

ОГЛЯДИ І РЕЦЕНЗІЇ

УДК 617.3:611-018.52:576.8095.42:01

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЗАСТОСУВАННЯ ПЛАЗМИ, БАГАТОЇ ФАКТОРАМИ РОСТУ, В ОРТОПЕДІЇ ТА ТРАВМАТОЛОГІЇ (огляд літератури)

О. О. Коструб¹, І. М. Зазірний², Р. І. Блонський¹, В. Г. Євсєєнко², В. М. Ковальчук²
¹ДУ "Інститут травматології та ортопедії АМН України", м. Київ
²Клінічна лікарня "Феофанія" ДУС, м. Київ, Україна

MODERN VIEWS ON THE USE OF PLASMA RICH WITH GROWTH FACTORS IN ORTHOPEDICS AND TRAUMATOLOGY (literature review)

O. O. Kostrub, I. M. Zazirnyi, R. I. Blonskyi, V. G. Yevseienko, V. M. Kovalchuk

The theoretic and practical bases for the use of plasma rich with growth factors in the treatment of various pathologies of the locomotorium have been presented.

Key words: growth factors, regeneration, plasma, platelets, proliferation.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, БОГАТОЙ ФАКТОРАМИ РОСТА, В ОРТОПЕДИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ (обзор литературы)

A. A. Kostrub, I. M. Zazirnyi, R. I. Blonskyi, V. G. Yevseienko, V. M. Kovalchuk

Представлено теоретическое и практическое обоснование применения плазмы, богатой факторами роста, при лечении различных патологий опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: факторы роста, регенерация, плазма, тромбоциты, пролиферация.

Вступ

Існування факторів, що стимулюють ріст нервових клітин, клітин шкіри [28], хряща, кістки тощо, було продемонстровано в 50-ті та 60-ті роки минулого століття. Дослідження наступних десятиліть призвели до ідентифікації значної кількості поліпептидів, що мають виражену дію на поділ клітин, синтез позаклітинного матриксу та багато інших базових клітинних функцій. Часто ці поліпептиди отримували назву за їх джерелом отримання, або ефектом, до яких вони призводили. Це призвело до великої кількості найменувань ростових факторів, що зустрічаються у світовій літературі – такі, як *збагачена тромбоцитами плазма, тромбоцитарний концентрат, тромбоцитарний гель, кісткові морфогенетичні білки, трансформуючий фактор бета*. Проте в останні роки прийнятий консенсус щодо термінології цих факторів та вирішено об'єднати їх під загальною спільною назвою Plasma Rich in Growth Factors (**плазма, багата факторами росту** – ПБФР).

Сучасні погляди на біологічний ефект плазми, багатої факторами росту

В останні роки більш глибокі дослідження ПБФР привели до виявлення набагато складнішої системи взаємодій між факторами, що становлять ПБФР, та клітинами, або тканинами-мішенями, на які вони впливають [2, 3, 5, 8, 12, 23, 26, 33, 48]. Було виявлено, що ці фактори залежно від дози можуть примножувати ефект один одного й діяти синергічно при внесенні разом з іншими факторами. Ростові фактори, що становлять ПБФР, відповідають за складну систему комунікацій не тільки в системі міжклітинних взаємодій, а й у системі взаємодій від екзогенного стимулу до клітин, слугуючи при цьому проміжною ланкою між гормонами та цитокінами. ПБФР може пригноблювати або посилювати клітинну міграцію, поділ, синтез та деградацію позаклітинного матриксу, ангиогенез, мінералізацію та багато інших процесів. Дія конкретного ростового фактора на клітину залежить від типу клітини та експресії рецепторів. Виявлено, що різні клітини

по різному відповідають на одні й ті самі ростові фактори, так, наприклад, відповідь теноцитів на ростовий фактор відрізняється від відповіді тих же хондроцитів. Також слід зазначити, що в рамках одного типу клітин можна спостерігати різну відповідь на ростовий фактор. Так, молоді, з великим проліферативним потенціалом клітини можуть мати іншу відповідь, аніж зрілі клітини, що мають значно менший проліферативний потенціал, або взагалі втратили його.

Нарешті, існують дані, що відмінності в локальних концентраціях ростового фактора і наявності інших ростових факторів можуть призвести до принципово різних ефектів. Деякі фактори можуть бути здатними примножувати дію інших, тоді як інші ростові фактори можуть мати інгібуючий ефект. Зважаючи на це, ми тільки починаємо розуміти різноманітні ефекти ростових факторів та їх складну взаємодію.

Ростові фактори проявляють свої ефекти на клітинні мішені через специфічні рецептори. Якщо ці рецептори відсутні або заблоковані, ростові фактори можуть бути неефективними. Наприклад, як тільки ростовий фактор зв'язується зі своїм рецептором, рецептори фактора росту з тромбоцитів (Platelet Derived Growth Factor – PDGF) можуть трансформуватись всередині у відповідь на сигнал (передача сигналу ззовні – всередину) для ініціації каскаду внутрішньої реакції. Як тільки поліпептид ростового фактора прикріплюється до рецептора, ця взаємодія “ліганд – рецептор” активує внутрішньоклітинний домен на рецепторі й біохімічний сигнал передається в клітину. Передача сигналу відбувається різними шляхами. Загалом, шлях передачі сигналу є каскадом фосфорилування різних білків [31]. На рівні ядра відбувається зв'язування факторів транскрипції з рецепторами клітинної мембрани (рис.). Це призводить до продукції рибонуклеїнової кислоти (РНК), що шляхом транскрипції перетворюється в білок. Отриманий білок може мати одну або декілька функцій:

- 1) слугувати компонентом матриксу;
- 2) слугувати ферментом, що регулює етап метаболізму;

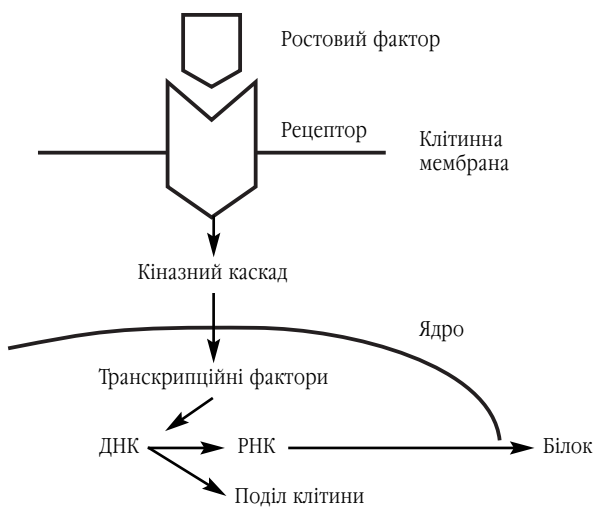


Рис. Схема ланцюгової реакції взаємодії ростового фактора з клітиною-мішенню

3) виконувати промоторну або супресорну функцію, що сприяє або інгібує транскрипцію інших генів, тощо. Остання функція вважається однією з найпоширеніших, через яку ростові фактори впливають на клітинні мішені.

Виділяють 7 основних ростових факторів:

- 1) Transforming Growth Factor-Alfa (TGF- α) – трансформуючий фактор росту альфа;
- 2) Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) – трансформуючий фактор росту бета;
- 3) Platelet Derived Growth Factor (PDGF) – фактор росту з тромбоцитів;
- 4) Epithelial Growth Factor (EGF) – фактор росту з епітелію;
- 5) Insulinoidea Growth Factor (IGF) – інсуліноподібний фактор росту;
- 6) Fibroblast Growth Factor (FGF) – фактор росту фібробластів;
- 7) Interleukina-1 (IL-1) – інтерлейкін-1.

На функції деяких з них зупинимося більш детально.

• Основними біологічними ефектами *трансформуючого фактора росту альфа (TGF- α)* є стимуляція проліферації мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), а також активація міграції макрофагів у зону пошкодження.

• *Трансформуючий фактор росту бета (TGF- β)* має чисельні фізіологічні ефекти [44]. Він тісно пов'язаний із експресією диференційованого фенотипу в багатьох ліній клітин. Наприклад, TGF- β може впливати на МСК, стимулюючи проліферацію останніх, а також відповідає за репаративні процеси в тканині сухожилля, кістки, хряща та зв'язок [17], стимулюючи міграцію клітин їх ділення та синтез позаклітинного матриксу. Так, кісткові морфогенетичні білки (BMPs), що входять до групи суперсімейства факторів TGF- β , мають стимулюючий ефект на кісткоутворення (BMP-2), а також проліферацію теноцитів та фібробластів, що входять у структуру тканини сухожилля (BMP-13). Репаративні процеси в кістках та сухожилках при цьому активуються шляхом залучення клітин-посередників (стовбурових клітин).

• *Інсуліноподібний фактор росту (IGF)* отримав свою назву завдяки своєму гіпоглікемічному ефекту при внутрішньовенному введенні. Однак IGF має виражений стимулюючий ефект на проліферацію в кількох типів клітин [13]. IGF часто поділяється на класи: IGF-I та IGF-II. IGF-I має прямий стимулюючий проліферацію ефект на клітини хряща, кістки, м'яза та сухожилля. Також він стимулює синтез окремих компонентів позаклітинного матриксу. Недавні роботи показують, що IGF-I також продукується теноцитами [30], викликаючи міграцію і поділ клітин сухожилля та експресію позаклітинного матриксу [7, 35].

• *Фактор росту, отриманий з тромбоцитів (PDGF)*, уперше був виділений із тромбоцитів, але також може

вироблятися різними клітинами, такими як клітини гладеньких м'язів [14]. Деякі ізоформи PDGF, такі як PDGF-BB мають стимулюючу дію як на поділ клітин, так і на синтез позаклітинного матриксу. PDGF відіграє особливу роль у комбінації з іншими ростовими факторами. Його ефекти примножуються в комбінації з іншими факторами, такими як IGF-I. Слід зазначити, що наприклад, клітини сухожилля експресують рецептор до PDGF, але в нормі не експресують сам PDGF [30].

У ряді робіт відмічається, що PDGF-BB стимулює міцність епітенону сухожилля та внутрішню міграцію клітин фібробластів, особливо в парі з IGF-I [8], PDGF у комбінації з IGF-I мають взаємо підсилюючий синергійний ефект – стимулюючи проліферацію фібробластів та теноцитів, їх поділ, диференціацію, а також синтез позаклітинного матриксу [7, 34, 35].

- **Фактори росту фібробластів (FGF)** містять групу гепарин-зв'язуючих білків. Вони названі так за свою здатність стимулювати поділ фібробластів, але також у деяких працях було показано їхній стимулюючий вплив на клітини-попередники остеобластів та хондроцитів [13]. Ідентифіковані дві основні форми FGF: FGF-1 (кислий FGF) та FGF-2 (лужний FGF). Обидві форми виявили багатообіцяючу активність у стимулюванні кісткоутворення, а також мають слабкий стимулюючий ефект на клітини сухожилля.

- **Інтерлейкін-1 (IL-1)** – останній із 7 основних ростових факторів, він стимулює проліферацію лімфоцитів та впливає на активність колагенази [17].

Отримання та застосування ПБФР

Представники фірм-виробників медичного устаткування стверджують, що отримати ПБФР можна лише на спеціальних центрифугах у два етапи, але з цим не всі згодні.

T. S. Roukis зі співавт. [42] аналізували комерційні системи для здобуття ПБФР і дійшли висновку, що відмінності між системами незначні.

T. H. Модіна зі співавт. [4] відмічали, що для приготування багаті і бідні тромбоцитами плазми можна користуватися будь-якою лабораторною центрифугою, у програмі якої закладені відповідні параметри – швидкість обертання і час центрифугування. Підтвердження цьому ми виявили і в інших авторів, які отримували ПБФР в один етап:

- 1) S. Fontana зі співавт. [20] – при центрифугуванні пробірок з кров'ю при 1500 обертах протягом 15 хв;

- 2) В. Г. Самодай зі співавт. [5] – при 1000–2300 обертах протягом 6–8 хв на вітчизняному устаткуванні.

M. G. Andrade зі співавт. [24] виявили, що параметри суцільної крові впливають на якість ПБФР і є важливими для її приготування, оскільки кількість тромбоцитів у ПБФР залежить від кількості тромбоцитів у суцільній крові.

Слід зазначити, що, крім самих факторів росту, що вивільнюються при руйнуванні мембран клітинних елементів, важливу роль відіграє природний згусток. У природному згустку містяться фібрин, фібронектин

і вітронектин, їх ще називають адгезивними молекулами, необхідними для міграції клітин, остеокондукції, епітелізації й остеointegraції.

K. Akeda зі співавт. [38] повідомили, що ауто-ПБФР може бути використана як джерело анаболічних факторів росту для стимуляції хондроцитів при дефектах хрящової тканини, у зв'язку з посиленням синтезу про-теогліканів і колагену.

Необхідно підкреслити, що ПБФР не має остеоіндуктивних властивостей, тобто така плазма не може ініціювати утворення нової кістки без присутності кісткових клітин. Такий ефект властивий лише кістковим морфогенетичним протеїнам (КМП), які здатні індукувати утворення нової кістки. ПБФР стимулює ангіогенез і мітоз клітин, що беруть участь у процесі регенерації, а також є аутогенним джерелом факторів росту. Фактори росту і диференціації являють собою клас біологічних медіаторів, які відіграють важливу роль у стимуляції і регулюванні загоєння ран, а також прискорюють ключові клітинні процеси, включаючи мітогенез, хемотаксис, диференціацію і метаболізм. При цьому:

- 1) немає больової реакції;

- 2) покращується регенерація тканин і стимулювання гісто- і ангіогенезу;

- 3) немає больової реакції кісткової тканини на температурні подразники;

- 4) скорочуються терміни лікування (за рахунок ліквідації першої фази процесу регенерації – лізису згустку і запалення);

- 5) покращується самопочуття пацієнта в післяопераційному періоді;

- 6) відсутня набряклість м'яких тканин після проведення операції [2].

Усі **способи використання ПБФР**, описані в літературі, можна розділити на декілька основних груп.

- 1) ПБФР може бути змішана з кістковим матеріалом;

- 2) нанесена на приймаюче ложе перед використанням кісткового матеріалу;

- 3) нанесена поверх кісткового матеріалу;

- 4) використана як біологічна мембрана.

У будь-якому разі ПБФР має бути коагульована безпосередньо перед використанням. Згортання крові супроводжується активацією тромбоцитів, які при цьому вивільняють фактори росту [10, 40, 33, 43]. Протягом перших 10 хв тромбоцити виділяють близько 70% факторів росту. Повне вивільнення останніх відбувається протягом години. Після цього тромбоцити продовжують синтезувати додаткову кількість факторів росту приблизно протягом 8 днів, після чого гинуть. Велика кількість досліджень властивостей ПБФР і репаративного остеогенезу використовувалось у щелепно-лицьовій хірургії при запаленні альвеолярного фрагмента кістки [2, 5, 12, 19, 20, 23, 26, 48].

T. Оуата зі співавт. [27] порівнювали між собою результати класичної аутопластики з гребеня клубової кісті й аутопластики, комбінованої з ПБФР, що була виконана 7 пацієнтам. Якісну оцінку регенерату кістки проводили за допомогою 3-площинного комп'ютер-

ного сканера томографії й порівнювали з контролем. У результаті отримали достовірне збільшення кістки в альвеолярному дефекті після використання ПБФР, порівняно до контролю ($p < 0,5$). ПБФР є безпечним і ефективним джерелом для формування нової кістки, який можна легко отримати.

Доведена ефективність ПБФР для прискорення загоєння м'яких тканин і епітелізації [42]. Т. S. Roukis зі співавторів [42] проаналізували дані літератури щодо впливу ПБФР на загоєння кістки та м'яких тканин і дійшли висновку, що ПБФР є безпечним препаратом, який стимулює розмноження клітин з ефективним перебігом природних етапів регенерації.

ПБФР містить фібриновий і клітинний компоненти і здатна діяти як носій клітин, важливих для регенерації м'яких і кісткових тканин [25]. Вона може підсилювати прикріплення остеобластів людини до мембран [12, 29] і, як наслідок, індукувати остеогенез [19].

Багато авторів є прибічниками стимулюючої дії ПБФР на репаративний остеогенез [2, 5, 6, 16, 19, 20, 22, 23, 26, 46].

В. Л. Брехов [2] вважає, що використання збагаченої тромбоцитами аутоплазми оптимізує процеси репаративного остеогенезу та хондрогенезу, що покращує результати хірургічного лікування хворих з дефектами кісткової і хрящової (суглобової) тканин, зменшує кількість реостеосинтезів у 7 разів та скорочує терміни непрацездатності на 15%.

В. Н. Choi зі співавторів [18] вивчали вплив різних замінників кістки на вміст факторів росту в ПБФР і дійшли висновку, що кількість тромбоцитарного фактора росту (PDGF) вище в нативній суцільній крові з високим вмістом тромбоцитів і при використанні гідроксил-апатиту він збільшується, якщо в матеріалі є колаген. Проте, при використанні гідроксил-апатиту кількість тромбоцитарного фактора росту (PDGF) знижується. Гідроксил-апатит і кальцій-метафосфат не впливають на активність тромбоцитів, а колагенутримуючий гідроксил-апатит і кальцій-метафосфат активізують тромбоцити і виділення факторів росту.

Ряд авторів не схильні розглядати ПБФР як стимулятор остеогенезу, оскільки не виявили відмінностей у темпах репаративної регенерації в групах порівняння і при додаванні ПБФР [36, 48].

Н. Y. Li зі співавторів [21] менш категоричні, вони не заперечують можливості стимулюючої дії збагаченої тромбоцитами плазми.

Є й інша група авторів, які вважають, що статистично значима активізація остеогенезу відбувається лише в ранні терміни, тобто на початкових стадіях регенерації кістки. Через 3 міс. (12 тижнів) жодних відмінностей протягом регенераторного процесу не спостерігають [11, 15, 22, 41].

Продовжуються роботи з вивчення властивостей ПБФР у поєднанні з мезенхімальними стовбуровими клітинами і остеобластами [6, 37].

Останніми роками з'являється все більше повідомлень про антимікробну активність ПБФР [8, 9] або про збагачення останньою антибактеріальних препаратів [1, 5].

D. J. Moojen зі співавторів [26] вивчали активність тромбоцитарно-лейкоцитарного гелю при інфекціях, викликаних *Staphylococcus aureus*, і відмітили потенціально можливі його використання, але кореляції між цією активністю й активністю мієлопероксидази не виявили.

Т. М. Bielecki зі співавторів [8] аналізували антибактеріальний ефект *in vitro*, збагаченої тромбоцитами плазми, узятої у 20 добровольців. У результаті було відмічено придушення росту *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* та одночасно індукція росту *Ps. Aeruginosa*, що свідчить про різну стійкість мікроорганізмів до ПБФР. Автори вважають, що комбінація індуктивних й антимікробних властивостей ПБФР може поліпшувати результати лікування хворих з інфікованими переломами і псевдосуглобами.

В. Е. Самодай зі співавторів [5] при лікуванні псевдоартрози й інфікованих дефектів кісткової тканини застосовували багату тромбоцитами аутоплазму, насичену антибіотиками. У деяких випадках для створення "фокусу регенерації" вони використовували губчасту аутокістку. Автори відмітили пряму стимулюючу і антимікробну дію цього комплексу на регенераторну властивість кісткової тканини. У середньому вдалося прискорити зрощення кісткових уламків на 18% порівняно з традиційними методами лікування.

Використання ростових факторів при проблемах м'яких тканин залишається значною мірою експериментальним і обмежується дослідженнями *in vitro* та на тваринних моделях.

Однією з опублікованих перших клінічних досліджень з використання кісткового морфо-генетичного протейну (КМП). Позитивні результати були отримані з використанням КМП при спондилодезах [20] та при остеотомії нижньої кінцівки [39].

Деякі дослідження *in vitro* були проведені для визначення впливу ростових факторів на тканину сухожилля. А. Gauger зі співавторів протестували дію епідермального ростового фактора (EGF) та інсуліноподібного ростового фактора (IGF) на пташині теноцити. Ці фактори стимулювали як поділ клітин, так і синтез колагену. Рівень стимуляції був подібний до ефекту, який спостерігався з додаванням 10% сироватки, що широко використовується в дослідженнях *in vitro* для підтримання росту клітин та синтезу матриксу.

А. Vanes зі співавторів досліджували дію PDGF-BB та IGF-1 у сполученні з механічним стимулюванням на пташині теноцити. Теноцити були розподілені на клітини поверхні епітенона сухожилля (TSC) та власне тканини сухожилля (TIF). Ці типи клітин експресують різні маркери, мають різну швидкість росту й відповідають по-різному на ростові фактори [34, 45].

PDGF-BB відчутно стимулював TSC синергічно з механічним навантаженням, а також TIF, але меншою мірою.

IGF-1 з механічним навантаженням тільки помірно стимулював обидва типи теноцитів.

У наступних експериментах А. Vanes зі співавторів виявили, що PDGF-BB був здатний до індукції експресії нових генів у сполученні з навантаженням. При цьому

порівняно до PDGF-BB були явно менш ефективними IGF-1 та TGF- β . На додаток, підвищені рівні PDGF були виявлені в тканині сухожилля під час процесів загоєння.

FGF також удостоївся деякої уваги в дослідженнях. Додавання лужного FGF до щурячих теноцитів призвело до проліферативної відповіді. Однак у дослідженнях, що порівнювали концентрацію FGF у тканині інтактного сухожилля та тканині сухожилля, що загоюється, були виявлені більш високі рівні експресії лужного FGF у тканині інтактного сухожилля порівняно з пошкодженим. Це може означати, що лужний FGF не відіграє основної ролі у процесах тендорепарації [32].

Висновки

Плазма, багата факторами росту (ПБФР) є частиною нової біотехнології, безпека, вмотивованість і ефективність якої досить широко висвітлені в сучасній літературі. Тому використання ПБФР для поліпшення та прискорення репаративних процесів в організмі сьогодні стало одним з перспективних напрямків розвитку в реконструктивно-відновній хірургії опорно-рухового апарату взагалі та в спортивній медицині зокрема.

Література

1. Брехов В. Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.21 "Травматология и ортопедия" / В. Л. Брехов. – Курск, 2007. – 20 с.
2. Ганжа И. П. Новая методика хирургического лечения рецесии десны с одновременным углублением преддверия полости рта и применением фибриновой мембраны, содержащей тромбоцитарные факторы роста / И. П. Ганжа, Т. Н. Модина. – Самара, 2006. – С. 155–156.
3. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении псевдоартрозоз и инфицированных дефектов костной ткани / Самодай В. Г., Гайдуков В. Е., Брехов В. Л. [и др.] : материалы III Всерос. симпозиума с междунар. участием ["Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии"], (Москва, 25–26 апреля 2007). – М., 2007. – С. 148–150.
4. Модина Т. Н. Применение комплекса "Cerasorb – богатая тромбоцитами плазма – бедная тромбоцитами плазма" в пародонтальной хирургии / Т. Н. Модина, М. В. Болбат // Dental market. – 2004. – № 2. – С. 12–17.
5. Самодай В. Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БОТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / Самодай В. Г., Брехов В. Л., Гайдуков В. Е. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – М., 2007. – Т. 6, № 2. – С. 493–495.
6. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology : A clinical case report / Yamada Y., Ueda M., Hibi H., Baba S. // Int. J. Periodontics Restorative Dent. – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 363–369.
7. Abrahamsson S-O. Differential effects of insulin-like growth factor-I on matrix and DNA synthesis in various regions and types of rabbit tendons / S-O. Abrahamsson, S. Lohmander // J. Orthop. Res. – 1996. – Vol. 14. – P. 370–376.
8. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances (in vitro study) / Bielecki T. M., Gazdzik T. S., Arendt J. [et al.] // J. Bone Jt Surg. – 2007. – Vol. 89-B, № 3. – P. 417–420.
9. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against Staphylococcus aureus / Moojen D. J., Everts P. A., Schure R. M. [et al.] // J. Orthop. Res. – 2008. – Vol. 26, № 3. – P. 404–410.
10. Antonaides H. N. Human platelet-derived growth factor: structure and functions / H. N. Antonaides, L. T. Williams // Federation Proceedings. – 1983. – Vol. 42. – P. 2630–2634.
11. Arcbundia T. R. Utility of platelet-rich plasma and growth factors bone in the bone defects. Regional Hospital Lie. Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE / Arcbundia T. R., Soriano J. C., Corona J. N. // Acta Ortop. – 2007. – Vol. 21, № 5. – P. 256–260.
12. Attachment of periodontal fibroblasts to barrier membranes coated with platelet-rich plasma / Cbang T., Liu Q., Marino V. [et al.] // Aust. Dent. J. – 2007. – Vol. 52, № 3. – P. 227–233.
13. Basilico C. The fibroblast growth factor family of growth factors and oncogenes / C. Basilico, D. Moscatelli // Adv. Cancer. Res. – 1992. – Vol. 59. – P. 115–165.
14. Bowen-Pope D. F. Platelet-derived growth factor / D. F. Bowen-Pope, R. Ross // Clin. Endocrinol. Metab. – 1984. – Vol. 13. – P. 191–205.
15. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma / Schlegel K. A., Donath K., Rupprecht S. [et al.] // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25, № 23. – P. 5387–5393.
16. Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts / Uggeri J., Belletti S., Guizzardi S. [et al.] // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78, № 10. – P. 1985–1991.
17. Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6, and 7, members of the TGF-beta gene family / Wolfman N. M., Hattersley G., Cox K. [et al.] // J. Clin. Investig. – 1997. – Vol. 100. – P. 321–330.
18. Effect of different bone substitutes on the concentration of growth factors in platelet-rich plasma / Cho H. S., Hee S. C., Park S. Y. [et al.] // J. Biomater. Appl. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 545–557.
19. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study / Choi B. H., Zbu S. I., Kim B. Y. [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2005. – Vol. 34, № 4. – P. 420–424.
20. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study / Fontana S. S., Olmedo D. G., Linares J. A. [et al.] // Implant Dent. – 2004. – Vol. 13, № 1. – P. 73–78.
21. Effect of platelet-rich plasma on vascularization of tissue-engineered bone / Li N. Y., Chen L. Q., Chen T. [et al.] // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 436–437.
22. Effects of apatite foam combined with platelet-rich plasma on regeneration of bone defects / Sugimori E., Shintani S., Ishikawa K. [et al.] // Dent. Mater. J. – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 591–596.
23. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar. Bone grafting / Oyama T., Nishimoto S., Tsugawa T. [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 555–558.
24. Evaluation of factors that can modify platelet-rich plasma properties / Andrade M. G., de Freitas Brandão C. J., Sá C. N. [et al.] // Oral. Surg., Oral. Med., Oral. Pathol., Oral. Radiol. Endod. – 2008. – Vol. 105, № 1. – P. 5–12.
25. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel / Fernandez-Barbero J. E., Galindo-Moreno P.,

- Avila-Ortiz G. [et al.] // Clin. Oral. Implants Res. – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 687–693.*
26. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone / *Wojtowicz A, Chaberek S, Kryst L. [et al.] // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. – 2003. – Vol. 32, № 1. – P. 84–86.*
 27. *Geesink R. G. Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect / Geesink R. G, Hoefnagels N. H, Bulstra S. K. // J. Bone Jt Surg. – 1999. – Vol. 81-B. – P. 710–718.*
 28. *Hamburger V. The history of the discovery of the nerve growth factor / V. Hamburger // J. Neurobiol. – 1993. – Vol. 24. – P. 893–897.*
 29. Human osteoblasts attachment to guided tissue regeneration membranes which were coated either with platelet-rich plasma or platelet-poor plasma / *Xu Y, Jiang Y, Lin X. [et al.] // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2007. – Vol. 42, № 8. – P. 496–500.*
 30. IGF-I is expressed by avian flexor ten cells / *Tsuzaki M, Xiao H, Brigman B. [et al.] // J. Orthop. Res. – 2000. – № 8. – P. 546–556.*
 31. *Johnson G. L. Sequential protein kinase reactions controlling cell growth and differentiation / G. L. Johnson, R. R. Vaillancourt // Curr. Opin. Cell. Biol. – 1994. – P. 6. 230–233.*
 32. *Kang H. J. Ideal concentration of growth factors in rabbits flexor tendon culture / H. J. Kang, E. S. Kang // Yonsei Med. J. – 1999. – Vol. 40. – P. 26–29.*
 33. *Marx R. E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. E. Marx // Implant dentistry. – 2001. – Vol. 10, № 4. – P. 225–228.*
 34. Mechanical load stimulates expression of novel genes in vivo and in vitro in avian flexor tendon cells / *Banes A. J, Horesovsky G, Larson C. [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 1999. № 7. – P. 141–153.*
 35. PDGF-BB, IGF-I and mechanical load stimulate DNA synthesis in avian tendon fibroblasts in vitro. / *Banes A. J, Tsuzaki M, Hu P. [et al.] // J. Biomech. – 1995. – Vol. 28. – P. 1505–1513.*
 36. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immunocompromised mice / *Ranly D. M, McMillan J, Keller T. [et al.] // J. Bone Jt Surg. – 2005. – Vol. 87-A, № 9. – P. 2052–2064.*
 37. Platelet-rich plasma improves expansion of human mesenchymal stem cells and retains differentiation capacity and *in vivo* bone formation in calcium phosphate ceramics / *Vogel J. P, Szalay K, Geiger F. [et al.] // Platelets. – 2006. – Vol. 17, № 7. – P. 462–469.*
 38. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis / *Akeda K, An H. S, Okuma M. [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 14, № 12. – P. 1272–1280.*
 39. Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation / *Goto H, Matsuyama T, Miyamoto M. [et al.] // J. Periodontal Res. – 2006. – Vol. 41, № 5. – P. 455–462.*
 40. Platelet-rich plasma : quantification of growth factor levels and the effect on growth and differentiation of rat bone marrow cells / *Dolder J. V, Mooren R, Vloon A. P. [et al.] // Tissue Eng. – 2006. – Vol. 12, № 11. – P. 3067–3073.*
 41. Radiographic and histomorphometric analysis of bone healing using autogenous graft associated with platelet-rich plasma obtained by 2 different methods / *Hatakeyama M, Beletti M. E, Zanetta-Barbosa D. [et al.] // Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod. – 2008. – Vol. 105, № 1. – P. 13–18.*
 42. *Roukis T. S. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products / Roukis T. S, Zgonis T, Tiernan B. // Adv. Ther. – 2006. – Vol. 23, № 2. – P. 218–237.*
 43. *Singh J. P. Phylogenetic analysis of platelet derived growth factor by radio-receptor assay / Singh J. P, Chaikin M. A, Stiles C. D. // J. Cell. Biol. – 1982. – Vol. 95. – P. 667–671.*
 44. *Sporn M. B. Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges / M. B. Sporn, A. B. Roberts // J. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 119. – P. 1017–1021.*
 45. Tendon synovial cells secrete fibronectin *in vivo* and *in vitro* / *Banes A, Link G. W, Bevin A. G. [et al.] // J. Orthop. Res. – 1988. – Vol. 6. – P. 73–82.*
 46. The effect of platelet-rich plasma on newbone formation by augmentation with osseointegrative bone substitute material in beagle dogs / *Velich N, Kovacs K, Huszbor T. [et al.] // Fogorv. Sz. – 2004. – Vol. 97, № 1. – P. 23–27.*
 47. The use of rhBMP-2 in interbody fusion cages definitive evidence of osteoinduction in humans: a preliminary report / *Boden S. D, Zdeblick T. A, Sandhu H. S, Heim S. E. // Spine. – 2000. – Vol. 25. – P. 376–381.*
 48. Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial / *Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S. [et al.] // Vox Sang. – 2008. – Vol. 94, № 1. – P. 64–69.*

Інформаційне повідомлення

7–8 жовтня 2010 р. у м. Києві, Україна
 відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю
**“Актуальні питання артроскопії,
 хірургії суглобів та спортивної травми”**

*ВГО “Українська асоціація спортивної травми, хірургії коліна та спортивної травми”
 ДУ “Інститут травматології та ортопедії АМН України”*