

УДК 577.175.8:616.71-007.235-053.2

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-3-51-59

АНАЛИЗ ОСТЕОТРОПНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА У ДЕТЕЙ С ДЕФИЦИТОМ IGF-1

Аранович А. М., Матвеева Е. Л., Матвеева К. П.

***ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г. А. Илизарова» Минздрава РФ, Курган, Россия
E-mail: k_paveleva1996@mail.ru***

В статье рассматриваются особенности концентраций ростовых факторов, играющих важнейшую роль в процессе физиологического остеогенеза, на этапах ортопедической коррекции длины нижних конечностей у детей с дефицитом IGF-1 и степень их отклонения от соответствующей возрастной нормы. Было зафиксировано что, состояние дефицита IGF-1, влечет за собой статистически значимые отличия всех исследованных показателей ростовых факторов, которые являются важнейшими маркерами физиологического остеогенеза. На всех этапах ортопедической коррекции роста и после снятия аппарата сохранялся дисбаланс всех исследуемых показателей.

Ключевые слова: остеотропные факторы роста, дефицит IGF-1, ахондроплазия, физиологический остеогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Известно что, физиологический остеогенез – сложный процесс, который протекает под воздействием множества биологических агентов, среди которых исследователи выделяют группу веществ, называемых остеотропными факторами роста. Эти биологически активные молекулы играют ключевую роль в регуляции процессов формирования и ремоделирования костной ткани. Современные исследования продолжают углубляться в понимание механизмов действия этих молекул и их взаимосвязи с клеточной биологией [1]. А в условиях наличия врожденных аномалий, связанных с нарушениями опорно-двигательного аппарата, исследование уровней содержания остеотропных факторов может предоставить важную информацию о возможностях и ограничениях процессов формирования и обновления костной ткани.

Клинические проявления дефицита инсулин подобных факторов роста-1 (IGF-1) разнообразны и могут охватывать широкий спектр симптомов – от нарушений роста у детей и подростков до метаболических нарушений у взрослых [2, 3]. Международный статистический классификатор болезней (МКБ-10) описывает это состояние как Ахондроплазия (Q 77.4) – часто встречающаяся скелетная дисплазия, вызванная мутацией гена рецептора фактора роста фибробластов 3-го типа (FGFR3) [4–6]. Дети с дефицитом IGF-1 обладают реверсивным фенотипом. Как правило, у них наблюдается низкий рост и ризомелическая диспропорция, размер головы

обычно большой с различной степенью лобного и теменного выступов. Также установлено, что у таких детей существует ряд особенностей метаболизма, который приводит к отклонениям в процессе физиологического остеогенеза [7–9]. Оперативные вмешательства, направленные на увеличение роста и коррекцию различных частей тела, оказывают немалое влияние, как на обеспечение гомеостатического равновесия и адаптацию организма в целом, так и на скорость регенерации костной ткани [10–12]. Исследование концентраций остеотропных факторов роста у детей с дефицитом IGF-1 проводилось на разных этапах репаративного остеогенеза, но не включало в себя анализ такого широкого спектра показателей и точек контроля [13–15].

И учитывая это, цель нашего исследования направлена на определение концентраций остеотропных факторов роста у детей с дефицитом IGF-1, и изучение изменений их уровней на этапах ортопедической коррекции длины нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение ростовых факторов проводили у 10 детей с выраженным дефицитом IGF-1, в возрасте от 7 до 13 лет. Всем участникам исследования была проведена операция по удлинению голени с использованием метода билокального остеосинтеза. Кровь для исследования брали из вены на этапах: до операции, начало distraction, начало фиксации, конец фиксации и после снятия аппарата. Показателями контроля послужили данные полученные в результате обследования 60 соматически здоровых детей, не имеющих фенотипических признаков дефицита IGF-1, соответствующей возрастной периодизации. Критерии исключения: наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелых инфекционных процессов. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации. Законными представителями детей, участвовавших в исследовании, подписано информированное согласие на забор крови и публикацию результатов исследований без идентификации личности.

Лабораторный анализ проводили в сыворотке крови на комплексе оборудования фирмы Thermofisher (США): детектор Multiscan FC, встряхиватель iEMS, автоматический промыватель планшет WellWash. Измерение концентраций остеотропных факторов роста проводили с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА), описание наборов представлено в таблице 1.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок, с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Поскольку исследование распределения по Колмогорову-Смирнову выявило ненормальное распределение значений показателей, статистическую значимость различий между двумя несвязанными выборками определяли по W-критерию Вилкоксона, критерию Манна-Уитни и критерию Данна. Итоговые показатели полученных концентраций факторов роста представлены в таблице в виде медиан и интерквартильного размаха.

Таблица 1

Характеристика наборов для ИФА

Фактор роста	Набор для ИФА	Страна производителя
Инсулин подобный фактор роста-1 (IGF-1)	Immunodiagnostic systems	США
Инсулин подобный фактор роста-2 (IGF-2)	Mediagnost	Германия
Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF-β1)	eBioscience	США
Трансформирующий фактор роста бета 2 (TGF-β2)	eBioscience	США
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Invitrogen Corporation	США
Остеокальцин (Osteocalcin)	Immunodiagnostic systems	США

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инсулин подобный фактор роста-1, являясь основным посредником эффектов соматотропного гормона (СТГ), безусловно, оказывает огромное влияние на процессы роста скелета, мышц, хрящей и костной ткани [16–18]. Его дефицит сопровождается нарушениями регуляции этапов физиологического остеогенеза и ограничением роста [19]. Данные о содержании IGF-1 и IGF-2 полученные нами в результате исследования отражены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание IGF-1 и IGF-2 в сыворотке крови детей с дефицитом IGF-1 на этапах ортопедической коррекции длины нижних конечностей

Показатели этапов	IGF-1, мг/л	IGF-2, нг/мл
Здоровые дети, младший школьный возраст	6,5 (6,22-6,78)	0,87 (0,73-1,01)
До операции	0,19# (0,14-0,36)	492,23# (201,62-750,12)
Начало distraction, 3-4 сутки	0,18 (0,12-0,20)	839,60* (742,81-1032,74)
Начало фиксации, 50 сутки	0,18 (0,13-0,20)	645,69 (462,02-684,88)
Конец фиксации, 60-70 сутки	0,27* (0,22-0,34)	659,49 (502,03-787,41)
После снятия, 75 сутки	0,26 (0,22-0,30)	837,13* (667,66-951,95)

Примечание: # – различия достоверны, при $p \leq 0,05$ между детьми с дефицитом IGF-1 и здоровыми детьми; * – различия достоверны, при $p \leq 0,05$ между показателями этапов ортопедической коррекции длины нижних конечностей и дооперационным периодом.

У детей исследуемой группы наблюдался ярко выраженный дефицит инсулин подобного фактора роста-1 в дооперационном периоде, который сохранялся на всех этапах лечения. После снятия аппарата концентрация IGF-1 увеличилась, но дефицит фактора относительно контрольной группы сохранялся.

Концентрации IGF-2 у детей исследуемой группы на всех этапах исследования были крайне высокими, их экспрессия не имела определенной тенденции. Дооперационные показатели превысили показатели контроля в 565 раз. В начале distraction концентрации фактора возросли почти в 2 раза. Начало и конец фиксации характеризовались небольшим снижением экспрессии фактора. После снятия аппарата были зафиксированы максимальные показатели IGF-2.

Результаты определения концентраций представителей семейства трансформирующих факторов роста представлены в таблице 3.

Таблица 3

Содержание TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови детей с дефицитом IGF-1 на этапах ортопедической коррекции длины нижних конечностей

Показатели этапов	TGF- β 1, нг/мл	TGF- β 2, нг/мл
Здоровые дети, младший школьный возраст	24,99 (20,93-29,05)	6,11 (5,29-6,93)
До операции	20,64# (0,06-33,37)	0,55# (0,14-0,55)
Начало distraction, 3–4 сутки	19,72 (10,03-25,64)	0,10 (0,03-0,61)
Начало фиксации, 50 сутки	15,49 (4,16-25,73)	0,30 (0,11-1,05)
Конец фиксации, 60–70 сутки	15,76 (12,36-17,86)	0,72 (0,09-2,03)
После снятия, 75 сутки	17,54 (8,80-20,76)	0,22 (0,16-0,34)

Примечание: # – различия достоверны, при $p \leq 0,05$ между детьми с дефицитом IGF-1 и здоровыми детьми, * – различия достоверны, при $p \leq 0,05$ между показателями этапов ортопедической коррекции длины нижних конечностей и дооперационным периодом.

Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови детей исследуемой группы была снижена в 1,2 раза. Минимальные значения мы наблюдали в начале и конце фиксации, после снятия аппарата произошел небольшой скачок показателя, однако, концентрация TGF- β 1 оставалась значительно ниже показателя контрольной группы, в том числе ниже уровня дооперационного периода.

При анализе содержания TGF- β 2 в сыворотке крови детей с дефицитом IGF-1 также наблюдался явно выраженный дефицит фактора относительно показателя детей контрольной группы, который сохранялся на всех этапах исследования. Минимальное значение было получено в начале distraction, затем происходило постепенное увеличение концентрации TGF- β 2, которое достигло своего максимума

в конце фиксации. После снятия аппарата мы получили результат, который также находился ниже своего контрольного уровня, и в том числе, в 2,5 раза ниже уровня дооперационного периода.

Концентрации фактора роста эндотелия сосудов и остеокальцина, полученные в результате исследования, отражены в таблице 4.

Таблица 4

Содержание VEGF и остеокальцина в сыворотке крови детей с дефицитом IGF-1 на этапах ортопедической коррекции длины нижних конечностей

Показатели этапов	VEGF, нг/мл	Osteocalcin, нг/мл
Здоровые дети, младший школьный возраст	0,20 (0,19-0,21)	Ниже 0,5 нг/мл
До операции	0,32# (0,23-0,36)	15,58# (10,84-25,91)
Начало distraction, 3-4 сутки	0,65* (0,46-1,06)	29,83* (17,01-54,68)
Начало фиксации, 50 сутки	0,43 (0,29-0,73)	29,53* (19,57-40,36)
Конец фиксации, 60-70 сутки	0,58* (0,40-0,67)	28,50* (21,51-39,43)
После снятия, 75 сутки	0,46* (0,46-0,54)	42,85* (34,97-53,92)

Примечание: # – различия достоверны, при $p \leq 0,05$ между детьми с дефицитом IGF-1 и здоровыми детьми, * – различия достоверны, при $p \leq 0,05$ между показателями этапов ортопедической коррекции длины нижних конечностей и дооперационным периодом

Показатель VEGF у детей с дефицитом IGF-1 до лечения в 1.6 раза превышал контрольные показатели. На этапе начала distraction происходило увеличение концентрации еще в 2 раза. На последующих этапах экспрессия фактора начала снижаться, оставаясь, однако, значительно выше показателя контроля.

Концентрация остеокальцина в сыворотке крови детей контрольной группы не выявляла статистических изменений, и все значения оказались ниже предела обнаружения 0,5 нг/мл [20]. Полученные значения концентрации у детей с дефицитом IGF-1 показали ярко выраженную экспрессию показателя на всех этапах исследования. Минимальное значение было получено в дооперационном периоде. В начале distraction произошло увеличение концентрации почти в 2 раза. После снятия аппарата концентрация остеокальцина в сыворотке крови детей исследуемой группы также возросла, но уже в 2,7 раза по сравнению с дооперационным периодом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования можно заключить следующее:

Концентрации всех исследованных остеотропных факторов роста в сыворотке крови детей исследуемой группы показали статистически значимые отличия от значений контрольной группы. Данный факт указывает на нарушения процессов физиологического остеогенеза у детей с выраженным дефицитом IGF-1.

Экспрессия инсулин подобного фактора роста-1 на этапах лечения постепенно повышалась, однако сохраняя при этом ярко выраженный дефицит.

На этапе distraction снижались концентрации TGF- β 1 и TGF- β 2, а содержание факторов роста IGF-2, VEGF, Osteocalcin увеличились почти в 2 раза, по сравнению с дооперационным периодом.

В период фиксации происходило постепенное снижение экспрессии остеокальцина. Концентрации IGF-2, VEGF, TGF- β 1 также снижались, но к концу фиксации происходило их увеличение. При этом содержание TGF- β 2 компенсаторно увеличивалось от начала к концу фиксации.

После снятия аппарата было зафиксировано, что концентрации факторов IGF-2, VEGF, Osteocalcin были значительно выше показателей дооперационного периода и показателей контроля. TGF- β 1 и TGF- β 2 находились в дефиците относительно, как показателей дооперационного периода, так и показателей контрольной группы.

Список литературы

1. Осипенко А. В. Регенерация и ремоделирование костной ткани / А. В. Осипенко, А. П. Ястребов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2(39). – С. 61–62. – EDN PWODZP.
2. Grimberg A. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency / A. Grimberg, S. A. DiVall, C. Polychronakos [et al.] // Hormone research in paediatrics. – 2016. – Vol. 86, No 6. – P. 361–397.
3. Fang J. The role of insulin-like growth factor-1 in bone remodeling: A review / J. Fang, X. Zhang, X. Chen [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2023. – Vol. 238 – 124125. – P. 209–213
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Электронный ресурс] URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=16554> (дата обращения: 01.02.2025)
5. Попков Д. А. Результаты исследования мнения родителей детей с ахондроплазией о роли возоритида в лечении заболевания / Д. А. Попков, Ю. В. Нестерова, А. М. Аранович // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, вып. 4. – С. 487–492.
6. Zheng X. Preliminary study of Ilizarov technique in treatment of lower limb deformity caused by achondroplasia / X. Zheng, S. Qin, L. Shi [et al.] // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2023. – Vol. 37, No 2. – P. 157–161.
7. Wrobel W. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review / W. Wrobel, E. Pach, I. Ben-Skowronek // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22, No 11. – 19 p.
8. Fafilek B. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments / B. Fafilek, M. Bosakova, P. Krejci // Osteoarthritis Cartilage. – 2022. – Vol. 30, No 4. – P. 535–544.
9. Murton M. C. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review / M. C. Murton, E. Drane, D. M. Goff-Leggett [et al.] // Advances in therapy. – 2023. – Vol. 40, No 9. – P 3639–3680.
10. Legeai-Mallet L. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia / L. Legeai-Mallet, R. Savarirayan // Bone. – 2020. – Vol. 141 – 115579.

11. Yu Y. G. Diagnosis and treatment of achondroplasia / Y. G. Yu // Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chinese journal of pediatrics. – 2023. – Vol. 61, No 6. – P. 573–575.
12. Менщикова Т. И. Удлинение голеней у больных ахондроплазией 6–9 лет как первый этап коррекции роста / Т. И. Менщикова, А. М. Аранович // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, Вып. 3. – С. 366–371.
13. Выхованец Е. П. Оценка изменения концентрации ряда факторов роста семейства TGF в сыворотке крови на этапах дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова / Е. П. Выхованец, Н. В. Сакулин, С. Н. Лунева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 1. – С. 187–190.
14. Лунева С. Н. Особенности репаративного остеогенеза дистракционного регенерата большеберцовой кости и содержание некоторых остеотропных факторов роста у больных ахондроплазией в возрасте 9–12 лет / С. Н. Лунева, Т. И. Менщикова, А. М. Аранович // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 223–234.
15. Выхованец Е. П. Факторы роста семейства TGF- β в крови больных ахондроплазией на этапах ортопедического лечения / Е. П. Выхованец, Н. В. Сакулин, С. Н. Лунева [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 70–76.
16. Ahmad S. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases / S. Ahmad, K. Ahmad, E. J. Lee [et al.] // Cells. – 2020. – Vol. 9, No 8. – 15 p.
17. Thomas M. Insulin-like growth factor-1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study / M. Thomas, E. Berni, S. Jenkins-Jones [et al.] // Clinical endocrinology. – 2021. – Vol. 95, No 1. – P. 143–152.
18. Nijenhuis-Noort E. C. The Fascinating Interplay between Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, and Insulin / E. C. Nijenhuis-Noort, K. A. Berk, S. J. C. M. M. Neggers [et al.] // Endocrinol Metab (Seoul). – 2024. – Vol. 39, No 1. – P. 83–89.
19. Baron J. Short and tall stature: a new paradigm emerges / J. Baron, L. Säwendahl, F. De Luca [et al.] // Nature reviews. Endocrinology. – 2015. – Vol. 11, No 12. – P. 35–46.
20. Выхованец Е. П. Остеотропные факторы роста и маркеры остеогенеза в крови человека при наследственных заболеваниях опорно-двигательной системы: специальность 14.03.03 "Патологическая физиология": диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Е. П. Выхованец. – Екатеринбург, 2018. – 157 с.

ANALYSIS OF OSTEOTROPIC GROWTH FACTORS IN CHILDREN WITH IGF-1 DEFICIENCY

Aranovich A. M., Matveeva E. L., Matveeva K. P.

*Federal State Budgetary Institution "Scientific Research Center named after academician G. Ilizarova"
Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, Russia
E-mail: k_paveleva1996@mail.ru*

The article examines the features of the concentrations of growth factors that play a key role in the process of physiological osteogenesis, at the stages of orthopedic correction of the length of the lower limbs in children with IGF-1 deficiency and the degree of their deviation from the corresponding age norm.

Clinical manifestations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency are varied and can cover a wide range of symptoms – from growth disorders in children and adolescents to metabolic disorders in adults. In the international classification, this condition is described as Achondroplasia – a genetic mutation caused by a disorder in the

fibroblast growth factor receptor type 3 (FGFR3) gene. Children with IGF-1 deficiency have a reversible phenotype, and as a rule, they have short stature and rhizomelic disproportion, the head size is usually large with varying degrees of frontal and parietal protrusion. It has also been established that such children have a number of metabolic features that lead to deviations in the process of physiological osteogenesis.

Ten children with severe IGF-1 deficiency, aged 7 to 13 years, were examined. All study participants underwent leg lengthening surgery using the bilocal osteosynthesis method. Blood for the study was taken from a vein at the following stages: before surgery, beginning of distraction, beginning of fixation, end of fixation, and after removal of the device.

Based on the results of the study, we have recorded that the state of IGF-1 deficiency entails statistically significant differences in all studied indicators of growth factors, which are the most important markers of physiological osteogenesis. At all stages of orthopedic growth correction and after the removal of the device, an imbalance of all studied indicators remained. Expression of insulin-like growth factor-1 gradually increased during treatment stages, but retained a pronounced deficiency. At the distraction stage, concentrations of TGF- β 1 and TGF- β 2 decreased, and the content of growth factors IGF-2, VEGF, Osteocalcin increased almost 2-fold, compared to the preoperative period. During the fixation period, there was a gradual decrease in osteocalcin expression. Concentrations of IGF-2, VEGF, TGF- β 1 also decreased, but by the end of fixation they increased. And the content of TGF- β 2 compensatorily increased from the beginning to the end of fixation. After removing the device, it was recorded that the concentrations of IGF-2, VEGF, Osteocalcin were significantly higher than the preoperative period and control indicators. TGF- β 1 and TGF- β 2 were in deficit relative to both the preoperative period and the control group indicators.

Keywords: osteotropic growth factors, IGF-1 deficiency, achondroplasia, physiological osteogenesis.

References

1. Osipenko A. V., Yastrebov A. P., Regeneraciya i remodelirovanie kostnoj tkani, *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, **2(39)**, 61 (2012).
2. Grimberg A., DiVall S. A., Polychronakos C. [et all.] Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency, *Hormone research in paediatrics*, **86(6)**, 361 (2016).
3. Fang J., Zhang X., Chen X. [et all.] The role of insulin-like growth factor-1 in bone remodeling: A review, *International Journal of Biological Macromolecules*, **238**, **124125**, 209 (2023).
4. *Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra* (MKB-10) [elektronnyj resurs] URL:<https://mkb-10.com/index.php?pid=16554> (data obrashcheniya: 01.02.2025)
5. Popkov D. A., Nesterova J. V., Aranovich A. M. The results of the survey among the parents of patients with achondroplasia on the role of vosoritide therapy. *Genij Ortopedii*, **27(4)**, 487 (2021).
6. Zheng X., Qin S., Shi L. [et all.] Preliminary study of Ilizarov technique in treatment of lower limb deformity caused by achondroplasia, *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, **37(2)**, 157 (2023).
7. Wrobel W., Pach E., Ben-Skowronek I. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review, *International journal of molecular sciences*, **22(11)**, 5573 (2021).
8. Fafilek B., Bosakova M., Krejci P. Expanding horizons of achondroplasia treatment: current options and future developments, *Osteoarthritis Cartilage*, **30(4)**, 535 (2022).

9. Murton M. C., Drane E. L. A., Goff-Leggett D. M. [et all.] Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review, *Advances in therapy*, **40(9)**, 3639 (2023).
10. Legeai-Mallet L., Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia, *Bone*, **141**, 115579 (2020).
11. Yu YG. Diagnosis and treatment of achondroplasia, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **61(6)**, 573 (2023).
12. Menschikova T. I., Aranovich A. M. Udlinienie golenej u bol'nyh ahondroplaziej 6–9 let kak pervyj etap korrekcii rosta ibial lengthening in achondroplasia patients aged 6–9 years as the first stage of growth correction, *Genij Ortopedii*, **27(3)**, 366 (2021).
13. Vyhovanec E. P., Sakulin N. V., Luneva S. N. [i dr.] Ocenka izmeneniya koncentracii ryada faktorov rosta semejstva TGF v syvorotke krovi na etapah distrakcionnogo osteosinteza apparatom Ilizarova, *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*, **24(1)**, 187 (2017).
14. Luneva S. N., Menschikova T. I., Aranovich A. M. Osobennosti reparativnogo osteogeneza distrakcionnogo regenerata bol'shebercovej kosti i sodержanie nekotoryh osteotropnyh faktorov rosta u bol'nyh ahondroplaziej v vozraste 9-12 let, *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta*, **10(3)**, 223 (2022).
15. Vyhovanec E. P., Sakulin N. V., Luneva S. N. [i dr.] Faktory rosta semejstva TGF-b v krovi bol'nyh ahondroplaziej na etapah ortopedicheskogo lecheniya, *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, **62(2)**, 70 (2018).
16. Ahmad S. S., Ahmad K., Lee E. J. [et all.] Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases, *Cells*, **9(8)**, 1773 (2020).
17. Thomas M., Berni E., Jenkins-Jones S. [et all.] Insulin-like growth factor-1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study, *Clinical endocrinology*, **95(1)**, 143 (2021).
18. Nijenhuis-Noort E. C., Berk K. A., Neggers S. J. C. M. M. [et all.] The Fascinating Interplay between Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, and Insulin, *Endocrinol Metab (Seoul)*, **39(1)**, 83 (2024).
19. Baron J., Säwendahl L., De Luca F. [et all.] Short and tall stature: a new paradigm emerges, *Nature reviews. Endocrinology*, **11(12)**, 735 (2015).
20. Vyhovanec E. P. *Osteotropnye faktory rosta i markery osteogeneza v krovi cheloveka pri nasledstvennyh zabolevaniyah oporno-dvigatel'noj sistemy: special'nost'* 14.03.03 "Patologicheskaya fiziologiya": dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskikh nauk (Ekaterinburg, 2018), EDN ABNYKD.