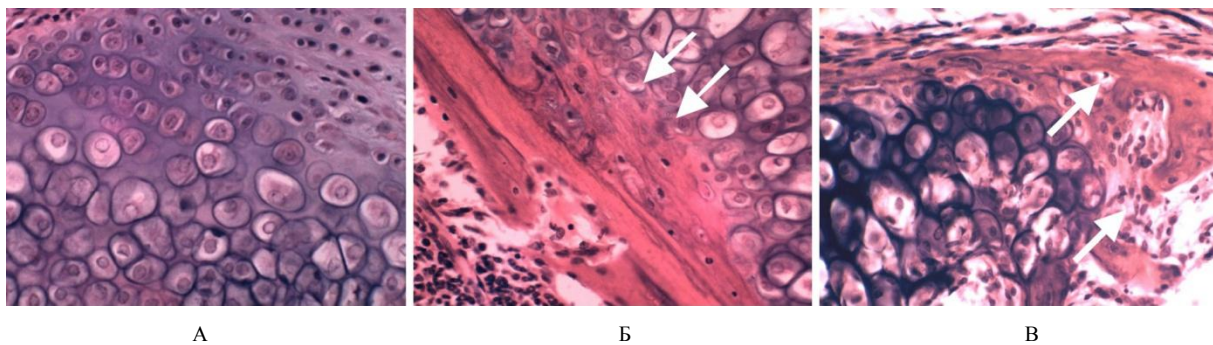


Рис. 1. Микрофото периостальной костно-хрящевой мозоли в эксперименте по моделированию перелома реберной кости мыши. Срок эксперимента – 10 суток после операции. А – хондроциты поверхностной и глубокой зон, контроль 2. Б – новообразованная грубоволокнистая костная ткань на периостальной поверхности компактной пластинки (указана стрелками), опыт 2. В – перихондрально образованная грубоволокнистая костная трабекула (указана стрелками), опыт 1. Окраска гематоксилином и эозином. Ок.–10, об. – 40

Таблица 2
Количество клеток остеобластической (Ост) и хондробластической (Хондр) линий дифференцировки на единицу площади периоста (0,0025 мм²)

	Контроль 1			Контроль 2			Опыт 1			Опыт 2		
	Ме*	25*	75*	Ме	25	75	Ме	25	75	Ме	25	75
Ост	0,733	0,533	0,983	0,633	0,617	0,683	2,600	2,217	3,050	0,317	0,300	0,417
Хондр	7,32	6,58	7,38	6,10	5,70	7,67	5,33	5,07	5,48	6,25	6,15	7,60

*Ме – медиана, 25 и 75 – соответствующие проценти.

Таблица 3
Уровни достоверности различий между группами по W-критерию Вилкоксона

Сравнение групп		Остеобласты / остеониты	Хондробласты/хондроциты
Контроль 2	Контроль 1	0,500	0,377
Опыт 1	Контроль 1	0,005	0,014
Опыт 2	Контроль 1	0,105	0,417
Опыт 1	Контроль 2	0,008	0,047
Опыт 2	Контроль 2	0,037	0,338

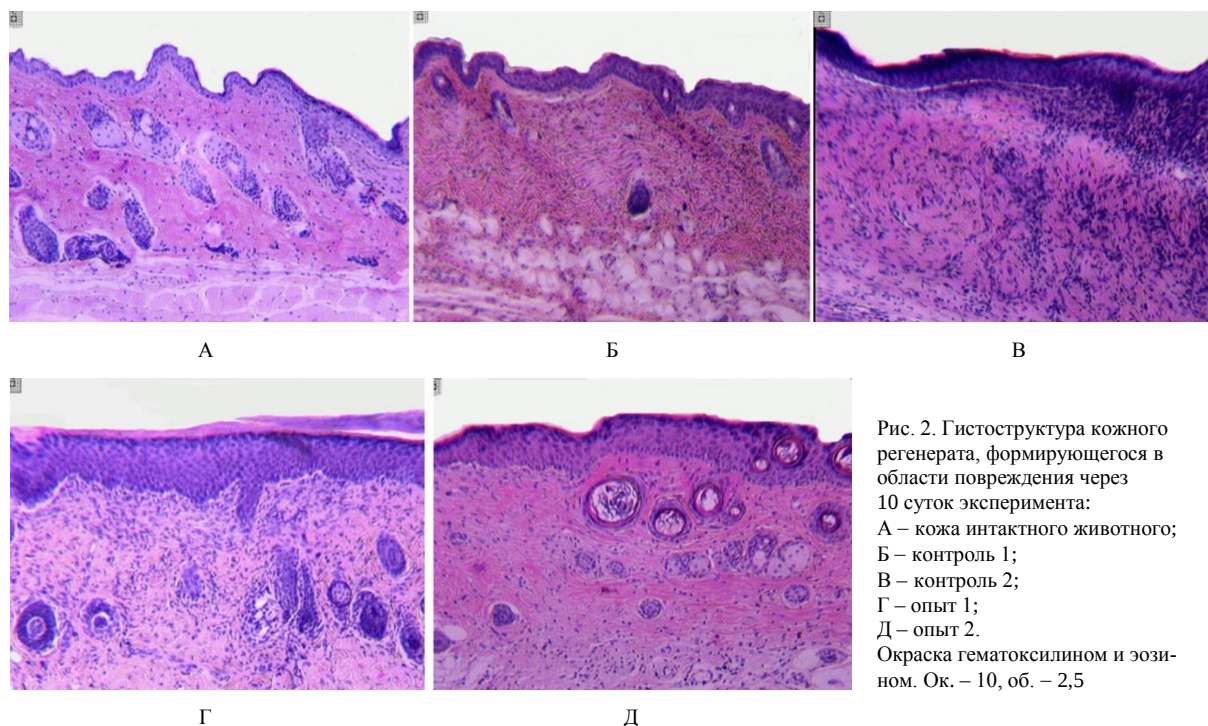


Рис. 2. Гистоструктура кожного регенерата, формирующегося в области повреждения через 10 суток эксперимента: А – кожа intactного животного; Б – контроль 1; В – контроль 2; Г – опыт 1; Д – опыт 2. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. – 10, об. – 2,5

Таблица 4
Полуколичественная оценка гистоструктурных компонентов кожного покрова в области повреждения ребра

Серии эксперимента	Число рядов клеток в эпидермисе	Клеточность в дерме	Наличие дериватов	Васкуляризация
Контроль 1	5-8	+++*	—	±
Контроль 2	7-9	+++	—	+
Опыт 1	4-6	++	±	+
Опыт 2	3-5	+	++	+
Норма	1-2	±	+++	++

*Степени выраженности признака: (+++) – сильная, (++) – умеренная, (+) – слабая, (±) – очень слабая, (—) – отсутствие признака.

ОБСУЖДЕНИЕ

Более ранние исследования, проведенные в Центре, показали эффективность тестируемых компонентов в отношении репаративного остеогенеза при местных инъекциях в раствор. Настоящее исследование позволило установить, что применение компонентов плазмы крови обладает биологической активностью в составе средства для наружного применения на основе аквакомплекса глицеросольвата титана. Направленность действия и степень выраженности этих эффектов зависит от концентрации компонентов плазмы крови. Нами также установлено, что подкожные аппликации выбранной концентрации чистого препарата «Тизоль» не оказывают влияния на заживление перелома реберной кости и восстановление поврежденного кожного покрова экспериментальных животных.

Данные литературы позволяют предположить, что активность выделенной нами фракции плазмы крови обусловлена наличием в ней факторов роста и интерлейкинов, участвующих в обеспечении местных пролиферативных процессов. Общими стимуляторами для регенерации кости и кожи являются множество цитоки-

нов: трансформирующие факторы роста (ТФР), тромбоцитарные факторы роста, факторы роста фибробластов и другие цитокины [5, 19, 26, 28].

Так, установлено, что ТФРβ играет важную роль при образовании, ремоделировании и репарации кости и кожи [20, 22, 28]. Было обнаружено, что ТФРβ способен ингибировать костную резорбцию, индуцируемую другими факторами [23], повышать активность щелочной фосфатазы (КФ 3.1.3.1) [21], являющейся маркером костеобразования. Однако в зависимости от условий культивирования и наличия других регуляторов роста ТФРβ может играть роль ингибитора пролиферативных и биосинтетических процессов в тех же клетках, на которые он производил стимулирующий эффект [27, 33]. Так, имеются данные, что в некоторых системах он стимулирует костную резорбцию [39], предположительно действуя на синтез простагландинов [8]. В определенных условиях ТФРβ ингибирует активность остеобластов [18], снижает в них активность щелочной фосфатазы в зависимости от дозы и срока инкубации [31]. При исследовании кератогенеза обнаружено, что ТФРβ действует на клетки в зависимо-

сти от их степени дифференцировки [38].

Возможно, что причиной обнаруженной нами репаративной активности является фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), обнаруженный в плазме крови [9]. Доказано, что ангиогенная активность плазмы крови пациентов, перенесших травму, зависит от наличия в ней VEGF, источником которого является гематома [17,30]. Известно также, что VEGF играет важную роль в эндохондральном костеобразовании [29, 37, 10 24]. Локальное применение экзогенного VEGF стимулирует процесс костеобразования в области перелома бедренной кости мышей и в дефектах лучевой кости кроликов [35]. Изучение механизмов действия показало, что помимо паракринных эффектов [7, 15, 13], VEGF может действовать непосредственно на остеобласты. Остеобласты синтезируют VEGF при реакции на различные стимулы [11, 16, 32]. Рецепторы VEGF экспрессируются в клетках линии дифференцировки остеобластов [12, 36, 14] и при заживлении пере-

ломов у мышей [6]. Выбранные нами сроки и длительность воздействия препарата определяются тем, что, по данным литературы, у грызунов локальные уровни эндогенного VEGF достигают максимума через 5 дней и падают до нормальных уровней спустя 10 дней после перелома [25] или костной травмы [34].

Известно, что действие факторов роста характеризуется перmissивностью, т.е. зависимостью от присутствия в среде других эффекторов. Возможно, что обнаруженный эффект является следствием оптимального соотношения компонентов плазмы крови. Выяснение этих вопросов является предметом дальнейших исследований.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения в хирургической практике компонентов плазмы крови в сочетании с препаратом для наружного применения «Тизоль».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребнева О. Л., Ковинька М. А., Изотова С. П. Влияние остеоиндуктивных компонентов плазмы крови на гематологические показатели у мышей // Гений ортопедии. 2005. № 3. С. 58-61.
2. Морфологические особенности формирования кожного рубца при заживлении дефекта покровной ткани (экспериментальное исследование) / Е. Н. Горбач [и др.] // Гений ортопедии. 2001. № 2. С. 96-97.
3. Способ стимуляции репаративного остеогенеза : пат. 2193868 Рос. Федерация : МПК ⁷ А 61 В 17/56, А 61 Р 5/50 / Десятниченко К. С., Ларионов А. А., Гребнева О. Л., Ерофеев С. А., Ковинька М. А. ; заявитель и патентообладатель РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова. № 98105940/14 ; заявл. 26.03.1998 ; опубл. 10.12.2002, Бюл. № 34.
4. Смагина Т. А., Бекетов Б. Н. Перспективы использования в медицине аквакомплекса глицеросольвата титана и препаратов на его основе // Бюл. сибир. медицины. 2006. Приложение 2. С. 131-132.
5. Щепеткин И. А. Полипептидные факторы остеогенеза // Успехи современной биологии. 1994. Т. 114, Вып.4. С. 454-466.
6. Altered fracture repair in the absence of MMP9 / C. Colnot [et al.] // Development. 2003. Vol. 130, No 17. P. 4123-4133.
7. Anabolic effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on osteoblasts are enhanced by vascular endothelial growth factor produced by osteoblasts and by growth factors produced by endothelial cells / D. S. Wang [et al.] // Endocrinology. 1997. Vol. 138, No 7. P. 2953-2962.
8. Canalis E. Bone-related growth factors // Triangle. 1988. Vol. 27, No 1/2. P. 11-19.
9. Carano R. A. D., Filvaroff E. H. Angiogenesis and bone repair // DDT. 2003. Vol. 8, No 21. P. 980-989.
10. Conditional inactivation of VEGF-A in areas of collagen2a1 expression results in embryonic lethality in the heterozygous state / J. J. Haigh [et al.] // Development. 2000. Vol. 127, No 7. P. 1445-1453.
11. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I / D. L. Goad [et al.] // Endocrinology. 1996. Vol. 137, No 6. P. 2262-2268.
12. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors during osteoblast differentiation / M. M. Deckers [et al.] // Ibid. 2000. Vol. 141, No 5. P. 1667-1674.
13. Factors in the fracture microenvironment induce primary osteoblast angiogenic cytokine production / P. J. Bouletreau [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. 2002. Vol. 110, No 1. P. 139-148.
14. Harper J., Gerstenfeld L. C., Klagsbrun M. Neuropilin-1 expression in osteogenic cells : down-regulation during differentiation of osteoblasts into osteocytes // J. Cell. Biochem. 2001. Vol. 81, No1. P. 82-92.
15. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells : implications for fracture healing / P. J. Bouletreau [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. 2002. Vol. 109, No 7. P. 2384-2397.
16. Increase of vascular endothelial growth factor mRNA expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human osteoblastlike cells / D. S. Wang [et al.] // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11, No 4. P. 472-479.
17. Is human fracture hematoma inherently angiogenic? / J. Street [et al.] // Clin. Orthop. 2000. No 378. P. 224-237.
18. Loveridge N., Farquharson C. A novel approach to the assay of the skeletal activities of growth factors and calciotropic hormones // J. Bone Miner. Res. 1989. Vol. 4. P. 286.
19. Mohan S., Baylink D. J. Bone growth factors // Clin. Orthop. 1991. No. 263. P. 30-48.
20. Osteoblasts synthesize and respond to transforming growth factor-type β (TGF- β) in vitro / P. G. Robey [et al.] // J. Cell. Biol. 1987. Vol. 105. P. 457-463.
21. Pfeilschifter J., D'Souza S. M., Mundy G. R. Effects of transforming growth factor- β in osteoblastic osteosarcoma cells // Endocrinology. 1987. Vol. 121. P. 212-218.
22. Pfeilschifter J., Mundy G. R. Modulation of type β transforming growth factor activity in bone osteotropic hormones // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. P. 2024-2028.
23. Pfeilschifter J., Seyedin S. M., Mundy G. R. Transforming growth factor beta inhibits bone resorption in fetal long bone cultures // J. Clin. Invest. 1988. Vol. 82. P. 680-685.
24. Preclinical safety evaluation of rhuMabVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody / A. M. Ryan [et al.] // Toxicol. Pathol. 1999. Vol. 27, No 1. P. 78-86.
25. Quantitative measurement of the splice variants 120 and 164 of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor in the time flow of fracture healing : a study in the rat / T. Pufe [et al.] // Cell Tissue Res. 2002. Vol. 309, No 3. P. 387-392.
26. Regeneration of Class III furcation defects with basic fibroblast growth factor (b-FGF) associated with GTR. A descriptive and histome-

- tric study in dogs / C. Rossa [et al.] // J. Periodontol. 2000. Vol. 71, No 5. P. 775-784.
27. Roberts A. B., Sporn M. B. Transforming growth factors // Cancer Surveys. 1985. Vol. 4, No 4. P. 683-705.
 28. Singer A. J., Clark R. A. Cutaneous wound healing // N. Engl. J. Med. 1999. No 341. P.738-746.
 29. Skeletal defects in VEGF(120/120) mice reveal multiple roles for VEGF in skeletogenesis / E. Zelzer [et al.] // Development. 2002. Vol. 129, No 8. P. 1893-1904.
 30. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly / J. T. Street [et al.] // J. Orthop. Res. 2001. Vol. 19, No 6. P. 1057-1066.
 31. Transforming growth factor-beta modulates the expression in osteoblast and chondroblast phenotypes in vitro / D. M. Rosen [et al.] // J. Cell. Physiol. 1988. Vol. 134, No 3. P. 337-346.
 32. Transforming growth factor-beta1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor by osteoblasts / P. B. Saadeh [et al.] // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 277, No 4 (Pt 1). P. C628-C637.
 33. Type- β transforming growth factor is a growth stimulator and a growth inhibitor / H. L. Moses [et al.] // Cancer Cells. 1985. No 3. P. 65-71.
 34. Vascular endothelial growth factor is expressed along with its receptors during the healing process of bone and bone marrow after drill-hole injury in rats / S. Uchida [et al.] // Bone. 2003. Vol. 32, No 5. P. 491-501.
 35. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover / J. T. Street [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99, No 15. P. 9656-9661.
 36. Vascular endothelial growth factor stimulates chemotactic migration of primary human osteoblasts / U. Mayr-Wohlfart [et al.] // Bone. 2002. Vol. 30, No 3. P. 472-477.
 37. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation / H. P. Gerber [et al.] // Nat. Med. 1999. Vol. 5, No 6. P. 623-628.
 38. Wahl S. M. Transforming growth factor β : The good, the bad, and the ugly // J. Exp. Med. 1994. No 180. P. 1587-1590.
 39. α and β human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria / A. H. Tashjian [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1985. Vol. 82. P. 4535-4538.

Рукопись поступила 01.12.08.

Сведения об авторах:

1. Гребнева Ольга Леонидовна – ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», старший научный сотрудник клинико-экспериментального лабораторного отдела, к.м.н., e-mail: olgrebneva@bk.ru;
2. Ковинька Михаил Александрович – ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», старший научный сотрудник клинико-экспериментального лабораторного отдела, к.б.н.;
3. Силантьева Тамара Алексеевна – ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», старший научный сотрудник экспериментального отдела травматологии и ортопедии, к.б.н., e-mail: tsyl@mail.ru;
4. Горбач Елена Николаевна – ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», старший научный сотрудник экспериментального отдела травматологии и ортопедии, к.б.н., e-mail: gorbach.e@mail.ru.