

УДК 615..382PRP:616.71-018.4-003.93](048.8)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720173123-135>

Иновационные методы оптимизации регенерации кости: обогащенная тромбоцитами плазма (сообщение 1) (обзор литературы)

Н. А. Корж, П. М. Воронцов, И. В. Вишнякова, Е. М. Самойлова

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

The issues of bone regeneration remain relevant even with the active development of biotechnology. The use of platelet-rich plasma to optimize osteoporosis is one of the promising directions in modern medicine. Objective: to perform a comparative analysis, to generalize and systematize the results of studies on the classification, methods of obtaining and the possibility of using plasma-enriched platelets in animal experiments, and also in clinical conditions. Methods: publications over the past 20 years have been analyzed from the electronic databases of PubMed, Medline, abstracts, articles, abstracts, dissertations and other relational sources of scientific and medical information. Over 200 works have been found. Results: based on the information collected, the following issues were highlighted: receiving and classifying platelet-rich plasma, studying the effect of platelet-rich plasma on cells in vitro, and the possibility of combining platelet-rich plasma with biomaterials in animal experiments. In addition, the possibility of using platelet-rich plasma to restore bone tissue in a clinic in vivo is considered. It has been established that the use of platelet-rich plasma is one of the most promising modern methods for optimizing bone regeneration. The safety, efficacy and cost-effectiveness of platelet-rich plasma use are well documented in scientific literature. However, the main disadvantage of platelet-rich plasma is insufficient strength characteristics, which is a very important parameter for using it to fill bone defects, especially of critical size, in the case of osteotomy and surgical treatment of cancer. In this regard, the combination of platelet-rich plasma with osteoplastic materials, mesenchymal cells and growth factors is of particular interest. However, there are many controversial issues that require additional studies to create a transplant with properties that are as close as possible to the biological characteristics of the bone. Key words: bone regeneration, platelet rich plasma, orthopedics, traumatology.

Питання регенерації кісткової тканини залишаються актуальними навіть за активного розвитку біотехнологій. Використання збагаченої тромбоцитами плазми (Platelet-Rich Plasma — PRP) для оптимізації остеорепації — один із перспективних напрямів у сучасній медицині. Мета: провести порівняльний аналіз, узагальнити і систематизувати результати досліджень, присвячених класифікації, методам отримання і можливості застосування збагаченої тромбоцитами плазми в експериментах на тваринах, а також у клінічних умовах. Методи: проаналізовано публікації за останні 20 років з електронних баз PubMed, Medline, тези, статті, автореферати, дисертації та інші релевантні джерела науково-медичної інформації. Знайдено понад 200 робіт. Результати: на підставі отриманої інформації висвітлені такі питання: отримання і класифікація PRP, дослідження впливу PRP на клітини in vitro, а також можливість поєднання PRP із біоматеріалами в експериментах на тваринах. Крім того, розглянуто можливість використання PRP для відновлення кісткової тканини в клініці in vivo. Установлено, що використання збагаченої тромбоцитами плазми є одним із перспективних сучасних методів оптимізації регенерації кістки. Безпека, ефективність і економічна доцільність застосування PRP досить широко висвітлені в науковій літературі. Проте основним недоліком PRP є недостатні міцнісні характеристики, які є дуже важливим параметром для використання її для заповнення дефектів кістки, особливо критичного розміру, у разі остеотомії та хірургічного лікування онкологічних процесів. У зв'язку з цим особливий інтерес має комбінація PRP з остеопластичними матеріалами, мезенхімальними клітинами і факторами росту. Проте існує багато суперечливих моментів, які вимагають додаткових досліджень для створення трансплантата з властивостями, максимально наближеними до біологічних характеристик кістки. Ключові слова: регенерація кістки, збагачена тромбоцитами плазма, ортопедія, травматологія.

Ключевые слова: регенерация кости, обогащенная тромбоцитами плазма, ортопедия, травматология

Введение

Вопросы регенерации костной ткани остаются актуальными даже при активном развитии биотехнологий. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы для оптимизации остеорепарации — одно из перспективных направлений в современной медицине. Обогащенная тромбоцитами плазма (*англ.* platelet-rich plasma, PRP) обладает рядом свойств, которые открывают большие перспективы для ее использования, такие как: оптимизация процессов регенерации тканей, противовоспалительный и антибактериальный эффекты, снижение болевого синдрома и др. Однако представленные в научной литературе результаты применения PRP весьма противоречивы. Поэтому проведение дальнейших исследований в данном направлении является одним из актуальных вопросов современной травматологии и ортопедии.

Сегодня, с внедрением в практику здравоохранения высокотехнологичной медицинской помощи, активно ведется поиск средств, направленных на оптимизацию регенерации костной ткани. Особой популярностью для решения поставленной задачи у исследователей пользуется обогащенная тромбоцитами плазма, в которой содержится весь спектр биологически активных веществ, необходимых для оптимизации регенераторного процесса.

Цель работы: провести сравнительный анализ, обобщить и систематизировать результаты исследований, посвященных классификации, методам получения и возможности применения обогащенной тромбоцитами плазмы в экспериментах на животных, а также в клинических условиях.

Материал и методы

Проанализированы публикации за последние 20 лет из электронных баз PubMed, Medline, тезисы, статьи, авторефераты, диссертации и другие релевантные источники научно-медицинской информации. Найдено более 200 работ.

Обогащенная тромбоцитами плазма — это плазма крови, с повышенным содержанием тромбоцитов. В этих клетках заключено множество факторов роста и цитокинов, хемокинов и многих других белков, которые оказывают оптимизирующее влияние на биологические процессы, лежащие в основе репаративной регенерации тканей опорно-двигательной системы. Именно эти биологически активные вещества влияют на такие процессы, как воспаление, ангиогенез, миграцию, пролиферацию, дифференциацию клеток,

а также синтез ими компонентов межклеточного матрикса. Уникальность и специфичность PRP заключается в сохранении оптимального количественного и качественного соотношения всех факторов роста. Именно поддержание этого баланса и определяет синергетический эффект комплекса биологически активных веществ, содержащихся в плазме. Этот факт является весомым аргументом для использования PRP, а не отдельных факторов роста [1].

Собственно факторами роста называют группу белковых молекул, индуцирующих синтез ДНК в клетке [2]. Обнаружено, что спектр воздействий на клетки этих компонентов гораздо шире, чем предполагалось вначале. Так, некоторые белки этой группы в зависимости от типа клеток респондентов могут индуцировать дифференциацию и подавлять пролиферацию. Кроме того, к ним относят регуляторные полипептиды, модулирующие хемотаксис клеток, но не обязательно влияющие на их деление [3]. Главное отличие факторов роста от белковых гормонов — это аутокринный или паракринный механизмы действия. При этом регуляторные молекулы секретируются клеткой и оказывают аутокринное влияние или через биологические жидкости на соседние клетки, или через рецепторные участки на поверхности клеточных мембран [4]. При эндокринном же механизме действия, которым обладают гормоны, оказывается генерализованное воздействие на ткани организма.

Факторы роста активно взаимодействуют с соответствующими рецепторами в клетках-мишенях и могут инициировать множество процессов: от регуляции роста, дифференциации и экспрессии генов до инициирования апоптоза. Эффекты действия факторов роста, в отличие от гормонов, могут продолжаться в течение нескольких суток.

Кроме того, показано, что тромбоциты содержат антибактериальные и фунгицидные белки, а также протеазы, например, металлопротеазу-4, способные ослаблять влияние инфицирующего агента [5]. В связи с этим использование PRP представляет большой практический интерес для ортопедии и травматологии. Наиболее доступным и удобным источником получения факторов роста являются тромбоциты. Именно тромбоциты служат источником цитокинов, хемокинов, а также плазматических белков крови (фибрина, фибронектина, витронектина и др.). Кроме того, активация тромбоцитов является первоначальным инициирующим этапом регенерации после

повреждения. Факторы роста продуцируются в органеллах тромбоцитов — α -гранулах. Помимо этого, в тромбоцитах присутствуют так называемые электронно-плотные тельца, содержащие АДФ, АТФ, ионы кальция, гистамин, серотонин и дофамин, которые выделяются во внеклеточное пространство после активации тромбоцитов. Наконец, последние содержат лизосомальные гранулы, продуцирующие кислотные гидролазы, катепсин D и E, эластазы и лизозим, роль которых в процессе восстановления тканей достаточно важна [6, 7].

После повреждения тканей тромбоциты аккумулируются в ране, активируются под действием тромбина и максимально освобождают свои α -гранулы, откуда во внеклеточную среду выделяются факторы роста. После выделения из тромбоцитов биологически активные вещества удерживаются волокнами фибрина, а затем медленно переходят в микросреду и связываются с рецепторами на мембранах клеток в зоне повреждения. Кроме того, фибриновые волокна, заполненные факторами роста, сами по себе могут выступать в качестве матрицы или подложки для клеточной адгезии в очаге регенерации. За первые 10 мин после повреждения тромбоциты секретируют около 70 % общего количества факторов роста, а в течение 1 ч происходит практически полное их высвобождение. Синтез дополнительного количества факторов роста тромбоцитами продолжается еще на протяжении не менее 7 дней, после чего они завершают свой жизненный цикл [8, 9]. В настоящее время опи-

сано множество факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, наиболее значимые из них для регенерации соединительной ткани, представлены в таблице.

Получение и классификация препаратов PRP

Активные исследования и использование PRP были начаты R. Maix и соавт. [10], которые предложили оригинальную методику ее получения.

Согласно их мнению, обогащенная тромбоцитами плазма — это плазма крови, концентрация тромбоцитов в которой превышает норму [11]. В норме концентрация тромбоцитов колеблется в пределах $150\text{--}350 \times 10^3$ клеток/мкл и в среднем составляет 200×10^3 клеток/мкл. Предполагается, что стимулирующий эффект проявляется тогда, когда концентрация тромбоцитов составляет 1×10^6 клеток/мкл, т. е. примерно в 4–7 раз выше среднего уровня тромбоцитов [10–12].

PRP может быть получена из цельной крови разными методами. Для этого существует специальное медицинское оборудование (методы плазмафереза, тромбофереза и др.). Но наиболее простым и эффективным способом ее получения является метод низкоскоростного центрифугирования на лабораторной центрифуге, в программу которой могут быть заложены соответствующие параметры — скорость вращения ротора и время центрифугирования.

Стандартная процедура получения PRP:

– забор венозной крови (полученная кровь разливается по пробиркам с противосвертывающим компонентом (цитрат натрия, декстрола);

Таблица

Факторы роста α -гранул тромбоцитов

Фактор роста	Характеристика и функция
IGF-1 (insuline like growth factor 1) инсулиноподобный фактор роста-1	обеспечивает пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток; преостеобластов и остеобластов; стимулирует рост хряща, формирование костного матрикса
PDGF (platelet derived growth factor) тромбоцитарный фактор роста	активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных (остеогенных) клеток, стимулирует ангиогенез
TGF- β (transforming growth factor- β) трансформирующий фактор роста- β	стимулирует митоз остеобластов, фибробластов, эндотелиальных клеток; регулирует синтез коллагена и секрецию коллагеназы, влияет на митогенное действие других факторов роста, а также на ангиогенез
PDEGF (platelet derived epidermal growth factor) эпидермальный фактор роста	стимулирует эндотелиальный хемотаксис и ангиогенез, регулирует секрецию коллагеназы, влияет на эпителиальный и мезенхимальный митогенез
PDAF (platelet derived angiogenesis factor) ангиогенный фактор роста	основным его действием является усиление ангиогенеза и проницаемости сосудов, стимуляция митогенеза эндотелиальных клеток
FGF (fibroblast growth factor) фактор роста фибробластов	стимулирует пролиферацию глиальных клеток, фибробластов, миоцитов, хондроцитов; ангиогенез, оссификацию; имеет антигепариновую активность

– центрифугирование (в среднем, 1800 об/мин в течение 8 мин);

– забор фракции плазмы, наиболее богатой тромбоцитами (только средний слой, без соприкосновения с нижним, состоящим преимущественно из эритроцитов и лейкоцитов, и верхним ввиду низкой концентрации в нем тромбоцитов) [6].

Стандартная процедура получения богатого тромбоцитами фибрина:

– забор венозной крови (полученная кровь разливается по пробиркам);

– центрифугирование (в среднем, 2800 об/мин в течение 12 мин);

– забор фракции фибрина, наиболее богатого тромбоцитами (забирают только верхний слой, не прикасаясь к нижнему, состоящему преимущественно из эритроцитов и лейкоцитов) [12].

В настоящее время используют двухэтапное и одноэтапное центрифугирование крови. Экспериментальные исследования М. J. Nagata и соавт. [13] показали, что использование процедуры двойного центрифугирования позволяет получать PRP с большей концентрацией тромбоцитов по сравнению с одноэтапной процедурой. Однако двойное центрифугирование может вызывать повреждение тромбоцитов. Также спорным вопросом считается использование так называемых «активаторов» тромбоцитов (хлорид кальция, тромбин и др.). Многие авторы считают, что отсутствие этапа активации снижает эффективность PRP, тогда как другие предполагают, что активация тромбоцитов происходит непосредственно в зоне трансплантации, называя это «биологической активацией тромбоцитов» [10–13].

Существует довольно широкий спектр биологических препаратов с названием «обогащенная тромбоцитами плазма». Один и тот же термин часто используют, чтобы идентифицировать препараты, даже если они приготовлены по различным методикам и имеют качественные и количественные отличия. В тоже время в специальной литературе можно встретить разные названия для препаратов, полученных по одинаковым методикам, такие как: «тромбоцитарный концентрат» или «тромбоцитарный гель», «богатая тромбоцитами плазма» и «высвобожденные тромбоциты». Это вносит определенную путаницу в понимание и оценку результатов. D. M. Dohan Ehrenfest и соавт. [14] разделили препараты с различной концентрацией тромбоцитов на четыре категории в зависимости от содержания фибрина и лейкоцитов:

1. Обогащенная тромбоцитами плазма (pure platelet rich plasma — P-PRP).

2. Обогащенная тромбоцитами и лейкоцитами плазма (leucocyte and platelet-rich plasma — L-PRP).

3. Обогащенный тромбоцитами фибрин (pure platelet-rich fibrin — P-PRF).

4. Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (leucocyte and platelet-rich fibrin — L-PRF).

Методика получения PRP является относительно простой, менее дорогостоящей и минимально инвазивной по сравнению со способом получения факторов роста в чистом виде. Кроме того, из-за своего аутогенного происхождения PRP не имеет какого-либо риска иммунологических реакций и не вызывает инфекционных заболеваний. Недостатками PRP являются высокая степень изменчивости концентраций факторов роста, что объясняется различием методов подготовки и наличием определенных заболеваний у пациента. В связи с этим необходимо провести ряд доказательных исследований, унифицирующих методику получения PRP, а также должно быть принято универсальное соглашение относительно используемых определений и терминов [15].

Исследования влияния PRP на клетки *in vitro*

В настоящее время для понимания механизмов действия PRP выполнено большое количество исследований *in vitro* и накоплен значительный объем знаний относительно ее влияния на пролиферацию и дифференциацию ряда клеток: остеобластов, фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и жировой ткани, хондроцитов. Однако полученные результаты противоречивы: характер влияния PRP может быть как стимулирующей, так и ингибирующей направленности. Кроме того, существует большое количество факторов, которые оказывают модулирующее влияние на действие PRP. Поэтому данное направление считается актуальным, но требующим углубленного изучения.

Влияние PRP на мезенхимальные стволовые клетки

Большое количество исследований посвящено детальному изучению влияния PRP на пролиферацию и остеогенную дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток *in vitro*. Результаты весьма разнообразны, а иногда и противоречивы. Многие исследователи признают митогенный эффект PRP на мезенхимальные стволовые клетки [16, 17] и остеобласты человека [18], а также на фибробласты *in vitro*. Однако мнения по поводу влияния PRP на дифференциацию клеток различны. Одни ученые свидетельствуют

об дифференциации в остеогенном направлении на основе доказательства среди факторов роста, выделяемых тромбоцитами, самого высокого вклада в дифференциацию остеобластов PDGF и TGF- β 1 [19]. Другие же отрицают влияние PRP на дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток в остеогенном направлении [20].

Для расширения представлений о механизме действия PRP проведены исследования в условиях *in vivo*. Установлено, что действие PRP начинается на ранней стадии регенерации кости и продолжается до тех пор, пока сгусток крови не будет замещен грануляционной тканью, которая богата остеогенными клетками-предшественниками. На ранних этапах регенерации ключевую роль имеет хемоаттрактантное и пролиферативное влияние на все клетки, принимающие участие в раневом процессе. Именно необходимое количество таких клеток в области повреждения и определяет формирование первичной костной мозоли. R. Gruber и соавт. [21] провели сравнительный анализ действия двух биологически активных составляющих остеогенеза: PRP и костного морфогенетического белка-2 (*англ.* bone morphogenetic protein-2 — BMP-2), которые играют важную роль в этом процессе. Они показали, что PRP стимулирует миграцию и пролиферацию остеогенной линии клеток MC3T3-E1, в то время как BMP-2 не оказывает никакого влияния на миграцию, а индуцирует лишь увеличение пролиферации и дифференциацию клеток. В совокупности эти данные указывают, что активированные тромбоциты могут влиять на микроокружение так, что происходит увеличение количества клеток, при этом подавляется их остеогенная дифференциация. Можно предположить, что когда тромбоциты выполняют свою функцию, и вещества, которые из них выделяются, теряют свою активность, количество клеток должно достигнуть необходимого «критического» уровня. После этого под воздействием BMP начинается остеогенная дифференциация в полном объеме [21].

Некоторые авторы уделяют внимание химическому состоянию PRP — жидкому или гелеобразному, предполагая, что оно имеет важное значение. Так, L. He и соавт. [22] в эксперименте на крысах показали, что гелеобразная тромбоцитарная плазма, обогащенная фибрином, стимулирует не только пролиферацию остеобластов, но и минерализацию, чего не наблюдается при использовании растворимой PRP. Это, вероятно, связано с тем, что гелеобразное состояние

способствует постепенному высвобождению факторов роста из фибрина.

Многие авторы указывали, что различное микроокружение может модулировать действие PRP, приводя к остеогенной дифференцировке *in vitro* [16, 23, 24]. В частности, использование различных подложек для культивирования мезенхимальных стволовых клеток является важным фактором, определяющим их дифференциацию. Имеет значение состав, форма, строение подложек, а также вещества, которыми они насыщаются. В настоящее время весьма широк спектр материалов, которые используют в качестве подложки для культивирования клеток. Так, J. P. Vogel и соавт. [16] продемонстрировали, что если PRP добавлять вместо эмбриональной телячьей сыворотки в среду для культивирования, количество клеток в культуре увеличивается вдвое, тогда как остеогенная дифференциация мезенхимальных клеток полностью зависит от типа и свойств поверхности подложки и веществ, которыми их насыщали.

P. Kasten и соавт. [24] исследовали влияние PRP на прикрепление клеток человека к различным кальцийфосфатным подложкам, а также оценили пролиферацию и остеогенную дифференциацию мезенхимальных стволовых клеток *in vitro*. Результаты показали, что PRP улучшает прикрепление клеток к разным видам подложек и увеличивает пролиферацию, что было отмечено при подсчете плотности клеток в культурах, полученных от разных доноров, однако не влияет на их дифференциацию. В другом исследовании эти же авторы дополнительно насыщали факторами роста подложку, использованную для культивирования, что способствовало остеогенной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток. Это свидетельствует, что факторы роста благодаря своим физико-химическим свойствам модулируют действие PRP, оказывая остеогенный эффект [23].

E. Senni и соавт. [25] выявили, что совместное использование PRP и костных аллотрансплантатов приводит к повышению уровня экспрессии остеогенных маркеров через 15 дней культивирования, а также к устойчивой экспрессии факторов роста самими клетками, что выражается в повышении уровня фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) в культуральной среде через 11 дней. Это отражает увеличение дифференциации мезенхимальных стволовых клеток. Однако другие авторы не обнаруживали подобных результатов при аналогичном комбинированном использовании

PRP и костных алломатериалов. А. Butcher и соавт. [26] отметили значительное снижение показателей дифференциации остеобластов при повышении пролиферации мезенхимальных стволовых клеток.

Влияние PRP на остеокласты

Влияние PRP на остеокласты *in vitro* также всесторонне изучено, однако полученные результаты дискуссионны. Общепринятым является то, что после активации тромбоцитов выделяются биологически активные вещества, которые оказывают модулирующее действие на остеокласты. К ним относятся трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), инсулиноподобный фактор-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и простагландин E2 [27]. Одни ученые, опираясь на свои результаты, настаивают на положительном эффекте PRP на дифференциацию остеокластов в культуре костного мозга *in vitro* [28, 29], но известны и противоположные данные [30]. В некоторых исследованиях, проведенных *in vivo*, было показано положительное влияние PRP на дифференциацию остеокластов. Так, у собак с дефектами нижней челюсти, которые заполняли костным ауто трансплантатом и PRP, первоначально увеличивалось количество остеокластов, но после 2 мес. эксперимента результаты не отличались от контрольной группы, в которой PRP не применяли [31]. Из этого можно сделать вывод, что PRP может оказывать разнонаправленное действие на пролиферацию и дифференциацию остеокластов, механизмом которого может быть одновременное взаимодействие нескольких биологически активных молекул.

Влияние PRP на эндотелиальные клетки

Эндотелиальные клетки имеют очень важное значение для регенерации костной ткани, т. к. они участвуют в ангиогенезе, который является ключевым этапом регенераторного процесса. Вновь образованные сосуды обеспечивают транспортировку клеток-предшественников, факторов роста, питательных веществ и кислорода в зону регенерации [32]. Эндотелиальные клетки синтезируют такие вещества, как цитокины, хемокины, простагландины, адгезивные молекулы и др. Эти молекулы различным образом влияют на образование клеток-предшественников остеобластов [33–35]. Следовательно, факторы роста, которые выделяют активированные тромбоциты, не только имеют проангиогенные свойства, но также оказывают остеогенный эффект [36, 37]. Е. Сenni и соавт. [38] предположили, что увеличение пролиферации эндотелиальных клеток

и экспрессии специфической мРНК определяется совокупностью факторов роста: биологически активными молекулами, выделившимися из тромбоцитов, и проангиогенными молекулами, содержащимися в плазме.

Исследования PRP в сочетании с биоматериалами на экспериментальных животных

Сегодня накоплен большой объем исследований, касающихся влияния PRP на регенерацию костной ткани экспериментальных животных. Ученые используют различные комбинации PRP с мезенхимальными клетками, имплантационными материалами, трансплантатами, биологически активными веществами. К сожалению, полученные результаты противоречивы, и опубликованные данные трудно интерпретировать.

T. S. Roukis и соавт. [39] после проведения метаанализа научной литературы пришли к выводу, что PRP способствует пролиферации клеток, эффективному течению естественных этапов регенерации и является безопасным, легким в получении и эффективным источником формирования новой кости.

В условиях развития современных медицинских технологий увеличилось количество биоматериалов, которые могут применяться для заполнения дефектов костной ткани. К ним относятся имплантаты как биологического (ксено-, алло- и ауто трансплантаты), так и небιологического (металлы, керамика, биостекло и др.) происхождения. Все замещающие материалы определенными достоинствами и недостатками, которые подробно описаны в разных работах. Некоторые ученые предполагают, что результат лечения может предопределять оптимальная комбинация имплантационного материала с требуемыми свойствами и PRP [13].

T. L. Aghaloo и соавт. [40] отметили положительный эффект совместного применения ксено трансплантатов из губчатой кости быка и PRP для заполнения мелких дефектов костей черепа у кролика. В отношении аллотрансплантатов одни авторы свидетельствуют, что использование их с PRP стимулирует образование костной ткани, другие не обнаружили статистически достоверных отличий [41–43]. J. Schnependahl и соавт. [44] исследовали влияние комбинированного использования ауто трансплантата из губчатой кости и PRP на регенерацию крупных дефектов в диафизе длинных костей новозеландских кроликов. Рентгенологически и гистоморфометрически доказано увеличение площади костной ткани в области травматического повреждения.

В результате экспериментального исследования М. А. Batista и соавт. [45] выявили, что PRP обладает более выраженным стимулирующим эффектом на репаративную регенерацию кости по сравнению с концентратом клеток красного костного мозга. В группе экспериментальных животных через 4 недели после введения в дефект большеберцовой кости PRP зарегистрировано практически полное заполнение его компактной костной тканью. В группе кроликов, где применили концентрат клеток красного костного мозга, репаративные процессы были выражены слабее, а костный регенерат характеризовался меньшей плотностью и интеграцией с материнской костью.

М. J. Nagata и соавт. [46] провели комплексное гистологическое исследование регенерации дефектов костной ткани критического размера на кроликах с использованием аутогенной PRP и костных аутографтов. Критическим считали размер дефекта кости, когда невозможно естественное восстановление ее целостности. Авторы обнаружили достоверное увеличение скорости регенерации на 4-й неделе по сравнению с контрольной группой. В более поздние периоды достоверных отличий между группами не выявлено. Проведя серию экспериментов, авторы пришли к выводу, что для достижения положительного влияния на регенераторный процесс в дефектах критического размера необходимо создать трансплантат с соответствующим соотношением объема аутокости и PRP [47].

Р. Kasten и соавт. [24] продемонстрировали увеличение объема новообразованной костной ткани, ускорение васкуляризации и оптимизацию регенераторного процесса в целом при сочетанном применении стромальных клеток костного мозга, PRP и гидроксилапатита для регенерации дефектов критического размера у кроликов.

М. Nakimi и соавт. [48] оценили влияние совместного применения аутографтов костного мозга с гранулами фосфата кальция и PRP для стимуляции регенерации в дефектах критического размера (диаметр 11 мм, глубина 25 мм), выполненных в проксимальном метафизе большеберцовой кости свиней. С помощью рентгенологических и гистоморфометрических методов установлено увеличение площади костной ткани в зоне дефекта через 6 недель после трансплантации по сравнению с контролем. Другая группа ученых продемонстрировала противоположный эффект при использовании двухфазных подложек для заполнения остеохондральных дефектов в мышечках бедренных костей свиней. Возможно,

аутографт костного мозга и PRP подавляли действие друг друга, гораздо лучший результат проявлялся при использовании их по отдельности [49].

Показано, что PRP способствует увеличению скорости перестройки синтетических заменителей костной ткани. Так, А. D. Sebben и соавт. [50] обнаружили, что добавление к α -трикальцийфосфатному цементу PRP приводит к повышению остеоиндуктивных свойств трансплантата при заполнении дефектов бедренных костей у крыс. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями на различных модельных объектах [51, 52]. Р. Jungbluth и соавт. [53] изучили сочетанное использование фосфатных гранул и аутографта с PRP для заполнения дефектов в проксимальном метафизе большеберцовой кости 16 минисвиней. Через шесть недель после операции рентгенологически и гистоморфометрически выявлено достоверное увеличение костеобразования в группе с использованием PRP в центральной ($p < 0,01$) и кортикальной ($p < 0,04$) областях дефекта по сравнению с контрольной группой. Отмечено повышение резорбции фосфатных гранул у животных этой же группы. Однако авторы наблюдали не во всех случаях полное заполнение дефекта костной тканью даже в группе с PRP.

Т. В. Jensen и соавт. [41] исследовали возможность применения PRP отдельно, в комбинации с титановыми имплантатами и чипсами из костных аллотрансплантатов. Материалы помещали в дефекты плечевых костей собак. При введении в дефекты пористых титановых имплантатов с покрытием из гидроксилапатита, вокруг них образовывался зазор шириной 2,5 мм, который заполняли аллотрансплантатами. Через 3 недели после операции проводили гистоморфометрию. Лучший результат обнаружен в случае использования только аллотрансплантата. Отмечено увеличение прочности фиксации имплантата, формирование костной ткани в зазоре между имплантатом и материнской костью путем контактного остеогенеза. Отличительных особенностей в сериях эксперимента с PRP и без нее не зафиксировано.

W. Peng и соавт. [54] проанализировали в эксперименте возможность использования титановых имплантатов одновременно с аутогенной PRP. Кроликам устанавливали зубные титановые имплантаты, вокруг которых образовывалась щель шириной 4,0 мм. Ее заполняли ксенотрансплантатом или ксенотрансплантатом

в сочетании с PRP. Через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 недель проведен гистологический анализ дентальных имплантатов и окружающей костной ткани. Показано формирование в дефекте костной ткани только в контрольной группе, поэтому был сделан вывод, что использование PRP совместно с ксенотрансплантатами не эффективно.

X. Cheng и соавт. [55] вводили гелеобразную PRP в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга в зону дефектов костей черепа критического размера (15 мм) у кроликов. Образцы исследовали рентгенологически, гистологически и биомеханически через 12 недель после операции. Выявлено, что совместное использование PRP и стволовых клеток стимулирует остеогенез и может быть рекомендовано для оптимизации регенерации в случае дефектов кости критического размера.

Исследовали возможность одновременного воздействия блокатора кальциевых каналов (амлодипина) и PRP на регенерацию дефекта большеберцовой кости на крысах линии Wistar [56]. На 21 и 30-е сутки площадь костной ткани была достоверно больше в группах с использованием PRP отдельно или совместно с блокаторами кальциевых каналов. Сделан вывод, что PRP можно применять с блокаторами кальциевых каналов для модулирования их действия.

Исходя из результатов анализа литературы, можно сделать вывод, что PRP способствует регенерации костной ткани в условиях *in vivo* [57]. Положительный эффект PRP на процесс восстановления костной ткани особенно выражен на ранних сроках регенерации (4–6 недель) [46], на поздних этапах влияние PRP нивелируется [58, 59]. Кроме того, сочетание PRP с мезенхимальными стволовыми клетками, костными трансплантатами [60–62] или искусственными подложками [24] представляет собой особый интерес для изучения оптимизации регенерации дефектов кости критического размера. Это направление исследований остается актуальным и нуждается в дальнейшей разработке, т. к. расхождения полученных результатов затрудняет их полноценную и объективную интерпретацию. Возможно, различия могут зависеть от вида подопытных животных, методики получения PRP, размеров и локализации дефектов кости, состояния окружающих тканей и других факторов (наличия мезенхимальных стволовых клеток, подложек из естественных или искусственных материалов) [6, 7, 14, 20, 24].

Исследование PRP для восстановления костной ткани в клинических условиях

Специалисты возлагают большие надежды на использование PRP в клинической практике в связи с малоинвазивностью методик ее получения и малой себестоимостью. Однако результаты, как и в экспериментах на животных, разнообразны.

В настоящее время в научной литературе представлено множество работ, касающихся применения PRP в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [12, 63, 64]. В клинической практике PRP используют как самостоятельно, так и в сочетании с различными имплантационными материалами, фармацевтическими агентами, факторами роста, мезенхимальными клетками и др. Л. Р. Хусаинова и соавт. [65] продемонстрировали положительный эффект комбинированного применения биоматериала «Аллоплант» и PRP. Авторы утверждают, что такая комбинация значительно ускоряет процессы репаративной регенерации и снижает воспаление в послеоперационном периоде, что позволяет значительно повысить эффективность хирургического лечения внутрикостных дефектов пародонта. Предположительно, сроки максимального влияния PRP ограничиваются начальными фазами регенерации, на более поздних использование PRP менее эффективно [66]. Опубликовано большое количество работ, посвященных восстановлению альвеолярного отростка челюсти с применением PRP [12, 63, 64]. Известны исследования, демонстрирующие влияние PRP на регенерацию дефектов кости свода черепа [67].

В ортопедии и травматологии использование PRP считается перспективным методом оптимизации регенерации кости [68]. Одними из основоположников направления являются R. Marx и соавт. [8], которые первыми проанализировали результаты использования PRP в комбинации с костным аутогенным материалом для оптимизации остеорепарации. Сегодня накоплен большой объем знаний относительно влияния PRP при различных патологических состояниях опорно-двигательной системы: несращениях переломов [69–71], удлинении бедренной и большеберцовой костей [72, 73], дистракционном остеогенезе [74], спондилодезе [75], хирургических операциях на кисти [76] и артропластике суставов [77, 78].

O. Galasso и соавт. [69] отметили, что применение PRP в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками приводит к хорошим результатам при лечении пациентов с длительно несрастающимися переломами. Также показана возможность

использования трансплантата костного мозга совместно с PRP при аналогичных патологиях [70]. Введение PRP в область гипопластического ложного сустава существенно снижает количество неудовлетворительных исходов. В результате декортикации зоны ложного сустава с последующим блокирующим остеосинтезом совместно с применением PRP удалось достичь полной консолидации отломков в среднем за 5,4 мес. [69]. По данным Г. А. Кесян с соавт. [71], применение коллапана (гидроксилапатит в сочетании с коллагеном) с PRP у пациентов с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей оказывает выраженное активизирующее действие на процессы остеогенеза. У больных, которым вводили PRP, консолидация переломов и ложных суставов наступала в большинстве случаев. Сроки сращения при замедленно консолидирующихся переломах сократились по сравнению с контрольной группой на $(11,0 \pm 2,3)$ дня, а при несросшихся переломах и ложных суставах длинных костей — на $(20,0 \pm 4,3)$ дня. Также положительные результаты применения PRP для лечения ложных суставов костей получены в исследованиях Н. В. Дедух и соавт. [76], В. Л. Брехова и соавт. [79].

При использовании комбинации PRP и пунктата костного мозга в качестве заменителя костной ткани не отмечено преимуществ по сравнению с применением чистого аутогенного трансплантата костного мозга из подвздошной кости [80]. В то же время D. H. Lee и соавт. [74] зафиксировали положительные результаты введения PRP и костного мозга в зону дефекта бедренной кости пациентов, которых лечили с помощью дистракционного остеосинтеза.

В. Г. Самодай и соавт. [81] показали, что применение PRP улучшало результаты хирургического лечения больных с дефектами костной и хрящевой тканей, уменьшало количество реостеосинтеза в 7 раз и приводило к сокращению сроков нетрудоспособности на 15 %.

Особый интерес для травматологии и ортопедии представляет использование PRP у больных со значительным диастазом отломков костей после остеотомии, поскольку в таких случаях тяжело добиться их полного сращения. J. C. Peerbooms и соавт. [82] использовали костную стружку совместно с PRP для заполнения образовавшейся после остеотомии щели между отломками большеберцовой кости, однако не получили значимого улучшения результатов по сравнению с пластикой только костным трансплантом. Подобные ис-

следования требуют продолжения в связи с большими надеждами на возможность оптимизации процессов регенерации.

Использование PRP в комбинации с мезенхимальными стволовыми клетками также приводит к хорошим результатам. S. Li и соавт. [83] показали достоверное улучшение костеобразования на ранних стадиях процесса (2–6 недель) при совместном использовании PRP, мезенхимальных стволовых клеток и β -трикальцийфосфатом.

В настоящее время технологии позволяют создавать искусственные заменители кости, которые представляют альтернативу костным трансплантатам. M. Rampichova и соавт. [84] разработали трехмерную поли- ϵ -капролактоновую фиброзную подложку, которая демонстрирует хорошие результаты при совместном использовании с PRP. Это направление чрезвычайно актуально, однако мнения авторов очень разнятся относительно эффективности использования в ортопедии и травматологии искусственных заменителей кости.

M. Rapp и соавт. [85] отметили эффективность лечения костных кист больших размеров и связанных с ними патологических переломов у детей с применением интрамедуллярного остеосинтеза и заполнением полости кисты смесью PRP и ксенотрансплантата костной ткани Orthoss®. Авторы не зафиксировали ни одного факта интраоперационных или послеоперационных осложнений, рефрактур или рецидивов кист в течение периода наблюдения.

В последние годы появляется все больше сообщений об антибактериальной активности PRP и о возможности обогащения ее антибактериальными препаратами [5, 86]. В. Г. Самодай и соавт. [87] дополнительно насыщали PRP антибиотиками, это оказалось эффективным в лечении гнойно-воспалительных процессов костной ткани. Однако воздействие антибактериальных средств на факторы роста в плане токсического или ингибирующего влияния не изучено. Следовательно, указанные выводы также не имеют однозначного характера.

Выводы

Сегодня количество направлений исследований, объединенных понятием «репаративная медицина», неуклонно растет.

Весьма перспективным объектом для изучения с целью разработки способов оптимизации регенерации кости является обогащенная тромбоцитами плазма. Безопасность, эффективность и экономическая целесообразность PRP достаточно

широко освещены в научной литературе. Однако существенным недостатком PRP является отсутствие прочностных характеристик, необходимых для биоматериалов, используемых для заполнения дефектов кости, особенно критического размера, образованных в результате остеотомии или удаления опухолей. В связи с этим особый интерес представляет разработка комбинаций PRP с остеопластическими материалами, для чего следует подобрать биоматериал с соответствующими физико-химическими свойствами и определить его оптимальное количественное соотношение с PRP. Кроме того, можно предположить, что использование PRP в сочетании с остеопластическими материалами, насыщенными мезенхимальными стволовыми клетками и факторами роста, позволит создать трансплантаты с физиологическими и анатомическими характеристиками, максимально приближенными к естественным свойствам костной ткани, т. е. добиться так называемой «витализации» трансплантата. В настоящее время существует много нерешенных вопросов, требующих дальнейших исследований: унификация методики получения PRP, выбор метода насыщения остеопластических материалов мезенхимальными клетками и факторами роста и др.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

- Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications / P. Bianco, M. Riminucci, S. Gronthos [et al.] // *Stem Cells*. — 2001. — Vol. 19. — P. 180–192. — DOI: 10.1634/stemcells.19-3-180.
- Growth factors and cancer / A. S. Goustin, E. B. Leof, G. D. Shipley, H. L. Moses // *Cancer Research*. — 1986. — Vol. 46. — P. 1015–1029.
- Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility / M. Stoker, E. Gherardi, M. Perryman, J. Gray // *Nature*. — 1987. — Vol. 327. — P. 239–242.
- Deuel T. F. Polypeptide growth factors: roles in normal and abnormal cell growth / T. F. Deuel // *Ann. Rev. Cell Biol.* — 1987. — Vol. 3. — P. 443–492.
- Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances / T. M. Bielecki, T. S. Gazdzik, J. Arendt [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Br.* — 2007. — Vol. 89 (3). — P. 417–420. — DOI: 10.1302/0301-620X.89B3.18491.
- Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е. Е. Ачкасов, Э. Н. Безуглов, А. А. Ульянов [и др.] // *Биомедицина*. — 2013. — № 4. — С. 46–59.
- Дейкало В. П. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата / В. П. Дейкало, А. Н. Мастыков, К. Б. Болобошко // *Вестник ВГМУ*. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 6–12.
- Marx R. E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R. E. Marx // *J. Oral Maxillofac. Surgery*. — 2004. — Vol. 62 (4). — P. 489–496.
- Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications / T. E. Foster, B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum [et al.] // *Am. J. Sports Med.* — 2009. — Vol. 37 (11). — P. 2259–2272. — DOI: 10.1177/0363546509349921.
- 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 Radiol. Endod.* — 1998. — Vol. 85 (6). — P. 638–646.
- Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // *Implant Dent.* — 2001. — Vol. 10 (4). — P. 225–228.
- Иванов П. Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы для профилактики атрофии челюстей перед дентальной имплантацией / П. Ю. Иванов, В. П. Журавлев, О. Г. Макеев // *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*. — 2011. — № 1. — С. 76–78.
- Influence of the proportion of particulate autogenous bone graft/platelet-rich plasma on bone healing in critical-size defects: an immunohistochemical analysis in rat calvaria / M. Nagata, M. Messori, R. Okamoto [et al.] // *Bone*. — 2009. — Vol. 45 (2). — P. 339–345. — DOI: 10.1016/j.bone.2009.04.246.
- Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives / D. M. Dohan Ehrenfest, I. Andia, M. A. Zumstein [et al.] // *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. — 2014. — Vol. 4 (1). — P. 3–9.
- Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: fibrinet, RegenPRP-Kit, Plateltex and one manual procedure / L. Mazzucco, V. Balbo, E. Cattana [et al.] // *Vox. Sang.* — 2009. — Vol. 97 (2). — P. 110–118. — DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01188.x.
- Platelet-rich plasma improves expansion of human mesenchymal stem cells and retains differentiation capacity and in vivo bone formation in calcium phosphate / J. P. Vogel, K. Szalay, F. Geiger [et al.] // *Platelets*. — 2006. — Vol. 17 (7). — P. 462–469. — DOI: 10.1080/09537100600758867.
- Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells / E. Lucarelli, A. Beccheroni, D. Donati [et al.] // *Biomaterials*. — 2003. — Vol. 24 (18). — P. 3095–3100.
- Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet-derived growth factor, microparticles and membranes / R. Gruber, F. Varga, M. B. Fischer [et al.] // *Clin. Oral. Implants Res.* — 2002. — Vol. 13 (3). — P. 529–355.
- The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblastlike cells / Y. Ogino, Y. Ayukawa, T. Kukita, K. Koyano // *Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2006. — Vol. 101 (6). — P. 724–729. — DOI: 10.1016/j.tripleo.2005.08.016.
- Platelet-released supernatants increase migration and proliferation, and decrease osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells under in vitro conditions / R. Gruber, F. Karreth, B. Kandler [et al.] // *Platelets*. — 2004. — Vol. 15 (1). — P. 29–35. — DOI: 10.1080/09537100310001643999.
- Osteogenic differentiation induced by bone morphogenetic proteins can be suppressed by platelet-released supernatant in vitro / R. Gruber, B. Kandler, M. B. Fischer, G. Watzek // *Clin. Oral. Implants Res.* — 2006. — Vol. 17 (2). — P. 188–193. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2005.01216.x.
- A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro / L. He, Y. Lin, X. Hu [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2009. — Vol. 108 (5). — P. 707–713. — DOI: 10.1016/j.tripleo.2009.06.044.

23. The effect of platelet-rich plasma on healing in critical-size long-bone defects / P. Kasten, J. Vogel, F. Geiger [et al.] // *Biomaterials*. — 2008. — Vol. 29 (29). — P. 3983–3992. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.06.014.
24. Effect of platelet-rich plasma on the in vitro proliferation and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on distinct calcium phosphate scaffolds: the specific surface area makes a difference / P. Kasten, J. Vogel, I. Beyen [et al.] // *J. Biomater.* — 2008. — Vol. 23 (2). — P. 169–188. — DOI: 10.1177/0885328207088269.
25. In vitro evaluation of freeze-dried bone allografts combined with platelet rich plasma and human bone marrow stromal cells for tissue engineering / E. Cenni, F. Perut, G. Ciapetti [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* — 2009. — Vol. 20 (1). — P. 45–50. — DOI: 10.1007/s10856-008-3544-9.
26. Interaction of platelet-rich concentrate with bone graft materials: an in vitro study / A. Butcher, R. Milner, K. Ellis [et al.] // *J. Orthop. Trauma*. — 2009. — Vol. 23 (3). — P. 195–200. — DOI: 10.1097/BOT.0b013e31819b35db.
27. Zhang Z. Platelet-derived growth factor (PDGF)-BB stimulates osteoclastic bone resorption directly: the role of receptor beta / Z. Zhang, J. Chen, D. Jin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1998. — Vol. 251 (1). — P. 190–194. — DOI: 10.1006/bbrc.1998.9412.
28. Activated platelets positively regulate RANKL-mediated osteoclast differentiation / B. Weicht, P. Maitz, B. Kandler [et al.] // *J. Cell Biochem.* — 2007. — Vol. 102 (5). — P. 1300–1307. — DOI: 10.1002/jcb.21360.
29. Platelet-released supernatants stimulate formation of osteoclast-like cells through a prostaglandin/RANKL-dependent mechanism / R. Gruber, F. Karreth, M. B. Fischer, G. Watzek // *Bone*. — 2002. — Vol. 30 (5). — P. 726–732. — DOI: 10.1016/S8756-3282(02)00697-X.
30. Platelet-rich plasma suppresses osteoclastogenesis by promoting the secretion of osteoprotegerin / Y. Ogino, Y. Ayukawa, T. Kukita [et al.] // *J. Periodontal Res.* — 2009. — Vol. 44 (2). — P. 217–224. — DOI: 10.1111/j.1600-0765.2008.01109.x.
31. Effects of platelet-rich plasma at the cellular level on healing of autologous bonegrafted mandibular defects in dogs / D. Gerard, E. R. Carlson, J. E. Gotcher [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 2007. — Vol. 65 (4). — P. 721–727. — DOI: 10.1016/j.joms.2006.09.025.
32. Towler D. A. The osteogenic-angiogenic interface: novel insights into the biology of bone formation and fracture repair / D. A. Towler // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2008. — Vol. 6 (2). — P. 67–71.
33. Brandi M. L. Vascular biology and the skeleton / M. L. Brandi, P. Collin-Osdoby // *J. Bone Miner. Res.* — 2006. — Vol. 21 (2). — P. 183–192. — DOI: 10.1359/JBMR.050917.
34. Endothelin-1 promotes osteoprogenitor proliferation and differentiation in fetal rat calvarial cell cultures / H. P. von Schroeder, C. J. Veillette, J. Payandeh [et al.] // *Bone*. — 2003. — Vol. 33 (4). — P. 673–684. — DOI: 10.1016/S8756-3282(03)00215-1.
35. Hypoxia and VEGF up-regulate BMP-2 mRNA and protein expression in microvascular endothelial cells: implications for fracture healing / P. J. Bouletreau, S. M. Warren, J. A. Spector [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2002. — Vol. 109 (7). — P. 2384–2397.
36. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro / O. Kilian, I. Flesch, S. Wenisch [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2004. — Vol. 9. — P. 337–344.
37. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma: characterization in vitro and in the ischemic hind limb of the mouse / S. C. Bir, J. Esaki, A. Marui [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2009. — Vol. 50 (4). — P. 870–879. — DOI: 10.1016/j.jvs.2009.06.016.
38. Endothelial cells incubated with platelet-rich plasma express PDGF-B and ICAM-1 and induce bone marrow stromal cell migration / E. Cenni, G. Ciapetti, D. Granchi [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2009. — Vol. 27 (11). — P. 1493–1498. — DOI: 10.1002/jor.20896.
39. Roukis T. S. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products / T. S. Roukis, T. Zgonis, B. Tiernan // *Adv. Ther.* — 2006. — Vol. 23 (2). — P. 218–237.
40. Aghaloo T. L. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study / T. L. Aghaloo, P. K. Moy, E. G. Freymiller // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2004. — Vol. 19 (1). — P. 59–65.
41. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs / T. B. Jensen, O. Rahbek, S. Overgaard, K. Soballe // *J. Orthop. Res.* — 2004. — Vol. 22 (3). — P. 653–658. — DOI: 10.1016/j.orthres.2003.10.006.
42. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma versus bone morphogenetic protein-7 / J. C. Roldan, S. Jepsen, J. Miller [et al.] // *Bone*. — 2004. — Vol. 34 (1). — P. 80–90. — DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.09.011>.
43. Translational research for injectable tissue-engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells and platelet-rich-plasma: from basic research to clinical case study / Y. Yamada, M. Ueda, H. Hibi, T. Nagasaka // *Cell Transplant.* — 2004. — Vol. 13 (4). — P. 343–355.
44. Treatment of a diaphyseal long-bone defect with autologous bone grafts and platelet-rich plasma in a rabbit model / J. Schneppendahl, P. Jungbluth, T. T. Logters [et al.] // *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* — 2015. — Vol. 28 (3). — P. 164–171. — DOI: 10.3415/VCOT-14-05-0079.
45. Batista M. A. Comparison between the effects of platelet-rich plasma and bone marrow concentrate on defect consolidation in the rabbit tibia / M. A. Batista // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2011. — Vol. 66 (10). — P. 1787–1792. — DOI: 10.1590/S1807-59322011001000018.
46. Effect of platelet-rich plasma on bone healing of autogenous bone grafts in critical-size defects / M. J. Nagata, L. G. Melo, M. R. Messoria [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2009. — Vol. 36 (9). — P. 775–783. — DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01450.x.
47. Influence of the ratio of particulate autogenous bone graft/platelet-rich plasma on bone healing in critical-size defects: a histologic and histometric study in rat calvaria / M. J. Nagata, M. Messoria, N. Pola [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2010. — Vol. 28 (4). — P. 468–473. — DOI: 10.1002/jor.21027.
48. The composite of bone marrow concentrate and PRP as an alternative to autologous bone grafting / M. Hakimi, J. P. Grassmann, M. Betsch [et al.] // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol. 9 (6). — Article e100143. — DOI: 10.1371/journal.pone.0100143.
49. Bone marrow aspiration concentrate and platelet rich plasma for osteochondral repair in a porcine osteochondral defect model / M. Betsch, J. Schneppendahl, S. Thuns [et al.] // *PLOS ONE*. — 2013. — Vol. 8 (8). — Article e71602. — DOI: 10.1371/journal.pone.0071602.
50. Comparative study on use of platelet-rich plasma alone and in combination with alpha-tricalcium phosphate cement for bone repair in rats / A. D. Sebben, G. Hoff, C. P. Klein [et al.] // *Rev. Bras. Ortop.* — 2012. — Vol. 47 (4). — P. 505–512. — DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30137-3.
51. The effect of platelet-rich plasma on new bone formation by augmentation with osseointegrative bone substitute material in beagle dogs / N. Velich, K. Kovacs, T. Huszar [et al.] // *Fogorv. Sz.* — 2004. — Vol. 97 (1). — P. 23–27.
52. Calcium sulfate and platelet-rich plasma make a novel osteoinductive biomaterial for bone regeneration / G. Intini, S. Andreana, R. Buhite [et al.] // *J. Transl. Med.* — 2007. — Vol. 5. — Article 13. — DOI: 10.1186/1479-5876-5-13.
53. Platelet-rich plasma on calcium phosphate granules

- promotes metaphyseal bone healing in mini-pigs / P. Jungbluth, M. Wild, J. P. Grassmann [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2010. — Vol. 28 (11). — P. 1448–1455. — DOI: 10.1002/jor.21152.
54. The healing effect of platelet-rich plasma on xenograft in peri-implant bone defects in rabbits / W. Peng, I. Kim, H. Cho [et al.] // *Maxillofac. Plast. and Reconstr. Surg.* — 2016. — Vol. 38 (1). — Article 16. — DOI: 10.1186/s40902-016-0061-5.
 55. Repair of critical bone defects with injectable platelet rich plasma/ bone marrow-derived stromal cells composite: experimental study in rabbits / X. Cheng, D. Lei, T. Mao [et al.] // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* — 2008. — Vol. 14 (2). — P. 87–95.
 56. The effects of amlodipine and platelet rich plasma on bone healing in rats / Y. Atalay, M. F. Bozkurt, Y. Gonul [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* — 2015. — Vol. 9. — P. 1973–1981. — DOI: 10.2147/DDDT.S80778.
 57. Enhanced bone-to-implant contact by platelet-released growth factors in mandibular cortical bone: a histomorphometric study in minipigs / G. Fuerst, R. Gruber, S. Tangl [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2003. — Vol. 18 (5). — P. 685–690.
 58. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft / B. H. Choi, C. J. Im, J. Y. Huh [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2004. — Vol. 33 (1). — P. 56–59. — DOI: 10.1054/ijom.2003.0466.
 59. Early bone formation in human bone grafts treated with platelet-rich plasma: preliminary histomorphometric results / A. Thor, V. Franke-Stenport, C. B. Johansson, L. Rasmusson // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2007. — Vol. 36 (12). — P. 1164–1171. — DOI: 10.1016/j.ijom.2007.05.023.
 60. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects / J. Wiltfang, F. R. Kloss, P. Kessler [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2004. — Vol. 15 (2). — P. 187–193. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2004.00980.x.
 61. Fennis J. P. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats / J. P. Fennis, P. J. Stoelinga, J. A. Jansen // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 2004. — Vol. 33 (1). — P. 48–55. — DOI: 10.1054/ijom.2003.0452.
 62. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination / D. Dallari, M. Fini, C. Stagni [et al.] // *J. Orthop Res.* — 2006. — Vol. 24 (5). — P. 877–888. — DOI: 10.1002/jor.20112.
 63. Effect of platelet-rich plasma on the periimplant bone response: an experimental study / S. Fontana, D. G. Olmedo, J. A. Linares [et al.] // *Implant Dent.* — 2004. — Vol. 13 (1). — P. 73–78.
 64. Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model / Y. C. Por, C. R. Barcelo, K. E. Salyer [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singapore.* — 2007. — Vol. 36 (11). — P. 911–919.
 65. Хусаинова Л. П. Комплексный метод хирургического лечения патологии тканей пародонта с применением биоматериала «Аллоплант» и обогащенной фибрином тромбоцитарной массы [Электронный ресурс] / Л. П. Хусаинова, В. Г. Гафаров. — Режим доступа : http://reg-surgery.ru/1_2008/articles_ru/husainova.pdf.
 66. Gawai K. T. Clinical evaluation of use of platelet rich plasma in bone healing / K. T. Gawai, C. R. Sobhana // *J. Maxillofac. Oral Surg.* — 2015. — Vol. 14 (1). — P. 67–80. — DOI: 10.1007/s12663-013-0605-5.
 67. Evaluation of bioactive glass and platelet-rich plasma for bone healing in rabbit calvarial defects / L. A. Penteado, C. E. Colombo, R. A. Penteado [et al.] // *J. Oral Sci.* — 2013. — Vol. 55 (3). — P. 225–232.
 68. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature / J. Alsousou, M. Thompson, P. Hulley [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2009. — Vol. 91 (8). — P. 987–996. — DOI: 10.1302/0301-620X.91B8.22546.
 69. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions / O. Galasso, M. Mariconda, G. Romano [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* — 2008. — Vol. 9 (3). — P. 129–134. — DOI: 10.1007/s10195-008-0021-7.
 70. Ghaffarpassand F. Platelet-rich plasma for traumatic non-union fractures: a novel but controversial bone regeneration strategy / F. Ghaffarpassand, M. Dehghankhalili, M. Shahrezaei // *Bull Emerg. Trauma.* — 2013. — Vol. 1 (3). — P. 99–101.
 71. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биоконпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.* — 2011. — № 2. — С. 26–32.
 72. Differential effects of culture-expanded bone marrow cells on the regeneration of bone between the femoral and the tibial lengthening / H. Kitoh, M. Kawasumi, H. Kaneko, N. Ishiguro // *J. Pediatr. Orthop.* — 2009. — Vol. 29 (6). — P. 643–649. — DOI: 10.1097/BPO.0b013e3181b2afb2.
 73. Литвишко В. О. Напружено-деформований стан фібрін-кров'яного згустку та окістя в зоні діафізального перелому за різних умов з'єднання відламків та його вплив на структурну організацію регенерату / В. О. Литвишко, О. К. Попсуйшапка, О. В. Ярьско // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2016. — № 1. — С. 62–71. — DOI: 10.15674/0030-59872016162-71.
 74. Bone marrow aspirate concentrate and platelet-rich plasma enhanced bone healing in distraction osteogenesis of the tibia / D. H. Lee, K. J. Ryu, J. W. Kim [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2014. — Vol. 472 (12). — P. 3789–3797. — DOI: 10.1007/s11999-014-3548-3.
 75. Autologous bone marrow concentrate combined with platelet-rich plasma enhance bone allograft potential to induce spinal fusion / G. Vadala, A. Di Martino, F. Russo [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* — 2016. — Vol. 4, Suppl. 1. — P. 165–172.
 76. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при травмах опорно-двигательного аппарата и их последствиях / Н. В. Дедух, С. А. Хмызов, А. А. Тихоненко [и др.] // *Таврический Медико-биологический Вестник.* — 2011. — Т. 14, № 4, Ч.1 (56). — С. 51–53.
 77. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing / Y. Kajikawa, T. Morihara, H. Sakamoto [et al.] // *J. Cell Physiol.* — 2008. — Vol. 215 (3). — P. 837–845. — DOI: 10.1002/jcp.21368.
 78. The response of rabbit patellar tendons after autologous blood injection / M. A. Taylor, T. L. Norman, N. B. Clovis, J. D. Blaha // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2002. — Vol. 34 (1). — P. 70–73.
 79. Брехов В. Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Л. Брехов. — Курск, 2007. — 14 с.
 80. Comparison between platelet-rich plasma and autologous iliac grafts for tibial osteotomy / C. O. D'Elia, M. U. de Rezende, A. C. Bitar [et al.] // *Cartilage.* — 2010. — Vol. 1 (4). — P. 320–327. — DOI: 10.1177/1947603510376820.
 81. Самодай В. Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БОТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В. Г. Самодай, В. Л. Брехов, В. Е. Гайдуков // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* — 2007. — № 2. — С. 493–495.
 82. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study / J. C. Peerbooms, J. W. Colaris, A. A. Hakkert [et al.] //

- Int. Orthop. — 2012. — Vol. 36 (10). — P. 2113–2119. — DOI: 10.1007/s00264-012-1603-9.
83. Li S. Osteogenic potential of platelet-rich plasma combined with cells and artificial bone / S. Li, C. Zhang, T. Yuan // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 21 (1). — P. 58–64.
84. Platelet-functionalized three-dimensional poly-ε-caprolactone fibrous scaffold prepared using centrifugal spinning for delivery of growth factors / M. Rampichova, M. Buzgo, A. Mickova [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* — 2017. — Vol. 12. — P. 347–361. — DOI: 10.2147/IJN.S120206.
85. Elastic stable intramedullary nailing (ESIN), Orthoss® and gravitational platelet separation — system (GPS®): an effective method of treatment for pathologic fractures of bone cysts in children / M. Rapp, D. Svoboda, L. M. Kaiser, M. M. Wessel // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2011. — Vol. 12. — P. 45–50. — DOI: 10.1186/1471-2474-12-45.
86. Yeaman M. R. Platelets in defense against bacterial pathogens / M. R. Yeaman // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2010. — Vol. 67 (4). — P. 525–544. — DOI: 10.1007/s00018-009-0210-4.
87. Самодай В. Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении псевдоартрозов и инфицированных дефектов костной ткани / В. Г. Самодай: материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием [«Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии»] (Москва, 25–26 апреля 2007 г.) — М., 2007. — С. 148–150.

Статья поступила в редакцию 12.06.2017

INNOVATION METHODS OF OPTIMIZATION OF BONE REGENERATION: PLATELET-RICH PLASMA (LITERATURE REVIEW) (PART 1)

N. A. Korzh, P. M. Vorontsov, I. V. Vishnyakova, E. M. Samoilova

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

✉ Mykola Korzh, MD, Prof. in Orthopaedics and Traumatology: mykola.korzh47@gmail.com

✉ Petro Vorontsov PhD in Orthopaedics and Traumatology: vorontsov64@ukr.net

✉ Iryna Vishnyakova: yellow_b@bk.ru

✉ Kateryna Samoilova: samoylova_e@ukr.net