

М. П. ПОТАПНЁВ, А. А. АРАБЕЙ, Г. Г. КОНДРАТЕНКО,
А. А. ТРОЯНОВ, С. М. КОСМАЧЕВА, С. И. ИГНАТЕНКО,
Е. А. КОХНО, Н. Н. ДАНИЛКОВИЧ, С. И. КРИВЕНКО,
Е. А. НАЗАРОВА, О. В. ЛЕВАНДОВСКАЯ,
И. С. КОПЕЦКИЙ, В. В. ЛОГИНОВ

РАСТВОРИМЫЕ ФАКТОРЫ ТРОМБОЦИТОВ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий Минздрава Республики Беларусь, 9-я городская клиническая больница Минска, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Приводятся сведения о препаратах растворимых факторов тромбоцитов (РФТ), получаемых для медицинского применения. Показана естественная роль тромбоцитов и их растворимых факторов в процессах воспаления и заживления поврежденных тканей. Описаны технологии получения основных препаратов РФТ, а также возможность их применения для наращивания мезенхимальных стволовых клеток человека и их дифференцировки для целей клеточной терапии и тканевой инженерии. Приведены основные результаты клинического применения препаратов РФТ за последние 10—15 лет в стоматологии, травматологии, ортопедии, спортивной медицине. Рассмотрены механизм действия и результаты клинического использования препаратов РФТ при повреждении кожных покровов, в том числе при сахарном диабете. Сделан вывод о перспективности использования препаратов РФТ в современной медицине.

Ключевые слова: тромбоциты, растворимые факторы, воспаление, регенерация, медицинское применение.

Тромбоциты крови человека являются клеточными элементами, предназначенными для гемостаза при кровотечениях из мест повреждения тканей организ-

ма человека [1—3]. В 1990-х годах установлено, что плазма крови, обогащенная тромбоцитами, при местном нанесении вызывает ускорение заживления слизистой оболочки ротовой полости, активирует регенерацию костных дефектов после удаления зубов или резекции опухолей, а также ускоряет заживление хронических язв кожных покровов [4—6]. Стало очевидным, что растворимые факторы, выделяемые из тромбоцитов при их активации и/или разрушении, участвуют в регенеративных процессах. Эти данные потребовали более подробного изучения тромбоцитов как источника растворимых биологически активных факторов [7, 8]. С другой стороны, в различных областях медицины начал приобретаться клинический опыт применения препаратов, содержащих растворимые факторы тромбоцитов (РФТ). При этом приоритет отдавался препаратам (табл. 1), получаемым из аутологических тромбоцитов, поскольку они обеспечивают совместимость и отсутствие реакций на чужеродный биологический материал [8].

Получение препаратов растворимых факторов тромбоцитов

Одной из положительных особенностей препаратов РФТ является простота их получения из периферической крови. При этом стандартный мануальный способ предполагает забор периферической крови в пластиковую упаковку (гемоконтейнер, шприц, пробирка с антикоагулянтом) с последующим центрифугированием (обычно при 1500 — 3000 об./мин в течение 5—20 мин) и отбором нижнего слоя плазмы, обогащенной тромбоцитами и лейкоцитами, в качестве субстрата для приготовления препарата РФТ. Эту плазму вместе с активатором (обычно 10% раствор кальция хлорида) наносят на место поражения для гемостаза и ускорения заживления дефектов кожи, слизистых оболочек и т. д. [5—7]. Отмечено, что как свежеприготовленные, так и замороженные (–20°C — –80°C) тромбоциты в аутоплазме могут быть одинаково эффективны. В настоящее время общепризнано, что оптимальная концентрация тромбоцитов в аутоплазме должна составлять 1—2·10⁹/мл вне

Т а б л и ц а 1

Перечень препаратов РФТ для использования в медицинских целях

Наименование	Источник информации
Тромбоцитарный гель (ТГ)	Platelet gel (PG) [5]
Плазма, обогащенная тромбоцитами (ПОТ)	Platelet-rich plasma (PRP) [6]
Плазма, обогащенная ростовыми факторами (ПОРФ)	Plasma (preparation) rich in growth factors (PRGF) [7]
Тромбоцитарно-лейкоцитарный гель (ТЛГ)	Platelet-leukocyte gel [9]
Фибрин, обогащенный тромбоцитами (ФОТ)	Platelet-rich fibrin (PRF) [10]
Фибрин, обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами (ФОЛТ)	Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) [11]
Лизат тромбоцитов (ЛТ)	Platelet lysate (PL) [12, 13]
Релизат тромбоцитов (РТ)	Platelet relaysate (PR) [14]

зависимости от наличия или отсутствия лейкоцитов и примеси эритроцитов [15—17]. Наряду с использованием в качестве активатора гелеобразования раствора кальция хлорида, дополнительно в обогащенную тромбоцитами плазму может быть внесен тромбин, что способствует образованию более плотного геля [18]. Поскольку не сами тромбоциты, а выделяемые ими факторы обуславливают регенерацию тканей, в настоящее время считается перспективным получение РФТ в виде лизата тромбоцитов (ЛТ) или релизата (РТ) от многих доноров для многократного местного применения с целью формирования тканевого (например, костного) трансплантата либо для наращивания *in vitro* мезенхимальных стволовых клеток (МСК) для клеточной терапии [12, 16, 19]. Технология получения РТ предполагает использование концентрата тромбоцитов (в том числе выпускаемого на станциях переливания крови), удаление плазмы, доведение в бессывороточной питательной среде до концентрации обычно $5 \cdot 10^9$ /мл и активации тромбином (в концентрации 1 МЕ/мл) при комнатной температуре в течение 20 мин. Образовавшийся сгусток тромбоцитов осаждают центрифугированием дважды, а полученный супернатант (РТ) замораживают и хранят до использования [14]. ЛТ получают из взвеси тромбоцитов в той же (или 1,5-кратной) концентрации [12, 13] путем замораживания при -20°C — -80°C (возможно использование нескольких циклов замораживания с оттаиванием при $+37^\circ\text{C}$). Затем необработанную суспензию или центрифугированный (возможно, дополнительно стерилизованный фильтрацией) ЛТ замораживают и хранят до использования.

Для получения еще одного типа препаратов РФТ — фибрина, обогащенного тромбоцитами (ФОТ), или фибрина, обогащенного лейкоцитами и тромбоцитами (ФОЛТ), — периферическую кровь забирают в пробирку без антикоагулянта и сразу центрифугируют. Образующуюся гелеобразную нижнюю часть плазмы, обогащенную тромбоцитами и лейкоцитами используют сразу для заполнения дефектов костей [10, 11, 20].

Вышеописанные мануальные методы приготовления аутологических препаратов РФТ за последнее десятилетие дополнились автоматическими системами приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (ПОТ), для использования в условиях клиники. Это, например, «Vivostat» (Дания), «Regen» (Швейцария), «Fibrinet» (Великобритания), «Harvest» (США), «PCCS» (Испания), «AG Curasan» (Германия), «PRGF» (Испания), «Plateltex» (Словакия). Сравнение их между собой и с препаратами, полученными мануальным методом, выявляет небольшие различия в содержании отдельных ростовых факторов, но не в суммарной биологической активности [20—22].

Промышленные методы получения препаратов РФТ пока не разработаны.

Роль РФТ в процессах заживления

Большая часть биологически активных веществ тромбоцитов сосредоточена в α -гранулах. Считается, что в процессе дегрануляции из α -гранул тромбоцитов выделяется около 300 ростовых факторов, цитокинов, хемокинов, ферментов и других биологически активных субстанций [17, 18, 23—25]. В условиях физиологической активации тромбоцитов под действием тромбина и кальция в течение 10 мин из тромбоцитов высвобождается около 70%, а в течение 1 ч — 98% факторов [15, 21]. Именно они определяют регенеративную активность препаратов РФТ в отношении различных тканей (табл. 2).

В то же время нельзя забывать классическую функцию тромбоцитов — гемостаз. Для этого у тромбоцитов имеются мембранно-связанные и секретируемые адгезивные молекулы и факторы свертывания, в том числе фибронектин, витронектин, тромбоспондин, фактор V, фактор XI, белок S, антитромбин III, тромбоксан A2, фибриноген и другие [23, 26]. Они формируют зависимый и независимый от тромбоцитов местный гемостаз в местах повреждения [3]. Запуск этих процессов ведет к формированию фибриновой сети, на которой оседают тромбоциты и эритроциты, вызывая закупорку поврежденного сосуда. После замещения дефекта сосудистой стенки сгусток подвергается ретракции. В сгусток под действием РФТ (PDGF, IGF, PF4) проникают фибробласты, протеолитические ферменты которых вызывают лизис сгустка и формирование рубца [23].

Процесс заживления раны включает 3 последовательные стадии: воспаление, пролиферацию и ремоделирование [23, 27]. На стадии воспаления происходит активация тромбоцитов, их агрегация и формирование фибринового матрикса. В процессе дегрануляции тромбоцитов, как отмечено выше, запускается коагуляционный каскад. Активированные тромбоциты выделяют хемоаттрактанты, способствующие выделению лейкоцитов крови. Это хемокины PF4, NAP-2, IL-8, GRO- α , RANTES [17, 23]. Матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9 «разрыхляют» соединительную ткань и делают проницаемыми мембраны, что способствует проникновению лейкоцитов и других клеток в область повреждения [28]. Серотонин, выделяемый из плотных гранул тромбоцитов, повышает проницаемость капилляров [23]. Ростовые факторы PAF, PDGF, TGF- β , выделяемые тромбоцитами, повышают мобильность лейкоцитов и других клеток [28]. В результате в очаг повреждения мигрируют лейкоциты (нейтрофилы, моноциты и другие фагоциты), осуществляющие вместе с тромбоцитами антимикробную функцию [26, 29, 30]. В настоящее время установлено, что заживление поврежденных кожных покровов может происходить и при отсутствии лейкоцитов, но при этом процесс заживления протекает дольше и с микробными осложнениями [30, 31]. Важной функцией лейкоцитов является также удаление

Таблица 2

Перечень биологически активных факторов тромбоцитов [17, 23—25]

Группа факторов	Название	Сокращение
Факторы миграции клеток	Тромбоцитарный фактор-4	CXCL4/PF4
	Нейтрофилактирующий белок-2	CXCL7/NAP-2
	Хемокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками	CCL5/RANTES
	Фактор роста сосудистого эпителия	VEGF
	Матриксная металлопротеиназа-2	MMP-2
	Матриксная металлопротеиназа-9	MMP-9
	Трансформирующий ростовой фактор-бета	TGF- β
	Тромбоцитарный ростовой фактор	PDGF
	Тромбоцитарный активационный фактор	PAF
	Интерлейкин-1	IL-1 β
Ростовые факторы	Фактор некроза опухолей-альфа	TNF- α
	Трансформирующий ростовой фактор-бета	TGF- β
	Тромбоцитарный ростовой фактор	PDGF-A,B
	Инсулиноподобный ростовой фактор-1	IGF-1
	Фактор роста гепатоцитов	HGF
	Фактор роста фибробластов-бета	β -FGF
	Эпидермальный ростовой фактор	EGF
	Фактор роста сосудистого эндотелия	VEGF
	Фактор роста эндотелиальных клеток	ECGF
	Эпителиально-клеточный ростовой фактор	ECGF
	Фактор роста кератиноцитов	KRF
	Тромбоспондин-1	TSP-1
	Ростовой фактор соединительной ткани	CTFG
	Ангиогенные факторы	Тромбоцитарный ростовой фактор
Фактор роста сосудистого эндотелия		VEGF
Фактор роста фибробластов-бета		β -FGF
Фактор роста гепатоцитов		HGF
Фактор роста эндотелиальных клеток		ECGF
Инсулиноподобный ростовой фактор-1		IGF-1
Матриксная металлопротеиназа-2		MMP-2
Тромбоспондин-1		TSP-1
Тромбоцитарный активационный фактор		PAF
Тромбоцитарный фактор-4		CXCL4/PF4
Стромальный ростовой фактор-1		SDF-1 α
Интерлейкин-1		IL-1 α,β
Интерлейкин-6		IL-6
Интерлейкин-8		CXCL8/IL-8
Связанный с ростом онкоген-альфа		CXCL1/GRO- α
Тромбозетин		TPO
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор		GM-SCF
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор		G-SCF
Ангиопоэтин-1 и 2	Angiopoetin-1,2	
Нейрогенные факторы	Нейротрофический фактор головного мозга	BDNF
	Тромбоцитарный ростовой фактор	PDGF-BB
	Эпидермальный ростовой фактор	EGF
	Фактор роста фибробластов-2	FGF 2
	Инсулиноподобный ростовой фактор-1	IGF-1
	Ростовой фактор соединительной ткани	CTGF
Факторы заживления ран	Матриксная металлопротеиназа-2	MMP-2
	Матриксная металлопротеиназа-9	MMP-9
	Фибронектин	Fibronectine
	Трансформирующий ростовой фактор-бета	TGF- β
	Тромбоспондин	Thrombospondine
	Фактор роста кератиноцитов	KRF
	Остеокальцин	
	Серотонин, гистамин, допамин, кальций, аденозин	
Антимикробные факторы	Кальций, магний	
	Тромбоцитарный фактор-4	CXCL4/PF-4
	Бета-дефензины	β -defensines
	Нейтрофилактирующий белок-2	CXCL7/NAP-2
	Хемокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками	CCL5/RANTES
	Тимозин бета-4	Thymosin β -4
Остеогенные факторы	Тромбозидин-1,2	Thrombocidine-1,2
	Костноморфогенетические белки	BMPs
	Остеонектин	Osteonectin
	Трансформирующий ростовой фактор-бета	TGF- β
	Инсулиноподобный ростовой фактор-1	IFG-1
	Фактор роста фибробластов-бета	β -FGF
	Тромбоцитарный ростовой фактор	PDGF
	Интерлейкин-1	IL-1 β
Хондрогенные факторы	Фактор некроза опухолей-альфа	TNF- α
	Интерлейкин-6	IL-6
	Трансформирующий ростовой фактор-бета	TGF- β
	Тромбоцитарный ростовой фактор	PDGF
	Инсулиноподобный ростовой фактор-1	IFG-1
	Фактор роста фибробластов-бета	β -FGF
Нейромедиаторы	Фактор роста сосудистого эндотелия	VEGF
	Фактор роста гепатоцитов	HGF
	Серотонин, гистамин, допамин, катехоламины	
Макроэрги	АТФ, АДФ	

компонентов отмирающих клеток и тканей, очищающих таким образом раневое ложе [32].

Если тромбоциты ассоциируют с первой стадией (воспалением), то выделенные ими растворимые факторы напрямую участвуют в осуществлении второй стадии заживления раны — пролиферации. Она характеризуется образованием новых кровеносных сосудов, грануляционной ткани, активной пролиферацией клеточных элементов и определяется всем спектром растворимых факторов, выделяемых тромбоцитами и моноцитами периферической крови, тканевыми фибробластами. Под действием факторов роста VEGF, PDGF, ECGF и тромбина активируется процесс ангиогенеза. Образование новых сосудов происходит благодаря притоку перicyтов и клеток сосудистого эндотелия, привлекаемых PDGF(B) и индуцированным гипоксией VEGF [33, 34]. Неангиогенез важен для формирования грануляционной ткани. Новые кровеносные сосуды обеспечивают вновь образуемые клетки кислородом и питательными веществами, поскольку диффузное питание клеток в отсутствие капилляров происходит на расстоянии не более 200 мкм [35]. В первые 3 сут основными ангиогенными факторами считаются β -фактор роста фибробластов (β -FGF) и хемокины. Затем, в течение 4—7 сут после повреждения, основным ангиогенным фактором становится VEGF [28]. Продукция VEGF усиливается в результате воспаления и способствует процессам заживления хронических язв [36]. При этом VEGF-A вызывает пролиферацию эндотелиальных клеток, стимулирует миграцию клеток, повышает проницаемость капилляров за счет вазодилатации [33, 34].

Пролиферативную активность препаратов РФТ связывают преимущественно с наличием PDGF, TGF- β , EGF, α -FGF и β -FGF, IGF-I и IGF-II, VEGF и др. [17, 18, 23, 24]. В очагах повреждения их мишенью являются как локально расположенные клетки-предшественники различного гистологического типа, так и мигрирующие сюда, то есть привлекаемые за счет локально выделяемых хемокинов (PF-4, IL-8 и др.), мультипотентные МСК. Под действием факторов микроокружения, включая РФТ, они пролиферируют и дифференцируются в гладкомышечные, остеогенные, хондрогенные, нейрогенные, клетки дермы и др. [37—40].

TGF- β , являясь одним из основных РФТ, вызывает пролиферацию фибробластов и других типов клеток, продукцию экстрацеллюлярного матрикса. Изоформы TGF- β 1 и TGF- β 2 способствуют заживлению кожных ран с формированием грубого рубца, что связано с избыточным накоплением коллагена типа I, но не коллагена III. TGF- β 3, наоборот, ассоциирован со сниженным накоплением коллагена типа I и отсутствием грубого рубца [41]. Поэтому только рекомбинантный TGF- β 3 рассматривается как перспективный для клинического применения [27]. Тромбоцитарный PDGF оказывает двоякое действие на формирование руб-

цов при заживлении повреждений кожи и других тканей, поэтому он был рекомендован в качестве рекомбинантного препарата для местного использования при заживлении кожных ран [28, 42]. PDGF, существующий в 3 изоформах ($\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$), является не только сильным хемоаттрактантом для моноцитов, нейтрофилов, фибробластов, МСК и остеобластов, но и вызывает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток [22]. PDGF стимулирует регенерацию эпидермиса, повышая скорость пролиферации кератиноцитов и фибробластов дермы, усиливает продукцию и эффекты других ростовых факторов [43]. EGF также вызывает пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов, стимулирует заживление хронических кожных язв [36].

Для заживления повреждений тканей полный набор естественных ростовых факторов, полученный из концентрата тромбоцитов, является более предпочтительным [24]. Это связывают с наличием в препаратах РФТ Th1-зависимого перечня цитокинов, формирующих полноценное заживление раны, в то время как Th2-зависимый тип цитокинов и ростовые факторы, выделяемые при длительном заживлении ран, обуславливают образование шрамов и рубцов [44]. Следует учитывать, что препараты РФТ всегда содержат цитокины лейкоцитов, присутствующих в концентрате тромбоцитов в качестве примеси, а в препаратах плазмы, обогащенной РФТ, дополнительно содержатся растворимые факторы и ферменты плазмы [30, 45].

В заключительной стадии заживления (ремоделирование тканей) происходит сжатие коллагеновых волокон, что приводит к смыканию краев раны. Тромбоцитарные EGF, ECGF, PDGF и PDEGF активизируют процесс эпителизации раны кожных покровов. Возникает постепенное торможение процесса ангиогенеза и снижение концентрации клеток. Излишек матрикса подвергается рассасыванию, а изменение ориентации коллагеновых волокон повышает прочность вновь образованной ткани [2]. Грануляционная ткань замещается соединительной, формируя рубец, или принимает участие в формировании других видов тканей: кость, хрящ, кожа и т. д. [23, 28]. Таким образом, несмотря на то, что тромбоциты непосредственно обеспечивают гемостаз на начальных этапах повреждения тканей и органов, выделяемые ими растворимые факторы прямо или опосредованно участвуют в процессе заживления, восстановлении структуры и функции органа или участка ткани.

Растворимые факторы тромбоцитов и клеточная терапия

Интерес к РФТ за последние годы резко возрос в связи с их способностью поддерживать *in vitro* пролиферацию МСК костного мозга и жировой ткани для клеточной терапии и тканевой инженерии [38, 46, 47]. МСК широко используются при лечении множества заболеваний и патологических состояний человека

[47—49]. Представляя смесь естественных ростовых, дифференцировочных, факторов адгезии, хемокинов, цитокинов, ферментов и других биологически активных субстанций, РФТ оказывают не только пролиферативное, но и костимулирующее действие *in vitro* при дифференцировке МСК в остеогенные, хондрогенные, нейрогенные, адипогенные, а также клетки дермы для приготовления биотрансплантатов.

Современная клеточная терапия многих воспалительно-дегенеративных заболеваний человека базируется на использовании МСК, наращенных *in vitro* и введенных внутривенно из расчета около $2,0 \cdot 10^6/\text{кг}$ веса [47]. Она широко применяется за рубежом при лечении травм позвоночника, воспалительно-дегенеративных заболеваний нервной системы, восстановлении хряща коленных суставов, заболеваний сердца и сосудов, при сахарном диабете [40, 48]. В качестве основного механизма действия рассматривают противовоспалительное, иммуносупрессивное и трофическое (выделение ростовых факторов) действие МСК [48, 49]. Использование аутологичных препаратов РФТ считается одной из наиболее успешных биотехнологий, позволяющих быстро нарастить *in vitro* биомассу МСК за счет сокращения времени удвоения клеточной популяции [38, 47]. Благодаря этому в течение 2—3 нед и 3—4 пассажей можно получить достаточное количество МСК (около 200 млн клеток) для введения пациентам или дальнейшей направленной дифференцировки *in vitro*. Это принципиально важно, поскольку более длительные сроки культивирования снижают способность МСК к дифференцировке [50], повышается вероятность хромосомных транслокаций, ассоциированных с опухолевой трансформацией культивируемых клеток [51]. При длительном культивировании МСК *in vitro* препараты РФТ не вызывают повреждение генетического аппарата клеток (транслокации хромосом) [52]. Заслуживает внимания тот факт, что препараты РФТ, полученные из тромбоцитов у молодых людей в возрасте менее 35 лет, проявляют более высокую пролиферативную, остеогенную и адипогенную активность в отношении МСК человека по сравнению с препаратами РФТ, полученными у лиц старшего возраста (более 45 лет), независимо от содержания в них ростовых факторов PDGF-AB, TGF- β 1, β -FGF, IGF-1 и гормонов [53].

Препараты РФТ эффективно используют для клеточной инженерии при получении направленно дифференцированных *in vitro* МСК для конструирования биотрансплантатов. Достаточно успешно их применяют для индукции остеогенеза *in vitro* и *in vivo*. Так, добавление в культуру МСК человека ЛТ или РТ стимулирует направленную дифференцировку культивированных МСК человека *in vitro*, подтвержденную гистохимически и с помощью молекулярно-генетических маркеров [54, 55]. Под действием препаратов РФТ усиливается образование костной ткани *in vivo* из дифференцируемых МСК, в том числе культивированных на носите-

лях (геле, мембранах) [39, 54]. Считается, что TGF- β и IGF в составе РФТ способствуют формированию костного матрикса. TGF- β также ингибируют формирование остеокластов и процесс резорбции кости [22].

Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-6), серотонин, гистамин в составе препаратов РФТ (ПОТ) усиливают проницаемость капиллярных сосудов и миграцию клеток (лейкоциты, остеобласты) из кровотока, а также обеспечивают переключение хондрогенеза на остеогенез [25]. ПОТ благодаря присутствию BMPs, PDGF, TGF и IGF-1 стимулирует образование остеоцитов, а благодаря IGF-1 и VEGF усиливает ангиогенез в месте образования костной ткани [39]. При этом препараты РФТ (РТ) оказывают прямое ростостимулирующее действие на МСК [25] и на эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, что в немалой степени связывают с наличием VEGF и других ангиогенных факторов в составе ПОТ [36]. Наличие примеси лейкоцитов в концентрате тромбоцитов, используемых для приготовления ПОТ, усиливает ее ангиогенные свойства в течение 1 мес на месте вновь образуемой кости [45]. Усиление ангиогенеза под действием РФТ (ЛТ) представляется важным также при заживлении кожных ран [23] и при адипогенной дифференцировке МСК и их приживлении у пациентов при проведении косметологических операций [56]. В экспериментах на животных (бараны, кролики) препараты рекомбинантных BMP4 или BMP7 оказались более эффективными индукторами приживления костного аллогraftа по сравнению с ПОТ. В то же время ПОТ сама обладает остеоиндуктивными свойствами и проявляет остеоиндуцирующую активность при использовании синтетических гидроксипатитных носителей [57].

Препараты РФТ усиливают хондрогенную дифференцировку МСК, а также пролиферацию хондроцитов в условиях *in vitro* [58]. TGF- β , IGF, костноморфообразующие белки BMP 2, 4, 6, 7, содержащиеся в препаратах РФТ, являются основными индукторами хондрогенной дифференцировки МСК. Технологии получения (активация тромбоцитов тромбином, процессы замораживания и оттаивания) влияют на костимулирующую активность препаратов РФТ в отношении хондрогенной дифференцировки МСК [59]. У баранов 5-кратное внутрисуставное введение аутологичной ПОТ приводило практически к полному восстановлению поврежденной хрящевой поверхности суставов к 6-му месяцу наблюдения, в то время как в контроле без использования ПОТ полное заживление не наблюдалось и через 12 мес [60].

Важно с практической точки зрения нейроиндуцирующее действие препаратов РФТ, что способствует заживлению поврежденных периферических нервов при травмах и прорастанию нервных окончаний в местах регенерации тканей человека. В экспериментах *in vitro* в присутствии ПОТ за счет содержания нейрогенных факторов усиливалась нейроиндуцированная дифференцировка МСК человека [61]. В эксперимен-

тах на животных ПОТ усиливала регенерацию периферических нервов после их пересечения [62].

Основные направления клинического применения препаратов РФТ человека

В настоящее время имеется небольшой опыт клинического использования препаратов РФТ в лечебных целях для ускорения заживления поврежденных тканей. Это объясняется разнообразием самих препаратов и методов их приготовления, отсутствием стандартизации медицинских продуктов и общепринятых методов их клинического применения. Обычно используют аутологичные препараты РФТ, реже — аллогенные. В то же время полученные от пациентов аутологичные препараты РФТ не всегда достаточно активны, а у части лиц они не могут быть получены [63]. На сегодняшний день препараты РФТ успешно применяют с целью репарации костной, хрящевой, мышечной тканей, восстановления соединительно-тканного аппарата, кожи, подкожной клетчатки.

Репарация костной ткани в стоматологии. Уже ранние исследования показали возможность ускоренного заполнения костной тканью зубного ложа после экстракции зубов при локальном применении гелеобразного ТГ в комплексе с титановым или аутологичным костным трансплантатом [5, 6]. Впоследствии технику усовершенствовали и стали применять сгусток фибрина, обогащенного тромбоцитами (ФОТ) [11, 23, 64]. Заполнение лунки удаленного зуба ФОТ позволяло на ранних этапах сохранить объем костной ткани, ускорить процесс реорганизации и формирования новой кости, а также снизить количество пациентов с такими осложнениями, как альвеолит, боль и отек в постоперационной зоне [65]. Применение ФОТ во время удаления зубов позволяет сократить риск развития геморрагических осложнений у пациентов с пластикой клапана, находящихся на постоянной терапии антикоагулянтами, после перенесенного оперативного вмешательства на сердце [66]. Гистологические исследования области введения ФОТ в лунки после удаления зубов с последующей пластикой мягких тканей или без нее показали, что через 8 нед в зоне последующей установки дентального имплантата находилась молодая, незрелая кость. Эти данные также были подтверждены при помощи компьютерной томографии. Во всех удаленных лунках качество кости соответствовало 2-му типу по международной классификации [67].

Наличие РФТ в месте заживления кости обеспечивает гемостаз, вызывает ангиогенез, усиливает остеогенез, преимущественно вызывая пролиферацию периостальных клеток. При этом примесь лейкоцитов в концентрате тромбоцитов, используемых для получения ФОТЛ, усиливает регенерацию и ремоделирование как костной, так и соединительной ткани и слизистой оболочки полости рта [30, 64]. Применение аутологичной ПОТ вызывает ускорение

заживления слизистой оболочки рта, уменьшение боли при заживлении раны, повышение плотности формирующейся костной ткани, увеличение костной массы, улучшение прогноза приживления трансплантата, эффективно при бисфосфонатобуловленном остеонекрозе нижней челюсти (BRONJ) [68]. Отмечена эффективность использования ПОТ вместе с биоматериалом для заполнения дефекта костной ткани вокруг имплантата [64]. Разработанные технологии применения сгустков (мембран), основанных на ПОТ, считаются перспективными в терапевтической и хирургической стоматологии, при трансплантации аутологичной костной ткани [20, 64].

Применение в ортопедии и травматологии. Существуют немногочисленные клинические наблюдения применения препаратов РФТ в ортопедической практике. Одно из первых упоминаний — эффективное использование ТГ для остеогенеза при операциях на псевдосуставах длинных трубчатых костей [69]. Отмечено несколько направлений использования ПОТ в ортопедии, в том числе при тяжелых операциях остеосинтеза на позвоночнике, включая спондилодез [70]. В одном из обзоров отмечено, что достоверное положительное влияние ПОТ на регенерацию костной ткани наблюдали в 16 из 40 клинических исследований по пересадке аутологичных костных фрагментов, костного аллогraftа (FDBA), синтетических материалов на основе солей кальция, гидроксиапатита, других композитных материалов. Различия полученных результатов можно объяснить разными условиями получения и активностью ПОТ, однако никто из исследователей не наблюдал отрицательных результатов применения ПОТ [71].

Эффективное применение ФОТ вместе с МСК и минерализованной костной основой наблюдалось у 3 из 10 пациентов с врожденным псевдоартрозом большеберцовой кости. Отмечено, что усиленный ангиогенез и повышенный уровень FGF в сыворотке крови являются факторами успешного восстановления костной ткани [72]. Тканевая инженерия, основанная на использовании МСК и ПОТ, оказалась более успешной у пациентов с переломами трубчатых костей нижних конечностей по показателям индекса заживления, срокам госпитализации и консолидации кости, частоте инфекционных осложнений [37].

В исследовании Е. Коп и соавт. лечение 100 пациентов с травматическими, обычно спортивными, дегенеративными изменениями в коленных суставах (но не при ревматоидном артрите) проводилось путем интраартикулярного введения аутологичного ПОТ по 5 мл через 21 сут [73]. Показано, что уже 3—4-кратное введение ПОТ приводило к уменьшению болей, снижению припухлости суставов, улучшению функции коленного сустава и качества жизни у большинства пациентов в течение 6 мес наблюдения. Результаты были лучше у молодых пациентов. У 3 пациентов отмечалась реакция на внутрисуставное вве-

дение ПОТ. В другом исследовании клиническая эффективность (по бальной системе IKDC) в течение 6 мес наблюдалась уже после однократного внутрисуставного введения ПОТ в поликлинических условиях при ранних стадиях дегенеративного остеоартрита [74]. В обоих исследованиях лучший клинический результат выявлен у более молодых пациентов. У 14 молодых пациентов, страдающих первичным или вторичным остеоартритом коленного сустава, продемонстрирована достоверная положительная динамика восстановления функций сустава и прекращение болевого синдрома после 3-кратной инъекции ПОТ в область повреждения [75]. За последние 5 лет объем вмешательств с использованием аутологичной ФОТ значительно возрос, что позволило разработать практические рекомендации по использованию ПОТ при патологии позвоночника, хондропатиях, остеоартритах, тендовагинитах, острых и хронических поражениях мягких тканей, при восстановлении поврежденного связочного аппарата, при растяжении мышц [76].

Репарация сухожилий, связок, мягких тканей. Разрыв или растяжение связок является большой проблемой спортивной медицины и травматологии. В комплексном лечении таких состояний применение ПОТ позволяло большей части пациентов и в более ранние сроки начать выполнять физические упражнения после операции восстановления разрыва связок ротационной манжеты плеча. В случаях, когда использование ПОТ не оказывало ожидаемого восстановительного эффекта на функции связочного аппарата через 6 и 12 мес наблюдения после операции, отмечалось значительное сокращение частоты повторных разрывов [77]. В другом исследовании продемонстрировано снижение болей на 60% (в группе контроля — на 16%) у пациентов с хроническим локтевым эпикондилитом после введения ПОТ в зону боли под местной анестезией. Последующее наблюдение показало снижение на 93% исходного болевого синдрома у пациентов к концу срока наблюдения (12—38 мес) [78]. При проведении рандомизированного клинического исследования установлена эффективность местного введения ПОТ при разрыве ахиллова сухожилия у пациентов 18—60 лет. При оценке степени эластичности и функциональности сухожилий через 7 нед и 1 год наблюдения результаты лечения не различались у пациентов, получавших и не получавших однократную местную инъекцию ПОТ, приготовленной как цельный концентрат тромбоцитов [79]. Сравнение эффективности лечения бокового эпикондилита при местном однократном введении ПОТ и кортикостероидов показало, что через 1 год наблюдения улучшение наблюдалось у 73% пациентов, получавших ПОТ, и у 49% пациентов, получавших кортикостероиды. Отмечено также, что эффект введения кортикостероидов оказался более краткосрочным [80]. В другом исследовании однократное использование аутологичной ПОТ у пациен-

тов в возрасте 18—35 лет способствовало сокращению времени заживления, которое оценивалось методом МРТ, с 369 сут до 177 сут после проведения операции замещения разрыва передней крестообразной связки коленного сустава [81]. Использование препаратов ПОТ получило широкое распространение в спортивной медицине не только для лечения повреждений связочного аппарата, но и мышц. Быстрое исчезновение болевого синдрома, сокращение сроков лечения и более полное восстановление функции мышц наблюдалось при инъекциях препаратов аутологичной ПОТ [82].

Восстановление целостности поврежденной кожи. Исторически одним из наиболее ранних направлений медицинского применения препаратов РФТ у человека является их использование для лечения кожных язв (длительно незаживающих повреждений кожных покровов), начатое в 1990-х годах. Уже первые исследования показали, что после аппликаций аутологичных препаратов РФТ 23 пациентам, имевшим трофические язвы кожи, не заживавшие на протяжении 25 нед, у всех наблюдалось 100% заживление в течение 10 нед лечения [83]. У 26 599 пациентов с диабетическими нейропатическими язвами нижних конечностей наблюдалось более эффективное заживление при использовании РФТ по сравнению со стандартным методом лечения [84]. При лечении длительно незаживающих глубоких повреждений мягких тканей у 24 пациентов (33 раны) методом инъекционного введения препарата РФТ каждые 2 нед наблюдалось полное заживление 20 из 33 раневых дефектов в среднем в течение 11 нед [85]. В другом исследовании, проведенном на 24 пациентах, страдающих сахарным диабетом, показано ускорение заживления хронических кожных язв при местном лечении с использованием препаратов РФТ [86]. В одном из систематических обзоров отмечено, что более чем в половине из 68 проанализированных клинических исследований эффективности применения препаратов РФТ для местного лечения кожных язв различного происхождения (сахарный диабет, сердечно-сосудистая недостаточность, травма, венозный стаз и т. д.) получен значительный положительный результат. Он проявлялся заживлением ран или существенным сокращением их размеров, исчезновением болевого синдрома, резким сокращением числа инфекционных осложнений. Только в небольшой части исследований клинический эффект от применения препаратов РФТ не наблюдался. При этом неблагоприятные эффекты при применении препаратов РФТ отмечены не были [87]. Полученные клинические данные подтверждают, что препараты РФТ обладают не только регенеративным, но и выраженным местным антимикробным действием [30].

Заключение

Таким образом, последние 5 лет оказались продуктивными для внедрения новых методов регенеративной медицины — клеточной терапии, основанной на

использовании наращенных *in vitro* МСК, и препаратов РФТ, — что позволяет использовать концентрат тромбоцитов не только для гемотрансфузий, но и для местного заживления ран [17]. Начинает бурно развиваться клеточная инженерия, в том числе с целью замещения органной трансплантации. Медленно, но верно прогрессирует генная терапия.

Уже сейчас аутологичные препараты РФТ имеют государственную регистрацию (в США — от Департамента питания и лекарств) для применения в качестве метода лечения хронических кожных язв и в ортопедии. В то же время отсутствие стандартизированной полномасштабной технологии получения аллогенных препаратов РФТ пока сдерживает их широкое применение в лечебной практике. Тем не менее продолжает накапливаться клинический материал по использованию этого естественного, безопасного и в большинстве случаев эффективного лечебного средства во многих отраслях медицины: ортопедии, травматологии, стоматологии, дерматологии, косметологии, спортивной медицине, офтальмологии, неврологии, клеточной терапии (включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток), тканевой инженерии. Рассматривается возможность применения препаратов РФТ при сердечной и сосудистой патологии, ее осложнениях. Полученные теоретические и практические знания свидетельствуют о том, что использование РФТ является новым перспективным направлением современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А. И. *Руководство по гематологии.*— М., 1985.— Т. 2.
2. Pietrzak W. S., Eppley B. L. // *J. Craniofac. Surg.*— 2005.— Vol. 16.— P. 1043—1054.
3. Peddinghaus M. E., Tormey C. A. // *Clin. Lab. Med.*— 2009.— Vol. 29.— P. 175—191.
4. Knighton D. R., Ciresi K. F., Fiegel V. D., et al. // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1990.— Vol. 170, № 1.— P. 56—60.
5. Whitman D. H., Berry R. L., Green D. M. // *J. Oral Maxillofac. Surg.*— 1997.— Vol. 55.— P. 1294—1299.
6. Marx R. E., Carson E. R., Eichstaedt S. R., et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*— 1998.— Vol. 85.— P. 638—646.
7. Anitua E. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*— 1999.— Vol. 14.— P. 529—535.
8. Sanchez A. R., Sheridan P. J., Kupp L. I. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*— 2003.— Vol. 18.— P. 93—103.
9. Everts P. A., van Zundert A., Schonberger J. P., et al. // *J. Biomed. Mater. Res. A.*— 2008.— Vol. 85, № 4.— P. 1135—1136.
10. Choukroun J., Adda F., Schoeffler C., Vervelle A. // *Implantodontie.*— 2001.— Vol. 42.— P. 55—62.
11. Dohan Ehrenfest D. M., Choukroun J., Diss A., et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*— 2006.— Vol. 101, № 3.— P. e37—e44.
12. Soffer E., Ouhayoun J. P., Dosquet C., et al. // *Clin. Oral Implants Res.*— 2004.— Vol. 15.— P. 581—588.
13. Doucet C., Ernou I., Zhang Y., et al. // *J. Cell Physiol.*— 2005.— Vol. 205, № 2.— P. 228—236.
14. Gruber R., Karreth F., Kandler B., et al. // *Platelets.*— 2004.— Vol. 15, № 1.— P. 29—35.
15. Marx R. E. // *Implant Dent.*— 2001.— Vol. 10, № 4.— P. 225—228.
16. Perseghin P., Sciorelli G., Belotti D., et al. // *Transfusion.*— 2005.— Vol. 45.— P. 1544—1546.
17. Mazzucco L., Balbo V., Guaschino R. // *Transfus. Apher. Sci.*— 2012.— Vol. 47, № 2.— P. 207—211.
18. Borzini P., Mazzucco L. // *Transfusion.*— 2005.— Vol. 45.— P. 1759—1767.
19. Perez-Izarbe M., Diez-Campelo M., Aranda P., et al. // *Transfusion.*— 2009.— Vol. 49, № 9.— P. 1901—1910.
20. Dohan Ehrenfest D. M., Rasmusson L., Albrektsson T. // *Trends Biotechnol.*— 2008.— Vol. 27, № 3.— P. 158—167.
21. Mazzucco L., Balbo V., Cattana E., et al. // *Vox Sang.*— 2009.— Vol. 97.— P. 110—118.
22. Alsousou J., Thompson M., Hulley P., et al. // *J. Bone Joint Surg.*— 2009.— Vol. 91—B.— P. 987—996.
23. Nurden A. T., Nurden P., Sanchez M., et al. // *Front. Biosci.*— 2008.— Vol. 13.— P. 3525—3548.
24. Lacci K. M., Dardik A. // *Yale J. Biol. Med.*— 2010.— Vol. 83.— P. 1—9.
25. Zhang N., Wu Y.-P., Qian S.-J., et al. // *Scient. World J.*— 2013.— Art. ID 134582.
26. Semple J. W., Italiano J. E., Freedman J. // *Nature Rev. Immunol.*— 2011.— Vol. 11, № 4.— P. 264—274.
27. Bielefeld K. A., Amini-Nik S., Alman B. A. // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2013.— Vol. 70.— P. 2059—2081.
28. Singer A. J., Clark R. A. F. // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341, № 10.— P. 738—746.
29. Tang Y. Q., Yeaman M. R., Selsted M. E. // *Infect. Immun.*— 2002.— Vol. 70, № 12.— P. 6524—6533.
30. Bielecki T., Dohan Ehrenfest D. M., Everts P. A., Wiczowski A. // *Curr. Pharm. Biotech.*— 2012.— Vol. 13.— P. 153—1162.
31. Martin P., D'Souza D., Martin J., et al. // *Curr. Biol.*— 2003.— Vol. 13, № 13.— P. 1122—1128.
32. Потапнёв М. П. // *Здравоохранение.*— 2014.— № 5.— С. 18—27.
33. Minami T., Horiuchi K., Miura M., et al. // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279, № 48.— P. 50537—50554.
34. Ribatti D., Nico B., Crivellato E. // *Int. J. Dev. Biol.*— 2011.— Vol. 55.— P. 261—268.
35. Schmitt A., van Griensven M., Imhoff A. B., Buchmann S. // *Stem Cell Intern.*— 2012.— Art. ID 394962.
36. Bennett S. P., Griffiths G. D., Schor A. M., et al. // *Br. J. Surg.*— 2003.— Vol. 90, № 2.— P. 133—146.
37. Kitoh H., Kitakoji T., Tsuchiya H., et al. // *Bone.*— 2007.— Vol. 40.— P. 522—528.
38. Blande I. S., Bassaneze V., Lavini-Ramos C., et al. // *Transfusion.*— 2009.— Vol. 49, № 12.— P. 2680—2685.
39. El Backly R. M., Zaky S. H., Muraglia A., et al. // *Tissue Engin. (Pt A).*— 2012.— Doi:10.1089/ten.tea.2012.0357.
40. Ren G., Chen X., Dong F., et al. // *Stem Cells Transl. Med.*— 2012.— Vol. 1, № 1.— P. 51—58.
41. Shah M., Foreman D. M., Ferguson M. W. J. // *J. Cell Sci.*— 1995.— Vol. 108.— P. 985—1002.
42. Maghsoudi H., Nezami N., Mirzajanzadeh M. // *Int. J. Burn Trauma.*— 2013.— Vol. 3, № 2.— P. 96—101.
43. Einhorn T. A. // *J. Orthop. Trauma.*— 2005.— Vol. 9 (Suppl.).— P. 4—6.
44. Gauglitz G. G., Korting H. C., Pavicic T., et al. // *Mol. Med.*— 2011.— Vol. 17, № 1—2.— P. 113—125.

45. Park E.-J., Kim E.-S., Weber H.-P., et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*— 2008.— Vol. 23, № 5.— P. 818—826.
46. Kocaoemer A., Kern S., Kluter H., Bieback K. // *Stem Cells.*— 2007.— Vol. 25.— P. 1270—1278.
47. Bieback K., Hecker A., Kocaoemer A., et al. // *Stem Cells.*— 2009.— Vol. 27.— P. 2331—3241.
48. Зорин В. Л., Зорина А. И., Черкасов В. П. // *Клеточ. трансплантология и регенерац. медицина.*— 2009.— Т. 4, № 3.— С. 68—78.
49. Sensebe L., Krampfer M., Bourin P., Giordano R. // *Vox Sang.*— 2010.— Vol. 98.— P. 93—107.
50. Janicki P., Boeuf S., Steck E., et al. // *Eur. Cells Mater.*— 2011.— Vol. 21.— P. 488—507.
51. Ben-David U., Mayshar Y., Benvenisty N. // *Cell. Stem Cell.*— 2011.— Vol. 9.— P. 97—102.
52. Crespo-Diaz R., Behfar A., Butler G. W., et al. // *Cell Transpl.*— 2011.— Vol. 20.— P. 797—811.
53. Lohmann M., Walenda G., Hemeda H., et al. // *PLoS ONE.*— 2012.— Vol. 7, № 5.— P. e37839.
54. Chevallier N., Anagnostou F., Zilber S., et al. // *Biomaterials.*— 2010.— Vol. 31, № 2.— P. 270—278.
55. Космачева С. М., Данилкович Н. Н., Щепень А. В. и др. // *Клет. технологии в биологии и медицине.*— 2013.— № 4.— С. 210—216.
56. Szoke K., Brinckmann J. E. // *Stem Cells Transl. Med.*— 2012.— Vol. 1.— P. 658—667.
57. Malhotra A., Pelletier M. H., Yu Y., Walsh W. R. // *Arch. Orthop. Trauma Surg.*— 2013.— Vol. 133.— P. 153—165.
58. Drengk A., Zapf A., Stumer E. K., et al. // *Cell Tissue Organs.*— 2009.— Vol. 189.— P. 317—326.
59. Zaky S. H., Ottonello A., Strada P., et al. // *J. Tissue Eng. Regen. Med.*— 2008.— Vol. 2.— P. 472—481.
60. Milano G., Deriu L., Passino E. S., et al. // *Arthroscopy.*— 2012.— Vol. 28, № 5.— P. 688—701.
61. Li H., Han Z., Liu D., et al. // *Int. J. Neurosci.*— 2013.— Vol. 123, № 3.— P. 184—190.
62. Elgazzar R. F., Mutabagani M. A., Abdelaal S. E., Sadakah A. A. // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*— 2008.— Vol. 37, № 8.— P. 748—755.
63. Greppi N., Mazzucco L., Galetti G., et al. // *Biologicals.*— 2011.— Vol. 39.— P. 73—80.
64. Simonpieri A., Del Corso M., Vervelle A., et al. // *Cur. Pharm. Biotech.*— 2012.— Vol. 13.— P. 1231—1256.
65. Hoaglin D., Lines G. K. // *Int. J. Dent.*— 2013.— Art. ID 875380.
66. Sammartino G., Dohan Ehrenfest D. M., Carile F., et al. // *J. Oral Implant.*— 2011.— Vol. 37, № 6.— P. 682—690.
67. Hauser F., Gaydarov N., Badoud I., et al. // *Implant Dent.*— 2013.— Vol. 22, № 3.— P. 295—303.
68. Albanese A., Licata M. E., Polizzi B., Campisi G. // *Immun. Aging.*— 2013.— Vol. 10.— P. 23.
69. Rughetti A., Flamini S., Colafarina O., et al. // *Blood Transfusion.*— 2004.— Vol. 2.— P. 37—43.
70. Cenni E., Savarino L., Perut F., et al. // *Musculoscel. Surg.*— 2010.— Vol. 94.— P. 1—8.
71. Roffi A., Filardo G., Kon E., Marcacci M. // *BMC Musculoskel. Dis.*— 2013.— Vol. 14.— P. 330.
72. Giuliani N., Lisignoli G., Magnani M., et al. // *Stem Cells Intern.*— 2013.— Art. ID 312501.
73. Kon E., Buda R., Filardo G., et al. // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthroscopy.*— 2010.— Vol. 18.— P. 472—479.
74. Jang S.-J., Kim J.-D., Cha S.-S. // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*— 2013.— Vol. 23.— P. 573—580.
75. Sampson S., Reed M., Silvers H., et al. // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*— 2010.— Vol. 89.— P. 961—969.
76. Hsu W. K., Mishra A., Rodeo S. R., et al. // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*— 2013.— Vol. 21, № 12.— P. 739—748.
77. Randelli P., Ragone V., Cabitza P. // *Shoulder Arthroscopy / Ed. G. Milano, A. Grasso.*— London, 2014.— P. 497—502.
78. Mishra A., Pavelko T. // *Am. J. Sports Med.*— 2006.— Vol. 34, № 11.— P. 1774—1778.
79. Schepull T., Kvist J., Norrman H., et al. // *Am. J. Sports Med.*— 2011.— Vol. 39, № 1.— P. 38—47.
80. Peerbooms J. C., Sluimer J., Bruijn D. J., et al. // *Am. J. Sports Med.*— 2010.— Vol. 38, № 2.— P. 255—262.
81. Radice F., Yanez R., Gutierrez V., et al. // *Arthroscopy.*— 2010.— Vol. 26, № 1.— P. 50—57.
82. Sanchez M., Andia I., Anitua E., Sanchez P. // *Innovations in Biothechnology / Ed. E. C. Agbo.*— Tech. Rijeka, 2012.— P. 113—138.
83. Atri S. C., Misra J., Bisht D., Misra K. // *Surgery.*— 1990.— Vol. 108.— P. 508—512.
84. Margolis D. J., Kantor J., Santanna J., et al. // *Diabet. Care.*— 2001.— Vol. 24.— P. 483—488.
85. McAleer J. P., Kaplan E., Persich G. // *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.*— 2006.— Vol. 96.— P. 482—488.
86. Saad Setta H., Elshahat A., Elsherbiny K., et al. // *Int. Wound J.*— 2011.— Vol. 8, № 3.— P. 307—312.
87. Carter M. J., Fylling C. P., Parnell L. K. // *Plasty.*— 2011.— Vol. 11.— P. e38.

Поступила 16.04.14.

SOLUBLE PREPARATIONS OF PLATELET GROWTH FACTORS AND THEIR MEDICAL IMPLEMENTATION

M. P. Potapnev, A. A. Arabey, G. G. Kondratenko, A. A. Troyanov, S. M. Kosmacheva, S. I. Ilnatsenko, A. A. Kakhno, N. N. Danilkovich, S. I. Krivenko, E. A. Nazarova, O. V. Levandovskaya, I. S. Kopetski, V. V. Loginov

The review summarized data on biological activity and medical application of platelet-derived growth factors (PDGFs). The original role the platelets and their soluble factors play in the damaged tissues inflammatory and healing processes is shown. Technologies of the basic PDGFs preparations production as well as the possibilities of applying them for human mesenchymal stem cells growth and their differentiation for using within cellular therapy and regeneration of damaged tissues are discussed. Results of clinical application of PDGFs' preparations in dentistry, orthopedics, sports medicine for last 10—15 years are presented. The action mechanism and outcomes of PDGFs clinical appliance for healing the damaged skin integument including lesions caused by diabetes mellitus are discussed. The authors conclude that the PDGFs application in current medicine is a promising therapeutic direction.

Key words: platelets, growth factors, inflammation, regeneration, medical application.

Адрес для корреспонденции:

Потанёв Михаил Петрович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, корп. 5; сл. тел. 272-96-91.