

# Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 1. Использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови

А.М. Файн<sup>1,2</sup>, А.Ю. Ваза<sup>1</sup>, С.Ф. Гнетецкий<sup>1,2</sup>, К.И. Скуратовская<sup>✉1</sup>,  
В.Б. Бондарев<sup>1</sup>, Ю.А. Боголюбский<sup>1</sup>, Р.С. Титов<sup>1</sup>, А.Ю. Сергеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,  
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Кристина Ивановна Скуратовская, младший научный сотрудник  
отделения неотложной травматологии НИИ скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского, SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru

## Аннотация

Основным методом хирургического лечения пациентов с посттравматическими нарушениями костной регенерации является применение костной пластики. До сих пор оптимальным пластическим материалом является костный аутотрансплантат, для забора которого нужно наносить пациенту дополнительную травму. Альтернативные материалы, которые применяют для пластики, обладают только остеокондуктивным эффектом разной степени выраженности. Для оптимизации свойств пластических материалов, придания им остеостимулирующего эффекта, их можно использовать в комбинации с биологически активными веществами. Источником биологически активных веществ могут служить богатая тромбоцитами плазма, тромбоцитарный лизат и красный костный мозг. Данный обзор литературы включает в себя описание трех основных легкодоступных методов стимуляции остеогенеза. В первой его части рассматриваются механизм действия богатой тромбоцитами плазмы, показания и противопоказания к ее применению, описаны результаты лечения при использовании богатой тромбоцитами плазмы для стимуляции остеогенеза. Богатая тромбоцитами плазма – это продукт собственной крови человека. Изготавливая его путем центрифугирования, получают высокую концентрацию тромбоцитов в небольшом объеме плазмы, которые содержат факторы роста и цитокины, оказывающие непосредственное влияние на процесс регенерации. Для стимуляции остеогенеза проводят местную богатую тромбоцитами плазмы терапию. Вводят аутологичную обогащенную тромбоцитами плазму крови с содержащимися в α-гранулах тромбоцитов факторами роста в аллогенный трансплантат или в зону перелома. Целью данной статьи является обобщение результатов лечения с использованием богатой тромбоцитами плазмы для улучшения регенераторного потенциала в травматологии. Текущие клинические исследования в целом показывают неплохие результаты, особенно при лечении мягких тканей, но высокий уровень клинического подтверждения на данный момент отсутствует.

**Ключевые слова:** регенерация кости, ложный сустав, богатая тромбоцитами плазма, факторы роста, костная пластика

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование** Государственное бюджетное финансирование. Работа включена в научно-исследовательский план ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

**Для цитирования:** Файн А.М., Ваза А.Ю., Гнетецкий С.Ф., Скуратовская К.И., Бондарев В.Б., Боголюбский Ю.А. и др. Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 1. Использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови. *Трансплантология*. 2022;14(1):79–97. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-79-97>

# Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics.

## Part 1. Autologous platelet rich plasma

A.M. Fayn<sup>1,2</sup>, A.Yu. Vaza<sup>1</sup>, S.F. Gnetetskiy<sup>1,2</sup>, K.I. Skuratovskaya<sup>✉1</sup>,  
V.B. Bondarev<sup>1</sup>, Yu.A. Bogolyubskiy<sup>1</sup>, R.S. Titov<sup>1</sup>, A.Yu. Sergeev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,  
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia

✉Corresponding author: Kristina I. Skuratovskaya, Junior Researcher, the Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru

### Abstract

The main method of surgical treatment of patients with post-traumatic disorders of bone regeneration is the use of bone grafting. Until now, the optimal plastic material has been a bone autograft, which use involves additional trauma to the patient. Alternative materials that are used for grafting have only an osteoconductive effect, of varying effectiveness. To optimize the properties of plastic materials, giving them an osteostimulating effect, they can be used in combination with biologically active substances. A source of biologically active substances can be platelet-rich plasma, platelet lysate and red bone marrow. This literature review includes a description of three main methods to stimulate osteogenesis. The first part examines the mechanism of action of platelet-rich plasma, indications and contraindications for its use, describes the results of treatment when platelet-rich plasma is used to stimulate osteogenesis. Platelet-rich plasma is a product of a human native blood obtained by centrifugation. The output is a high concentration of platelets in a small volume of plasma, which contain growth factors and cytokines that have a direct effect on the regeneration process. Local platelet-rich plasma therapy is performed to stimulate osteogenesis. Autologous platelet-rich plasma with growth factors contained in  $\alpha$ -granules of platelets is injected into an allogeneic graft or into a fracture zone. The aim of this article is to summarize the results of treatment using platelet-rich plasma to improve bone regenerative potential in orthopaedics.

**Keywords:** bone regeneration, pseudoarthrosis, platelet-rich plasma, growth factors, bone grafting

**CONFLICT OF INTERESTS** Author declares no conflict of interest

**FINANCING** Financed from the State budget. The study has been included in the Research Plan of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

**For citation:** Fayn AM, Vaza AYu, Gnetetskiy SF, Skuratovskaya KI, Bondarev VB, Bogolyubskiy YuA, et al. Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics. Part 1. Autologous platelet rich plasma. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(1):79–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-79-97>

BoTP – богатая тромбоцитами плазма  
MCK – мезенхимальные стволовые клетки  
AAOS – Американская ассоциация ортопедических хирургов  
ASC – стволовые клетки жировой ткани  
BMP – остеоиндуктивный морфогенетический белок  
IGF – инсулин-подобный фактор роста

IL – интерлейкин  
PDGF – тромбоцитарный фактор роста  
VEGF – фактор роста сосудов  
TGF – трансформирующий фактор роста  
TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли

### Введение

Нарушение репаративной регенерации костной ткани при лечении больных с переломами, особенно в свете роста доли высокоэнергетической травмы и травматизма в целом, является актуальной проблемой ортопедии и травматологии [1]. При травматических повреждениях нарушение репаративного остеогенеза наблюда-

ется в высоком проценте случаев и, по данным различных авторов, составляет от 2,5 до 25,0%. Замедленная консолидация и ложные суставы как осложнение лечения перелома костей конечностей встречаются в 0,5–2,7% случаях [2]. Переломы костей скелета, развившиеся в результате высокоэнергетической травмы, даже при адекватном лечении зачастую не срастаются, образуются ложные суставы. Нарушение

процессов консолидации переломов увеличивает длительность лечения и в дальнейшем может приводить к инвалидности, которая составляет 7,8–33,1% случаев на долю пациентов данной нозологической формы [3]. Из длинных костей наиболее часто не срастаются большеберцовая и малоберцовая (14%) и бедренная кости (13,9%) [4]. Необходимо изучение стимуляции остеогенеза не только при нарушении репаративных процессов и повторных операциях, но и при первичном остеосинтезе с целью возможного предотвращения осложнений в виде нарушения сращения перелома.

Эффективное решение проблем консолидации переломов может быть достигнуто путем поиска и внедрения новых методов оптимизации репаративного остеогенеза. Исследования последних лет показывают, что совершенствование только способов репозиции и фиксации переломов недостаточно для лечения травматологических больных, что делает исследования с применением локальных факторов стимуляции репаративного остеогенеза актуальными [5].

Немаловажной проблемой является замещение дефектов костной ткани, которые могут образовываться в результате травм, онкологического или инфекционного процесса, дегенеративных и воспалительных заболеваний. Ежегодно только в США выполняют около 2 млн. операций по замещению костных дефектов. Количество хирургических вмешательств при внутрисуставных и многооскольчатых переломах с костными дефектами растет с каждым годом. Для замещения дефектов традиционно применяются различные виды костной пластики. В арсенале современного травматолога имеется большое количество пластических материалов – от аутологичной кости до материалов, полученных с помощью генной инженерии. Оптимальным вариантом костной пластики является применение аутологичной кости, так как она не вызывает иммунного ответа, содержит остеостимулирующие белки и живые клетки, в том числе остеогенные. Главным недостатком аутокости является то, что для ее использования необходимо травмировать донорский участок, что приводит к удлинению времени операции, возникновению дополнительных ворот инфекции и развивается дефицит кости в области забора и болевой синдром в послеоперационном периоде. В связи с этим широко используют другие пластические материалы: ксенокость, аллокость, искусственные имплантаты [6, 7]. Традиционные материалы, которые при-

меняют для костной пластики, обладают только остеокондуктивными свойствами разной степени выраженности [8]. Результаты их применения после перестройки трансплантата разные, часто неудовлетворительные, что связано с множеством факторов: плохим качеством собственной костной ткани, резорбцией трансплантата, отсутствием остеоинтеграции. Возможно несращение или замедленная консолидация в месте, куда не попал материал. Для того, чтобы улучшить свойства остеопластических материалов и приблизить их эффективность к аутокости, используют различные способы повышения их регенераторного потенциала путем насыщения биологически активными веществами, живыми клетками.

В последние годы все большую популярность приобретают методики, использующие клеточные технологии у больных после получения тяжелых травм и в послеоперационном периоде. В ближайшее десятилетие прогнозируется наибольшее развитие клеточных технологий в области «регенеративной хирургии» наравне с терапевтической медициной и эндокринологией. Под клеточными технологиями подразумевается совокупность методов, включающих различные варианты клеточной трансплантации, инженерии, генотерапии и цитокиновой терапии. При этом использование каждой методики имеет свои преимущества и недостатки.

В литературных источниках имеются различные определения механизмов воздействия на остеорепаративные процессы. В данном литературном обзоре мы воспользуемся определениями R. von Versen (1993) [9]:

– Остеобластический остеогенез – это стимуляция сращения трансплантацией детерминированных остеогенных продромальных клеток, обладающих собственной потенциальной способностью к костеобразованию (ауто-трансплантация губчатой кости).

– Остеокондукция осуществляется с помощью пересаженного биологического или синтетического материала, который выполняет роль проводника (кондуктора) для прорастания кровеносных сосудов. Затем происходит проникновение различных клеточных элементов из костного ложа, с которым трансплантат соединяется посредством грануляционной ткани, резорбируется и постепенно замещается новой костью.

– Остеоиндукция происходит через фенотипическое преобразование неспецифических недифференцированных клеток в костные под воздействием специфических субстанций. При этом варианте можно добиться образования костной

ткани в мягкотканых структурах экспериментальных животных (эктопический остеогенез).

– Остеостимуляция – воздействие теми или иными факторами, которые способствуют усилению уже протекающих процессов остеогенеза, т.е. стимулируют их.

В данном обзоре рассмотрены современные способы стимуляции репаративных процессов, которые наиболее доступны для реализации в многопрофильном стационаре. К ним относятся применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, аутологоичного тромбоцитарного лизата человека и аспирата аутологичного костного мозга человека. В отличие от использования костного морфогенетического белка, стромально-васкулярной фракции жировой ткани, концентрата аутологичного костного мозга применение рассмотренных методов не требует специального дорогостоящего оборудования и технически легко выполнимо.

#### **Цель проведенного анализа специальной литературы**

Обобщить имеющиеся сведения о современных подходах к способам улучшения регенераторного потенциала в неотложной травматологии.

#### **Стратегия поиска литературных источников**

Поиск источников проводили с использованием электронных баз научной литературы PubMed и eLibrary. Использовали следующие ключевые слова: bone healing stimulation, autologous bone marrow, bone graft, PRP, lysate и соответствующие им термины на русском языке. Глубина поиска информации – 20 лет. Для проведения анализа и оценки литературных данных были определены критерии включений источников в аналитическое исследование.

Критерием включения источников в исследование являлось наличие полного текста статьи или структурированного с указанием конкретных количественных данных реферата.

Критерий исключения: клинические примеры, тезисы докладов, неопубликованные работы, исследования, имеющие признаки «дублирования» (схожий протокол исследования, группы, число пациентов и др.). В случае обнаружения «дублирующих» статей выбирали более поздний по дате публикации источник.

#### **Богатая тромбоцитами плазма. Определение.**

#### **Показания и противопоказания к применению**

Костная ткань человека обладает довольно хорошей природной способностью к регенерации. Однако эта способность имеет свои ограничения, а дефекты, превышающие критический размер, не обладают способностью самопроизвольно заживать. Таким образом, разработка и клиническое внедрение эффективных методов регенерации кости имеют первостепенное значение.

В мировой практике в последние годы стремительно набирает обороты применение аутологичной плазмы обогащенной тромбоцитами для стимуляции и улучшения регенерации в месте повреждения. Богатая тромбоцитами плазма (БоТП) – это продукт собственной крови человека. При его изготовлении получают высокую концентрацию тромбоцитов в небольшом объеме плазмы. И плазма, и ее препарат содержат факторы роста, которые играют важную роль на начальном этапе заживления и регенерации костей [10, 11].

В настоящее время БоТП-терапия включена в консенсус Американской ассоциации ортопедических хирургов (AAOS). В публикациях 2014–2015 годов сформированы показания и противопоказания к БоТП-терапии и даны комментарии по применению и безопасности. В 2016 году был показан уровень доказательности по использованию БоТП в лечении остеоартроза [12].

#### **В соответствии с рекомендациями AAOS**

#### **показания к введению богатой тромбоцитами плазмы следующие [12]:**

- острые состояния: тендиниты, острые травмы мягких тканей;
- хронические состояния: тендинопатии – ахиллобурсит, эпикондилит, подошвенный фасциит, тендинопатия ротаторной манжеты плеча, пателлярный тендинит или лигаментит, ARS (Adductor-Rectus-Symphysis)-синдром, миопатии, остеоартрит;
- комбинация с оперативными техниками: лечение хондропатий, сопровождение шва сухожилия, спондилодеза; лечение повреждений менисков, повреждений передней крестообразной связки; в комплексе с костным трансплантатом лечение остеомиелита как компонент трансплантации стволовых клеток.

#### **Противопоказания к введению богатой тромбоцитами плазмы [12]:**

- гематологические патологии с дисфункцией тромбоцитов, критический уровень тромбоци-

тов и фибриногена, нестабильная гемодинамика, нарушение свертываемости крови;

- острые инфекционные заболевания, септикопиемия, воспалительные процессы различных локализаций, кожные инфекции в области инъекции;
- низкий уровень комплаентности (деменция и другие психические заболевания).
- анемия;
- злокачественные опухоли, особенно гематологические или костные;
- хронические заболевания печени;
- прием аспирина.

#### Рекомендации перед инъекцией [12]

Для обеспечения эффективности и безопасности PRP-терапии пациент должен знать и соблюдать следующие рекомендации перед процедурой:

- за 2–3 недели до процедуры отменить кортикостероиды;
- за 1 неделю отменить нестероидные противовоспалительные препараты;
- как минимум за 5 дней до процедуры рекомендуется прекратить прием антикоагулянтов;
- увеличить употребление жидкости за 24 часа до процедуры;
- в некоторых случаях накануне процедуры рекомендуется прием успокаивающих препаратов.

Тромбоциты содержат более 300 биологически активных молекул, которые высвобождаются при активации и впоследствии влияют на процесс регенерации тканей [13].

#### Получение богатой тромбоцитами плазмы

Обычно БоТП получают из цельной крови, забранной в пробирку с антикоагулянтом. В основе доступных зарегистрированных протоколов приготовления препаратов БоТП лежит центрифугирование, но способы разделения клеток отличаются. Используют как однократное, так и двукратное центрифугирование забранной крови [14, 15]. Результатом такого способа изготовления препарата является большая концентрация тромбоцитов в небольшом объеме плазмы.

Существует множество методов получения БоТП, каждый из которых обладает определенными свойствами в отношении способности концентрировать тромбоциты, и процессов высвобождения определенных факторов роста. Для большей эффективности репарации кости человека идеальная концентрация тромбоцитов

используемой БоТП должна составлять не менее  $1000 \cdot 10^9$ /л клеток в литре, а общий объем – не менее 3–5 мл, особенно при лечении обширных дефектов [16]. Доказано, что как меньшая, так и большая концентрация тромбоцитов не улучшает заживление ран. Важным параметром БоТП является сохранение максимального количества функционально полноценных тромбоцитов, так как именно эти клетки являются источником факторов роста и других биологически активных веществ. При добавлении в БоТП тромбина активируются тромбоциты и высвобождаются факторы роста из их альфа-гранул. Данный состав носит название tБоТП [17]. Некоторые авторы для активации БоТП применяют 10% раствор хлорида кальция ( $\text{CaCl}_2$ ) или тромбин. Тромбин в качестве свертывающего агента для образования тромбоцитарного геля может привести к быстрой активации тромбоцитов и массовому высвобождению факторов роста. Интенсивно высвобождающиеся факторы роста выводятся из раны до того, как они могут подействовать на клетки (70% высвобождается в течение 10 минут и почти 100% высвобождается в течение 1 часа). Когда тромбоцитарный гель образуется с использованием  $\text{CaCl}_2$ , высвобождение факторов роста может быть замедлено.  $\text{CaCl}_2$  активирует и свертывает БоТП, образуя аутогенный тромбин из протромбина, что в конечном итоге приводит к образованию рыхлой фибриновой матрицы, которая высвобождает факторы роста в течение 7 дней [18].

Тромбоциты человека являются многофункциональными клетками, но при этом имеют лишь один физиологический способ реализации своих репаративных функций, который напрямую связан с гранулами и дегрануляцией. Это создает определенную сложность в выборе адекватной тактики лечения тканевых дефектов с помощью тромбоцитов. Вместе с тем не вызывает сомнений, что тромбоциты являются очень ценным и перспективным объектом для решения многих медико-биологических задач [19].

Уже неоднократно говорилось о важности отбора тромбоцитных доз с высоким уровнем функционально активных клеток. По некоторым данным, значение D тр. гр. (доля тромбоцитов с гранулами) и в крови доноров, и в тромбоцитарном концентрате обычно не превышает 74–75%; уровень D тр. гр. свыше 80% наблюдается только у некоторых пациентов, в первую очередь на пике тромботических осложнений [20]. Опыт показывает, что тромбоцитные дозы с нормаль-

ным значением D тр. гр. (35–75%) эффективны не только в трансфузиологии, но и при решении других клинических задач [21].

### История применения богатой тромбоцитами плазмы

Положительный эффект аутогемотерапии известен врачам с начала XX века. В 1905 году немецкий хирург Август Бир впервые применил этот способ для ускорения заживления переломов. Он ввел собственную кровь пациента в бедро и установил, что она представляет собой нечто вроде раздражителя для организма и позволяет добиться ускорения заживления переломов. Важно отметить, что, по его наблюдениям, скорость заживления увеличивалась при различных патологических состояниях до 30% по сравнению с обычными методами лечения [22]. С тех пор специалисты, использовавшие аутогемотерапию в своей практике, отмечают ускорение заживления ран, язв, гнойных заболеваний кожи, активизацию репаративных процессов при переломах, растяжениях, травмах мягких тканей [23]. В середине XX века, ученый из Калифорнийского университета М. Urist предложил термин «остеоиндукция». Он определял остеоиндукцию как способность вызывать эктопический остеогенез, т.е. образовывать кость в мягкотканых структурах. Им было доказано, что данным эффектом обладает присутствующий в частично деминерализованном аллогенном трансплантате комплекс неколлагеновых белков, которые получили название «костные морфогенетические протеины» (bones morphogenetic proteins – BMP). В 1965 г. он опубликовал результаты исследования, в котором обобщил свой опыт применения БоТП в качестве фактора, способствующего увеличению количества в крови остеоиндуктивного морфогенетического белка (BMP) для стимуляции остеогенеза при дефектах костей лицевого скелета. Его работа основывалась на данных о выраженной остеогенной и хондрогенной активности пептидов, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов [24]. Необходимо отметить, что в настоящее время остеоиндуктивный морфогенетический белок производят за рубежом, и стоимость его чрезвычайно высока, поэтому его широкое применение в России очень ограничено.

В 1969 г. J. Folkman et al. использовали БоТП для питания эндотелиальных клеток микрососудистого русла и сохранения целостности сосудов органов для трансплантации [25].

В конце 80-х годов XX века Роберт Маркс описал методику получения БоТП и применения ее в виде геля в стоматологии [26]. В 90-х годах Эдуардо Анитуа писал, что использование БоТП в виде геля сопровождается ускорением регенерации кости, а также доказал наличие в костной ткани специфических рецепторов к тромбоцитарным факторам роста [19].

В 2001 году российскими учеными Р.Р. Ахмеровым и Р.Ф. Зарудием была разработана методика “Plasmolifting™” – получение и использование инъекционной формы БоТП в стоматологии и дерматокосметологии [27]. К настоящему времени использование богатой тромбоцитами аутоплазмы для ускорения роста кости и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии, спортивной медицине, травматологии, ортопедии и хирургии.

### Механизм действия факторов роста из богатой тромбоцитами плазмы на костную регенерацию

Тромбоциты играют важную роль в первичном заживлении раны. При кровотечении они активируются и способствуют выбросу большого количества факторов роста и цитокинов, участвующих в процессе репарации. БоТП с концентрацией тромбоцитов не менее  $1000 \cdot 10^9 / \text{л}$  в 5 мл плазмы содержит в 3–5 раз больше факторов роста, чем в обычной плазме, что стимулирует процессы заживления [18]. Клеточные реакции, которые следуют за повреждением тканей, контролируются тромбоцитами и высвобождаемыми факторами роста. Тромбоциты высвобождают большое количество факторов роста и цитокинов после адгезии и агрегации с образованием фибринового сгустка. Для стимуляции репаративного остеогенеза проводят местную БоТП-терапию – введение в зону перелома аутологичной, обогащенной тромбоцитами плазмы крови с содержащимися в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов факторами роста. Данные вещества имеют олигопептидную структуру, их характерной чертой является высокая степень аффинности и относительно продолжительное время первичного воздействия на рецепторы индуцируемых остеогенных клеток-предшественников [28, 29]. Введение БоТП позволяет в ряде случаев избежать дополнительной операционной травмы, уменьшает время консолидации и сокращает сроки реабилитации пациента. Преимущество БоТП в качестве матрицы для клеток заключается в том, что БоТП является аутологичным и нетоксичным препаратом. Она

безопасна по своей природе, отсутствует риск передачи инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ, гепатит, болезни Крейтцфельда–Якоба и др. Также отсутствует риск развития иммуногенных реакций, которые наблюдаются при использовании алло- или ксенотрансплантатов. Более того, искусственные рекомбинантные факторы роста часто требуют переноса синтетическими или животными белками, а БоТП, напротив, может сама выступать их переносчиком [19, 30]. С момента первого использования БоТП с аутокостью накоплено большое количество научных данных, в том числе с применением БоТП в клинической практике [31].

Аутологичные препараты тромбоцитов продемонстрировали способность изменять естественный путь заживления костей несколькими способами. Их действие связано с повышением концентрации факторов роста и биоактивных белков, которые выделяются активированными тромбоцитами и способны помочь регенерации тканей, имеющих низкий потенциал заживления, восстанавливая биомеханические свойства до свойств нормальной кости. Применение БоТП усиливает выброс химических медиаторов в микросреду поврежденной области. У каждого из этих факторов своя роль.

**PDGF (тромбоцитарный фактор роста).** PDGF обнаружен в тромбоцитах, особенно в альфа-гранулах, а также в таких клетках, как макрофаги, эндотелиальные клетки, моноциты и фибробласты, в костном матриксе [32]. Он имеет гетеродимерную структуру, состоящую из двух различных цепей А и В. Гомодимеры АА и ВВ также обнаруживаются в тромбоцитах и демонстрируют аналогичную активность. Причина наличия трех различных форм остается неясной. Существует предположение о необходимости дифференцированного связывания с рецепторами различных клеток, такими как эндотелий, фибробласты, макрофаги и стволовые клетки костного мозга. Как результат наличия тромбоцитов в сгустке крови PDGF является первым фактором роста в ране, стимулирующим ревазуляризацию, синтез коллагена и регенерацию костей [33]. Роль PDGF в процессе заживления ран заключается в стимуляции митогенеза для увеличения количества регенеративных клеток, стимуляции ангиогенеза и активации макрофагов, ответственных за очищение раны и являющихся вторичным источником факторов роста [34].

**Трансформирующий ростовой фактор.** Среди TGF, обнаруженных в БоТП, TGF-1 и TGF-2

являются основными факторами роста и факторами дифференцировки, которые участвуют в регенерации кости и соединительной ткани. Было обнаружено, что TGF способствует продукции внеклеточного матрикса, стимулирует биосинтез коллагена I типа и фибронектина и индуцирует формирование костного матрикса. Соответственно TGF может не только инициировать, но и поддерживать репаративные процессы костной ткани, а также влиять на remodelирование созревающего костного трансплантата [35]. Однако наиболее важными функциями TGF-1 и -2 являются хемотаксис и митогенез преостеобластов, а также способность стимулировать накопление коллагена во время заживления соединительной ткани и образования кости. Кроме того, этот фактор подавляет образование остеокластов и резорбцию кости, что способствует преобладанию костеобразования над резорбцией. Также TGF может запускать сигнальный путь клеток-остеопрогениторов (остеопрогенитор – мезенхимальная клетка-предшественник остеогенеза), синтезирующих BMP, регулируя экспрессию факторов роста в костной и хрящевой ткани [36].

**Инсулин-подобный фактор роста I.** Третий важный белок, содержащийся в гранулах тромбоцитов крови – это IGF-1. Запасы IGF-1 в костном матриксе, эндотелиоцитах и хондроцитах высвобождаются в процессе регенерации кости и ответственны за процесс образования и резорбции кости [37]. Присутствие IGF-1 в тромбоцитах может влиять на остеобласты и преостеобласты, инициировать остеогенез и подавлять апоптоз костных клеток и экспрессию мезенхимального фермента коллагена, уменьшая его разрушение. Кроме того, IGF-1 может связываться со специфическим рецептором на клеточной мембране и стимулировать клетки, которые принимают участие в остеогенезе. Исследования показали, что нанесение IGF-1 на поверхность коренных зубов крыс может способствовать цементогенезу, а в сочетании с PDGF – образованию кости на поверхности имплантата. Биологический эффект IGF-1 может регулироваться связывающимися IGF-белками, которые способны транспортировать IGF-1 и увеличивать период его полураспада [38].

#### **Влияние факторов ангиогенеза из богатой тромбоцитами плазмы на восстановление кости**

Остеогенез требует достаточного кровоснабжения, и на последней стадии remodelирования

ния энхондрального окостенения специфичная матричная металлопротеиназа может вызывать деградацию хряща и кости, способствуя росту сосудов. Существует два независимых пути ангиогенеза: один зависит от VEGF, а другой – от ангиогенина. VEGF в основном влияет на рост сосудов новорожденных и специфический митоген эндотелиальных клеток, в то время как ангиогенин в основном влияет на образование крупных сосудов и формирование коллатерального кровообращения. Это необходимо для ангиогенеза в костном трансплантате на ранних стадиях и для дальнейшего окостенения. Доказано, что местное применение фактора роста сосудов (VEGF) ускоряет прорастание мелких сосудов, способствуют агрегации и оссификации скелетогенных клеток. В этом процессе также могут участвовать стволовые клетки жировой ткани (ASC) [39]. Так, J. Holstein et al. выявили, активацию ангиогенеза при костной регенерации на модели дефектов черепа у мышей [40].

Достаточное количество VEGF в БоТП и быстрая мобилизация факторов роста могут способствовать локальному росту сосудов. Считается, что некоторые факторы связаны с увеличением потенциала васкуляризации БоТП, включая концентрацию плазмы, активацию  $Ca^{2+}$ , высвобождение VEGF, образование тромбоцитов и содержание гистомоноцитов в лейкоцитах [41]. S. Kim et al. вводили БоТП (которая содержит достаточное количество VEGF и PMP) и мононуклеарные клетки периферической крови (PBMCS включают лимфоциты (Т, В и NK-клетки), моноциты и дендритные клетки) и не использовали гетерофильные гранулоциты периферической крови (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) в костный дефект черепа крыс. Они обнаружили, что БоТП, обогащенная ангиогенным фактором, может привести к более быстрому и более интенсивному образованию новой кости в костном дефекте критического размера. Исследователи предположили, что с помощью БоТП можно продлить краткосрочный эффект быстрого начального ангиогенеза. Кроме того, В. Annabi et al. изучили биоактивный лизофосфолипид, полученный из тромбоцитов, названный S1P, и указали на решающую роль S1P/EDG-1-опосредованных ангиогенных событий и событий выживания в регуляции ремоделирования микрососудистой сети с помощью мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые могут обеспечить новую молекулярную связь между процессами гемостаза и ангиогенеза [42]. МСК костного мозга играют

важную роль в росте сосудов, особенно в ишемизированных тканях и опухолях. Известно, что VEGF может агрегировать МСК в новые сосуды и регулировать дифференцировку МСК в сосудистые клетки. S.G. Ball et al. выявили, что VEGF-A может стимулировать рецепторы PDGF и регулировать образование и трансформацию МСК, подразумевая, что рецепторы VEGF-A / PDGF могут влиять на агрегацию МСК в области ишемии, способствуя образованию сосудов [43].

#### **Богатая тромбоцитами плазма как источник воспалительных цитокинов для восстановления костей**

Появляется все больше доказательств того, что воспаление играет жизненно важную роль на ранней стадии заживления переломов. Воспалительные реакции включают ряд биохимических и клеточных изменений, степень которых коррелирует со степенью первоначальной травмы. Плотные гранулы тромбоцитов содержат гистамин, серотонин, дофамин, кальций и аденозин. При агрегации тромбоциты активируются и выделяют факторы роста, цитокины и гемостатические факторы, играющие особую роль на ранних стадиях внутреннего и внешнего путей каскада свертывания крови [44]. Гистамин и серотонин, высвобождающиеся из тромбоцитов, увеличивают проницаемость капилляров, что позволяет воспалительным клеткам иметь больший доступ в зону раны и активировать макрофаги [45]. Активация аденозиновых рецепторов модулирует воспаление во время заживления ран. Основными провоспалительными цитокинами, ответственными за ранний ответ, являются IL-1, IL-6 (интерлейкины) и TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли) [46]. Экспрессия как IL-1, так и TNF- $\beta$  при переломах имеет двухфазный характер, с пиком в начале восстановления перелома, за которым следует второй пик при переходе от хондрогенеза к остеогенезу во время энхондрального созревания [47]. В исследовании на мышцах с переломом бедра и нокаутированным геном, отвечающим за синтез IL-6, отмечено замедленное ремоделирование и минерализация костной мозоли, а также выявлено свойство TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  привлекать остеобласты [48]. Более того, в другом исследовании на мышцах с использованием человеческих костных отломков показана ведущая роль TNF- $\alpha$  в стимуляции костного сращения и обнаружено, что БоТП может подавлять высвобождение IL-1 из активированных макрофагов [49].

### Исследования с применением богатой тромбоцитами плазмы для улучшения сращения костей

Эксперименты показали, что использование БоТП с костным трансплантатом может значительно улучшить качество заживления кости на модели кролика. M. Nakimi et al. продемонстрировали, что БоТП в сочетании с аутологичным губчатый трансплантатом приводит к значительно лучшей регенерации кости по сравнению с изолированным применением аутологичного губчатого трансплантата в дефектах критического размера *in vivo* на несущих нагрузку длинных костях мини-свиней [50]. Между тем, Y. Yamada et al. в эксперименте на модели собак выявили, что комбинация МСК с БоТП приводит к более быстрому созреванию кости [51]. В исследовании V. Nan et al. БоТП использовали в качестве аутологичного источника факторов роста, при этом улучшалась качество и интенсивность остеогенеза [52]. Использование изолированных клеток с биосовместимым матриксом в сочетании с БоТП усиливает влияние факторов роста на эти клетки.

A.F. Giovanini et al. оценили влияние БоТП и аутогенного трансплантата на синтез коллагенов типа III и типа I, а также влияние на CD34+ клеток-предшественников костной ткани в модели дефекта кости на черепахе 23 кроликов. Они обнаружили, что использование БоТП может препятствовать отложению костной ткани, а также увеличивать соотношение коллагена типа III к типу I и хематоксис клеток-предшественников CD34+ [53]. Исследование репаративной роли тромбоцитов человека активно ведется в течение последних 20 лет, однако до сих пор многие аспекты использования тромбоцитов остаются неясными [16, 54]. Получены хорошие результаты использования БоТП при консервативном лечении дегенеративных изменений суставов, связок (боль в колене, локоть теннисиста и др.) [55]. Однако при использовании БоТП для стимуляции костной регенерации полученные клинические результаты неоднозначны, а доказательной базы недостаточно [56]. В 2008 году G.M. Calori et al. провели проспективное рандомизированное исследование, сравнив результаты лечения с использованием rhBMP-7 и PRP у 120 пациентов с несращениями длинных костей конечностей [57]. В группе пациентов, получавших БоТП, костное сращение достигнуто в 68,3% случаев (41 пациент из 60), в то время как в группе, где применяли rhBMP-7 – 86,7% (52 пациента из 60). Среднее время клинического сращения составило 4 месяца в группе БоТП

по сравнению с 3,5 месяца в группе rhBMP-7. Полученные результаты говорят о худшей регенерации при лечении БоТП. В другом исследовании изучали эффективность БоТП у 132 пациентов с замедленной консолидацией после оперативного лечения в Военно-медицинском исследовательском институте в Варшаве в период с 2009 по 2012 год [58]. Костное сращение достигнуто у 108 пациентов (81,8%) после введения БоТП, тогда как у 24 пациентов (18,2%) улучшения не наблюдали. Они также обнаружили зависимость эффективности БоТП от места его введения. Так, полное сращение (в среднем за 3,5 месяца) отмечено в проксимальном отделе большеберцовой кости, тогда как сращение в проксимальном отделе плечевой кости было достигнуто только в 63,64% наблюдений (в среднем за 3,2 месяца). Эффективность БоТП в лечении несращения длинных костей также можно найти в более недавнем исследовании на 94 пациентах [59]. Аутологичную БоТП (более 2,000,000 тромбоцитов/мл) в объеме 15–20 мл вводили непосредственно в место дефекта. Ежемесячно проводили оценку сращения по образованию костных «мостиков» по данным рентгенографии до 4-месячного срока. У 82 пациентов (87,23%) достигнуто полное сращение к 4-месячному сроку без осложнений. Однако обнаружен и отрицательный эффект БоТП на костное сращение [60, 61].

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского провели экспериментальное исследование, в котором было изучено действие БоТП в сочетании с коллагеном на процесс регенерации в дистальном отделе бедренных костей крыс. Аллогенный коллаген получали из хвостов крыс, преобразуя его в гель. БоТП крыс заготавливали по методу Messora. Концентрация тромбоцитов в полученной БоТП составляла  $1100-1300 \cdot 10^3$ /мкл. В мышечке бедра формировали дефект диаметром 2 мм. В 1-й группе (сравнения) после нанесения костного дефекта рану ушивали без заполнения ее пластическим материалом. Во 2-й группе костный дефект заполняли крысиным коллагеном (объем – 150–200 мкл). В 3-й группе для заполнения костного дефекта использовали смесь крысиного коллагена/аллогенной БоТП в соотношении 1:1, отмечено, что данное соотношение является наиболее оптимальным. Динамику восстановления кости в области дефекта исследовали на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Анализируя полученные результаты, авторы пришли к выводу, что использование БоТП в комбинации с коллагеном

высвобождает ростовые факторы из тромбоцитарных гранул, что позволяет в 2 раза сократить срок репарации костного дефекта у крыс. Кроме того, применение БоТП снижает интенсивность воспалительной реакции в зоне костного дефекта [21].

В этом же институте разработан метод морфофункционального анализа тромбоцитов человека с помощью флюоресцентной микроскопии витально окрашенных тромбоцитов при сохранении их функциональной активности. В исследовании участвовали 300 доноров. У 200 исследовали тромбоциты неразделенной крови, 50 образцов тромбоцитарного концентрата, полученных методом афереза, 40 гематологических больных и 10 – с тромбоэмболическими осложнениями. Определяли концентрацию и агрегацию тромбоцитов. В ходе экспериментальной работы установлена прямая корреляционная связь между агрегационной активностью и морфофункциональными параметрами тромбоцитов доноров [62].

На кафедре медицинского университета (Стамбул) изучили влияние БоТП на сращение перелома. Проведен эксперимент на крысах, в бедренных костях формировали монокортикальный дефект. Сформировали три группы. В первой группе лечение не проводили. Вторая группа получала БоТП. Животным из третьей группы остеотомию не проводили для определения сравнительных биомеханических тестов. БоТП готовили путем забора венозной крови, добавляли цитрата натрия в качестве антикоагулянта, далее ее однократно центрифугировали в течение 8 минут при 1800 об/мин. Тромбоциты активировали раствором хлорида натрия и вводили в дефект. Через 4 недели оценивали гистологически, выявлено значительно более полноценное заживление костного дефекта в группе с применением БоТП, чем в группе без лечения. Через 9 недель сравнили биомеханические характеристики новообразованной кости, которые объективно лучше по сравнению с группой, где инъекцию плазмы не проводили [63].

В Кубанском медицинском университете проведен анализ результатов лечения 16 женщин с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости. Отмечено, что после проведения А-БоТП-терапии динамика купирования клинических и рентгенологических проявлений перелома была более выражена у пациенток исследуемой группы ( $n=6$ ), чем в контрольной группе ( $n=10$ ). По результатам исследования отмечено сокращение сроков консолидации переломов на 3-и–4-е

сутки, что составило  $9,5 \pm 1,1\%$  от среднего времени консолидации перелома пациенток контрольной группы. Достоверно определяемые изменения костной ткани в виде рентгенологических признаков сращения обнаруживали к 20-м суткам, мягкая костная мозоль на фоне стимуляции репаративного остеогенеза обогащенной тромбоцитами плазмы становилась рентгенконтрастной к 20-м суткам [64].

В немецкой клинике им. Генриха Гейне проведено исследование по изучению свойств БоТП в комбинации с аутотрансплантатом при замещении дефекта диафиза лучевой кости на модели кролика. В первой группе применяли аутотрансплантат и БоТП, во второй – только аутотрансплантат. При рентгенографической и гистологической оценке подтвердилось преобладание обогащенной тромбоцитами плазмы по сравнению с контрольной группой [65].

В Израиле доктор Габриэль рассмотрел наиболее распространенные применения БоТП и неоднозначность ее применения при лечении бокового эпикондилита (локоть теннисиста), боли в пояснице, алопеции, остеоартрита, костной регенерации и в стоматологической практике [66]. По данным D. Ranly et al., БоТП может даже замедлять костеобразование [67]. Так, исследования с использованием БоТП при спондилодезе показали, что добавление препарата снижает темпы регенерации. Было предположено, что присутствие факторов роста в чрезмерно высокой концентрации замедляет направленный остеогенез.

Часто не учитывается реальное содержание в БоТП биологически активных веществ, хотя известно, что клетки человека, в том числе остеобласты, теряют свою жизнеспособность в условиях избытка факторов роста и дифференцировки. Так, TGF- $\beta$ 1 в норме способствует трансформации МСК в остеобласты, активируя остеогенез в области повреждения костной ткани, однако высокие дозы этого фактора приводят к прямо противоположному эффекту [54]. Сходный эффект оказывает TNF- $\alpha$ , препятствующий патологической трансформации клеток: при низких концентрациях (до 50 нг/мл) TNF- $\alpha$  наблюдается рост кости, при высоких (свыше 100 нг/мл) – происходит массовая гибель остеобластов и хондробластов [68].

Опубликован систематический обзор ассоциации Cochrane с уровнем доказательности 1A, включавший 4 исследования на 114 пациентов, у которых БоТП использовали при вмешатель-

ствах в челюстно-лицевой области. Эти исследования оценивали эффективность БоТП совместно с костными трансплантатами при пластике верхнечелюстных пазух. Авторы сообщают, что не было обнаружено статистической разницы между группой пациентов, которым в костный трансплантат добавляли БоТП, и группой, в которой этого не проводили. Не получено разницы в клинических исходах, количествах неудач и количествах осложнений [69]. L. Griffin et al. получили недостаточно доказательств и ограниченное число исследований в систематическом обзоре, оценивающих использование БоТП для регенерации костей конечностей [70].

### Заключение

Для повышения регенераторных способностей костей и мягких тканей в последнее время широко используется богатая тромбоцитами плазма, разработаны и сформированы показания и противопоказания к ее применению. Однако наряду со множеством публикаций о положительном эффекте использования богатой тромбоцитами плазмы имеется достаточное количество зарегистрированных случаев, указывающих на неэффективность данного способа.

Противоречивые результаты эффективности богатой тромбоцитами плазмы могут быть связаны с разными методами ее получения и применения. Эффективность действия богатой тромбоцитами плазмы зависит от качества тромбоцитов конкретного пациента, состояния его здоровья, воздействия внешних факторов, способа получения плазмы.

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского для оценки качественного состава богатой тромбоцитами плазмы используют морфофункциональный анализ, который позволяет определить концентрацию факторов роста в тромбоцитах. Это необходимо для наиболее эффективного применения богатой тромбоцитами плазмы. При этом качество самих тромбоцитов не учитывается. При определении морфофункционального статуса тромбоцитов по данному методу возможно оптимизировать подбор дозы богатой тромбоцитами плазмы. Тромбоцитарные факторы находятся в секреторных везикулах и выделяются только при активации тромбоцитов. После выброса факторов из гранул, который происходит в течение

очень короткого периода времени, тромбоцит не синтезирует их вновь и является, по сути, клеткой «одноразового» действия. Также тромбоциты могут оставаться неактивированными в течение длительного времени, разрушаться постепенно и вовсе не выделять биологически активных веществ. Тромбоцитам свойственна слабая адгезия к костной поверхности даже после деминерализации кости. Поэтому существует риск, что эффекта отведения богатой тромбоцитами плазмы в область дефекта не будет. Это показано на клинических примерах, когда после введения богатой тромбоцитами плазмы отсутствовала стимуляция костного сращения. В немногочисленных исследованиях, где богатую тромбоцитами плазму использовали для лечения костных дефектов, обнаружено ускоренное костное сращение, однако эффективность богатой тромбоцитами плазмы все равно оказывалась ниже остеоиндуктивного морфогенетического белка.

Факторы роста, содержащиеся в гранулах тромбоцитов, могут стимулировать рост и дифференцировку только присутствующих живых клеток, поэтому невозможно добиться эффекта заживления дефекта кости, просто инъецируя туда богатую тромбоцитами плазму. Необходимо создать условия для появления малодифференцированных клеток в зоне дефекта и обеспечить наличие остеокондуктивного материала, на котором фибробласты могут фиксироваться и начать дифференцировку под воздействием микроокружения, в том числе и ростовых факторов. Также при контакте с остеокондуктивным материалом, в частности, коллагеном 1-го типа, тромбоциты активно дегранулируются.

Богатая тромбоцитами плазма может быть использована для проведения адьювантной терапии при многих оперативных вмешательствах в челюстно-лицевой хирургии и ортопедии, потенциально может улучшать костную регенерацию и предотвращать развитие ложных суставов.

Использование богатой тромбоцитами плазмы имеет ряд достоинств: низкая стоимость, эффективность и безопасность применения при четком соблюдении протокола. Текущие клинические исследования в целом показывают неплохие результаты, особенно при лечении мягких тканей, но высокий уровень клинического подтверждения на данный момент отсутствует.

## Список литературы

1. Kausto J, Pentti J, Oksanen T, Virta LJ, Virtanen M, Kivimäki M, et al. Length of sickness absence and sustained return-to-work in mental disorders and musculoskeletal diseases: a cohort study of public sector employees. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(4):358–366. PMID: 28463382 <https://doi.org/10.5271/sjweh.3643>
2. Рахимов А.М. Стимуляция аутогенным костным мозгом остеорепарации в зоне смоделированного ложного сустава бедренной кости у крыс. *Гений ортопедии*. 2016;(4):88–94. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-4-88-94>
3. Гайко Г.В., Козак Р.А. Факторы риска развития ложных суставов бедренной кости. *Политравма*. 2012;(4):14–18.
4. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, Watson JT, Ostrum RF, Prayson MJ, et al. Epidemiology of fracture non-union in 18 human bones. *JAMA Surg*. 2016;151(11):e162775–e162775. PMID: 27603155 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2775>
5. Xu XP, Huang LL, Hu SL, Han JB, He HL, Xu JY, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin II type 2 receptor increases cell migration to injured lung in LPS-induced acute lung injury mice. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(10):721–730. PMID: 30133167 <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0279>
6. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res*. 2014;9(1):18. PMID: 24628910 <https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18>
7. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med*. 2011;9:66. PMID: 21627784 <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-66>
8. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства. *Хирургия позвоночника*. 2012;3:72–83.
9. Панкратов А.С., Лекишвили М.В., Копецкий И.С. (ред.) *Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: руководство для врачей*. Москва: Бином; 2011.
10. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(10):602–608. PMID: 19794217 <https://doi.org/10.5435/00124635-200910000-00002>
11. Lubowitz JH, Poehling GG. Shoulder, hip, knee, and PRP. *Arthroscopy*. 2010;26(2):141–142. PMID: 20141973 <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2009.12.005>
12. Martinez S. *Practical guidelines for using PRP in the orthopaedic office*. Available at: <http://davidhalseymd.com/wp-content/uploads/2018/06/Practical-guidelines-for-using-PRP-in-the-orthopaedic-office.pdf> [Accessed December 11, 2021].
13. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2011;105(Suppl 1): S13–33. PMID: 21479340 <https://doi.org/10.1160/THS10-11-0720>
14. Shih DT, Burnouf T. Preparation, quality criteria, and properties of human blood platelet lysate supplements for ex vivo stem cell expansion. *N Biotech*. 2015;32(1):199–211. PMID: 24929129 <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.06.001>
15. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Бочкова О.И., Рычкова Н.Н. Плазмолифтинг (Plasmolifting) – лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой. *Эстетическая медицина*. 2011;X(2):3–9.
16. Malhotra A, Pelletier M, Oliver R, Christou C, Walsh WR. Platelet-rich plasma and bone defect healing. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(19–20):2614–2633. PMID: 24666439 <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0737>
17. Araki J, Jona M, Eto H, Aoi N, Kato H, Suga H, et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012;18(3):176–185. PMID: 21951067 <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2011.0308>
18. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–2272. PMID: 19875361 <https://doi.org/10.1177/0363546509349921>
19. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):4–15. PMID: 14691563 <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440>
20. Хватов В.В., Макаров М.С., Боровкова Н.В. Морфологическая оценка адгезивной активности тромбоцитов с помощью витального окрашивания. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(7):58–61.
21. Ваза А.О., Макаров М.С., Сластинин В.В., Боровкова Н.В., Клюквин И.Ю., Похитонов Д.Ю. и др. Эффективность комбинации аллогенной богатой тромбоцитами плазмы с коллагеном при лечении дефектов бедренной кости у крыс. *Трансплантология*. 2016;(2):36–44.
22. Peltier LF. *Fractures: a history and iconography of their treatment*. San Francisco: Norman Publ; 1990.
23. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Куршев В.Е., Репетюк А.Д., Егорова О.Н. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. *Биомедицина*. 2013;4:46–59.
24. Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*. 1971;50(6):1392–1406. PMID: 4943222 <https://doi.org/10.1177/0022034571050060601>
25. Gimbrone MA, Aster RH, Cotran RS, Corkery J, Jandl JH, Folkman J. Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet rich medium. *Nature*. 1969;222:33–36. PMID: 5775827 <https://doi.org/10.1038/222033a0>
26. Marx RE. Radiation injury to tissue. In: Kindwall ER, Whelan HT. (eds.) *Hyperbaric Medicine Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Best Publishing; 2008. p. 853–903.
27. Ахмеров Р.Р. (ред.) *Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Плазмолифтинг («Plasmolifting™»)*. Москва: Литтерра; 2012.
28. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. *Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники*. Москва: Медицина; 1973.
29. Urist MR. Bone: formation by auto-induction. *Science*. 1975;150(3698): 893–899. PMID: 5319761 <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
30. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14(4):529–535. PMID: 10453668
31. Oryan A, Parizi AM, Shafiei-Sarvestani Z, Bigham AS. Effects of combined

- hydroxyapatite and human platelet rich plasma on bone healing in rabbit model: radiological, macroscopical, histopathological and biomechanical evaluation. *Cell Tissue Bank*. 2012;13(4):639–651. PMID: 22180011 <https://doi.org/10.1007/s10561-011-9285-x>
32. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg B*. 2009;91(8):987–996. PMID: 19651823 [https://doi.org/10.1302/0301-620X.2009.91\(8\):987-996](https://doi.org/10.1302/0301-620X.2009.91(8):987-996)
33. Kao HK, Chen B, Murphy GF, Li Q, Orgill DP, Guo L. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis. *Ann Surg*. 2011;254(6):1066–1074. PMID: 21832942 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182251559>
34. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstruct Surg*. 2006;118(6):147e–159e. PMID: 17051095 <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf>
35. Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z, Sinclair R, Dusting GJ, Lim SY, et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev*. 2012;21(12):2189–2203. PMID: 22188562 <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0674>
36. Panseri S, Russo A, Cunha C, Bondi A, Di Martino A, Patella S, et al. Osteochondral tissue engineering approaches for articular cartilage and subchondral bone regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(6):1182–1191. PMID: 21910001 <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1655-1>
37. Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms. *J Endocrinol*. 2002;175(1):19–31. PMID: 12379487 <https://doi.org/10.1677/joe.0.1750019>
38. Govoni KE, Baylink DJ, Mohan S. The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(3):261–268. PMID: 15549410 <https://doi.org/10.1007/s0467-004-1658-y>
39. Behr B, Tang C, Germann G, Longaker MT, Quarto N. Locally applied vascular endothelial growth factor A increases the osteogenic healing capacity of human adipose-derived stem cells by promoting osteogenic and endothelial differentiation. *Stem Cells*. 2011;29(2):286–296. PMID: 21732486 <https://doi.org/10.1002/stem.581>
40. Holstein JH, Becker SC, Fiedler M, Garcia P, Histing T, Klein M, et al. Intravital microscopic studies of angiogenesis during bone defect healing in mice calvaria. *Injury*. 2011;42(8):765–771. PMID: 21156316 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.02.020>
41. Karp M, Tanaka TS, Zohar R, Sodek J, Shoichet MS, Davies JE, et al. Thrombin mediated migration of osteogenic cells. *Bone*. 2005;37(3):337–348. PMID: 15964256 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.04.022>
42. Annabi B, Thibeault S, Lee YT, Bousquet-Gagnon N, Eliopoulos N, Barrette S, et al. Matrix metalloproteinase regulation of sphingosine-1-phosphate-induced angiogenic properties of bone marrow stromal cells. *Exp Hematol*. 2003;31(7):640–649. PMID: 12842709 [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(03\)00090-0](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00090-0)
43. Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors. *J Cell Mol Med*. 2007;11(5):1012–1030. PMID: 17979880 <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00120.x>
44. Kamoda H, Yamashita M, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Suzuki M, et al. Platelet-rich plasma combined with hydroxyapatite for lumbar interbody fusion promoted bone formation and decreased an inflammatory pain neuropeptide in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(20):1727–1733. PMID: 22433505 <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31825567b7>
45. Mishra A, Woodall J, Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med*. 2009;28(1):113–125. PMID: 19064169 <https://doi.org/10.1016/j.csm.2008.08.007>
46. David JP, Schett G. TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:135–144. PMID: 20173392 <https://doi.org/10.1159/000289202>
47. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Botaitis S, Agrogiannis G, Kokka A, et al. The effect of platelet-rich plasma gel in the early phase of patellar tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(11):1577–1582. PMID: 19621231 <https://doi.org/10.1007/s00402-009-0935-4>
48. Cachacão AS, Carvalho T, Santos AC, Igreja C, Fragoso R, Osório C, et al. TNF- $\alpha$  regulates the effects of irradiation in the mouse bone marrow microenvironment. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e8980. PMID: 20126546 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008980>
49. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med*. 2011;21(4):344–352. PMID: 21562414 <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31821d0f65>
50. Hakimi M, Jungbluth P, Sager M, Betsch M, Hertel M, Becker J, et al. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. *Injury*. 2010;41(7):717–723. PMID: 20097341 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.12.005>
51. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata KI, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue engineered bone regeneration. *Tissue Engineering*. 2004;10(5–6):955–964. PMID: 15265313 <https://doi.org/10.1089/1076327041348284>
52. Han B, Woodell-May J, Ponticello M, Yang Z, Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *J Bone Joint Surg A*. 2009;91(6):1459–1470. PMID: 19487525 <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00246>
53. Giovanini AF, Deliberador TM, Gonzaga CC, de Oliveira Filho MA, Göhringer I, Kuczera J, et al. Platelet-rich plasma diminishes calvarial bone repair associated with alterations in collagen matrix composition and elevated CD34+ cell prevalence. *Bone*. 2010;46(6):1597–1603. PMID: 20206725 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.02.026>
54. Lam FW, Vijayan KV, Rumbaut RE. Platelets and their interactions with other immune cells. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1265–1280. PMID: 26140718 <https://doi.org/10.1002/cphy.c140074>
55. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-rich plasma (PRP) in orthopedic sports medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(5):290–326. PMID: 27552452
56. Flynn JM. Fracture repair and bone grafting. In: *OKU 10: Orthopaedic knowledge update*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2011. p. 11–21.
57. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, D'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W.

- Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions. *Injury*. 2008;39(12):1391–1402. PMID: 19027898 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.08.011>
58. Gołos J, Walinski T, Piekarczyk P, Kwiatkowski K. Results of the use of platelet rich plasma in the treatment of delayed union of long bones. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;16(4):397–406. PMID: 25404629 <https://doi.org/10.5604/15093492.1119617>
59. Malhotra R, Kumar V, Garg B, Singh R, Jain V, Coshic P, Chatterjee K. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone non-unions: a prospective study. *Musculoskelet Surg*. 2015;99(3):243–248. PMID: 26193983 <https://doi.org/10.1007/s12306-015-0378-8>
60. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A. Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(2):213–232. PMID: 26561282 <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118458>
61. Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, Kon E, Filardo G. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. *A systematic review. Int Orthop*. 2016;41(2):221–237. PMID: 27888295 <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3342-9>
62. Макаров М.С., Кобзева Е.Н., Высочин И.В., Боровкова Н.В., Хватов В.Б. Морфофункциональный анализ тромбоцитов человека с помощью витального окрашивания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(9):388–391.
63. Guzel Y, Karalezli N, Bilge O, Kacira BK, Esen H, Karadag H, et al. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(5):1378–1383. PMID: 24170188 <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2734-2>
64. Блаженко А.Н., Родин И.А., Понкина О.Н., Муханов М.Л., Самойлова А.С., Веревкин А.А. и др. Влияние А-PRP-терапии на репаративную регенерацию костной ткани при свежих переломах костей конечностей. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;3(15):32–38. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-15-3-32-38>
65. Schnependahl J, Jungbluth P, Lögters T, Sager M, Wild M, Hakimi M, et al. Treatment of a diaphyseal long-bone defect with autologous bone grafts and platelet-rich plasma in a rabbit model. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2015;28(3):164–171. PMID: 25804295 <https://doi.org/10.3415/VCOT-14-05-0079>
66. Henschler R, Gabriel C, Schallmoser K, Burnouf T, Koh MB. Human platelet lysate current standards and future developments. *Transfusion*. 2019;59(4):1407–1413. PMID: 30741431 <https://doi.org/10.1111/trf.15174>
67. Ranly D, Lohmann C, Boyan DB, Schwartz Z. Platelet-rich plasma inhibits demineralized bone matrix-induced bone formation in nude mice. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(1):139–147. PMID: 17200321 <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00388>
68. Макаров М.С. Перспективы использования тромбоцитов человека в лечении дефектов костной ткани. *Наука и мир*. 2019;2(2):62–66.
69. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD008397. PMID: 24825543 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008397.pub2>
70. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury*. 2009;40(2):158–162. PMID: 19084836 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.06.025>

## References

1. Kausto J, Pentti J, Oksanen T, Virta LJ, Virtanen M, Kivimäki M, et al. Length of sickness absence and sustained return-to-work in mental disorders and musculoskeletal diseases: a cohort study of public sector employees. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(4):358–366. PMID: 28463382 <https://doi.org/10.5271/sjweh.3643>
2. Rakhimov AM. Stimulation of osteoreparation in the zone of modeled femoral pseudarthrosis in rats using autologous bone marrow. *Genij Ortopedii*. 2016;(4):88–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-4-88-94>
3. Gayko GV, Kozak RA. Risk factors of femur pseudoarthrosis development. *Politравма*. 2012;(4):14–18. (In Russ.).
4. Zura R, Xiong Z, Einhorn T, Watson JT, Ostrum RF, Prayson MJ, et al. Epidemiology of fracture non-union in 18 human bones. *JAMA Surg*. 2016;151(11):e162775–e162775. PMID: 27603155 <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2775>
5. Xu XP, Huang LL, Hu SL, Han JB, He HL, Xu JY, et al. Genetic modification of mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin II type 2 receptor increases cell migration to injured lung in LPS-induced acute lung injury mice. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(10):721–730. PMID: 30133167 <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0279>
6. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Mafullu N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res*. 2014;9(1):18. PMID: 24628910 <https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18>
7. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med*. 2011;9:66. PMID: 21627784 <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-66>
8. Kirilova IA, Sadovoy MA, Podorozhnaya VT. Comparative characteristics of materials for bone grafting: composition and properties. *Hirurgiâ pozvonočnika (Spine Surgery)*. 2012;(3):72–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.14531/ss2012.3.72-83>
9. Pankratov AS, Lekishvili MV, Kopetskiy IS. (eds.) *Kostnaya plastika v stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii: rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: Binom Publ.; 2011. (In Russ.).
10. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009;17(10):602–608. PMID: 19794217 <https://doi.org/10.5435/00124635-200910000-00002>
11. Lubowitz JH, Poehling GG. Shoulder, hip, knee, and PRP. *Arthroscopy*. 2010;26(2):141–142. PMID: 20141973 <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2009.12.005>
12. Martinez S. *Practical guidelines for using PRP in the orthopaedic office*. Available at: <http://davidhalseymd.com/wp-content/uploads/2018/06/Practical-guidelines-for-using-PRP-in-the-orthopaedic-office.pdf> [Accessed December 11, 2021].
13. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2011;105(Suppl 1):S13–33. PMID: 21479340 <https://doi.org/10.1160/THS10-11-0720>
14. Shih DT, Burnouf T. Preparation, quality criteria, and properties of human blood platelet lysate supplements for ex vivo stem cell expansion. *N Biotech*. 2015;32(1):199–211. PMID: 24929129 <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.06.001>
15. Akhmerov RR, Zarudiy RF, Bochkova OI, Rychkova NN. Plazmolifting («PlazmoliftingTM») – lechenie vozrastnoy atrofii kozhi bogatoi trombotsitami autoplazmoi. *Esteticheskaya meditsina*. 2011;X(2):181–187. (In Russ.).
16. Malhotra A, Pelletier M, Oliver R, Christou C, Walsh WR. Platelet-rich plasma and bone defect healing. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(19-20):2614–2633. PMID: 24666439 <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0737>
17. Araki J, Jona M, Eto H, Aoi N, Kato H, Suga H, et al. Optimized preparation method of platelet-concentrated plasma and noncoagulating platelet-derived factor concentrates: maximization of platelet concentration and removal of fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012;18(3):176–185. PMID: 21951067 <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2011.0308>
18. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–2272. PMID: 19875361 <https://doi.org/10.1177/0363546509349921>
19. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):4–15. PMID: 14691563 <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440>
20. Khvatov VB, Makarov MS, Borovkova NV. The morphologic evaluation of adhesive activity of human thrombocytes using vital dye. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(7):58–61. (In Russ.).
21. Vaza AYU, Makarov MS, Slastinin VV, Borovkova NV, Klyukvin IYu, Pokhitonov DYU, et al. Efficiency of allogenic platelet-rich plasma, combined with collagen, in rat's humerus injury healing. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2016;(2):36–44. (In Russ.).
22. Peltier LF. *Fractures: a history and iconography of their treatment*. San Francisco: Norman Publ; 1990.
23. Achkasov EE, Bezuglov EN, Ulyanov AA, Kurshev VE, Repetyuk AD, Egorova ON. Application platelet-rich plasma in clinical practice. *Biomedicine*. 2013;4:46–59. (In Russ.).
24. Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*. 1971;50(6):1392–1406. PMID: 4943222 <https://doi.org/10.1177/0022034571050060601>
25. Gimbrone MA, Aster RH, Cotran RS, Corkery J, Jandl JH, Folkman J. Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet rich medium. *Nature*. 1969;222:33–36. PMID: 5775827 <https://doi.org/10.1038/222033a0>
26. Marx RE. Radiation injury to tissue. In: Kindwall ER, Whelan HT. (eds.) *Hyperbaric Medicine Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Best Publishing; 2008. p. 853–903.
27. Akhmerov RR. (eds.) *Regenerativnaya medicina na osnove autologichnoy plasmy. Tekhnologiya Plazmolifting («PlazmoliftingTM»)*. Moscow: Litterra Publ.; 2012. (In Russ.).
28. Fridenshteyn AYU, Lalykina KS. *Induktsiya kostnoy tkany I osteogenny kletki-predshestvenniki*. Moscow: Medicina Publ.; 1973. (In Russ.).
29. Urist MR. Bone: formation by auto-induction. *Science*. 1975;150(3698):893–899. PMID: 5319761 <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
30. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14(4):529–535. PMID: 10453668
31. Oryan A, Parizi AM, Shafiei-Sarves-

- tani Z, Bigham AS. Effects of combined hydroxyapatite and human platelet rich plasma on bone healing in rabbit model: radiological, macroscopical, histopathological and biomechanical evaluation. *Cell Tissue Bank*. 2012;13(4):639–651. PMID: 22180011 <https://doi.org/10.1007/s10561-011-9285-x>
32. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg B*. 2009;91(8):987–996. PMID: 19651823 <https://doi.org/10.1302/0301-620X>
33. Kao HK, Chen B, Murphy GF, Li Q, Orgill DP, Guo L. Peripheral blood fibrocytes: enhancement of wound healing by cell proliferation, re-epithelialization, contraction, and angiogenesis. *Ann Surg*. 2011;254(6):1066–1074. PMID: 21832942 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182251559>
34. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstruct Surg*. 2006;118(6):147e–159e. PMID: 17051095 <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf>
35. Hsiao ST, Asgari A, Lokmic Z, Sinclair R, Dusting GJ, Lim SY, et al. Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue. *Stem Cells Dev*. 2012;21(12):2189–2203. PMID: 22188562 <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0674>
36. Panseri S, Russo A, Cunha C, Bondi A, Di Martino A, Patella S, et al. Osteochondral tissue engineering approaches for articular cartilage and subchondral bone regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(6):1182–1191. PMID: 21910001 <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1655-1>
37. Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms. *J Endocrinol*. 2002;175(1):19–31. PMID: 12379487 <https://doi.org/10.1677/joe.0.1750019>
38. Govoni KE, Baylink DJ, Mohan S. The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(3):261–268. PMID: 15549410 <https://doi.org/10.1007/s0467-004-1658-y>
39. Behr B, Tang C, Germann G, Longaker MT, Quarto N. Locally applied vascular endothelial growth factor A increases the osteogenic healing capacity of human adipose-derived stem cells by promoting osteogenic and endothelial differentiation. *Stem Cells*. 2011;29(2):286–296. PMID: 21732486 <https://doi.org/10.1002/stem.581>
40. Holstein JH, Becker SC, Fiedler M, Garcia P, Histing T, Klein M, et al. Intra-vital microscopic studies of angiogenesis during bone defect healing in mice calvaria. *Injury*. 2011;42(8):765–771. PMID: 21156316 <https://doi.org/10.1016/j.injury.11.020>
41. Karp M, Tanaka TS, Zohar R, Sodek J, Shoichet MS, Davies JE, et al. Thrombin mediated migration of osteogenic cells. *Bone*. 2005;37(3):337–348. PMID: 15964256 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.04.022>
42. Annabi B, Thibeault S, Lee YT, Bousquet-Gagnon N, Eliopoulos N, Barrette S, et al. Matrix metalloproteinase regulation of sphingosine-1-phosphate-induced angiogenic properties of bone marrow stromal cells. *Exp Hematol*. 2003;31(7):640–649. PMID: 12842709 [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(03\)00090-0](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00090-0)
43. Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors. *J Cell Mol Med*. 2007;11(5):1012–1030. PMID: 17979880 <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00120.x>
44. Kamoda H, Yamashita M, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Suzuki M, et al. Platelet-rich plasma combined with hydroxyapatite for lumbar interbody fusion promoted bone formation and decreased an inflammatory pain neuropeptide in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(20):1727–1733. PMID: 22433505 <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31825567b7>
45. Mishra A, Woodall J, Vieira A. Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med*. 2009;28(1):113–125. PMID: 19064169 <https://doi.org/10.1016/j.csm.2008.08.007>
46. David JP, Schett G. TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:135–144. PMID: 20173392 <https://doi.org/10.1159/000289202>
47. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Botaitis S, Agrogiannis G, Kokka A, et al. The effect of platelet-rich plasma gel in the early phase of patellar tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(11):1577–1582. PMID: 19621231 <https://doi.org/10.1007/s00402-009-0935-4>
48. Cachacão AS, Carvalho T, Santos AC, Igreja C, Fragoso R, Osório C, et al. TNF- $\alpha$  regulates the effects of irradiation in the mouse bone marrow microenvironment. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e8980. PMID: 20126546 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008980>
49. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med*. 2011;21(4):344–352. PMID: 21562414 <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31821d0f65>
50. Hakimi M, Jungbluth P, Sager M, Betsch M, Herten M, Becker J, et al. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. *Injury*. 2010;41(7):717–723. PMID: 20097341 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.12.005>
51. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata KI, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue engineered bone regeneration. *Tissue Engineering*. 2004;10(5–6):955–964. PMID: 15265313 <https://doi.org/10.1089/1076327041348284>
52. Han B, Woodell-May J, Ponticello M, Yang Z, Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoinductivity. *J Bone Joint Surg A*. 2009;91(6):1459–1470. PMID: 19487525 <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00246>
53. Giovanini AF, Deliberador TM, Gonzaga CC, de Oliveira Filho MA, Göhringer I, Kuczera J, et al. Platelet-rich plasma diminishes calvarial bone repair associated with alterations in collagen matrix composition and elevated CD34+ cell prevalence. *Bone*. 2010;46(6):1597–1603. PMID: 20206725 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.02.026>
54. Lam FW, Vijayan KV, Rumbaut RE. Platelets and their interactions with other immune cells. *Compr Physiol*. 2015;5(3):1265–1280. PMID: 26140718 <https://doi.org/10.1002/cphy.c140074>
55. Mlynarek RA, Kuhn AW, Bedi A. Platelet-rich plasma (PRP) in orthopedic sports medicine. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2016;45(5):290–326. PMID: 27552452
56. Flynn JM. Fracture repair and bone grafting. In: *OKU 10: Orthopaedic knowledge update*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2011. p. 11–21.

57. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, D'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions. *Injury*. 2008;39(12):1391–1402. PMID: 19027898 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.08.011>
58. Gołos J, Walinski T, Piekarczyk P, Kwiatkowski K. Results of the use of platelet rich plasma in the treatment of delayed union of long bones. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;16(4):397–406. PMID: 25404629 <https://doi.org/10.5604/15093492.1119617>
59. Malhotra R, Kumar V, Garg B, Singh R, Jain V, Coshic P, Chatterjee K. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone non-unions: a prospective study. *Musculoskelet Surg*. 2015;99(3):243–248. PMID: 26193983 <https://doi.org/10.1007/s12306-015-0378-8>
60. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A. Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(2):213–232. PMID: 26561282 <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118458>
61. Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, Kon E, Filardo G. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. *A systematic review*. *Int Orthop*. 2016;41(2):221–237. PMID: 27888295 <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3342-9>
62. Makarov MS, Kobzeva EN, Vysochin IV, Borovkova NV, Khvatov VB. Morfofunktsional'nyy analiz trombotsitov cheloveka s pomoshch'yu vital'nogo okrashivaniya. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(9):388–391. (In Russ.)
63. Guzel Y, Karalezli N, Bilge O, Kacira BK, Esen H, Karadag H, et al. The biomechanical and histological effects of platelet-rich plasma on fracture healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(5):1378–1383. PMID: 24170188 <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2734-2>
64. Blazhenko AN, Rodin IA, Ponkina ON, Mukhanov ML, Samoilova AS, Verevkin AA, et al. The effect of A-PRP-therapy on reparative regeneration of bone tissue with acute bone fractures of the limbs. *Innovative Medicine of Kuban*. 2019;3(15):32–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2019-15-3-32-38>
65. Schnependahl J, Jungbluth P, Löglers T, Sager M, Wild M, Hakimi M, et al. Treatment of a diaphyseal long-bone defect with autologous bone grafts and platelet-rich plasma in a rabbit model. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2015;28(3):164–171. PMID: 25804295 <https://doi.org/10.3415/VCOT-14-05-0079>
66. Henschler R, Gabriel C, Schallmoser K, Burnouf T, Koh MB. Human platelet lysate current standards and future developments. *Transfusion*. 2019;59(4):1407–1413. PMID: 30741431 <https://doi.org/10.1111/trf.15174>
67. Ranly D, Lohmann C, Boyan DB, Schwartz Z. Platelet-rich plasma inhibits demineralized bone matrix-induced bone formation in nude mice. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(1):139–147. PMID: 17200321 <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00388>
68. Makarov MS. Prospects for the use of human platelets in the treatment of bone defects. *Science and world*. 2013;2(2):62–66. (In Russ.)
69. Esposito M, Grusovin MG, Rees J, Karasoulos D, Felice P, Alissa R. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD008397. PMID: 24825543 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008397.pub2>
70. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. *Injury*. 2009;40(2):158–162. PMID: 19084836 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2008.06.025>

## Информация об авторах

**Алексей Максимович  
Файн**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
<https://orcid.org/0000-0001-8616-920X>, [FainAM@sklif.mos.ru](mailto:FainAM@sklif.mos.ru)  
 10% – анализ полученных данных, корректура и окончательное редактирование статьи

**Александр Юльевич  
Ваза**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной травматологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0003-4581-449X>, [VazaAU@sklif.mos.ru](mailto:VazaAU@sklif.mos.ru)  
 15% – обработка полученного материала, написание статьи, корректура и редактирование статьи

**Сергей Феликсович  
Гнетецкий**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
<https://orcid.org/0000-0001-9932-1653>, [GnetetskiySF@sklif.mos.ru](mailto:GnetetskiySF@sklif.mos.ru)  
 10% – обработка полученной информации, аналитический обзор

**Кристина Ивановна  
Скуратовская**

младший научный сотрудник отделения неотложной травматологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0003-3074-453X>, [SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru](mailto:SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru)  
 30% – обзор публикаций, написание статьи

**Василий Бриджевич  
Бондарев**

научный сотрудник отделения неотложной травматологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-1183-3644>, [BondarevVB@sklif.mos.ru](mailto:BondarevVB@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Юрий Андреевич  
Боголюбский**

канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной травматологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0002-1509-7082>, [BogoljubskijUA@sklif.mos.ru](mailto:BogoljubskijUA@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Роман Сергеевич  
Титов**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения неотложной травматологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0002-2960-8736>, [TitovRS@sklif.mos.ru](mailto:TitovRS@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Александр Юрьевич  
Сергеев**

научный сотрудник отделения неотложной травматологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-9574-398X>, [SergeevAY@sklif.mos.ru](mailto:SergeevAY@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Information about the authors**

**Aleksey M. Fayn**

Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics, and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <https://orcid.org/0000-0001-8616-920X>, [FainAM@sklif.mos.ru](mailto:FainAM@sklif.mos.ru)  
10%, analysis of the data obtained, proofreading and final revision of the article

**Aleksandr Yu. Vaza**

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, the Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-4581-449X>, [VazaAU@sklif.mos.ru](mailto:VazaAU@sklif.mos.ru)  
15%, processing of the obtained data, writing the text of the article, proofreading and revision of the article

**Sergey F. Gnetetskiy**

Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, the Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics, and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <https://orcid.org/0000-0001-9932-1653>, [GnetetskiySF@sklif.mos.ru](mailto:GnetetskiySF@sklif.mos.ru)  
10%, processing of obtained information, analytical review

**Kristina I. Skuratovskaya**

Junior Researcher, the Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-3074-453X>, [SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru](mailto:SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru)  
30%, review of literature, writing the text of the manuscript

**Vasiliy B. Bondarev**

Researcher, the Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-1183-3644>, [BondarevVB@sklif.mos.ru](mailto:BondarevVB@sklif.mos.ru)  
10%, literature search, processing of obtained information

**Yuriy A. Bogolyubskiy**

Cand. Sci. (Med.), Researcher, the Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-1509-7082>, [BogoljubskijUA@sklif.mos.ru](mailto:BogoljubskijUA@sklif.mos.ru)  
10%, literature search, processing of obtained information

**Roman S. Titov**

Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, the Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0002-2960-8736>, [TitovRS@sklif.mos.ru](mailto:TitovRS@sklif.mos.ru)  
10%, literature search, processing of obtained information

**Aleksandr Yu. Sergeev**

Researcher, Department of Emergency Traumatology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-9574-398X>, [SergeevAY@sklif.mos.ru](mailto:SergeevAY@sklif.mos.ru)  
10%, literature search, processing of obtained information

*Статья поступила в редакцию 05.10.2021;  
одобрена после рецензирования 27.12.2021;  
принята к публикации 27.12.2021*

*The article was received on October 5, 2021;  
approved after reviewing December 27, 2021;  
accepted for publication December 27, 2021*