

УДК 617

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ФАКТОРОВ РОСТА ДЛЯ УСКОРЕНИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТЕЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ

Подлесный Никита Андреевич,

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,
Студент 4-го курса лечебно-профилактического факультета
nik.abx96@gmail.com

Юрьева Анастасия Андреевна,

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,
Студент 4-го курса лечебно-профилактического факультета
naaaastasya@gmail.com

Аннотация

Заживление костей – сложный и динамичный процесс, ключевую роль в котором играют стволовые клетки и факторы роста.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) представляют собой мультипотентные взрослые стволовые клетки, которые обладают большим потенциалом дифференцировки. Их наиболее часто используемым и исследуемым источником являются костный мозг и жировая ткань. При изучении остеогенной способности МСК в ряде исследований был получен положительный терапевтический эффект их применения.

Однако стволовые клетки сами по себе не являются оптимальным объектом для применения в регенеративной медицине, поскольку он зависит от регуляторных цепей ткани, одним из которых являются факторы роста. К наиболее эффективным и прошедшим доклинические испытания относятся костные морфогенетические белки (BMPs), факторы роста фибробластов (FGF), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), паратиреоидный гормон (ПТГ) и богатая тромбоцитами плазма (PRP).

При использовании мезенхимальных стволовых клеток и факторов роста не стоит забывать о возможных побочных эффектах и осложнениях.

Ключевые слова: регенеративная медицина, восстановление костей, мезенхимальные стволовые клетки, факторы роста, BMPs, FGF, VEGF, ПТГ, PRP.

REGENERATIVE MEDICINE: THE USE OF STEM CELLS AND GROWTH FACTORS TO ACCELERATE BONE REPAIR IN TRAUMATOLOGY

Nikita A. Podlesny,

Ural State Medical University, Yekaterinburg,

A student of the 4nd year of the medical and preventive faculty
nik.abx96@gmail.com

Anastasia A. Yurieva,

Ural State Medical University, Yekaterinburg,

A student of the 4nd year of the medical and preventive faculty
naaaastasya@gmail.com

ABSTRACT

Bone healing is a complex and dynamic process in which stem cells and growth factors play a key role.

Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent adult stem cells that have great differentiation potential. Their most commonly used and researched source is bone marrow and adipose tissue. When studying the osteogenic ability of MSCs, a number of studies have shown a positive therapeutic effect of their use.

However, stem cells by themselves are not the optimal object for use in regenerative medicine, since it depends on tissue regulatory chains, one of which is growth factors. The most effective and preclinically tested include bone morphogenetic proteins (BMPs), fibroblast growth factors (FGF), vascular endothelial growth factors (VEGF), parathyroid hormone (PTH) and platelet-rich plasma (PRP).

When using mesenchymal stem cells and growth factors, do not forget about possible side effects and complications.

Keywords: regenerative medicine, bone restoration, mesenchymal stem cells, growth factors, BMPs, FGF, VEGF, PTH, PRP.

ВВЕДЕНИЕ

Заживление костей – сложный и динамичный процесс, который включает последовательность событий, включая воспаление, клеточную пролиферацию и ремоделирование тканей. Способность ускорять заживление костей имеет первостепенное значение в контексте переломов, несращенных переломов и ортопедических операций. Традиционные подходы к ускорению заживления костей имеют ограничения, и появление современных методов представляет собой многообещающий способ преодоления данных ограничений [1].

Ключевую роль в регенерации тканей играют стволовые клетки и факторы роста.

Стволовые клетки – группа клеток-предшественников, способных к самообновлению, мультидифференцировке и иммунорегуляции, имеющих большой потенциал для восстановления костной ткани. Среди наиболее важных клеток необходимо выделить мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, а также клетки жирового происхождения. Активность этих клеток регулируется различными факторами роста. Любые нарушения в функционировании стволовых клеток и биологической активности факторов роста могут привести к дефектам заживления переломов и замедленной регенерации [2].

Цель исследования: оценить перспективы использования стволовых клеток и факторов роста при восстановлении костей в травматологии

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей производился на поисковых системах PubMed, cyberleninka, elibrary. Ключевые слова для поиска: регенеративная медицина, мезенхимальные стволовые клетки, костные морфогенетические белки (BMPs), факторы роста фибробластов (FGF), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), паратиреоидный гормон (ПТГ), богатая тромбоцитами плазма (PRP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стволовые клетки

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) представляют собой мультипотентные взрослые стволовые клетки, которые обладают большим потенциалом дифференцировки во многие различные типы тканей, включая кости (остеобласты), хрящи (хондроциты), мышцы (миоциты) и жир (адипоциты) [3]. МСК обладают мощными иммуномодулирующими свойствами и способностью к восстановлению тканей. В ответ на неблагоприятные стимулы или повреждение активируется воспалительная реакция. МСК воспринимают эти потенциально повреждающие события через поверхностные рецепторы и посредством изменений локальных уровней цитокинов и хемокинов, а затем мигрируют локально и системно к местам воспаления. МСК модулируют как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции; биологические сигналы в локальном микроокружении определяют состояние активации МСК, которые становятся иммуносупрессивными. МСК не только обеспечивают источник предшественников для замены клеток, но также активируют или расширяют возможности других местных клеток (таких как тканерезидентные клетки-предшественники или стволовые клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты), чтобы облегчить регенерацию тканей посредством паракринной стимуляции [4].

МСК можно получать из скелетных мышц, пуповины, кожи, пульпы зуба, костного мозга и жировой ткани [5].

МСК костного мозга

МСК костного мозга (кММСК) в настоящее время являются наиболее часто используемым и исследуемым источником взрослых МСК из-за их относительно легкого сбора, высокого потенциала остеогенной дифференцировки и пролиферации и низким риском иммуногенности. Поэтому кММСК часто используются для инженерии костной ткани. Концентрация клеток на миллилитр аспириата костного мозга составляет всего 0,001–0,01%, что требует интенсивного использования клеточной культуры и факторов роста для получения достаточного количества клеток для терапевтических подходов, таких как регенерация кости. Еще одной проблемой является высокая гетерогенность кММСК: они становятся гомогенными только после нескольких пассажей. Гетерогенные кММСК имеют пониженную остеогенную дифференцировку и различную морфологию [5].

В открытом пилотном исследовании 22 взрослых пациента с неинфицированными отсроченными сращениями переломов длинных костей, которые не смогли консолидироваться через 3–7 месяцев, получили чрескожную имплантацию кММСК в место перелома (от 50×10^6 до 100×10^6 клеток). Через 18 месяцев после лечения лишь 2 из 21 (9,5%) пациента потребовалось хирургическое вмешательство из-за ложного сустава [6].

Также было проведено европейское многоцентровое первое клиническое исследование на людях с применением кММСК, связанных с биокерамикой (МВСП + TM), у пациентов с задержкой сращения и несращения длинных костей. 28 пациентов были подвергнуты хирургическому лечению с использованием 100 или 200 миллионов кММСК/мл, связанных с 5-10 куб.см. биокерамических гранул. У 26 из 28 пациентов наблюдалось рентгенологическое сращение (перекрытие 3 из 4 кортикальных слоев).

Следовательно, МСК в используемой дозе (20 миллионов клеток на 1 куб. см трансплантатного материала) могут обеспечить терапевтический эффект [7].

МСК жирового происхождения

Другим легкодоступным источником исследуемых МСК является жировая ткань (жтМСК), поскольку ее можно легко выделить в результате пластической хирургии или биопсии. Для них характерны поверхностные маркеры CD13, CD29, CD44, CD73, CD90 и CD105. Более того, в жтМСК должны отсутствовать CD31, CD45 и CD235a. Их можно отличить от кмМСК по маркерам CD106 и CD36, первый из которых характерен для жтМСК, а второй – для костномозговых [5].

Было проведено исследование среди 36 собак с несуставным полным переломом большеберцовой кости. Все переломы лечились по одной и той же методике МРО. Животные были разделены на группу 1 (n = 20), получавшую чрескожное применение 3 × 10⁶ жтМСК в месте перелома, и группу 2 (n = 16), не получавшую никакого адьювантного лечения. В результате данного исследования в экспериментальной группе скорость сращения перелома была выше по сравнению с контрольной [8].

Обе группы МСК происходят из разных «ниш» стволовых клеток, что может объяснять различия в их дифференцировочном потенциале. Таким образом, жтМСК более склонны к развитию в адипоциты, а кмМСК – в остобласты, хотя остеогенный потенциал жтМСК и кмМСК оспаривается. Большинство исследований обнаружили более сильную остеогенную способность кмМСК, но некоторые не смогли обнаружить никаких различий [5].

МСК, полученные из костного мозга или жировой ткани, использовались в большинстве клинических исследований либо с помощью внутрисуставной инъекции, либо с доставкой клеток в синовиальную жидкость. Существуют и другие системы доставки МСК, такие как каркасы, фибриновый гель, тканеинженерные конструкции и гидрогелевые системы [9].

Стоит отметить, что существуют опасения относительно терапии МСК и другими стволовыми клетками. Во-первых, не следует поощрять использование аутологичных клеток при генетических нарушениях. Во-вторых, риск онкогенности с неконтролируемым клеточным делением и передачей заболевания остается проблемой при использовании мезенхимальных клеток-предшественниц, полученных от онкологических больных [9].

Факторы

роста

СК сами по себе не являются оптимальным объектом для применения в регенеративной медицине, поскольку он зависит от регуляторных цепей ткани и не обладает функциональной автономией. Его функции регулируются нервной системой, обеспечивающей быструю реакцию, и эндокринными стимулами, передаваемыми гормонами, факторами роста и цитокинами, действующими через специфические рецепторы [10].

Таким образом, прямое применение факторов роста, некоторые из которых участвуют в естественном процессе заживления костных повреждений, также было широко исследовано и принято в качестве своего рода терапевтической стратегии в клиниках.

Следует отметить, что только несколько биологических факторов, таких как костные морфогенетические белки (BMPs), факторы роста фибробластов (FGF), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), паратиреоидный гормон (ПТГ) и богатая тромбоцитами плазма (PRP), прошли тщательные доклинические испытания [11].

BMPs

Костные морфогенетические белки (BMP) представляют собой молекулы, секретируемые различными клетками, и являются членами суперсемейства трансформирующих факторов роста бета (TGF-β). На сегодняшний день

идентифицировано по меньшей мере 15 различных BMP. BMPs передают сигнал через рецепторные комплексы клеточной поверхности, которые состоят из двух различных трансмембранных серин /треонинкиназных рецепторов, BMP рецептора типа I (BMPRI) и BMP рецептора типа II (BMPRII).

BMP играют важную роль в формировании костей и хрящевой ткани [12]. Особенно интересны наиболее изученные BMP-2, который способен индуцировать дифференцировку остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток, и BMP-7, непосредственно способствующий ангиогенезу [11]. В настоящее время только эти 2 рекомбинантных BMP одобрены FDA.

В крупном исследовании BMP-2 BESTT, в котором участвовали 450 пациентов, в группе, получавшей рекомбинантный человеческий BMP-2, наблюдалось более быстрое образование костной мозоли и закрытие раны с меньшим инфицированием и меньшей болью [13].

В более раннем исследовании BMP-7 результаты показали, что рекомбинантный BMP-7, имплантированный с коллагеновым носителем типа I, был безопасным и эффективным средством лечения несращения большеберцовой кости [14].

Также в настоящее время активно изучается BMP-9, который доказано способствует остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток и является наиболее остеогенным BMP *in vitro* и *in vivo* [15].

FGF

Идентифицируются 22 члена семейства факторов роста фибробластов и 4 рецептора факторов роста фибробластов (FGFRs), которые секретируются моноцитами, макрофагами, мезенхимальными стволовыми клетками, остеобластами и хондроцитами, начиная с ранних стадий заживления переломов и продолжаясь на протяжении всего процесса заживления [16].

Среди FGF, уровни экспрессии которых изменяются во время заживления костных переломов, наиболее интересными являются FGF 2, 9 и 18.

FGF2 является одним из самых распространенных лигандов FGF, который используется в области регенеративной медицины [17].

В исследовании, в котором у мышей был удален FGF2, наблюдалось значительное снижение костной массы и костеобразования без грубых нарушений. Стромальные клетки костного мозга от мышей, лишенных FGF2, продемонстрировали сниженную дифференцировку остеобластов, которая может быть частично восстановлена добавлением экзогенного FGF2 *in vitro* [18].

FGF9 необходим как для ангиогенеза, так и для остеогенеза [19]. У мышей с удаленным FGF9 наблюдалось непропорциональное укорочение проксимальных элементов скелета (ризомелия), что позволяет предположить, что FGF9 способствует гипертрофии хондроцитов и васкуляризации хряща [20].

Делеция FGF18 у мышей приводила к задержке формирования швов и дифференцировки остеобластов, снижению пролиферации клеток линии остеобластов и перинатальной смерти. Длинные кости мышей, лишенных FGF18, показали сниженную дифференцировку остеобластов, но повышенную пролиферацию и дифференцировку хондроцитов. Эти результаты показали, что FGF18 оказывает положительное влияние на остеогенез за счет усиления клеточной пролиферации и дифференцировки, но отрицательное на хондрогенез.

Приведенные выше данные позволяют предположить, что, хотя FGF не обладают остеоиндуктивными свойствами, они функционируют как ускорители остеогенеза при соответствующих условиях. Возможно, что FGF2 и FGF9 воздействуют на пролиферацию

клеточной линии остеобластов, а также на индукцию ангиогенеза, а FGF18 участвует в стимуляции дифференцировки остеобластов [17].

VEGF

Факторы роста эндотелия сосудов в настоящее время считается наиболее важным регуляторным фактором ангиогенеза, участвующим в различных процессах восстановления сосудов. Он играет важную роль в заживлении переломов. На воспалительной стадии VEGF может привлекать макрофаги в место перелома и регулировать ангиогенез. VEGF участвует в регуляции кровеносных сосудов и формировании кости при внутримембранозном и эндохондральном окостенениях [21,22].

Так, в результате эксперимента было показано, что плотность микрососудов и минеральная плотность головок бедренных костей увеличились по сравнению с контрольными сторонами, что указывает на то, что VEGF способствует восстановлению кровеносных сосудов и ускоряет заживление перелома [22].

ПТГ

Паратиреоидный гормон является важным гормоном для регулирования уровня кальция в крови, а также для моделирования и ремоделирования кости. ПТГ (34-1) представляет собой фрагмент ПТГ и также известен как терипаратид. Терипаратид одобрен в качестве медикаментозного средства для лечения остеопороза, и было доказано, что он снижает риск нетравматичных переломов. В отличие от классического подхода ингибирования остеокластов при лечении остеопороза, терипаратид оказывает анаболическое действие на кости. Если терипаратид назначается периодически, а не непрерывно, это стимулирует костеобразование за счет активации остеобластов. ПТГ (1-84) продемонстрировал тот же эффект и также использовался в качестве средства для лечения остеопороза [23].

Ряд исследований доказывают положительный эффект введения ПТГ на сращение переломов [23,24,25].

PRP

Богатая тромбоцитами плазма – это продукт, полученный из крови, содержащий высокую концентрацию тромбоцитов и факторов роста. PRP получают путем центрифугирования крови пациента для отделения и концентрирования тромбоцитов, которые затем повторно вводятся в организм для стимуляции восстановления и регенерации тканей. Повышенная концентрация тромбоцитов в PRP содержит различные биоактивные белки, включая фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), инсулиноподобный фактор роста (IGF), факторы роста фибробластов (FGFs) и VEGF, которые играют ключевую роль в процессе заживления [1].

Клинические данные указывают на эффективность PRP в восстановлении костей: сокращается продолжительность их регенерации, а также увеличивается скорость заживления несращенных переломов [26,27,28,29,30].

Стоит отметить, что были задокументированы послеоперационные осложнения использования факторов роста, случаи применения не по назначению и высокая стоимость. Осложнения могут быть связаны с неконтролируемым высвобождением фактора роста, который одновременно воздействует на клетки, не являющиеся целью [7].

ВЫВОДЫ

Процесс восстановления костей в травматологии предполагает ситуации, которые могут привести к отсроченному сращиванию или даже несращению вовсе. В результате чего в процессе лечения обычно требуются хирургические вмешательства в сочетании с методами костной пластики. Применение современных средств лечения, таких как

стволовые клетки и факторы роста, может помочь снизить частоту встречаемости данных явлений.

Мезенхимальные стволовые клетки – популяция стволовых клеток, наиболее часто используемая и исследуемая при лечении переломов, эффективность которых была подтверждена клинически. При этом одна из причин, приводящая к плохой регенерации кости при их использовании, связана с недостаточной остеоиндуктивностью. Включение рекомбинантных факторов роста человека с целью стимуляции восстановления также было рассмотрено и широко применялось в клиниках с положительным эффектом от введения.

Применение мезенхимальных стволовых клеток и факторов роста представляет собой многообещающий способ стимуляции скорости регенерации костей в дополнение к традиционным методам лечения, при использовании которых также не стоит забывать о возможных побочных эффектах и осложнениях.

Список литературы:

1. Gharpinde M. R. et al. A Comprehensive Review of Platelet-Rich Plasma and Its Emerging Role in Accelerating Bone Healing //Cureus. – 2024. – Т. 16. – №. 2.
2. Piķula M. et al. Stem cells and growth factors in wound healing //Advances in Hygiene and Experimental Medicine. – 2015. – Т. 69. – С. 874-885.
3. Perez J. R. et al. Tissue engineering and cell-based therapies for fractures and bone defects //Frontiers in bioengineering and biotechnology. – 2018. – Т. 6. – С. 105.
4. Lin W. et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing //Journal of orthopaedic translation. – 2017. – Т. 9. – С. 19-27.
5. Mende W. et al. The role of adipose stem cells in bone regeneration and bone tissue engineering //Cells. – 2021. – Т. 10. – №. 5. – С. 975.
6. Jayankura M. et al. Percutaneous administration of allogeneic bone-forming cells for the treatment of delayed unions of fractures: a pilot study //Stem cell research & therapy. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 363.
7. G3mez-Barrena E. et al. Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial //Biomaterials. – 2019. – Т. 196. – С. 100-108.
8. Franco G. G. et al. Percutaneous application of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell in dogs submitted to minimally invasive plate osteosynthesis of the tibia //Acta Cir3rgica Brasileira. – 2021. – Т. 36.
9. Kong L. et al. Role of mesenchymal stem cells in osteoarthritis treatment //Journal of orthopaedic translation. – 2017. – Т. 9. – С. 89-103.
10. Kulebyakin K. Y., Nimiritsky P. P., Makarevich P. I. Growth factors in regeneration and regenerative medicine: “the cure and the cause” //Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Т. 11. – С. 512776.
11. Wang W., Yeung K. W. K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review //Bioactive materials. – 2017. – Т. 2. – №. 4. – С. 224-247.
12. Deng Z. H. et al. Bone morphogenetic proteins for articular cartilage regeneration //Osteoarthritis and cartilage. – 2018. – Т. 26. – №. 9. – С. 1153-1161.

13. Govender S. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients //JBJS. – 2002. – Т. 84. – №. 12. – С. 2123-2134.
14. Friedlaender G. E. et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions: a prospective, randomized clinical trial comparing rhOP-1 with fresh bone autograft //JBJS. – 2001. – Т. 83. – №. 1. – С. S151-S158.
15. Gillman C. E., Jayasuriya A. C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration //Materials Science and Engineering: C. – 2021. – Т. 130. – С. 112466.
16. Dimitriou R., Tsiridis E., Giannoudis P. V. Current concepts of molecular aspects of bone healing //Injury. – 2005. – Т. 36. – №. 12. – С. 1392-1404.
17. Charoenlarp P., Rajendran A. K., Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration //Inflammation and regeneration. – 2017. – Т. 37. – С. 1-7.
18. Montero A. et al. Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone mass and bone formation //The Journal of clinical investigation. – 2000. – Т. 105. – №. 8. – С. 1085-1093.
19. Wallner C. et al. Application of VEGFA and FGF-9 enhances angiogenesis, osteogenesis and bone remodeling in type 2 diabetic long bone regeneration //PloS one. – 2015. – Т. 10. – №. 3. – С. e0118823.
20. Hung I. H. et al. FGF9 regulates early hypertrophic chondrocyte differentiation and skeletal vascularization in the developing stylopod //Developmental biology. – 2007. – Т. 307. – №. 2. – С. 300-313.
21. Hu K. et al. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair //The Journal of clinical investigation. – 2016. – Т. 126. – №. 2. – С. 509-526.
22. Li S. et al. The treatment of femoral neck fracture using VEGF-loaded nanographene coated internal fixation screws //Plos one. – 2017. – Т. 12. – №. 11. – С. e0187447.
23. Bovbjerg P. et al. Effect of PTH treatment on bone healing in insufficiency fractures of the pelvis: a systematic review //EFORT Open Reviews. – 2021. – Т. 6. – №. 1. – С. 9-14.
24. Alkhiary Y. M. et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34) //JBJS. – 2005. – Т. 87. – №. 4. – С. 731-741.
25. Kumabe Y. et al. Triweekly administration of parathyroid hormone (1-34) accelerates bone healing in a rat refractory fracture model //BMC musculoskeletal disorders. – 2017. – Т. 18. – С. 1-7.
26. Zhang Y. et al. Platelet-rich plasma for bone fracture treatment: a systematic review of current evidence in preclinical and clinical studies //Frontiers in Medicine. – 2021. – Т. 8. – С. 676033.
27. Kale P. et al. Harnessing Healing Power: A Comprehensive Review on Platelet-Rich Plasma in Compound Fracture Care //Cureus. – 2024. – Т. 16. – №. 1.
28. Guzel Y. et al. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing //Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. – 2015. – Т. 23. – С. 1378-1383.
29. Andersen C. et al. The use of platelet-rich plasma (PRP) for the management of non-union fractures //Current Osteoporosis Reports. – 2021. – Т. 19. – С. 1-14.

30. Malhotra R. et al. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone nonunions: a prospective study //Musculoskeletal surgery. – 2015. – Т. 99. – С. 243-248.

References:

1. Gharpinde M. R. et al. A Comprehensive Review of Platelet-Rich Plasma and Its Emerging Role in Accelerating Bone Healing //Cureus. – 2024. – Т. 16. – №. 2.
2. Pikuła M. et al. Stem cells and growth factors in wound healing //Advances in Hygiene and Experimental Medicine. – 2015. – Т. 69. – С. 874-885.
3. Perez J. R. et al. Tissue engineering and cell-based therapies for fractures and bone defects //Frontiers in bioengineering and biotechnology. – 2018. – Т. 6. – С. 105.
4. Lin W. et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing //Journal of orthopaedic translation. – 2017. – Т. 9. – С. 19-27.
5. Mende W. et al. The role of adipose stem cells in bone regeneration and bone tissue engineering //Cells. – 2021. – Т. 10. – №. 5. – С. 975.
6. Jayankura M. et al. Percutaneous administration of allogeneic bone-forming cells for the treatment of delayed unions of fractures: a pilot study //Stem cell research & therapy. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 363.
7. Gómez-Barrena E. et al. Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial //Biomaterials. – 2019. – Т. 196. – С. 100-108.
8. Franco G. G. et al. Percutaneous application of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cell in dogs submitted to minimally invasive plate osteosynthesis of the tibia //Acta Cirúrgica Brasileira. – 2021. – Т. 36.
9. Kong L. et al. Role of mesenchymal stem cells in osteoarthritis treatment //Journal of orthopaedic translation. – 2017. – Т. 9. – С. 89-103.
10. Kulebyakin K. Y., Nimiritsky P. P., Makarevich P. I. Growth factors in regeneration and regenerative medicine: “the cure and the cause” //Frontiers in Endocrinology. – 2020. – Т. 11. – С. 512776.
11. Wang W., Yeung K. W. K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review //Bioactive materials. – 2017. – Т. 2. – №. 4. – С. 224-247.
12. Deng Z. H. et al. Bone morphogenetic proteins for articular cartilage regeneration //Osteoarthritis and cartilage. – 2018. – Т. 26. – №. 9. – С. 1153-1161.
13. Govender S. et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients //JBJS. – 2002. – Т. 84. – №. 12. – С. 2123-2134.
14. Friedlaender G. E. et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions: a prospective, randomized clinical trial comparing rhOP-1 with fresh bone autograft //JBJS. – 2001. – Т. 83. – №. 1. – С. S151-S158.
15. Gillman C. E., Jayasuriya A. C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration //Materials Science and Engineering: C. – 2021. – Т. 130. – С. 112466.
16. Dimitriou R., Tsiridis E., Giannoudis P. V. Current concepts of molecular aspects of bone healing //Injury. – 2005. – Т. 36. – №. 12. – С. 1392-1404.

17. Charoenlarp P., Rajendran A. K., Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration // *Inflammation and regeneration*. – 2017. – Т. 37. – С. 1-7.
18. Montero A. et al. Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone mass and bone formation // *The Journal of clinical investigation*. – 2000. – Т. 105. – №. 8. – С. 1085-1093.
19. Wallner C. et al. Application of VEGFA and FGF-9 enhances angiogenesis, osteogenesis and bone remodeling in type 2 diabetic long bone regeneration // *PloS one*. – 2015. – Т. 10. – №. 3. – С. e0118823.
20. Hung I. H. et al. FGF9 regulates early hypertrophic chondrocyte differentiation and skeletal vascularization in the developing stylopod // *Developmental biology*. – 2007. – Т. 307. – №. 2. – С. 300-313.
21. Hu K. et al. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair // *The Journal of clinical investigation*. – 2016. – Т. 126. – №. 2. – С. 509-526.
22. Li S. et al. The treatment of femoral neck fracture using VEGF-loaded nanographene coated internal fixation screws // *Plos one*. – 2017. – Т. 12. – №. 11. – С. e0187447.
23. Bovbjerg P. et al. Effect of PTH treatment on bone healing in insufficiency fractures of the pelvis: a systematic review // *EFORT Open Reviews*. – 2021. – Т. 6. – №. 1. – С. 9-14.
24. Alkhiary Y. M. et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34) // *JBJS*. – 2005. – Т. 87. – №. 4. – С. 731-741.
25. Kumabe Y. et al. Triweekly administration of parathyroid hormone (1-34) accelerates bone healing in a rat refractory fracture model // *BMC musculoskeletal disorders*. – 2017. – Т. 18. – С. 1-7.
26. Zhang Y. et al. Platelet-rich plasma for bone fracture treatment: a systematic review of current evidence in preclinical and clinical studies // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Т. 8. – С. 676033.
27. Kale P. et al. Harnessing Healing Power: A Comprehensive Review on Platelet-Rich Plasma in Compound Fracture Care // *Cureus*. – 2024. – Т. 16. – №. 1.
28. Guzel Y. et al. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2015. – Т. 23. – С. 1378-1383.
29. Andersen C. et al. The use of platelet-rich plasma (PRP) for the management of non-union fractures // *Current Osteoporosis Reports*. – 2021. – Т. 19. – С. 1-14.
30. Malhotra R. et al. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone nonunions: a prospective study // *Musculoskeletal surgery*. – 2015. – Т. 99. – С. 243-248.