

Застосування аутологічної плазми, що збагачена тромбоцитами, для оптимізації репаративної регенерації кісткової тканини при остеопенії

Д. В. Івченко¹, В. В. Мірошніков²

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя», Україна

Ключові слова:

збагачена тромбоцитами плазма, кісткова регенерація, остеогенез, кісткове ремоделювання, мінеральний обмін, остеопороз.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 248–258

DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141333

E-mail: globalmedms@gmail.com

Мета роботи – аналіз наукової літератури щодо ефективності застосування збагаченої тромбоцитарної плазми для оптимізації лікування компресійних переломів тіл грудних і поперекових хребців на тлі постменопаузального і сенильного остеопорозу.

Усі способи застосування збагаченої тромбоцитами плазми, які описані в фаховій літературі, можна розділити на кілька основних груп. Так, вона може бути змішана з кістковим матеріалом, нанесена на осередок ушкодження перед застосуванням кісткового матеріалу, нанесена поверх кісткового матеріалу, використана як біологічна мембрана.

Збагачена тромбоцитами плазма містить фібрилярний і клітинний компоненти та здатна діяти як носій клітин, важливих для регенерації м'яких і кісткових тканин. Вона може посилювати прикріплення остеобластів людини до мембран і, як наслідок, індукувати остеогенез. Багато авторів є прихильниками стимулювального впливу плазми, що збагачена тромбоцитами, на репаративний остеогенез.

Висновки. На основі відомостей фахової літератури показано високий потенціал терапії збагаченою тромбоцитами плазмою для регенерації кісткової тканини. Досі не виконали належних клінічних досліджень щодо ефективності терапії збагаченою тромбоцитами плазмою, які відповідали б усім сучасним критеріям. Терапія збагаченою тромбоцитами плазмою є перспективною галуззю в медицині та потребує наступних досліджень як новий ефективний і безпечний метод у лікарській практиці.

Ключевые слова:

обогащенная тромбоцитами плазма, костная регенерация, остеогенез, костное ремоделирование, минеральный обмен, остеопороз.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 2(43). – С. 248–258

Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, для оптимизации репаративной регенерации костной ткани при остеопении

Д. В. Ивченко, В. В. Мирошников

Цель работы – анализ научной литературы об эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы для оптимизации лечения компрессионных переломов тел позвонков грудной и поясничной локализации на фоне постменопаузального и сенильного остеопороза.

Все способы применения обогащенной тромбоцитами плазмы, которые описаны в специализированной литературе, можно разделить на несколько основных групп. В частности, она может быть смешана с костным материалом, нанесена на очаг повреждения перед применением костного материала, нанесена поверх костного материала, использована в качестве биологической мембраны.

Обогащенная тромбоцитами плазма содержит фибриллярный и клеточный компоненты и способна действовать как носитель клеток, важных для регенерации мягких и костных тканей. Она может усиливать прикрепление остеобластов человека к мембранам и, как следствие, индуцировать остеогенез. Многие авторы являются сторонниками стимулирующего воздействия плазмы, обогащенной тромбоцитами, на репаративный остеогенез.

Выводы. На основании данных научной литературы показан высокий потенциал терапии плазмой, обогащенной тромбоцитами, для регенерации костной ткани. Не проведены надлежащие клинические исследования по эффективности обогащенной тромбоцитами плазмой терапии, которые отвечали бы всем современным критериям. Терапия обогащенной тромбоцитами плазмой – перспективная отрасль в медицине, заслуживает дальнейших исследований в плане нового эффективного и безопасного метода во врачебной практике.

Key words:

platelet-rich plasma, bone regeneration, osteogenesis, bone remodeling, mineral metabolism, osteoporosis.

Pathologia 2018; 15 (2), 248–258

Autologous platelet-rich plasma application for the optimization of bone tissue reparative regeneration in osteopenia

D. V. Ivchenko, V. V. Miroshnikov

Objective: analysis of scientific literature on the effectiveness of using Platelet-Rich Plasma to optimize the treatment of compression fractures of vertebral bodies of thoracic and lumbar localization against the background of postmenopausal and senile osteoporosis.

All the methods of using Platelet-Rich Plasma, described in the literature, can be divided into several main groups. Platelet-Rich Plasma can be mixed with bone material; is applied to the lesion site before application of bone material; is applied over the bone material; used as a biological membrane.

Platelet-Rich Plasma contain fibrillar and cellular components and is able to act as a carrier of cells which are important for the regeneration of soft and bony tissues. It can strengthen the attachment of human osteoblasts to membranes and, as a consequence, induce osteogenesis. Many authors are the supporters of the stimulating effect of Platelet-Rich Plasma on reparative osteogenesis.

After injection of Platelet-Rich Plasma in the case of complicated fracture the following was observed: edema in the damaged tissues is less pronounced, there are less signs of acute and chronic inflammation, the phase of alteration is changing more quickly by regenerative-reparative processes. The natural clot contains fibrin, fibronectin and vitronectin, they are also called adhesion molecules necessary for cell migration, osteoconduction, epithelialization and osseointegration. Biological properties of Platelet-Rich Plasma are due not only to the presence of growth factors (TGF- β and PDGF), but without them it immediately induces the formation of a fibrin clot, followed by stimulation of cell adhesion and collagen synthesis.

Conclusion. Based on the published literature, a high potential of plasma therapy by Platelet-Rich Plasma for bone tissue regeneration is demonstrated. No adequate clinical studies on the effectiveness of Platelet-Rich Plasma therapy that would meet all modern criteria have yet been conducted. Therapy of Platelet-Rich Plasma is a promising branch in medicine and deserves further research in terms of new effective and safe method of application in medical practice.

В останні роки неухильно збільшується травматизм у всіх країнах світу. Збільшується кількість високоенергетичних переломів і, відповідно, кількість ускладнених переломів. За останні 20 років спостерігається значне збільшення частоти уповільненого зростання переломів, а отже формування несправжніх суглобів. За даними різних авторів, порушення репаративного остеогенезу нині визначають у 10–20 % випадків [1]. За даними дослідження, виконаного в 2008–2009 рр. «Інститутом патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України» та «Інститутом травматології та ортопедії АМН України», уповільнену консолідацію виявили у 32,7 % [2]. Уповільнена консолідація, незрощені переломи, а також псевдоартрози – це різні види клінічного прояву дисрегенерації кісткової тканини. Дисрегенерація є результатом порушення і перекручення кінетики запально-репаративної реакції [3]. На думку інших авторів, порушення змін фаз проліферації і диференціювання на фоні впливу різноманітних факторів викликає порушення регенераторного процесу. Результатом є гіпер- або гіпорегенерація [4].

Для консолідації перелому і відновлення функції пошкодженої кінцівки слід створити оптимальні умови загоєння кісткової рани: збереження кровообігу або якомога раннє його відновлення, точне зіставлення і надійна фіксація кісткових уламків, активне ведення післяопераційного періоду, дотримання правил асептики. Останнім часом активно розробляють медикаментозні способи стимуляції репаративного остеогенезу. Нині визначено ряд біологічно активних речовин – факторів росту, які мають високий потенціал до стимуляції остеогенних і хондрогенних клітин [5].

Актуальність проблеми хірургічного лікування наслідків остеопорозу у вигляді патологічних переломів хребта зумовлена, в першу чергу, надзвичайною поширеністю цього захворювання у осіб старшої вікової групи. За статистику ВООЗ, остеопороз поряд з інфарктом міокарда, онкологічними захворюваннями і раптовою смертю, є провідною причиною захворюваності та смертності дорослого населення [6].

Найчастішим ускладненням при остеопорозі є компресійні переломи хребців. За даними міжнародного дослідження EPOS, в Європі у осіб старше 50 років серед усіх переломів кісток на тлі остеопорозу переломи хребців становлять 48 % у чоловіків і 39 % у жінок [7]. Тільки останнім часом, з появою нових малоінвазивних методів – вертебро- і кіфопластики –

став широко використовуватися хірургічний спосіб лікування остеопоротичних переломів хребців.

Однак застосування пункційних малоінвазивних методів не завжди дає можливість вирішити всі завдання хірургічного лікування. Залишаються проблеми відновлення біомеханічної осі хребетного стовпа при вираженому руйнуванні передньої опорної колони, надійної фіксації хребта через високий ризик міграції імплантованих конструкцій на фоні зниженої мінеральної щільності кісткової тканини [8].

Транспедікулярний остеосинтез дає змогу здійснити повноцінну корекцію деформації та фіксацію пошкодженого відділу хребта. Для підвищення стабільності металофіксації при остеосинтезі хребта у хворих на остеопороз найпоширенішим варіантом залишається застосування протяжної фіксації хребта мультиопорними конструкціями. Встановлення додаткових елементів для стабілізації призводить до збільшення тривалості й травматичності хірургічного втручання, що обмежує використання цього методу у пацієнтів похилого та старечого віку з великою кількістю супутніх соматичних захворювань [9].

Іншим варіантом підвищення надійності металофіксації в умовах остеопорозу є додаткове введення у фіксовані конструкцією хребці кісткового цементу, що дає можливість зменшити протяжність фіксації хребта і запобігти міграції гвинтів із хребців. Однак наявна інформація не підтверджує переваги використання пластики фіксованих хребців кістковим цементом порівняно з іншими способами лікування [10].

Дані фахової літератури свідчать, що кожен із хірургічних методів лікування остеопоротичних переломів хребта має свої недоліки за відсутності чіткого алгоритму хірургічного лікування переломів хребців у пацієнтів із системним остеопорозом.

В останні роки все ширше використовуються фактори росту для стимуляції та модулювання процесів репарації різних пошкоджених і травмованих тканин. Як засіб такого типу розглядають збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП). Для її виготовлення цільну аутокров центрифугують для отримання концентрації тромбоцитів, що перевищує концентрацію в цільній крові. Відомо, що альфа-гранули тромбоцитів містять цілий ряд медіаторів – факторів росту: інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), основний фактор росту фібробластів (ОФРФ), тромбоцитарний фактор росту (ТФР), епідермальний фактор росту (ЕФР), судинний

ендотеліальний фактор росту (СЕФ) і трансформуючий фактор росту-бета (ТФР-β), які відіграють найважливішу роль в ослабленні запальної реакції та елімінації некротизованих клітин [11].

Уже доведено високу ефективність біологічних препаратів на основі збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні спортивних травм, при операціях, зокрема і на суглобах, а також в стоматології та косметології. Повідомляють про позитивний досвід застосування ЗТП у ревматології при хронічних тендинітах колінного, ліктьового і гомілковостопного суглобів. В останні роки ЗТП все ширше використовують при виконанні вертебродеза, в лікуванні псевдоартрозу, артриту, синовіту, ураженнях менісків і суглобового хряща. Однак ефективність ЗТП при компресійних переломах тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенільного остеопорозу майже не описано. Ряд досліджень є пілотними, для них характерний малий обсяг вибірки, в інших відсутні контрольні групи. В доступній науковій літературі відсутня стандартизація протоколів досліджень і критеріїв оцінювання результатів лікування. Отже, не можливо оцінити доказову базу для клінічного застосування ЗТП і концентрованих препаратів аутологічної крові для лікування більшості ортопедичних захворювань, зокрема при компресійних переломах тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенільного остеопорозу [12].

Мета роботи

Аналіз наукової літератури щодо ефективності застосування ЗТП для оптимізації лікування компресійних переломів тіл хребців грудної та поперекової локалізації на тлі постменопаузального і сенільного остеопорозу.

Для оцінювання процесів репаративного остеогенезу важливе значення мають дослідження специфічних маркерів кісткових метаболічних процесів. Основним структурним компонентом позаклітинного простору кісткової тканини є колагенові волокна. Серед методів оцінювання стану кісткової тканини, зокрема інтенсивності процесів біосинтезу та розпаду колагену, метод визначення фракції оксипроліну в сечі посідає одне з пріоритетних місць.

В основі відновлення цілісності кісткової тканини лежать 3 послідовних стереотипних процеси: запалення, проліферація і склероз. Ці процеси спрямовані на підтримку тканинного гомеостазу. Пусковим моментом репаративної регенерації є реактивне запалення, яке може виникати відразу після травми і тривати до 5 діб. У фазу запалення з пошкоджених кровоносних судин у тканину вливається кров, утворюючи гематому. Пошкоджені клітини, а також тканини в ділянці перелому некротизуються. Девіталізовані фрагменти тканини, ацидоз, низький парціальний тиск кисню, медіатори запалення є хемоатрактантами для формених елементів крові та стовбурових кісткових клітин. Регенерація кісткової тканини починається вже з моменту утворення кров'яного згустку, в якому активну участь беруть тромбоцити. Саме в гематомі стартують процеси проліферації та диференціації остеогенних

клітин-попередників кісткової тканини. Основним активатором репаративних процесів у пошкоджених тканинах, в тому числі кістковій, є тромбоцити [13]. Цей формений елемент не містить ядра, є похідним мегакаріоцитів, але заповнений великою кількістю гранул.

Остеогенні клітини – клітини, що підтримують популяцію, кількісно диференціюються в остеобласти, локалізуються в трубчастих кістках, у внутрішньому шарі окістя, в ендості; виявляються серед клітин строми кісткового мозку. Деякі автори стверджують, що остеобластичні елементи розташовуються в зовнішньому шарі окістя. Існує думка про пухку волонисту сполучну тканину окістя, ендосту, каналів остеонів, що є продовженням тканинних елементів строми кісткового мозку. В експериментах із мишами мутантних ліній, що мають дефект стромальних елементів і стовбурових кровотворних клітин, щодо регуляції фенотипу остеогенних клітин, оцінювання диференціювання механоцитів кісткового мозку, а також зв'язку кількості клітин кісткового мозку з активністю регенерації кісткової тканини [14] також перевірялися положення цього погляду.

Результати дали можливість сформулювати положення про те, що кістковомозкові стромальні клітини гістогенетично відмінні від кровотворних елементів. Завдяки цьому стромальними елементами кісткового мозку вважають клітини, що не мають походження від стовбурової кровотворної клітини (ретикулярні, ендотеліоцити та інші клітини стінки синусоїдних капілярів, ліпоцити та остеогенні клітини), а ретикулоцити й остеогенні клітини розглядають як стромальні механоцити [15, 16].

Ангіогенез є обов'язковою умовою здійснення регенераційного остеогістогенезу, який залежить від умов васкуляризації. Залежність інтенсивності загоєння кісткової рани прямо пропорційна об'єму кровопостачання, що показано в дослідженнях перебігу переломів, відновлення кістки після її резекції, розвитку реконструктивно-запальних процесів, приживлення хрящових або кісткових трансплантатів, пересадженого окістя. Накопичені дані, що показують істотну роль периваскулярних клітин як камбіальних елементів, котрі активно беруть участь у загоєнні кісткового перелому, під час дистракційного остеосинтезу або при регенерації кісткової тканини після вогнепального ушкодження [17].

Останнім часом інтенсивно розвивається концепція, згідно з якою в організмі клітини-попередники наявні у 2 видах: індуцибельні до кісткоутворення клітини і детерміновані, тобто здатні до самопідтримання й утворення кісткових клітин. Останні дослідження показали, що диференціація мезенхімальних стромальних (стовбурових) клітин за остеобластичним типом здійснюється під контролем факторів транскрипції, клітинних і матричних взаємодій, системних (транскрипційні фактори Sox9, BMP2, Cbfa 1, Wnt) і місцевих факторів [18]. До місцевих факторів належать достатня трофіка в ділянці перелому, зокрема переміщення іонів Ca²⁺, які транспортуються, в тому числі, за допомогою Wnt/Ca²⁺-сигнального шляху [19].

Незважаючи на існування наведених концепцій, залишається актуальним припущення, що в регене-

рації кісткової тканини, крім гетерогенних клітинних джерел різної локалізації та походження, які мають різні потенціали до диференціювання й остеогенні можливості, беруть участь елементи кров'яного згустку – фіброцити, тромбоцити, гістіоцити, жирові клітини, перицити, остеокласти, клітини мієлоїдного ряду, ендотеліоцити [20].

Численні дослідження, які демонструють участь різних клітинних популяцій у регенерації кісткової тканини на клітинному рівні, не містять відомостей про регуляторну роль молекул, що забезпечують залучення цих популяцій у процес регенерації, а також даних про участь кальцієвого обміну в регуляції цих реакцій.

У тромбоцитах містяться три основних види гранул: α -гранули, щільні гранули та лізосомальні гранули. Фактори росту містяться в α -гранулах і вивільняються з них після активації тромбоцитів. В α -гранулах містяться щонайменше 60 біологічно активних речовин, які включаються в механізми тканинної регенерації, стимулюють хемотаксис клітин, клітинну проліферацію і диференціювання, ангіогенез, імунomodуляцію та ремодуляцію [21]. Серед цих активних субстанцій для репаративної регенерації найбільш важливими є ростові фактори. Описано більше 30 факторів росту, які містяться в гранулах тромбоцитів. Активація тромбоцитів відбувається так: при пошкодженні ендотелію або при взаємозв'язку з клітинами-агоністами тромбоцит змінює свою форму, і відбувається його дегрануляція з вивільненням вмісту гранул, включаючи фібриноген і серотонін, які дають можливість тромбоцитам вступати між собою в реакцію агрегації. Фактор Віллебранта, який знаходиться у гранулах тромбоцитів, формує між тромбоцитами мостоподібні глікопротеїнові комплекси, що також призводить до агрегації та активації тромбоцитів [20–22].

Відомості, наведені в літературі з лікування переломів кісток із використанням плазми та фібрину, що збагачений тромбоцитами, неоднозначні, а іноді й спірні. На підставі вивчення в експерименті на кроликах регенерації дефектів кістки критичного розміру в умовах використання як матриць трансплантатів з аутокістки в поєднанні з фібрином, збагаченим тромбоцитами, встановлено: в ділянці травматичного ушкодження розташовувалася зріла пластинчаста кісткова тканина, спаяна з кістковими трансплантатами у вигляді стружки, які були з ознаками активної перебудови. Морфометричний аналіз регенерації кістки у тварин без заповнення дефекту або заповнення тільки кістковим аутоотрансплантатом свідчить про стимуляцію репаративного остеогенезу при сполученні автокістки та фібрину, що збагачений тромбоцитами [22].

Першими, хто почав застосовувати фібрин і похідні з нього препарати для прискорення загоєння кісткових ран, – стоматологи. Одним із таких препаратів був фібриновий клей, який активно застосовувався для прикріплення тканин під час різних пластик [23]. Однією з модифікацій фібринового клею є збагачена тромбоцитами плазма. Оскільки готується вона з аутологічної крові, то містить у великій кількості цитокіни, які регулюють перебіг процесу запалення, залучаючи в осередок нейтрофіли і моноцити/макрофаги, підсилюючи їх адгезію і не викликаючи імунологічних реакцій.

Введені цитокіни забезпечують гуморально-клітинну кооперацію крові та кісткової тканини, стримують розвиток запальної реакції, беруть участь у кістковій перебудові, диференціюванні клітин-попередників імунної системи, в клітинній активації та проліферації, а також забезпечують експресію розчинних молекул адгезії. Цей різновид фібринового клею викликає міграцію та розподіл усіх мезенхімальних клітин, в тому числі хондроцитів і стовбурових клітин, а також стимулює синтез колагену і матриксу сполучної тканини [12,23].

При виконанні ін'єкцій плазмою, що збагачена тромбоцитами, в разі неускладненого перебігу перелому менше виражена набряклість у пошкоджених тканинах, менше проявляються ознаки гострого і хронічного запалення, фаза альтерації швидше змінюється регенераторно-репаративними процесами. У ряді робіт показана доцільність застосування препаратів фібрину для прискорення регенерації тканин у клініці та експерименті [15,16,19,21]. Використання збагаченої тромбоцитами плазми для прискорення репарації кістки і м'яких тканин нині стало одним із напрямів у реконструктивно-відновлювальній хірургії. Ця біотехнологія привертає все більшу увагу клініцистів, а розуміння механізмів її лікувальної дії – теоретиків. Відомо [20], що при руйнуванні мембран клітинних елементів виділяються фактори росту, і основні з них містяться в багатій тромбоцитами плазмі. Це тромбоцитарний фактор росту (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab), трансформуючий фактор росту (TGF- β 1, TGF- β 2), фактор росту ендотелію судин (VEGF) і фактор росту епітелію (EGF). Ці природні фактори росту перебувають у плазмі в біологічно зумовлених співвідношеннях, що відрізняє збагачену тромбоцитами плазму від рекомбінантних факторів росту [19,24].

Існує два різновиди тромбоцитарного концентрату: збагачена тромбоцитами плазма (ЗТП) і збагачений тромбоцитами фібриновий гель (ЗТФГ). ЗТП отримують шляхом центрифугування крові, яку інтраопераційно отримали в пацієнта з вени. Після отримання концентрату отримують 40–60 мл крові. Існує кілька методів отримання ЗТП залежно від використаної техніки [14]. Використовуючи американську центрифугу фірми Harvest Smart PReP, спочатку з вени за допомогою 60-мілілітрової шприца, що містить 5 мл цитрату, беруть 45–55 мл крові, яка переноситься в одне з відділень двосекційної чашки. Чашку центрифугують при швидкості 3650 об/хв, при цьому відбувається відділення еритроцитів від плазми з іншими елементами. Обороти автоматично знижуються до 60 за хвилину, і плазму переливають в друге відділення чашки, після чого центрифугування триває на швидкості 3000 об/хв. Після закінчення центрифугування відокремлену від бідної тромбоцитами плазми тромбоцитарну масу набирають у шприц і, нейтралізувавши цитрат хлоридом кальцію, активують тромбоцити бичачим тромбіном [13]. При використанні німецької центрифуги «Heraeus Labofuge 300» застосовують так званий «курсанівський» метод, який дає можливість використовувати лабораторну центрифугу. З ліктьової вени кров набирають спеціальним 9-мілілітровим шприцем, що містить цитрат, і в ньому центрифугують протягом 10 хвилин при 4000 об/хв для відділення еритроцитарної

фракції. Потім плазму набирають в інший шприц без цитрату та інших компонентів, обробляють в центрифугі протягом 15 хвилин, обертаючи 3600 об/хв. Після відділення бідної тромбоцитами плазми отримують кінцевий продукт у кількості приблизно 0,3 мл. Застосовувати ЗТП рекомендується в поєднанні з препаратом «Cerasorb» – штучно синтезованим бета-трикальційфосфатом. Для цього «Cerasorb» попередньо змішують з кров'ю, яка взята з рани, а потім до суміші додають ЗТП.

Методику отримання ЗТФГ пропонує французька фірма «Montblan» у вигляді системи для отримання багаті тромбоцитами плазми, яка включає компактну лабораторну центрифугу фірми і стандартну систему забору крові у вакуумні пластикові пробірки. Об'єм кожної пробірки – 9 мл, всередині міститься активатор згортання сироватки. Одночасно можна обробляти в центрифугі до 8 таких пробірок. Кров набирають з ліктьової вени спеціальним катетером у вакуумну пробірку і центрифугують протягом 12 хвилин при 2600 об/хв. Кінцевим продуктом є тромбоцитарно-фібриновий гель. Перевагами методу є однократна обробка крові в центрифугі, невелика мінімальна кількість крові та досить проста схема отримання ЗТФГ. Існує також Тауаросак для отримання тромбоцитів із високим вмістом фібрину. Кров відбирають у сухі стерильні спеціально для цього розроблені пробірки, які не містять будь-яких хімічних речовин, і піддають одному центрифугуванню на швидкості від 100 до 6000 об/хв. У пробірках при цьому утворюються 3 фракції. У нижній частині осідають червоні кров'яні тільця, а у верхній частині – плазма з низьким вмістом тромбоцитів. Між цими двома фракціями знаходиться згусток із високим вмістом тромбоцитів і фібрину, який витягується прямим пінцетом. Потім його поміщують на стерильну поверхню. У плазмі міститься 2–3 млн тромбоцитів із підвищеним вмістом фібронектину, фібрину та усі лейкоцити [13].

Здійснили досить велику кількість досліджень на тваринах із застосуванням ЗТП. В одному з експериментів Lucarelli et al. показана залежність остеогенних властивостей тромбоцитарної маси від кількості в ній тромбоцитів: порівнювали остеогенну активність 1 % і 10 % розчинів тромбоцитарної маси щодо стовбурових клітин. На 6 день експерименту після введення тромбоцитарних концентратів відзначили істотне підвищення темпу проліферації стовбурових клітин у середовищах із 10 % розчином тромбоцитарної маси. Зроблений висновок про можливість комплексного застосування тромбоцитарної маси і стовбурових клітин [25].

Rotin виконав змішування клітин кісткового мозку та ЗТП, визначив збільшення проліферації клітин кісткового мозку приблизно на 31 % з 15 дня експерименту [26]. Тао Н. у кроликів експериментально отримав некроз голівки стегнової кістки і виконав лікування некрозу з використанням трикальційфосфату (ТКФ) і ЗТП в одній групі та чистого ТКФ в іншій. Контроль здійснив через 4, 8 і 12 тижнів. У групі з лікуванням ТКФ і ЗТП відзначено істотне прискорення остеогенезу порівняно з групою ТКФ [27]. Zhang et al. порівняв стимуляцію остеогенезу при заміщенні

дефекту керамічним гідроксиапатитом із додаванням ЗТП і без неї. В результаті виявлено швидке утворення кісткової тканини при використанні ЗТП [28]. Є дані про клінічні дослідження із застосуванням ЗТП у травматології та ортопедії. Lowery et al. застосували аутогенну кісткову тканину і ЗТП при фіксації хребетного стовпа і отримали хороші результати [29]. Автори не спостерігали псевдоартрози, і зрощення настало у всіх випадках.

Dallari et al. порівняли зрощення переломів в 3 групах хворих. В 1 групі використовували кісткову стружку, у 2 групі хворих застосовували ліофілізовану кісткову стружку та ЗТП, в 3 – ліофілізовану кісткову стружку, ЗТП і стовбурові клітини кісткового мозку. Контрольне дослідження через 1 рік показало значно кращу остеointegraцію у 2 і в 3 групах [30]. Kitoh et al. [31] використовували ЗТП і стовбурові клітини кісткового мозку при distraкції кісткового регенерату в пацієнтів. Вони спостерігали формування кісткового мозку між 34 і 47 днями в усіх пацієнтів при темпі distraкції 1,5 мм на день. Прискорене утворення кісткової мозолі спостерігали після одноразового введення ЗТП і стовбурових клітин.

Є дані про позитивний досвід застосування ЗТП у лікуванні хронічних ран. Відзначено успішне використання ЗТП на інфікованих ранах і достовірне зниження активності інфекційного агента. Така антимікробна активність пов'язана з високим вмістом у тромбоцитарному концентраті лімфоцитів і лейкоцитів. У зарубіжній фаховій літературі дуже мало даних щодо використання ЗТП для лікування порушень зрощення переломів. Декілька досліджень свідчать, що черезшкірне введення ЗТП в місце уповільненої консолидації значно покращує результати лікування, проте деякі автори при використанні ЗТП отримали зрощення переломів тільки в 50 % випадків. Інші автори проводили лікування уповільненої консолидації переломів ЗТП разом з аутогенним кістковим трансплантатом, і зрощення було досягнуто в усіх випадках. Пластика аутогенною кістковою тканиною має переваги через відсутність імунної відповіді на трансплантат. Є відомості про комплексне використання стовбурових клітин і ЗТП. Суміш клітин і тромбоцитарного концентрату вводили ін'єкційним шляхом у місце перелому, що не зростається. Heringou et al. [32] вводили в апластичний псевдосуглоб концентрат кісткового мозку та ЗТП і отримали зрощення у всіх випадках, де кістковомозковий концентрат був багатий стовбуровими клітинами (>1500). Автори спостерігали окостеніння сполучної тканини між кістковими фрагментами, але не змогли пояснити механізм, що лежить в основі зміни волокнистої тканини на кісткову.

У природному густку містяться фібрин, фібронектин і вітронектин, їх ще називають адгезивними молекулами, необхідними для міграції клітин, остеокондукції, епітелізації та остеointegraції. T. Kawase і співавт. [33] експериментально довели, що біологічні властивості плазми, збагаченої тромбоцитами, зумовлені не тільки наявністю в ній факторів росту (TGF- β і PDGF), вона і без них негайно індукуює утворення фібринового густку з наступною стимуляцією клітинної адгезії та синтезу колагену [16,25].

K. Aketla і співавт. [34] повідомили, що аутоплазма, збагачена тромбоцитами, може бути використана як джерело анаболічних факторів росту для стимуляції хондроцитів у хрящових тканинах інженерних конструкцій у зв'язку з посиленням синтезу протеогліканів і колагену. Необхідно зазначити, що плазма, збагачена тромбоцитами, не має остеоіндуктивних властивостей, оскільки не може ініціювати утворення нової кістки без наявності кісткових клітин. Індукувати утворення кістки *de novo* здатні тільки кісткові морфогенетичні білки, бо тільки вони мають такий ефект. Плазма, яка збагачена тромбоцитами, стимулює ангиогенез і мітоз клітин, що беруть участь у процесі регенерації, а також є аутогенним джерелом факторів росту. Фактори росту і диференціації є класом біологічних медіаторів, які відіграють важливу роль у стимуляції та регулюванні загоєння ран, а також прискорюють ключові клітинні процеси, включаючи мітогенез, хемотаксис, диференціацію та метаболізм. При цьому поліпшується регенерація тканин і стимулювання гісто- і ангиогенезу, немає реакції рецепторних структур і кісткової тканини на температурні подразники, скорочуються терміни лікування (за рахунок ліквідації першої фази процесу регенерації – лізису згустку і запалення), поліпшується самопочуття пацієнта в післяопераційному періоді, відсутня набряклість м'яких тканин після операції [34,35].

Усі способи застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, які описані в фаховій літературі, можна розділити на кілька основних груп: вона може бути змішана з кістковим матеріалом; нанесена на осередок ушкодження перед застосуванням кісткового матеріалу; нанесена поверх кісткового матеріалу; використана як біологічна мембрана.

Плазма, збагачена тромбоцитами, повинна бути коагульована безпосередньо перед використанням. Згортання крові супроводжується активацією тромбоцитів, які при цьому вивільняють фактори росту. Протягом перших 10 хв тромбоцити виділяють близько 70 % факторів росту, повне вивільнення відбувається протягом 1 години. Після цього тромбоцити продовжують синтезувати додаткову кількість факторів росту приблизно протягом 8 днів, після чого гинуть.

Збагачена тромбоцитами плазма містить фібрилярний і клітинний компоненти та здатна діяти як носій клітин, які важливі для регенерації м'яких і кісткових тканин. Вона може посилювати прикріплення остеобластів людини до мембран і, як наслідок, індукувати остеогенез. Багато авторів є прихильниками стимулювального впливу плазми, що збагачена тромбоцитами, на репаративний остеогенез. В. Л. Брехов [35] вважає, що застосування багатої тромбоцитами аутоплазми оптимізує процеси репаративного остеогенезу, покращуючи результати хірургічного лікування хворих із дефектами кісткової та хрящової (суглобової) тканин, зменшує кількість реостеосинтезів у 7 разів і призводить до скорочення термінів непрацездатності на 15 %.

Незважаючи на це, ряд авторів не схильні розглядати плазму, збагачену тромбоцитами, як стимулятор остеогенезу, оскільки не виявили відмінностей за темпами репаративної регенерації в групах порівняння і при додаванні збагаченої тромбоцитами плазми [36].

Є група авторів, які вважають, що статистично значуща активізація остеогенезу відбувається тільки в ранні терміни, тобто на початкових стадіях регенерації кістки. Через 3 місяці (12 тижнів) жодних відмінностей протягом регенераторного процесу не спостерігають [37].

Виходячи зі специфіки наших досліджень, вважаємо, що варто вказати на факт появи останнім часом все більшої кількості повідомлень щодо антимікробної активності багатої тромбоцитами плазми. D. J. Moojen і співавт. [38] вивчали активність тромбоцитарно-лейкоцитарного гелю при інфекціях, які викликані *Staphylococcus aureus*, і визначили потенційну можливість його застосування, але кореляції між цією активністю і активністю мієлопероксидази не виявили. T. M. Bielecki і співавт. [39] аналізували антибактеріальний ефект *in vitro* збагаченої тромбоцитами плазми, взятої у 20 добровольців. У результаті виявили пригнічення росту *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli* та одночасне індукування росту *Ps. aeruginosa*, що свідчить про різну стійкість мікроорганізмів до плазми, що збагачена тромбоцитами. Автори вважають, що комбінація індуктивних і антимікробних властивостей багатої тромбоцитами плазми може покращувати результати лікування хворих з інфікованими переломами і несправжніми суглобами. В. Г. Самодай і співавт. [40] під час лікування псевдоартрозів та інфікованих дефектів кісткової тканини застосовували багату тромбоцитами аутоплазму, яка була додатково насичена антибіотиками. У деяких випадках для створення «фокуса регенерації» вони використовували губчасту аутокістку. Автори встановили пряму стимулювальну й антимікробну дію цього комплексу на регенераторну здатність кісткової тканини. В середньому вдалося прискорити зрощення кісткових уламків на 18 % порівняно з традиційними методами лікування.

Група авторів [41] на 92 білих щурах-самцях аутобредного розведення вивчали вплив певних факторів на процес загоєння перелому малої гомілкової кістки, а також обмін іонів Ca^{2+} , фосфору і активність лужної фосфатази в плазмі крові. Процес загоєння перелому був однаковий за тимчасовими показниками у щурів II і III груп, яким у місце перелому вводили плазму, збагачену тромбоцитами, виконували фонофорез із фіксованою дозою отрути. За характером процесу утворення кісткової мозолі вони відрізнялися. Так, в I і III групах процес відбувався за остеогенним типом, а в II групі – за хондрогенним. При застосуванні плазми, яка збагачена тромбоцитами, активується лужна фосфатаза плазми і знижується вміст фосфору і кальцію. Під впливом фонофорезу відбувається активація надходження Ca^{2+} в ділянку перелому, але, на відміну від II групи, цей процес мав перемінний характер. Автори припустили, що збагачена плазма і фонофорез з Апі-зартроном сприяє активнішому надходженню кальцію в ділянку перелому й активації процесів репарації в популяції остеоцитів.

Дослідники [42] через 60 діб компресії з модельованим дегенеративодистрофічним ураженням хребта без корекції у щурів у гістологічних препаратах спостерігали помітну асиметрію структур хребців і міжхребцевих дисків, виражені патологічні зміни в

них. Результати порівняльного морфометричного дослідження товщини міжхребцевих дисків на боці дистензії та компресії свідчать, що показники товщини фіброзного кільця на боці дистензії, величина вогнищ некрозу фіброзного кільця на стороні компресії, ступінь зміщення драглистого ядра у бік дистензії значно збільшувалися. Товщина фіброзного кільця на боці компресії була меншою, ніж у інтактних тварин, а величина вогнищ некрозу фіброзного кільця на боці дистензії – значно меншою за цей показник на боці компресії. Кількість некротизованих клітин у драглистому ядрі майже не змінювалася. Максимальні дегенеративно-дистрофічні ознаки фіброзного кільця виявили на боці компресії. Колагенові пластини фіброзного кільця були сплюснені та розшаровані. У центральних ділянках сплюснення спостерігали виражену дезорганізацію і механічне руйнування колагенових пластин із безліччю поліморфних щілин. У цих ділянках виявили поширені вогнища фібрoneкрозу колагенових пластин, які доходили до місць прикріплення їх до епіфіза.

У тварин після корекції збагаченою тромбоцитами плазмою були вірогідно менша кількість вогнищ хондрoneкрозу, менший ступінь розволокнення колагенових волокон, зменшена виразність асиметрії тканин між сторонами компресії та дистензії, більша товщина фіброзного кільця на боці компресії порівняно з групою тварин без корекції. Під сумнівом визначено зменшення кількості некротизованих клітин у драглистому ядрі, зміну висоти епіфізів тіл хребців. Незмінними залишилась асиметрія розташування драглистого ядра міжхребцевого диска. Результати дають підставу вважати, що збагачена тромбоцитами плазма, яка містить велику кількість факторів росту та стовбурові клітини [43], відіграє роль активатора власних клітин-попередників хондрoneгенезу та остеoneгенезу, а судинна сітка, що утворюється навколо ураженої ділянки хребта, зменшує ступінь ішемічного ураження, стимулює процеси регенерації, сприяє відтворенню структурно-функціональної здатності хребта.

Використання збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні остеоартрозу колінного суглоба характеризується більш вираженою клінічною ефективністю у пацієнтів із 1 і 2 стадією, при триразовому внутрішньосуглобовому введенні з інтервалом в 1 тиждень порівняно із застосуванням гіалуронової кислоти, що проявляється зниженням частоти виявлення набряку (в 8,4 раза), гіпертермії (в 6,2 раза), гіперемії (в 4,7 раза) через 12 місяців від початку лікування. Найбільш виражена клінічна ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми у пацієнтів із остеоартрозом колінних суглобів спостерігається за відсутності вираженого синовіту [44].

Ізольоване застосування ЗТП у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба характеризується більшою ефективністю у віддаленому періоді порівняно з використанням тільки гіалуронової кислоти, а також порівняно з комбінованим використанням збагаченої тромбоцитами плазми і гіалуронової кислоти. Застосування збагаченої тромбоцитами плазми сприяє зниженню больових відчуттів в колінному суглобі і підвищенню функціональних можливостей хворих на остеоартроз: частка пацієнтів із проявами болю

при ходьбі знижується в 2,3–2,5 раза, болями при фізичному навантаженні – в 1,2–2,2 раза, а частка пацієнтів без обмеження рухів збільшується в 1,6–2,1 раза порівняно з групами хворих, під час лікування яких використовували гіалуронову кислоту.

Застосування збагаченої тромбоцитами плазми характеризується такою динамікою МРТ-ознак остеоартрозу колінного суглоба: зменшенням частоти виявлення синовіту в 1,1–1,5 раза і зниженням вираженості деструкції суглобового хряща – зменшенням частки хворих із деструкцією 3 стадії в 1,4 раза. Виявлені ознаки свідчать про зниження активності запалення в тканинах суглоба при застосуванні цього методу [45].

Внутрішньосуглобове застосування аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми характеризується хорошою переносимістю і не супроводжується небажаними явищами. Застосування локальної ін'єкційної терапії аутологічною збагаченою тромбоцитами плазмою у вигляді двотижневого курсу з трьох внутрішньосуглобових ін'єкцій призводить до кращих результатів у пацієнтів з I рентгенологічної стадією порівняно з пацієнтами з II–III рентгенологічними стадіями [46].

Інша група вчених вивчала ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репараційного остеoneгенезу при переломах нижньої щелепи з ускладненим клінічним перебігом [47]. В основній групі (20 осіб) проводили лікування із додатковим введенням збагаченої тромбоцитами плазми в лінію перелому, а в контрольній групі (20 пацієнтів) – лікування тільки традиційними методами. Результати біохімічних досліджень метаболізму колагену вказували на ранній термін переходу від стадії резорбції до стадії біосинтезу колагену в основній групі, тоді як у контролі такий рівень біохімічних показників визначали на 3–4 доби пізніше. Отже, автори на підставі клінічно-рентгенологічних і біохімічних досліджень встановили, що введення в лінію перелому збагаченої тромбоцитами плазми прискорює репарацію кістки, запобігає виникненню пізніх посттравматичних ускладнень, покращує результати лікування, пришвидшує терміни реабілітації хворих, скорочує термін непрацездатності на 3–4 дні.

Автори [48] вивчали клініко-рентгенологічні та морфомеханічні особливості регенерату в пацієнтів із незрощеними діафізарними переломами, обґрунтовуючи вибір способу лікування та методик стимуляції регенерації кістки. Наведено досвід лікування 73 хворих із діафізарними переломами кінцівок, що не зрослися. Серед них виділені клінічні групи на підставі оцінювання ступеня деформованості регенерату. Автори диференціювали показання до застосування закритого компресійного остеосинтезу, а також різних видів пластичних матеріалів (дрібних губчастих аутотрансплантатів самостійно та в поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою, аутофібриновим гелем й іншими препаратами, що містять фібрин). Для з'єднання кісткових відламків застосовували авторські апарати зовнішньої фіксації, які функціонально навантажували кінцівку. Позитивні результати отримали в 95 % випадків. Утворення кісткового регенерату відбувалося при використанні аутопластики

губчатою кісткою в чистому вигляді та в поєднанні з плазмою, збагаченою тромбоцитами, й аутофібрином, а також препаратів фібрину. Дослідники не виділяють відмінностей за ефектом від застосування того чи іншого остеопластичного матеріалу, оскільки всі вони відіграли позитивну роль в умовах, які були створені повторною операційною травмою і правильним функціональним навантаженням сегмента. Ймовірно, і аутоспонгіоза, і фібрин відіграють роль активного формоутворювального наповнювача, що містить фактори росту фіброblastів, судин. Вплив тиску з фізіологічно правильним вектором на активний кістково-фібриновий матрикс призводить до формування цілісного кісткового регенерату.

Автори [49] описали сучасний досвід діагностики та лікування пацієнтів із несправжніми суглобами човноподібної кістки кисті. Встановили, що лікування за допомогою стабільної фіксації та введення плазми, збагаченої тромбоцитами, скорочує термін зрощення перелому та сприяє ранній реабілітації. В основній групі пацієнтів, в лікуванні яких використовували плазму, збагачену тромбоцитами, рентгенологічно видиме зрощення несправжніх суглобів через 8 тижнів настало у 3 осіб (60 %). У 1 пацієнта (20 %) зрощення настало через 12, у 1 (20 %) – через 16 тижнів після операції. У контрольній групі зрощення на 8 тижні виявили у 2 пацієнтів (40 %), у 2 (40 %) – на 16 тижні. Післяопераційний перебіг у 1 пацієнтки (20 %) ускладнився відсутністю зрощення через 16 тижнів і наявністю порожнини резорбції кісткової тканини. У цієї пацієнтки кісткова аутопластика застосована не була у зв'язку з незадовільним станом уламків. Контроль за зрощенням здійснювали за допомогою рентгенографії, однак чутливість цього методу відносно низька. Наявність організованих кісткових балок між фрагментами можна розпізнати в більш ранні терміни під час комп'ютерної томографії, що дає можливість раніше почати реабілітацію.

Кількість незадовільних результатів лікування несправжніх суглобів як із застосуванням вільної, або васкуляризованої кісткової пластинки, так і без неї вказує на виснаження остеоіндуктивних і репаративних запасів кісткової тканини. На думку дослідників, одним із факторів лікування повинна бути стимуляція цих процесів, чому сприяє ряд активних речовин, котрі містяться в багатій тромбоцитами плазмі: тромбоцитарний фактор росту (PDGFFaa, PDGFFbb, PDGFFab), трансформуючий фактор росту (TGFFv1, TGFFv2), фактор росту ендотелію судин (VEGF) і фактор росту епітелію (EGF), інтерлейкін 8 (IL8), інсуліноподібний фактор росту. Вони мають високий ступінь афінності та відносно тривалий час первинного впливу на рецептори індукованих остеогенних клітин-попередників, стимулюють ангіогенез, мітоз, ріст клітин, зв'язують частки кісткового матеріалу. При виражених порушеннях кровопостачання кісткового фрагмента компенсація може бути досягнута тільки внесенням кісткової тканини із кровопостачанням – васкуляризованою кістковою фрагмента одночасно зі стимуляцією репаративної регенерації різними методами.

За даними [50], лікування переломів нижньої щелепи в підборідному відділі має ряд особливос-

тей та пов'язане з тривалішими строками загоєння. Автори обстежили і здійснили лікування 68 хворих із переломами підборідного відділу нижньої щелепи, з яких 46 пацієнтів (контрольна група) пролікували із застосуванням консервативного методу (мануальна репозиція фрагментів перелому та фіксація фрагментів індивідуальними двощелепними шинами Тігерштедта із зачіпними петлями). Прикус відновлювали гумовими тягами. Проводили екстракцію з лінії перелому, призначали антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати. 22 хворим (основна група) виконували операцію остеосинтезу з введенням суміші остеокондуктивного матеріалу «Bio-oss» та аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, між фрагментами перелому. Для фіксації прикусу до операції на зубні ряди закріплювали індивідуальні двощелепні шини Тігерштедта із зачіпними петлями та гумовими тягами. Проводили екстракцію зуба з лінії перелому. Медикаментозне лікування включало антибактеріальні та нестероїдні протизапальні препарати, додатково призначали препарати «Остеовіт» та «Симбітер» (НПА «Одеська біотехнологія»). Препарат «Остеовіт» є дієтичною добавкою, що містить необхідні компоненти для побудови кістки та стимулятори утворення і відновлення кісткової тканини. Капсули містять соєвий екстракт, цитрат кальцію, сульфат цинку та вітамін D₃. Соевий екстракт включає амінокислоти, макро- та мікроелементи, вітаміни групи В та ізофлавонони. Останні є активними антиоксидантами, можуть перешкоджати накопиченню пестицидів в організмі, а також є стимуляторами кісткоутворення. Вітамін D₃ необхідний для засвоєння кальцію, активує перенос кальцію з кишечника та бере участь у побудові й оновленні кісткової тканини. Цинк відіграє важливу роль у підтриманні активності ферментів, що беруть участь у процесах утворення та оновлення кісткової тканини, також за наявності цинку підсилюється остеопротекторна дія ізофлавононів сої та вітаміну D₃. «Остеовіт» призначали по 1 капсулі двічі на день під час прийому їжі. При застосуванні тільки консервативного методу лікування 26 % хворих демонстрували ускладнення у вигляді сповільненого загоєння перелому, 15,2 % – у вигляді нагноєння кісткової рани та травматичного остеомієліту. Під час використання хірургічного методу лікування такі ускладнення не спостерігали.

Група авторів [51] представила результати комплексного лікування хронічного остеомієліту довгих трубчастих кісток із використанням збагаченої тромбоцитами плазми та струменевої санації. Експеримент виконали на 105 безпородних щурах. Під час лікування експериментального хронічного остеомієліту найбільший ефект отримали від комбінованої використання струменевої санації та збагаченої тромбоцитами плазми, що полягає в скороченні термінів купірування запального процесу, стимуляції регенераторних процесів.

Завдяки досягненням клінічної фармакології, реабілітації та нейрохірургії в останні роки значно збільшилася тривалість та якість життя травмованих хворих. Однак, незважаючи на величезний науковий прогрес, досягнутий у цій галузі, існує багато питань щодо вивчення тактики ведення пацієнтів із травмою хребта

та можливостей відновлення функції пошкодженого спинного мозку, які залишаються невирішеними. Тому однією з найактуальніших проблем у травматології є травматичні переломи, а терапевтичні підходи при лікуванні ЗТП є перспективною галуззю в сучасній практичній травматології.

Висновки

1. На основі сучасної фахової літератури продемонстровано високий потенціал і доказову базу терапії із використанням збагаченої тромбоцитами плазми для регенерації кісткової тканини як нової методики оптимізації та прискорення загоювання тканинних уражень та кісткової регенерації.

2. Досі не здійснено належні клінічні дослідження щодо ефективності терапії ЗТП, які відповідали б усім сучасним критеріям, особливо в умовах зменшення мінералізації, згідно з доступними джерелами фахової літератури.

3. Терапія ЗТП є перспективною галуззю в медицині та заслуговує наступних спостережень і досліджень як новий ефективний і безпечний метод застосування в лікарській практиці.

4. Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, для стимуляції остеоіндуктивних процесів дає можливість вірогідно покращити результати лікування при компресійних переломах органів хребців грудної та поперекової локалізації на фоні остеопорозу.

Перспективи подальших досліджень полягають у клінічному оцінюванні можливостей використання збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репаративного остеогенезу на тлі остеопенії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Івченко Д. В., д-р мед. наук, професор каф. травматології і ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мірошников В. В., лікар ортопед-травматолог, відділення травматології з ліжками політравми, КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя», Україна.

Сведения об авторах:

Ивченко Д. В., д-р мед. наук, профессор каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мирошников В. В., врач ортопед-травматолог, отделение травматологии с койками политравмы, КУ «Городская клиническая больница экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья», Украина.

Information about authors:

Ivchenko D. V., MD, PhD, DSc, Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Miroshnikov V. V., MD, Orthopedist-traumatologist, Department of Traumatology with Polytrauma Beds, City Clinical Hospital of Emergency and Medical Care, Zaporizhzhia, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 16.11.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2017

Прийнято до друку / Accepted: 11.12.2017

Список літератури

- [1] Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С. 77–84.
- [2] Климовицкий В.Г. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии / В.Г. Климовицкий, В.Ю. Черныш // Травма. – 2011. – Т. 12. – №3. – С. 93–97.
- [3] Штейнле А.В. Посттравматическая регенерация костной ткани (часть 2) / А.В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – №1. – С. 114–118.
- [4] Сочетанное использование остеопластики и обогащенной тромбоцитами плазмы в травматологии и ортопедии (обзор литературы) / И.Л. Кирилова, Н.Г. Фомичев, В.Т. Подорожная, Ю.В. Эйтиейн // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №3(49). – С. 64–67.
- [5] Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model / Y.C. Por, C.R. Barceló, K.E. Salyer et al. // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2008. – Vol. 36. – №11. – P. 911–919.
- [6] Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2011 рік : аналітико-інформаційний довідник / В.В. Маруніч, А.В. Іпатов, Ю.І. Коробкін та ін. ; за ред. Р.В. Богатирьової. – Дніпропетровськ : Пороги, 2012. – 150 с.
- [7] Влияние культивированных аутогенных клеток студенистого ядра на структуру межпозвонковых дисков хвостовых сегментов при моделировании остеохондроза у крыс / В.В. Григоровский, М.В. Хижняк, И.Г. Васильева и др. // Украинский нейрохирургический журнал. – 2013. – №2. – С. 28–34.
- [8] Особенности остеосинтеза переломов шейки бедренной кости в молодом возрасте / В.Г. Климовицкий, М.А. Канзюба, А.И. Канзюба, С.С. Хачатрян // Літопис травматології та ортопедії. – 2013. – № 3–4. – С. 58–60.
- [9] Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? / H.T. Hee, M.E. Majid, R.T. Holt, et al. // Eur Spine J. – 2003. – Vol. 12. – Issue 4. – P. 400–407.
- [10] Берченко Г.Н. Применение биокомпозитного наноструктурного препарата коллапан и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в инжиниринге костной ткани / Г.Н. Берченко, Г.А. Кесян, Д.С. Микелишвили // Травма. – 2010. – Т. 11. – №1. – С. 7–14.
- [11] The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxil lae. A randomised clinical trial / M. Badr, P. Coulthard, R. Alissa, R. Oliver // European Journal Oral Implantology. – 2010. – Vol. 3. – №3. – P. 233–244.
- [12] Platelet-rich plasma promotes healing of osteoporotic fractures / L. Chen, X. Yang, G. Huang, et al. // Orthopedics. – 2013. – Vol. 36. – №6. – P. 687–694.
- [13] Зубенко А.Г. Оптимізація перебігу репаративного остеогенезу при переломах великогомілкової кістки (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня к.мед.н. / А.Г. Зубенко. – К., 2011. – 19 с.
- [14] Павленко К.В. Влияние эндогенных и экзогенных стимуляторов роста на механизмы репаративной регенерации костной ткани : дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / К.В. Павленко. – Одесса, 2016. – 123 с.
- [15] Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts / J. Uggeri, S. Belletti, S. Guizzardi, et al. // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78. – №10. – P. 1985–1991.
- [16] Attachment of periodontal fibroblasts to barrier membranes coated with platelet-rich plasma / T. Chang, Q. Liu, V. Marino, P.M. Bartold // Aust. Dent. J. – 2007. – Vol. 52. – №3. – P. 227–233.
- [17] Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing / R. Simman, A. Hoffmann, R.J. Bohinc, et al. // Ann Plast Surg. – 2008. – Vol. 61. – №3. – P. 337–344.
- [18] Stanton T. High-concentrate PRP Promotes Healing in Long-Bone Nonunions / T. Stanton [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.aaos.org/News/The_Daily_Edition_of_AAOS_Now/2012/.
- [19] The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration / R. Civinini, A. Macera, L. Nistri, B. Redl // Innocenti Clin. Cases Miner. Bone Metab. – 2011. – Vol. 8. – №1. – P. 25–31.
- [20] Zhao Y. Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing / Y. Zhao, W. Zhai // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2010. – Vol. 24. – №8. – P. 1004–1008.
- [21] Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial / R.J. de Vos, A. Weir, H.T. van Schie, et al. // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – №2. – P. 144–149.
- [22] Регенерація кістки при використанні аутогенної кісткової тканини і фибрина, обогащеного тромбоцитами / О.А. Бурьянов, Т.Н. Омельченко, Ю.А. Ярмолюк, М.В. Вакулич // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 1(135). – С. 96–99.
- [23] Schwartz-Arad D. The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) extracts in dental implantology and oral surgery / D. Schwartz-Arad, L. Levin, M. Aba // Refuat Hapeh Vehashinayim. – 2007. – Vol. 24. – №1. – P. 51–55, 84.
- [24] Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial / H. Schaaf, P. Streckbein, S. Lendeckel, et al. // Vox Sang. – 2008. – Vol. 94. – №1. – P. 64–69.

- [25] When size matters: differences in demineralized bone matrix particles affect collagen structure, mesenchymal stem cell behavior, and osteogenic potential / B. Dozza, I.G. Lesci, S. Duchì, et al. // *Biomed Mater Res A*. – 2017. – Vol. 105(4). – P. 1019–1033.
- [26] Dose-dependent role of the cohesin complex in normal and malignant hematopoiesis / A.D. Viny, C.J. Ott, B. Spitzer, et al. // *J Exp Med*. – 2015. – Vol. 212(11). – P. 1819–32.
- [27] Experimental observation of human bone marrow mesenchymal stem cell transplantation into rabbit intervertebral discs / H. Tao, Y. Lin, G. Zhang, et al. // *Biomed Rep*. – 2016. – Vol. 5(3). – P. 357–360.
- [28] Porous composite scaffold incorporating osteogenic phytomolecule icariin for promoting skeletal regeneration in challenging osteonecrotic bone in rabbits / Y. Lai, H. Cao, X. Wang, et al. // *Biomaterials*. – 2018. – Vol. 153. – P. 1–13.
- [29] Lowery J.W. Bone Morphogenetic Protein-Based Therapeutic Approaches / J.W. Lowery, V. Rosen // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. – 2017. – Apr. 7. – pii: a022327.
- [30] Cell-based Assay System for Predicting Bone Regeneration in Patient Affected by Aseptic Nonunion and Treated with Platelet Rich Fibrin / F. Perut, D. Dallari, N. Rani, et al. // *Curr Pharm Biotechnol*. – 2016. – Vol. 17(12). – P. 1079–1088.
- [31] Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis / Y. Osawa, M. Matsushita, S. Hasegawa, et al. // *Bone*. – 2017. – Vol. 105. – P. 42–49.
- [32] Enhanced human bone marrow mesenchymal stromal cell adhesion on scaffolds promotes cell survival and bone formation / M. Mabarki, L. Coquelin, P. Layrolle, et al. // *Acta Biomater*. – 2017. – Vol. 59. – P. 94–107.
- [33] In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor / T. Kawase, K. Okuda, Y. Saito, et al. // *J. Periodontol*. – 2005. – Vol. 76. – №5. – P. 760–767.
- [34] Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis / K. Akeda, H.S. An, M. Okuma, et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. – Vol. 14. – №12. – P. 1272–1280.
- [35] Брехов В.Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н.: спец. 14.00.27 «Хирургия» / В.Л. Брехов. – Курск, 2007. – 21 с.
- [36] Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial / H.G. Keceli, D. Sengun, A. Berberoğlu, et al. // *J. Clin. Periodontol*. – 2008. – Vol. 35. – Issue 3. – P. 255–262.
- [37] Radiographic and histomorphometric analysis of bone healing using autogenous graft associated with platelet-rich plasma obtained by 2 different methods / M. Hatakeyama, M.E. Beletti, D. Zanetta-Barbosa, et al. // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* – 2008. – Vol. 105. – №1. – P. e13–e18.
- [38] Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus* / D.J. Moojen, P.A. Everts, R.M. Schure, et al. // *J. Orthop. Res.* – 2007. – Vol. 26. – Issue 3. – P. 404–10.
- [39] Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances (in vitro study) / T.M. Bielecki, T.S. Gazdzik, J. Arendt, et al. // *J. Bone Jt Surgery*. – 2007. – Vol. 89. – №3. – P. 417–420.
- [40] Самодай В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении псевдоартрозов и инфицированных дефектов костной ткани / В.Г. Самодай // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием (Москва, 25–26 апреля 2007 г.). – М., 2007. – С. 148–150.
- [41] Structural and functional features of reparative osteogenesis under the influence of natural healing factors / K.V. Pavlenko, B.A. Nasibullin, Ye.V. Uvarova, A.I. Gozhenko // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – Vol. 5(3). – P. 279–288.
- [42] Холодкова О.Л. Порівняльна характеристика патологічних змін у міжхребцевих дисках хвостових сегментів щурів за умов моделювання постійної асиметричної компресії-дистензії та після корекції збагаченою тромбоцитами плазмою / О.Л. Холодкова, О.В. Цюрупа, І.Ю. Бад'їн // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – №4. – С. 66–68.
- [43] Холодкова О.Л. Можливості використання збагаченої тромбоцитами плазми при експериментальній терапії токсичного ураження печінки / О.Л. Холодкова, Д.М. Горчаг // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11. – №3. – С. 63–65.
- [44] Клиническая эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава / Г.Д. Лазишвили, К.А. Егиазарян, А.А. Ахпашев и др. // *Клиническая практика*. – 2016. – №3. – С. 54–60.
- [45] Биотехнологии в лечении локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов мышечков бедренной кости / Г.Д. Лазишвили, В.В. Кузин, Д.И. Гордиенко и др. // *Кафедра травматологии и ортопедии*. – 2016. – №1(17). – С. 40–44.
- [46] Хирургическая коррекция локальных дефектов гиалинового хряща коленного сустава, прошлое и настоящее / Г.Д. Лазишвили, В.В. Кузин, Д.И. Гордиенко и др. // *Хирургическая практика*. – 2016. – №1. – С. 46–52.
- [47] Трифаненко С.І. Ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репараційного остеогенезу при переломах нижньої щелепи з ускладненням клінічним перебігом / С.І. Трифаненко, М.П. Продан, Н.Б. Кузяк // *Буковинський медичний вісник*. – 2012. – Т. 16. – №4(64). – С. 162–164.
- [48] Лечение несращения отломков кости после диафизарного перелома / А.К. Попсуйшапка, А.В. Литвишко, В.В. Григорьев, Н.А. Ашукина // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2014. – №1. – С. 34–41.
- [49] Результаты лечения ложных суставов ладьевидной кости кисти с применением плазмы обогащенной тромбоцитами / А.В. Борзых, И.А. Соловьев, А.И. Погориляк, и др. // *Літопис травматології та ортопедії*. – 2013. – №3–4(27–28). – С. 9–11.
- [50] Кулицька О.В. Особливості лікування переломів підбірідного відділу нижньої щелепи / О.В. Кулицька // *Вісник наукових досліджень*. – 2015. – №4. – С. 68–70.
- [51] Глухов А.А. Клинико-лабораторная оценка использования обогащенной тромбоцитами плазмы и струйной санации в лечении хронического экспериментального остеомиелита / А.А. Глухов, Е.В. Микулич, Н.Т. Алексеева // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – Т. 20. – №2. – С. 108–112.

References

- [1] Korzh, N. A., & Dedukh, N. V. (2006) *Reparativnaya regeneraciya kosti: sovremenny vzglyad na problemu. Stadii regeneracii [Orthopedics, traumatology and prosthetics]. Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, 1, 77–84. [in Russian].
- [2] Klimovickij, V. G., & Chernysh, V. Yu. (2011) *Chastota zamedlennoj konsolidacii perelomov u postradavshikh raznykh vozrastnykh grupp i vliyaniye na neyo osteotropnoj terapii [The frequency of delayed consolidation of fractures in affected individuals of different age groups and the impact of osteotropic therapy on it]. Travma*, 12(3), 93–97. [in Russian].
- [3] Shteinle, A. V. (2010) *Posttraumaticheskaya regeneraciya kostnoj tkani (chast' 2) [Posttraumatic regeneration of bone tissue (part 2)]. Sibirskij medicinskij zhurnal*, 25(1), 114–118. [in Russian].
- [4] Kirilova, I. L., Fomichev, N. G., Podorozhnaya, V. T., & E'titejn, Yu. V. (2008) *Sochetannoe ispol'zovanie osteoplastiki i obogashchennoj trombocitami plazmy v travmatologii i ortopedii (obzor literatury) [Combined use of osteoplasty and platelet-enriched plasma in traumatology and orthopedics (literature review)]. Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 3(49), 64–67. [in Russian].
- [5] Por, Y. C., Barceló, C. R., Salyer, K. E., Genecov, D. G., Troxel, K., Gendler, E., et al (2008) *Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model. Ann. Acad. Med. Singapore*, 36(11), 911–919.
- [6] Marunych, V. V., Ipatov, A. V., Korobkin, Yu. I., et al. (2012) *Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diialnosti medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2011 rik [Main indicators of disability and activity of medical and social expert commissions of Ukraine for 2011] R.V. Bogatyreva (Ed). Dnipropetrovsk: Porohy*. [in Ukrainian].
- [7] Grigorovsky, V. V., Khyzhnyak, M. V., Vasilyeva, I. G., Shuba, I. N., & Gafiychuk, Yu. G. (2013) *Vliyaniye kul'tivirovannykh autogennykh kletok studenistogo yadra na strukturu mezhpovzkonovykh diskov khvostovykh segmentov pri modelirovanii osteokhondroza u kryis [The influence of cultivated autogenous nucleus pulposus cells on structure of intervertebral discs of caudal spine at osteochondrosis model in rats]. Ukrainskiy neirokhirurhichnyi zhurnal*, 2, 28–34. [in Russian].
- [8] Klimovitsky, V. G., Kanziuba, M. A., Kanziuba, A. I., & Khachatryan, S. S. (2013) *Osobennosti osteosinteza perelomov shejki bedrennoj kosti v molodom vozraste [Features of Osteosynthesis of Femoral Neck Fracture in young Adults]. Litopys travmatolohii ta ortopedii*, 3–4, 58–60. [in Russian].
- [9] Hee, H. T., Majd, M. E., Holt, R. T., & Myers, L. (2003) *Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? Eur Spine J.*, 12(4), 400–407. doi: 10.1007/s00586-003-0548-5.
- [10] Berchenko, G. N., Kesyan, G. A., & Mikelaishvili, D. S. (2010) *Primenenie biokompozitnogo nanostrukturnogo preparata kollapan u obogashchennoj trombocitami autoplazmy v inzhiniringe kostnoj tkani [Application of bio-composite nanostructural preparation kollapan and apolastic enriched trombocytes in bone engineering]. Travma*, 11(1), 7–14. [in Russian].
- [11] Badr, M., Coulthard, P., Alissa, R., & Oliver, R. (2010) *The efficacy of plateletrich plasma in grafted maxil lae. A randomised clinical trial. European Journal Oral Implantology*, 3(3), 233–244.
- [12] Chen, L., Yang, X., Huang, G., Song, D., Ye, X. S., Xu, H., & Li, W. (2013) *Platelet-rich plasma promotes healing of osteoporotic fractures. Orthopedics*, 36(6), 687–694. doi: 10.3928/01477447-20130523-10.
- [13] Zubenko, A. H. (2011) *Optymizatsiia perebihu reparatyvnoho osteohe-nezu pry perelomakh velykohomilkovoi kistky (eksperymentalno-klinichne doslidzhennia) (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Optimization of the course of reparative osteogenesis in fractures of the tibia (experimental and clinical study)]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv [in Ukrainian].*
- [14] Pavlenko, K. V. (2016) *Vliyaniye e'ndogennykh i e'kzogennykh stimulyatorov rosta na mekhanizmy reparativnoj regeneracii kostnoj tkani (Dis...*

- kand. med. nauk. [Influence of endogenous and exogenous growth stimulants on mechanisms of reparative regeneration of bone tissue. Dr. med. sci. diss.]. Odessa. [in Russian].
- [15] Uggeri, J., Belletti, S., Guizzardi, S., Poli, T., Cantarelli, S., Scandroglio, R., & Gatti, R. (2007) Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J. Periodontol.*, 78(10), 1985–1991. doi: 10.1902/jop.2007.070116.
- [16] Chang, T., Liu, Q., Marino, V., & Bartold, P. M. (2007) Attachment of periodontal fibroblasts to barrier membranes coated with platelet-rich plasma. *Aust. Dent. J.*, 52(3), 227–233.
- [17] Simman, R., Hoffmann, A., Bohinc, R. J., Peterson, W. C., & Russ, A. J. (2008) Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. *Ann Plast Surg.*, 61(3), 337–344. doi: 10.1097/SAP.0b013e318157a185.
- [18] Stanton, T. (2012) High-concentrate PRP Promotes Healing in Long-Bone Nonunions Retrieved from http://www.aaos.org/News/The_Daily_Edition_of_AAOS_Now/2012/.
- [19] Civinini, R., Macera, A., Nistri, L., Redl, B., Innocenti, M. (2011) The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. *Innocenti Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, 8(1), 25–31.
- [20] Zhao, Y., & Zhai, W. (2010) Research progress of platelet-rich plasma in promoting bone regeneration and repairing. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 24(8), 1004–1008.
- [21] de Vos, R. J., Weir, A., van Schie, H. T., Bierma-Zeinstra, S. M., Verhaar, J. A., Weinans, H., & Tol, J. L. (2010) Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303(2), 144–149. doi: 10.1001/jama.2009.1986.
- [22] Buryanov, O. A., Omelchenko, T. N., Yarmolyuk, Y. A., & Vakulich, M. V. (2017) Regeneraciya kosti pri ispol'zovanii autogennoj kostnoj tkani i fibrina, obogashchennogo trombocitami [Bone regeneration using autogenous bone and platelet-rich fibrin]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(135), 96–99. [in Russian].
- [23] Schwartz-Arad, D., Levin, L., & Aba, M. (2007) The use of platelet rich plasma (PRP) and platelet rich fibrin (PRF) extracts in dental implantology and oral surgery. *Refuat Hapeh Vehashinayim*, 24(1), 51–55, 84.
- [24] Schaaf, H., Streckbein, P., Lendeckel, S., Heidinger, K., Görtz, B., Bein, G., et al. (2008) Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial. *Vox Sang*, 94(1), 64–69. doi: 10.1111/j.1423-0410.2007.00997.x.
- [25] Dozza, B., Lesci, I. G., Duchi, S., Della Bella, E., Martini, L., Salamanna, F., et al. (2017) When size matters: differences in demineralized bone matrix particles affect collagen structure, mesenchymal stem cell behavior, and osteogenic potential. *Biomed Mater Res A*, 105(4), 1019–1033. doi: 10.1002/jbm.a.35975.
- [26] Viny, A. D., Ott, C. J., Spitzer, B., Rivas, M., Meydan, C., Papalexi, E., et al. (2015) Dose-dependent role of the cohesin complex in normal and malignant hematopoiesis. *RL J Exp Med.*, 212(11), 1819–32. doi: 10.1084/jem.20151317.
- [27] Tao, H., Lin, Y., Zhang, G., Gu, R., & Chen, B. (2016) Experimental observation of human bone marrow mesenchymal stem cell transplantation into rabbit intervertebral discs. *B. Biomed Rep.*, 5(3), 357–360. doi: 10.3892/br.2016.731.
- [28] Lai, Y., Cao, H., Wang, X., Chen, S., Zhang, M., Wang, N., et al. (2018) Porous composite scaffold incorporating osteogenic phytolecithin for promoting skeletal regeneration in challenging osteonecrotic bone in rabbits. *Biomaterials*, 153, 1–13. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.025.
- [29] Lowery, J. W., & Rosen, V. (2017) Bone Morphogenetic Protein-Based Therapeutic Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, pii: a022327. doi: 10.1101/cshperspect.a022327.
- [30] Perut, F., Dallari, D., Rani, N., Baldini, N., & Granchi, D. (2016) Cell-based Assay System for Predicting Bone Regeneration in Patient Affected by Aseptic Nonunion and Treated with Platelet Rich Fibrin. *Curr Pharm Biotechnol.*, 17(12), 1079–1088.
- [31] Osawa, Y., Matsushita, M., Hasegawa, S., Esaki, R., Fujio, M., Ohkawara, B., et al. (2017) Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone*, 105, 42–49. doi: 10.1016/j.bone.2017.05.016.
- [32] Mebarki, M., Coquelin, L., Layrolle, P., Battaglia, S., Tossou, M., Hemigou, P., et al. (2017) Enhanced human bone marrow mesenchymal stromal cell adhesion on scaffolds promotes cell survival and bone formation. *Acta Biomater.*, 59, 94–107. doi: 10.1016/j.actbio.2017.06.018.
- [33] Kawase, T., Okuda, K., Saito, Y., & Yoshie, H. (2005) In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J. Periodontol.*, 76(5), 760–767. doi: 10.1902/jop.2005.76.5.760.
- [34] Akeda, K., An, H. S., Okuma, M., Attawia, M., Miyamoto, K., Thonar, E. J., et al. (2006) Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage.*, 14(12), 1272–1280. doi: 10.1016/j.joca.2006.05.008.
- [35] Brekhov, V. L. (2007) *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s defektami kostnoj i khryashchevoj tkanej s primeneniem bogatoj trombocitami autoplazmy* (Avtoref. dis. kand. med. nauk). [Surgical treatment of patients with defects of bone and cartilaginous tissues using a platelet-rich autoplasm]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kursk. [in Russian].
- [36] Keceli, H. G., Sengun, D., Berberoğlu, A., & Karabulut, E. (2008) Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J. Clin. Periodontol.*, 35(3), 255–262. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01181.x.
- [37] Hatakeyama, M., Beletti, M. E., Zanetta-Barbosa, D., & Dechichi, P. (2008) Radiographic and histomorphometric analysis of bone healing using autogenous graft associated with platelet-rich plasma obtained by 2 different methods. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.*, 105(1), e13–e18. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.07.033.
- [38] Moojen, D. J., Everts, P. A., Schure, R. M., Overdevest, E. P., van Zundert, A., Knappe, J. T., et al. (2007) Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J. Orthop. Res.*, 26(3), 404–410. doi: 10.1002/jor.20519.
- [39] Bielecki, T. M., Gazdzik, T. S., Arendt, J., Szczepanski, T., Król, W., & Wielkoszynski, T. (2007) Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances (in vitro study). *J. Bone Jt Surgery*, 89(3), 417–420. doi: 10.1302/0301-620X.89B3.18491.
- [40] Samodaj, V. G. (2007) Ispol'zovanie bogatoj trombocitami autoplazmy v lechenii psevdootrozov i inficirovannykh defektov kostnoj tkani [Use of platelet-rich autoplasm in the treatment of pseudoarthrosis and infected bone tissue defects]. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletochnoj transplantologii* Proceedings of the III All-Russian Symposium with international participation. (P. 148–150). Moscow. [in Russian].
- [41] Pavlenko, K. V., Nasibullin, B. A., Uvarova, Ye. B., & Gozhenko, A. I. (2015) Structural and functional features of reparative osteogenesis under the influence of natural healing factors. *Journal of Education, Health and Sport.*, 5(3), 279–288. doi: 10.5281/zenodo.16453.
- [42] Kholodkova, O. L., Tsyurupa, O. V., & Badyin, I. Yu. (2015) Porivnialna kharakterystyka patolohichnykh zmin u mizhkhrebtsevykh dyskakh khvostovykh segmentiv shchuriv za umov modelluvannya postoinoi asymetrychnoi kompresii-dystenzii ta pislia korektsii zbahachenoi trombotsytamy plazmoi [Comparative characteristics of the pathological changes in the intervertebral discs at the condition of constant asymmetric compression-distension modeling and after the platelet-rich plasma correction]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 4, 66–68. [in Ukrainian].
- [43] Kholodkova, O. L., & Horchah, D. M. (2013) Mozhlyvosti vykorystannia zbahachenoi trombotsytamy plazmy pry eksperymentalni terapii toksychnoho urazhennia pechinky [The possibilities of platelet-rich plasma usage in experimental treatment of toxic affection of the liver]. *Ukrainskyi morfologichnyi almanakh*, 11(3), 63–65. [in Ukrainian].
- [44] Lazhivili, G. D., Egiazarayan, K. A., Akhpashev, A. A., Danilov, M. A., Strakhov, M. A., & Gaev, T. G. (2016) Klinicheskaya effektivnost' primeneniya obogashchennoy trombocitami plazmy v lechenii osteoartroza kolennogo sustava [Study of the platelet-rich plasma clinical efficacy in the treatment of knee osteoarthritis]. *Klinicheskaya praktika*, 3, 54–60. [in Russian].
- [45] Lazhivili, G. D., Kuzin, V. V., Gordienko, D. I., Strakhov, M. A., Doshlova, D. V., Shpak, M. A., et al. (2016) Biotekhnologii v lechenii lokal'nykh khryashchevykh i kostno-khryashchevykh defektov myshechelkov bedrennoy kosti [Biotechnologies in treatment of focal cartilage and bone defects of the knee]. *Kafedra travmatologii i ortopedii*, 1(17), 40–44. [in Russian].
- [46] Lazhivili, G. D., Kuzin, V. V., Gordienko, D. I., Strakhov, M. A., Doshlova, D. V., Danilov, M. A., et al. (2016) Khirurgicheskaya korekciya lokal'nykh defektov gialinovogo khryashcha kolennogo sustava, prosheho i nastoyashchee [Surgical correction of local chondral and osteochondral defects of the knee. Past and present]. *Khirurgicheskaya praktika*, 1, 46–52. [in Russian].
- [47] Tryfanenko, S. I., Prodan, M. P., & Kuzniak, N. B. (2012) Efektyvnist zastosuvannya zbahachenoi trombotsytamy plazmy dlia optymizatsii reparatsiynoho osteonezuzy pry perelomakh nyzhnoi shchelepy z uskladnenym klinichnym perebihom [Efficacy of using thrombocyte concentrated plasma administration for optimization of reparative osteogenesis in case of mandibular fractures with a complicated clinical course]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 16, 4(64), 162–164. [in Ukrainian].
- [48] Popsuishapka, A. K., Litvishko, A. V., Grigoryev, V. V., Ashukina, N. A. (2014) Lecheniye nesrashcheniya otlomkov kosti posle diafiznogo pereloma [Treatment of bone fragments nonunion after diaphyseal fracture]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, 1, 34–41. [in Russian].
- [49] Borzykh, A. V., Solovyov, I. A., Pogorilyak, A. I., Kravchenko, A. V., & Kovalchuk, D. U. (2013) Rezul'taty lecheniya lozhnykh sustavov lad' evidnoy kosti kisti s primeneniem plazmy obogashchennoj trombocitami [Regional Clinical Traumatology hospital, Donetsk, Ukraine Treatment Results of Nonunion of Scaphoid Bone with Platelet Rich Plasma]. *Litopys travmatolohii ta ortopedii*, 3–4(27–28), 9–11. [in Russian].
- [50] Kulytska, O. V. (2015) Osoblyvosti likuvannya perelomu pidboridnogo viddilu nyzhnoi shchelepy [Features of treatment of fractures of the chest section of the mandible]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, 4, 68–70. doi: 10.11603/1681-276X.2015.4.5648. [in Ukrainian].
- [51] Glukhov, A. A., Mikulich, E. V., & Alexeeva, N. T. (2013) Kliniko-laboratornaya ocenka ispol'zovaniya obogashchennoj trombocitami plazmy i strujnoy sanacii v lechenii khronicheskogo eksperymental'nogo osteomyelita [Clinical and laboratory evaluation of the use of platelet-rich plasma and jet sanation in treatment of chronic experimental osteomyelitis]. *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij*, 20(2), 108–112. [in Russian].