

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ ПРИ ОБМЕЖЕНИХ ПОШКОДЖЕННЯХ ХРЯЩА: ОГЛЯД БАЗОВИХ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Фіщенко В.О.¹, Фіщенко О.В.^{1,2}, Рибінський М.В.¹, Яремін С.Ю.^{1,3},
Гуцол В.В.², Андрущенко М.М.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

²Вінницький обласний клінічний госпіталь ветеранів війни,

³Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Вінниця

Резюме. В огляді проведено аналіз досліджень, що мали за мету встановлення можливостей регенерації та виявлення інших ефектів багатоклеточної плазми на ріст хрящової тканини, починаючи з базових доклінічних досліджень і закінчуючи застосуванням її при локальних хрящових дефектах у людей. Було виявлено виражений мітогенний та протизапальний вплив тромбоцитарної плазми в дослідженнях *in vitro*. Її експериментальне застосування має деяко різноманітні наслідки: починаючи з утворення фібринового регенерату і закінчуючи гіаліноподібною тканиною. Результати пов'язані з формою застосування PRP та використанням додаткових засобів при заповненні хрящових дефектів. Застосування PRP у людей супроводжується вираженим позитивним клінічним ефектом.

Ключові слова: багата тромбоцитами плазма, PRP, культура хрящової тканини, мезенхімальні стовбурові клітини, локальні хрящові дефекти.

Вступ

Багата тромбоцитами плазма (platelet rich plasma, PRP) – біологічно активний продукт, що створюється на основі аутологічної крові пацієнтів, а в експериментальних дослідженнях – на основі крові дослідних тварин через застосування гравітаційних доцентрових сил для збільшення концентрації кров'яних пластинок в одиниці об'єму вихідної плазми. Тромбоцити або кров'яні пластинки виконують виняткову роль у гемостазі, процесах запалення, клітинної проліферації та диференціації. Увесь спектр впливу тромбоцитів здійснюється через вивільнення різних типів протеїнів та активних речовин із α -гранул тромбоцитів. Сьогодні науці відомо більше 30 активних сполук, що вивільняються тромбоцитами під час активації, серед них: адгезивні білки (фібриноген, фактор Віллебранда, тромбоспондин), плазмові білки (IgG, альбумін), інгібітори протеаз (α 2-макроглобулін, α 2-антиплазмін), а також багато факторів росту – клітинних міогенів (фактори росту фібробластів, трансформуючі фактори росту, кісткові морфогенетичні білки, інсуліноподібні фактори росту, васкуло-ендотеліальний, епідермальний фактори росту тощо) [4, 11]. Усі ці сполуки забезпечують нормальну відповідь організму на пошкодження і зумовлюють фізіологічний процес регенерації. Застосування багатоклеточної плазми передбачає кратне збільшення концентрації факторів росту в точці прикладання для забезпечення швидкого та повноцінного процесу регенерації, особливо при застосуванні на тканинах організму з вихідним низьким потенціалом до регенерації чи недостатнім кровопостачанням (наприклад, це нервова тканина, хрящ). Отже, терапія тромбоцитарною плазмою застосовується як самостійний метод або як додаток під час лікування в багатьох галузях медицини (косметологія, щелепно-лицьова хірургія, ортопедія, хірургія).

Можливість застосування багатоклеточної плазми при ортопедичних захворюваннях, зокрема при локальних хрящових пошкодженнях, безумовно, має глибокий теоретичний сенс. З огляду на обмежену можливість до регенерації хрящової тканини, застосування саме такого високоактивного продукту при оперативних втручаннях, що базуються на стимуляції спонтанного відновлення хряща (тобто просвердлювання або мікропереломів), на нашу думку, допоможе у короткі терміни заповнити дефект гіаліноподібною тканиною.

Мета огляду – вивчення можливостей регенерації хрящової тканини при застосуванні PRP у доклінічних *ex vivo* та *in vivo* дослідженнях і клінічних дослідженнях щодо локальних дефектів хряща.

Вплив збагаченої тромбоцитами плазми на ріст культури хрящової тканини (дослідження *in vitro*). К. Akeda та співавтори [1] дослідили

ефекти плазми на клітинну проліферацію та матричний синтез свинячими хондроцитами, культивованими в альгінатних гранулах. Для цього автори порівнювали ефекти при експозиції культури клітин в присутності 10% PRP, 10% PPP та 10% бичачої сироватки. Застосування 10% плазми, багатой на тромбоцити, продемонструвало незначне, але важливе збільшення ДНК-вмісту, помітно більший синтез колагену та протеогліканів. Біохімічний аналіз виявив, що наявність факторів росту не впливає на тип синтезованих протеогліканів та колагену, а, отже, хондроцити в культурі залишаються фенотипово стабільними.

S. Pettersson та співавтори [24], досліджуючи хондрогенез в біодеградуючих пористих желатинових мікроносіях, фіксованих за допомогою фібринового клею різного походження (на основі PRP, плазми, PPP, рекальцифікованої крові та комерційного фібринового клею Tisseel), не виявили різниці у застосуванні цих чотирьох різних фібринових греметиків. Позитивний метаболізм протеогліканів був виявлений у всіх групах дослідження. Також продемонстровано фенотипову стабільність хондроцитів, їх диференціацію на основі виявлення специфічних хондроцитарних маркерів S-100, SOX-9, але відсутність синтезу колагену II типу.

Karp S. та співавтори [12] порівнювали вплив на ріст культури хондроцитів плазмового супернатанту та бичачої сироватки. Плазмовий людський супернатант не збільшує відкладення типових матричних хрящових компонентів. Дослідження проліферації показали, що плазма стимулює ріст хондроцитів, однак у тривимірній культурі росту та редиференціації хондроцитів немає.

Gaissmaier C. та співавтори [8] в своєму дослідженні показали, що додавання супернатанту людських тромбоцитів активує проліферацію хондроцитів у моношаровій культурі, але водночас викликає дедиференціацію хондроцитів до фібробластоподібних клітин. Рівні експресії мРНК, що кодує синтез колагену II типу, протеогліканів і кісткового морфогенетичного білка-2 були знижені у всіх тестованих зразках. Висівання хондроцитів в альгінатних гранулах за наявності тромбоцитарної плазми спричиняє збільшення популяції клітин із достатньою експресією колагену II типу, хоча також посилюється продукція колагену I типу.

Park S.I. та співавтори [23] дослідили вплив плазми, багатой на тромбоцити, на первинно ізольовані культури хондроцитів новозеландських білих кроликів і виявили посилення експресії SOX-9, збільшення кількості трансформуючого фактору росту- β , васкуло-ендотеліального фактору росту та хондромодуліну-1 в культурах хондроцитів за наявності 10% плазми, багатой на тромбоцити.

Spresafico A. та співавтори [30] культивували людські хондроцити у вигляді моношару за наявності фетальної телячої сироватки, людської сироватки, 1%, 5%, 10% PRP та PPP. Було виявлено дозозалежне збільшення проліферації хондроцитів. Гістологічно порівнювані групи не відрізнялися, але в PRP-групі більше відкладання протеогліканів та колагену II типу.

Saito M. та співавтори [26] в експериментальній моделі вирощування культури хондроцитів в альгінатних гранулах із додаванням бичачої сироватки, PRP або PPP, що продемонструвало значне збільшення продукції глікозаміногліканів у культурі хондроцитів, вирощених з допомогою PRP.

Van Buul G.M. та співавтори [32] у своїй експериментальній моделі виявили інгібуючий вплив PRP на прозапальні ефекти IL-1 в культурі хондроцитів, отриманих від пацієнтів, які страждають остеоартрозом.

Xie X. та співавтори [35] застосували PRP у культурі хондроцитів, які підлягали циклічним навантаженням, моделюючи так механічне пошкодження хондроцитів. Загалом PRP покращила катаболічні та запальні зміни в хондроцитах, що виникали під час навантаження, але кращий ефект спостерігався при ранньому призначенні PRP.

Wu C.C. та співавтори [33] для вивчення впливу запалення на стан культури хондроцитів із додаванням PRP і колагенової матриці вводили у середовище IL-1 β та TNF- α . Життєздатність хондроцитів пропорційно зростала від збільшення дози PRP. PRP також значно зменшувала інгібуючий вплив IL-1 α та TNF- β на ріст клітин, відкладення протеогліканів і колагену II типу в культурі.

Bendinelli P. та співавтори [2] визначили проти-запальні властивості PRP шляхом її впливу на специфічний прозапальний цитокін NF- κ B. Як зазначають автори – за рахунок високого вмісту фактору росту гепатоцитів.

Drengk A. та співавтори [6] дослідили вплив PRP на культуру хондроцитів і мезенхімальних клітин у дво- та тривимірних системах. Автори спостерігали проліферативні ефекти на мезенхімальні стовбурові клітини при експозиції з PRP у моношаровій культурі та підвищення експресії хондрогенних маркерів, якщо клітини культивуються в 3D-середовищі. Культивування хондроцитів за наявності PRP проявилось посиленням проліферації, але зниженням хондрогенного фенотипу.

Lee H.R. та співавтори [16], вирощуючи хондроцити кроликів за наявності PRP та гідрогелю, визначили посилення росту та дозрівання клітин, а також посилення експресії SOX-9 та рівнів мРНК канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2, що виявляється проти-запальними ефектами.

Вплив збагаченої тромбоцитами плазми на ріст мультипотентних стовбурових мезенхі-

мальних клітин (дослідження in vitro). Mishra A. та співавтори [21] застосували експериментальну модель, в якій порівняли вплив 10% PRP на проліферацію мезенхімальних клітин із контрольною групою. Автори виявили значне посилення проліферації клітин у досліджуваній групі після 7 днів експозиції, збільшення рівня tРНК остеогенного маркеру RUNX2, а також хондрогенних маркерів SOX-9 та протеогліканів.

Murphy M.B. та співавтори [22] використали в культурі клітин PRP, пуповинну PRP та PPP і порівняли з бичачою сироваткою. В експерименті було показано, що тоді як усі форми PRP та PPP мають кращий проліферуючий вплив на мезенхімальні клітини, аніж бичача сироватка, пуповинна PRP спричиняє значно вищу та швидшу проліферацію мезенхімальних клітин протягом 7 днів експозиції, ніж PRP та PPP.

Kruger J.P. та співавтори [14] дослідили вплив 5% PRP на культуру клітин-попередників, отриманих з субхондральної кортико-спонгіозної кістки. Було показано значне посилення міграції клітин, а також синтезу клітинного матриксу, протеогліканів і колагену II типу. В подальшому автори [15] довели виражений стимулюючий вплив 5% PRP на проліферацію клітин-попередників, синтез протеогліканів і колагену II типу полігліколевий – гіалуроновий матриці.

Mifune Y. та співавтори [18] у своєму in vitro дослідженні показали, що додавання PRP стимулює проліферацію, адгезію та міграцію мезенхімальних клітин, отриманих із м'язів. Також PRP збільшує кількість колагену II типу та пригнічує апоптоз клітин.

Xie X. та співавтори [36] продемонстрували, що кістково-мозкові мезенхімальні клітини кролика мають значно кращу проліферативну активність та вищу експресію специфічних хрящових генів і білків у присутності PRP-матриці, аніж мезенхімальні клітини жирової тканини.

Feng X. та співавтори [7] дослідили вплив тромбоцитарного лізату на мезенхімальну диференціацію клітин пуповинної крові. Автори вказують, що 10%-й тромбоцитарний лізат може поліпшити диференціацію пуповинних мезенхімальних клітин у хондроцити.

Zaky S.H. та співавтори [38] культивували людські мезенхімальні клітини в трьох різних середовищах: фетальна бичача сироватка + FGF2, фетальна бичача сироватка + 5% PRP та лише PRP. Автори виявили найкраще утворення хрящової популяції в середовищі, що містило лише PRP.

Застосування збагаченої тромбоцитами плазми в експериментальній тваринній моделі (дослідження in vivo). Sun Y. та співавтори [31] провели експериментальне дослідження на 24

кроликах із моделюванням білатеральних хрящових дефектів (n=48). 16 тварин підлягли оперативному лікуванню із застосуванням PLGA-матриці або PLGA-матриці з PRP. 8 інших тварин не лікували. Результати дослідження показали значне покращення за модифікованою шкалою O'Driscoll в групі PLGA-матриці з PRP, а також збільшення синтезу протеогліканів, колагену II типу та відновлення субхондральної кістки в цій групі на основі гістологічної оцінки та мікро-КТ сканування.

Qi Y.Y. та співавтори [25] змоделивали остеохондральні дефекти у 33 новозеландських кроликів. Перша група була пролікована двошаровою колагеновою мембраною, друга – двошаровою колагеновою мембраною з PRP, кроликів третьої групи не лікували. Автори виявили покращення за даними ICRS-шкали та більший вміст протеогліканів у групі колагенова мембрана + PRP. Різниця в біомеханічних особливостях регенерату в групах колагенової мембрани та колагенової мембрани + PRP не було знайдено.

Milano G. та співавтори [19] провели експерименти на вівцях (n=15). Тварини були поділені на 3 групи відповідно до методу лікування: 1 група – лише мікропереломи, 2 – мікропереломи + гель з PRP та фібринового клею, 3 – мікропереломи + ін'єкції PRP. Макроскопічна оцінка за шкалою ICRS у 2 групі була значно краща, ніж у інших групах, а у 1 групі – значно гірша, ніж у 2 та 3 групі. Повна гістологічна оцінка 2 та 3 групи виявилась значно кращою за 1 групу. Але аналіз виявив, що в тварин в жодній із груп не утворюється гіаліновий хрящ. Трохи пізніше в своєму наступному дослідженні [20] автори продемонстрували результат застосування повторних ін'єкцій PRP після операції мікропереломів на вівцях (n=30). Група тварин, що отримала 5 ін'єкцій PRP щотижня в післяопераційному періоді (1 група), мала значно кращий макроскопічний, гістологічний та біомеханічний результат через 3, 6 та 12 міс. після операції, аніж група тварин, яким здійснили лише оперативне втручання (2 група). Щодо часового фактору, то в 1 групі спостерігалось значне відновлення тканини з 3 до 6 міс., яке залишалось стабільним упродовж року, тоді як у 2 групі визначилось значне погіршення гістологічних і механічних показників з 6 по 12 міс. Хоча утворення гіалінової тканини не спостерігалось в обох групах.

Xie X. та співавтори [36] змоделивали остеохондральні дефекти у кроликів (n=20). Модель експерименту включала 4 групи тварин: в 1 групі дефект заповнювався лише мінералізованим колагеном, в 2 групі – колагеном із висіяними кістково-мозковими мезенхімальними клітинами, в 3 групі – колагеном з висіяними мезенхімальними клітинами жирової тканини, в 4 групі – колагеном з висіяними мезенхі-

мальними клітинами жирової тканини і додаванням 40 мл PRP. Результати показали, що застосування мезенхімальних клітин жирової тканини з додаванням PRP для заповнення остеохондрального дефекту супроводжується диференціацією клітин у активні хондроцити, які продукують хрящовий матрикс протягом 9 тижнів після операції.

Wu W. та співавтори [34] провели дослідження на 8 кроликах. 1 групі тварин (n=4) суміш аутологічних хондроцитів і PRP була введена підшкірно, 2 група тварин (n=4) отримала підшкірну ін'єкцію лише PRP. Через 2 міс. після процедури в 1 групі магнітно-резонансна томографія показала великі вузли хрящоподібної тканини. Гістологічний аналіз засвідчив формування хрящової тканини, а фарбування зразків сафраніном-О та триколірним Массоном виявило продукцію протеогліканів та колагену.

Lee H.R. та співавтори [16] також у своєму дослідженні на кроликах (n=4) спостерігали краще відновлення хрящової тканини при застосуванні гідрогелю + хондроцитів + PRP для заповнення остеохондральних дефектів, аніж при використанні гідрогелю та хондроцитів самих.

Kop E. та співавтори [13] провели експериментальне дослідження, яке полягало у створенні білатеральних виrostкових хрящових дефектів у 12 овець. Залежно від лікування тварини були поділені на 3 групи: 1 – колагеново-гідроксиапатитна матриця, 2 – матриця + PRP, 3 – дефекти не заповнювались (контрольна група). Результати продемонстрували неповне кістково-хрящове відновлення, нерівну хрящову поверхню регенерату в групі тварин, що лікувались колагеново-гідроксиапатитною матрицею + PRP, аніж у тварин, яким застосовувалось лікування лише матрицею.

Brehm W. та співавтори [3] змодельовали остеохондральні дефекти колінного суглоба кіз (n=9). Під час дослідження для заповнення дефектів було використано аутологічний імплант, створений на основі попередньо забраних хондроцитів, PRP, фібриновий клей і періостальний клапоть у різних комбінаціях. Найкращі результати через 8 тижнів спостерігались у тварин, які лікувались за допомогою аутологічного імпланту та періостального клаптя. Застосування фібринового клею зумовлює клітинну інфільтрацію субхондральної кістки. Комбінація PRP та періостального клаптя мала кращий результат за шкалою ICRS, ніж застосування лише періостального клаптя.

Serra C.I. та співавтори [27] виконали експеримент на 24 кроликах, розділивши їх щодо отриманого лікування: 1 група отримала фізіологічний розчин, 2 – PRP. У 12 тварин було штучно створено хрящовий дефект у виrostковій ділянці стегна, 12 тварин не мали ніяких оперативних втручань (контрольна група). Через 19 тижнів обидві групи,

як та, що отримувала PRP, так і та, що отримувала фізіологічний розчин, мали однаковий результат у вигляді утворення фіброзного регенерату.

Getgood A. та співавтори [9] провели експеримент, створивши остеохондральні дефекти виrostків стегна у 24 овець. Дефекти були заповнені специфічною двофазною колаген/глікозаміноглікановою матрицею, або самостійно, або з додаванням PRP або кістково-мозкового концентрату. Різниця в механічних властивостях за шкалами ICRS та O'Driscoll між групами не було. За допомогою імуногістохімічного методу було виявлено більше утворення гіаліноподібної тканини в групі тварин мембрана + PRP. До того ж, додавання PRP чи кістково-мозкового концентрату до матриці зменшує утворення кіст у субхондральній кістці.

Lee J.C. та співавтори [17] провели експеримент на кроликах, змодельовавши хрящові дефекти у блокувдній ділянці стегна тварини. Тварини були розділені на 3 групи: ті, що не отримували лікування, PRP-група та ті, що отримували суміш синовіальних мезенхімальних клітин та PRP. В обох досліджуваних групах дефекти заповнювались гіаліноподібним регенератом. Однак спостерігалось неповне кісткове відновлення та нерівна інтеграція поверхні хряща в PRP-групі.

Yin W.J. та співавтори [37] порівняли ефекти впливу лейкоцитарної PRP та чистої PRP на змодельований остеоартрит у кроликів і дійшли висновку про кращу ефективність останньої за рахунок відсутності в складі прозапальних цитокінів.

Застосування збагаченої тромбоцитами плазми в клінічних дослідженнях при лікуванні локальних хрящових дефектів. Dhollander A.A. та співавтори [5] провели 5 пілотних досліджень, додавши PRP-гель під час операцій AMIC щодо хрящових дефектів надколінка. Спостерігалось значне клінічне покращення стану пацієнтів протягом 24 міс. спостереження. Система оцінки MOCART не виявила погіршення чи покращення протягом 2 років спостереження, тобто ефект лікування був стабільним.

Siclari A. та співавтори [28] виконали 52 пацієнтам артроскопічну імплантацію погликолевої-гіалуронової матриці, просоченої PRP, на хрящові дефекти, що були попередньо тунелізовані. У всіх пацієнтів визначалось значне покращення за шкалою KOOS. У 5 пацієнтів через 9 міс. біопсія регенерату виявила утворення гіалінової гомогенної тканини. В подальшому протягом 1 та 2 років спостереження [29] автори виявили значне клінічне покращення у всіх підкатегоріях шкали KOOS порівняно з 3-місячним спостереженням. Гістологічне дослідження зразків 4 досліджуваних продемонструвало розвиток гіалінового регенерату, багатого на активні хондроцити, протеоглікани та колаген II типу.

Haleem A.M. та співавтори [10] застосували PRP-фібриновий клей із додаванням попередньо культивованих кістково-мозкових мезенхімальних клітин для лікування повношарових хрящових дефектів виrostків стегна у 5 пацієнтів. Дефекти покривалися періостальним клаптом. Спостерігалось значне покращення за шкалами Lysholm та RHSSK через 6 та 12 міс. після операції. МРТ через 12 міс. виявила повне заповнення дефекту та конгруентність із поверхнею нормального навколишнього хряща, тоді як у 2 пацієнтів конгруентність була неповною.

Висновки

Безумовно, багата тромбоцитами плазма має виражений мітогенний вплив як на хондроцити, так і на мезенхімальні клітини. При цьому вплив цей неоднорідний, що, скоріше за все, зумовлено різними техніками приготування PRP. Окрім вираженого мітогенного впливу, тромбоцитарна плазма має значний протизапальний ефект. Застосування PRP в експерименті на тваринах показало дуже різномірні результати, вплив залежав від моделі експерименту та форми PRP (рідка чи гелеподібна). Загалом більшість дослідників отримали кращі морфологічні результати застосування PRP при пошкодженнях хряща порівняно з контрольними групами. Застосування PRP як додатку при оперативних втручаннях на основі індукованого матричного хондрогенезу мало виражений стимулюючий ефект. Привертає увагу значне клінічне покращення для пацієнтів при застосуванні PRP як додатку при оперативних втручаннях щодо повношарових дефектів хряща. Комбінація оперативних способів відновлення хряща та PRP-терапії в тому чи іншому вигляді (тобто, під час операції чи в ранньому післяопераційному періоді) – перспективний засіб відновлення хрящової тканини та клінічного поліпшення стану пацієнтів.

Література

1. Akeeda K. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis / Akeeda K., An H.S., Okuma M. // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 14. – P. 1272–1280.
2. Bendinelli P. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF / Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G. // J. Cell Physiol. – 2010. – Vol. 225. – P. 757–766.
3. Brehm W. Repair of superficial osteochondral defects with an autologous scaffold-free cartilage construct in a caprine model: implantation method and short-term results / Brehm W., Aklin B., Yamashita T. // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 14. – P. 1214–1226.
4. Cole B.J. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? / Cole B.J., Seroyer S.T., Filardo G. // Sports Health. – 2010. – Vol. 2. – № 3. – P. 203–210.
5. Dbollander A.A. Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report / Dbollander A.A., De Neve F., Almqvist K.F. // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2011. – Vol. 19. – № 4. – P. 536–542.
6. Drengk A. Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells / Drengk A., Zapf A., Sturmer E.K. // Cells Tissues Organs. – 2009. – Vol. 189. – № 5. – P. 317–326.
7. Feng X. Effect of platelet lysate on chondrogenic differentiation of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in vitro / Feng X., Tian S., Sun K. // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2011. – Vol. 25. – № 10. – P. 1250–1255.
8. Gaissmaier C. Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures / Gaissmaier C., Fritz J., Krackhardt T. // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – № 14. – P. 1953–1960.
9. Getgood A. The augmentation of a collagen/glycosaminoglycan biphasic osteochondral scaffold with platelet-rich plasma and concentrated bone marrow aspirate for osteochondral defect repair in sheep: a pilot study / Getgood A., Henson F., Skelton C. // Cartilage. – 2012. – Vol. 3. – № 4. – P. 351–363.
10. Haleem A.M. The clinical use of human culture-expanded autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplanted on platelet-rich fibrin glue in the treatment of articular cartilage defects: a pilot study and preliminary results / Haleem A.M., Singergy A.A., Sabry D. // Cartilage. – 2010. – Vol. 1. – № 4. – P. 253–261.
11. Harrison P. Platelet alpha-granules / Harrison P., Cramer E.M. // Blood Rev. – 1993. – Vol. 7. – № 1. – P. 52–62.
12. Kaps C. Human platelet supernatant promotes proliferation but not differentiation of articular chondrocytes / Kaps C., Loch A., Haisch A. // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – № 14. – P. 1953–1960.
13. Kon E. Platelet autologous growth factors decrease the osteochondral regeneration capability of a collagen-hydroxyapatite scaffold in a sheep model / Kon E., Filardo G., Delcogliano M. // BMC Musculoskelet Disord. – 2010. – Vol. 27. – № 11. – P. 220.
14. Kruger J.P. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells / Kruger J.P., Hondke S., Endres M. // J. Orthop. Res. – 2012. – Vol. 30. – № 6. – P. 845–852.
15. Kruger J.P. Human platelet-rich plasma induces chondrogenic differentiation of subchondral progenitor cells in polyglycolic acid-hyaluronan scaffolds / Kruger J.P., Ketzmar A.K., Endres M. // J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. – 2014. – Vol. 102. – № 4. – P. 681–692.
16. Lee H.R. Platelet-rich plasma loaded hydrogel scaffold enhances chondrogenic differentiation and maturation with up-regulation of CB1 and CB2 / Lee H.R., Park K.M., Joung Y.K. // J. Control Release. – 2012. – Vol. 159. – № 3. – P. 332–337.
17. Lee J.C. Synovial membrane-derived mesenchymal stem cells supported by platelet-rich plasma can repair osteochondral defects in a rabbit model / Lee J.C., Min H.J., Park H.J. // Arthroscopy. – 2013. – Vol. 29. – № 6. – P. 1034–1046.
18. Mifune Y. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair / Mifune Y., Matsumoto T., Takayama K. // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21. – № 1. – P. 175–185.

19. *Milano G.* The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model / *Milano G., Samma Passino E., Deriu L.* // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. – № 7. – P. 971–980.
20. *Milano G.* Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model / *Milano G., Deriu L., Samma Passino E.* // *Arthroscopy.* – 2012. – Vol. 28. – № 5. – P. 688–701.
21. *Mishra A.* Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation / *Mishra A., Tummala P., King A.* // *Tissue Eng. Part C Methods.* – 2009. – Vol. 15. – № 3. – P. 431–435.
22. *Murphy M.B.* Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation / *Murphy M.B., Blasbki D., Buchanan R.M.* // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – № 21. – P. 5308–5316.
23. *Park S.I.* Time-sequential modulation in expression of growth factors from platelet-rich plasma (PRP) on the chondrocyte cultures / *Park S.I., Lee H.R., Kim S.* // *Mol. Cell Biochem.* – 2012. – Vol. 361. – № 1-2. – P. 9–17.
24. *Pettersson S.* Human articular chondrocytes on macroporous gelatin microcarriers form structurally stable constructs with blood-derived biological glues in vitro / *Pettersson S., Wettero J., Tengvall P.* // *J Tissue Eng. Regen. Med.* – 2009. – Vol. 3. – № 6. – P. 450–460.
25. *Qi Y.Y.* Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair / *Qi Y.Y., Chen X., Jiang Y.Z.* // *Cell Transplant.* – 2009. – Vol. 18. – № 10. – P. 1161–1169.
26. *Saito M.* Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee / *Saito M., Takabashi K.A., Arai Y.* // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 201–207.
27. *Serra C.J.* Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits / *Serra C.J., Soler C., Carrillo J.M.* // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2013. – Vol. 21. – № 8. – P. 1730–1736.
28. *Siclari A.* A cell-free scaffold-based cartilage repair provides improved function hyaline-like repair at one year / *Siclari A., Mascaro G., Gentili C.* // *Clin. Orthop. Related. Res.* – 2012. – Vol. 470. – № 3. – P. 910–919.
29. *Siclari A.* Cartilage repair in the knee with subchondral drilling augmented with a platelet-rich plasma-immersed polymer-based implant / *Siclari A., Mascaro G., Gentili C.* // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2014. – Vol. 22. – № 6. – P. 1225–1234.
30. *Spreafico A.* Biochemical investigation of the effects of human platelet releasates on human articular chondrocytes / *Spreafico A., Chellini F., Frediani B.* // *J. Cell Biochem.* – 2009. – Vol. 108. – № 5. – P. 1153–1165.
31. *Sun Y.* The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects / *Sun Y., Feng Y., Zhang C.Q.* // *Int. Orthop.* – 2010. – Vol. 34. – № 4. – P. 589–597.
32. *Van Buul G.M.* Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes / *Van Buul G.M., Koevoet W.L., Kops N.* // *Am. J. Sports Med.* – 2011. – Vol. 39. – № 11. – P. 2362–2370.
33. *Wu C.C.* Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis / *Wu C.C., Chen W.H., Zao B.* // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32. – № 25. – P. 5847–5854.
34. *Wu W.* Autologous injectable tissue-engineered cartilage by using platelet-rich plasma: experimental study in a rabbit model / *Wu W., Chen F., Liu Y.* // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2007. – Vol. 65. – № 10. – P. 1951–1957.
35. *Xie X.* Platelet-rich plasma inhibits mechanically induced injury in chondrocytes / *Xie X., Ulici V., Alexander P.G.* // *Arthroscopy.* – 2015. – Vol. 31. – № 6. – P. 1142–1150.
36. *Xie X.* Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration / *Xie X., Wang Y., Zhao C.* // *Biomaterials.* – 2012. – Vol. 33. – № 29. – P. 7008–7018.
37. *Yin W.J.* Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis / *Yin W.J., Xu H.T., Sheng J.G.* // *Med. Sci. Monit.* – 2016. – № 22. – P. 1280–1290.
38. *Zaky S.H.* Platelet lysate favours in vitro expansion of human bone marrow stromal cells for bone and cartilage engineering / *Zaky S.H., Ottonello A., Strada P.* // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2008. – Vol. 2. – № 8. – P. 472–481.

THE EFFECTIVENESS OF PLATELET-RICH PLASMA ON LOCAL CARTILAGE DEFECTS: A REVIEW OF BASIC AND CLINICAL RESEARCHES

Fishchenko V.O., Fishchenko O.V., Rybinskyi M.V., Yaremyn S.Yu., Gutsol V.V., Andruschenko M.M.

Summary. This review presents the analysis of researches that had the goal of establishing the regeneration opportunities and identifying other effects of platelet-rich plasma (PRP) on the growth of cartilage, including basic preclinical studies and the use of PRP for local cartilage defects in humans. It was found pronounced mitogenic and anti-inflammatory effects of platelet plasma in studies in vitro. Its experimental application has somewhat disparate impact: from the formation of fibrous regenerate till the formation of hyalin-like tissue. The outcomes depend on the application form of PRP and on the use of additional tools when filling cartilage defects. The use of PRP in humans is accompanied by a pronounced positive clinical effect.

Key words: platelet-rich plasma, PRP, cartilage culture, mesenchymal stem cells, local cartilage defects.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ
ПРИ ЛОКАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ХРЯЩА:
ОБЗОР БАЗОВЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Фищенко В.А., Фищенко А.В., Рыбинский М.В., Яремич С.Ю., Гуцол В.В., Андрущенко Н.М.

Резюме. В обзоре проведен анализ исследований, имевших целью установление возможностей регенерации и выявления других эффектов богатой на тромбоциты плазмы на рост хрящевой ткани, начиная с базовых доклинических исследований и заканчивая применением ее при локальных хрящевых дефектах у людей. Было обнаружено выраженное митогенное и противовоспалительное влияние тромбоцитарной плазмы в исследованиях *in vitro*. Ее экспериментальное применение имеет несколько разнородные последствия: начиная с образования фиброзного регенерата и заканчивая гиалиноподобной тканью. Результаты связаны с формой применения PRP и использованием дополнительных средств при заполнении хрящевых дефектов. Применение PRP у людей сопровождается выраженным положительным клиническим эффектом.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, PRP, культура хрящевой ткани, мезенхимальные стволовые клетки, локальные хрящевые дефекты.

УДК 616.728.3-007.24-089

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОНАРТРОЗ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, І ЧАСТИНА)**

Гайко Г.В., Заєць В.Б., Калашиніков О.В., Осадчук Т.І., Галузинський О.А.
ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", м. Київ

Резюме. Проведені дослідження пацієнтів після ендопротезування колінних суглобів виявили низку особливостей установки протезів і вимог до самих компонентів. Отримано достовірні дані про перевагу установки при первинному ендопротезуванні незв'язаних ендопротезів зі збереженням задньої хрестоподібної зв'язки порівняно з частково зв'язаними і повністю зв'язаними моделями без збереження зв'язкового апарату суглоба. Також були проведені дослідження, які доводять, що поліпшення анатомічності імплантата виростків стегна, а також покращення характеристик компонентів "метал-поліетилен" дозволяють зменшити знос вкладиша. Використання так званих "гендерних" протезів достовірно дозволяє збільшити термін служби імплантів. Застосування протезів "глибокого згинання" не виявило достовірно кращих результатів порівняно із застосуванням стандартних, водночас важливою умовою є правильна орієнтація компонентів ендопротеза. Ендопротезування надколінка при тотальному ендопротезуванні колінного суглоба достовірно має переваги над варіантом без такого. Ендопротезування пацієнтів зі стійкими контрактурами і дефектами м'яких тканин вимагає попередньої підготовки сегменту (пересадки клаптя) і має великі ризики ранніх ускладнень.

Ключові слова: тотальне ендопротезування колінного суглоба, протези з глибоким згинанням, "гендерні" ендопротези.

Хвороби кістково-м'язової системи є однією з найбільш поширених патологій сучасного суспільства. Частота захворювань кістково-суглобового апарату продовжує неухильно рости. Причиною тому служать збільшення тривалості життя населення промислово розвинутих країн, гіподинамія, надмірна вага і низка інших факторів ризику. Частота остеоартрозу в популяції становить 6,43% і корелює

з віком, досягаючи 13,9% у осіб старше 45 років і 97% у осіб старше 60 років [1, 3]. Якщо раніше дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів зустрічалися у літніх, то зараз близько 30% хворих ледь перетнули 40-річний рубіж. Близько 12% дорослого населення США і Європи страждають на остеоартроз великих суглобів. За прогнозами J.M. Hootman зі співавторами, до 2030 р. в США очікується збіль-