

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОПЛАСТИКИ И ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.А. Кирилова, Н.Г. Фомичев, В.Т. Подорожная, Ю.В. Эттейн

ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий»,
директор – д.м.н. профессор М.А. Садовой
г. Новосибирск

Использование обогащенной тромбоцитами плазмы для ускорения роста кости и мягких тканей в настоящее время стало одним из направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии. В настоящее время эта биотехнология привлекает все большее внимание клиницистов [1-3, 5-7, 11, 22, 25, 28-29, 38].

Если трактовать дословно, то термин «обогащенная тромбоцитами плазма» – это плазма, в которой концентрация тромбоцитов превышает физиологическую норму. В норме концентрация тромбоцитов в крови колеблется между 150 тыс./мкл и 350 тыс./мкл и в среднем составляет 200 тыс./мкл. Доказано, что стимулирующий эффект обогащенной тромбоцитами плазмы проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней равна 1000000/мкл [24].

Для обозначения обогащенной тромбоцитами плазмы в литературе употребляется множество неточных терминов. Наиболее распространенными среди них являются «тромбоцитарный концентрат» и «тромбоцитарный гель». Это не совсем так потому, что истинный «тромбоцитарный концентрат» должен содержать только тромбоциты, без плазмы, поэтому он не может свернуться и сформировать сгусток. Термин «тромбоцитарный гель» тоже неточный, т.к. в нем отсутствуют адгезивные молекулы, которые усиливают биологическую активность сгустка. Термин «фибриновый клей», в свою очередь, не является корректным [29].

Исходя из того, что в научной литературе чаще встречается сокращение БоТП (богатая тромбоцитами плазма), то мы, во избежание путаницы также будем пользоваться этой аббревиатурой. При этом БоТП не является достаточной характеристикой того продукта, о котором идет речь.

Представители фирм производителей медицинского оборудования утверждают, что получить БоТП можно только на специальных центрифугах в два этапа, но с этим не все согласны. T.S. Roukis и соавторы [37] проводили анализ коммерческих систем для получения БоТП и пришли к заключению, что различия между системами неуловимы. Т.Н. Модина с соавторами [3] отмечали, что для приготовления богатой и бедной тромбоцитами плазмы можно пользоваться

любой лабораторной центрифугой, в программе которой заложены соответствующие параметры – скорость вращения и время центрифугирования. Подтверждение этому мы обнаружили и у других авторов, которые получали БоТП в один этап: S. Fontana и соавторы [20] при центрифугировании пробирок с кровью при 1500 оборотах в течение 15 минут, а В. Г. Самодай с соавторами [4] при 1000-2300 оборотах в течение 6–8 минут на отечественном оборудовании.

В БоТП присутствуют все элементы крови кроме красных кровяных телец: лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, нити фибрина и адгезивные молекулы. При этом концентрация всех элементов крови в БоТП будет больше, чем в 1 мл обычной крови, и тем больше, чем больше крови исходно будет взято у пациента. Например, у человека 200 тыс. тромбоцитов в 1 мл крови, для того, чтобы получить концентрат заданной характеристики, нам надо взять 5 мл крови. И тогда после центрифугирования получится БоТП с содержанием тромбоцитов 1 000 000 клеток. Правда, и эта концентрация будет изменяться, т.к. величина сгустка может быть от 0,5 до 2,0 мл.

M.G. Andrade с соавторами [23] обнаружили, что параметры цельной крови влияют на качество БоТП и являются важными для ее приготовления, поскольку количество тромбоцитов в БоТП зависит от количества тромбоцитов в цельной крови.

Известно, что при разрушении мембран клеточных элементов выделяются факторы роста. Ниже перечислены семь основных факторов роста, которые содержатся в богатой тромбоцитами плазме: тромбоцитарный фактор роста (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab), трансформирующий фактор роста (TGF- α 1, TGF- α 2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста эпителия (EGF). Эти естественные факторы роста находятся в биологически предопределенных соотношениях, что отличает обогащенную тромбоцитами плазму от рекомбинантных факторов роста [9, 29, 33, 36, 39]. Н. S. Cho с соавторами [18] показали, что количество тромбоцитарного фактора роста (PDGF) выше в нативной цельной крови с высоким содержанием тромбоцитов. Состав и свойства обогащенной тромбоцитами плазмы отражены в таблице.

Таблица

Состав и свойства основных компонентов БоТП

Основные компоненты БоТП	Источник	Действие
Фибриноген	Плазма крови	Обеспечивает связывание частиц костного материала и способствует остеокондукции посредством образования сети, которая играет роль скелета, поддерживающего рост новой кости
Адгезивные молекулы (фибронектин, фибрин, витронектин)	Плазма крови	Необходимы для миграции клеток, остеокондукции, эпителизации и остеоинтеграции
Тромбоциты	Плазма крови	Способствуют гемостазу, инициируют каскад заживления ран
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab)	Тромбоциты	Инициирует заживление соединительной ткани, включая регенерацию кости, обладает мощной митогенной и ангиогенной активностью, а также регулирует деятельность других факторов роста
Трансформирующий фактор роста (TGF-β1; TGF-β2)	Тромбоциты	Регуляция хемотаксиса и митогенеза клеток-предшественников остеобластов и способность стимулировать депозицию коллагеновой матрицы при заживлении ран и восстановлении кости
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Тромбоциты	Индуктирует развитие эпителия и способствует ангиогенезу
Сосудистые эндотелиальные факторы роста (VEGF)	Тромбоциты	Обладает ангиогенной и митогенной активностями

В естественном сгустке содержатся фибрин, фибронектин и витронектин, их еще называют адгезивными молекулами, необходимыми для миграции клеток, остеокондукции, эпителизации и остеоинтеграции. Т. Kawase с соавторами [28] экспериментально доказали, что биологические свойства БоТП обусловлены не только наличием в ней факторов роста (TGF-в и PDGF), но и без них она немедленно индуцирует образование фибринового сгустка с последующей стимуляцией клеточной адгезии и синтеза коллагена.

М. Yazawa с соавторами [12] проводили фундаментальные исследования по влиянию БоТП на формирование кости у кроликов. В своем исследовании они исходили из того, что тромбоциты содержат большое количество факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор (PDGF) и трансформирующий фактор (TGF-в), которые можно получить в высоких концентрациях при центрифугировании крови и они могут быть использованы в клинических ситуациях в виде БоТП. Авторы оценивали способность БоТП к формированию кости у кроликов. В 1 серии экспериментов они использовали БоТП из цельной крови, и заполняли щелевой дефект в 1 мм на нижней челюсти кролика. Через 1 неделю произвели гистологические исследования. Во 2 серии БоТП применяли при бикортикальном дефекте черепа у кролика с гранулами в-трикальцийфосфата как искусственного костного материала. Через 1 неделю, 1 и 2 месяцев после операции выполняли рентгенологическое и гистологическое исследования. В результате, в обеих сериях формирование кости наблюдалось сначала больше в группе,

леченной с БоТП, чем без нее (контроле). В 2 серии опытов наблюдали поэтапное формирование кости на гранулах в-трикальцийфосфата.

К. Akeda с соавторами [34] сообщили, что аутоБоТП может быть использована как источник анаболических факторов роста для стимуляции хондроцитов в хрящевых тканеинженерных конструкциях, в связи с усилением синтеза протеогликанов и коллагена.

Необходимо подчеркнуть, что БоТП не обладает остеоиндуктивными свойствами, т.е. такая плазма не может инициировать образование новой кости без присутствия костных клеток. Таким эффектом обладают только костные морфогенетические протеины (КМП), которые способны индуцировать образование кости *de novo*. БоТП стимулирует ангиогенез и митоз клеток, участвующих в процессе регенерации, а также является аутогенным источником факторов роста. Факторы роста и дифференциации представляют собой класс биологических медиаторов, которые играют важную роль в стимуляции и регулировании заживления ран, а также ускоряют ключевые клеточные процессы, включая митогенез, хемотаксис, дифференциацию и метаболизм. При этом: улучшается регенерация тканей и стимулирование гисто- и ангиогенеза; нет реакции болевой и костной тканей на температурные раздражители; сокращаются сроки лечения (за счет ликвидации первой фазы процесса регенерации – лизиса сгустка и воспаления); улучшается самочувствие пациента в послеоперационном периоде; отсутствует отечность мягких тканей после проведения операции [2].

Все способы применения БоТП, описанные в литературе, можно разделить на несколько основных групп. БОТП может быть смешана с костным материалом; нанесена на принимающее ложе перед применением костного материала; нанесена поверх костного материала; используется в качестве биологической мембраны.

В любом случае БоТП должна быть коагулирована непосредственно перед использованием. Свертывание крови сопровождается активацией тромбоцитов, которые при этом высвобождают факторы роста [9, 29, 33, 36, 39]. В течение первых 10 мин тромбоциты выделяют около 70% факторов роста. Полное высвобождение последних происходит в течение часа. После этого тромбоциты продолжают синтезировать дополнительное количество факторов роста приблизительно в течение 8 дней, после чего погибают. Большое количество исследований свойств БоТП и репаративного остеогенеза осуществлялось в челюстно-лицевой хирургии при восстановлении альвеолярного фрагмента кости [2, 3, 11, 13, 19, 20, 22, 25, 38]. А. Wojtowicz с соавторами [25] проанализировали восстановление альвеолярного отростка челюсти у 17-летнего пациента, пострадавшего в автомобильной аварии. 3 месяца спустя была проведена направленная тканевая регенерация с использованием аутогенной БоТП и неорганической бычьей кости. Через 10 месяцев лучевое и шпательное исследования по Фурье показали, что оригинальное трабекулярное строение интактной кости с двух сторон от дефекта повторяет обычный путь ее регенерации, связанный с воздействием факторов роста, содержащихся в БоТП.

Т. Оуата с соавторами [22] сравнивали между собой результаты классической аутопластики из гребня подвздошной кости и аутопластики, комбинированной с БоТП, выполненной 7 пациентам. Качественную оценку регенерата кости проводили с помощью 3-плоскостного компьютерного томографического сканера и сравнивали с контролем. В результате получили достоверное увеличение кости в альвеолярном дефекте после применения БоТП, по сравнению с контролем ($P < 0,5$). БоТП является безопасным, легко получаемым и эффективным источником для формирования новой кости. Она может усиливать остеогенез при пластике альвеолярной кости и при расщелине неба у пациентов.

Доказана эффективность БоТП для ускорения заживления мягких тканей и эпителизации [37]. Т. S. Roukis с соавторами [37] проанализировали данные литературы по влиянию БоТП на заживление кости и мягких тканей и пришли к заключению, что БоТП является безопасной, способствующей размножению клеток и эффективно му течению естественных этапов регенерации.

БоТП содержит фибриллярный и клеточный компоненты и способна действовать как носитель клеток, важных для регенерации мягких и костных тканей [24]. Она может усиливать прикрепление остеобластов человека к мембранам [11, 26] и, как следствие, индуцировать остеогенез [19].

Многие авторы являются сторонниками стимулирующего воздействия БоТП на репаративный остеогенез [2-3, 15-17, 19-20, 22, 25, 40, 42].

В.Л. Брехов [1] считает, что применение богатой тромбоцитами аутоплазмы, оптимизирует процессы репаративного остео-и хондрогенеза, что улучшает результаты хирургического лечения больных с дефектами костной и хрящевой (суставной) тканей, уменьшает количество реостеосинтезов в 7 раз и приводит к сокращению сроков нетрудоспособности на 15%.

Н. Velich с соавторами [40] в остеокондуктивный костный заменитель добавляли БоТП и изучали ее влияние на формирование новой кости. Дефект в нижней челюсти собак заполняли в-трикальцийфосфатом (ТКФ) или смесью в-ТКФ+БоТП из аутокрови. Для сравнения использовали аналогичную модель с аутологичной костью. На 6 неделе визуальное формирование новой кости было более выражено при использовании БоТП + в-ТКФ. Через 12 недель сформированной кости было значительно больше в опытах, чем в контроле. Таким образом, использование БоТП ускоряет остеогенез и ремоделирование в синтетическом заменителе кости.

Н. S. Cho с соавторами [18] изучали влияние различных заменителей кости на содержание факторов роста в БоТП и пришли к заключению, что количество тромбоцитарного фактора роста (PDGF) выше в нативной цельной крови с высоким содержанием тромбоцитов и при использовании гидроксиапатита он увеличивается, если в материале присутствует коллаген. Однако, при использовании гидроксиапатита количество тромбоцитарного фактора роста (PDGF) снижается. Гидроксиапатит и кальцийметафосфат не влияют на активность тромбоцитов, а коллагенсодержащие гидроксиапатит и кальцийметафосфат активизируют тромбоциты и выделяют факторы роста.

Ряд авторов не склонны рассматривать БоТП как стимулятор остеогенеза, поскольку не обнаружили отличий в темпах репаративной регенерации в группах сравнения и при добавлении БоТП [13, 27, 30, 38, 41].

Q. F. Luo с соавторами [21] менее категоричны, они не отрицают возможности стимулирующего воздействия обогащенной тромбоцитами плазмы.

Есть другая группа авторов, считающая, что статистически значимая активизация остеогенеза происходит только в ранние сроки, т.е. на начальных стадиях регенерации кости. Спустя 3

месяца (12 недель) никаких различий в течение регенераторного процесса не наблюдают [10, 14, 17, 35].

Продолжаются работы по изучению свойств БоТП в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками и остеобластами [31,42].

В последние годы появляется все больше сообщений об антимикробной активности БоТП [7, 8] или об обогащении последней антибактериальными препаратами [1, 5, 6]. D. J. Moojen с соавторами [8] изучали активность тромбоцитарно-лейкоцитарного геля при инфекциях, вызванных *Staphylococcus aureus* и отметили потенциальную возможность его применения, но корреляции между этой активностью и активностью миелопероксидазы не обнаружили. Т.М. Bielecki с соавторами [7] анализировали антибактериальный эффект *in vitro*, обогащенной тромбоцитами плазмы, взятой у 20 добровольцев. В результате было отмечено подавление роста *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* и одновременно индуцирование роста *Ps. Aeruginosa*, что свидетельствует о разной устойчивости микроорганизмов к БоТП. Авторы считают, что комбинация индуктивных и антимикробных свойств БоТП может улучшать результаты лечения больных с инфицированными переломами и ложными суставами. В.Г. Самодай с соавторами [5] при лечении псевдоартрозов и инфицированных дефектов костной ткани применяли богатую тромбоцитами аутоплазму, насыщенную антибиотиками. В некоторых случаях для создания «фокуса регенерации» они использовали губчатую аутокость. Авторы отметили прямое стимулирующее и антимикробное воздействие данного комплекса на регенераторную способность костной ткани. В среднем удалось ускорить сращение костных отломков на 18% по сравнению с традиционными методами лечения.

Заключение

Обогащенная тромбоцитами плазма и тромбоцитарные факторы роста являются частью новой биотехнологии, безопасность, целесообразность и эффективность которой достаточно широко освещены в литературе. Однако БоТП имеет один существенный недостаток – она не обладает прочностными характеристиками, необходимыми при операциях на опорных частях скелета. В связи с этим комбинированное применение БоТП с костно-пластическими материалами вызывает большой интерес. К основным направлениям исследований в этой области следует отнести: использование БоТП в сочетании с остеопластикой; выбор вида костнопластического материала и его оптимального соотношения с БоТП; поиск тканеинженерных конструкций,

универсальных для различных клинических ситуаций.

Литература

1. Брехов, В.А. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2007. – 20 с.
2. Ганжа, И.Р. Новая методика хирургического лечения рецессии десны с одновременным углублением преддверия полости рта и применением фибриновой мембраны, содержащей тромбоцитарные факторы роста / И.Р. Ганжа, Т.Н. Модина. – Самара, 2006. – С.155 – 156.
3. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в лечении псевдоартрозов и инфицированных дефектов костной ткани / Самодай В.Г. [и др.] // Материалы III Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». Москва, 25-26 апреля 2007. – М., 2007. – С.148 – 150.
4. Модина, Т.Н. Применение комплекса «Cerasorb - богатая тромбоцитами плазма - бедная тромбоцитами плазма» в пародонтальной хирургии / Т.Н. Модина, М.В. Болбат // Dental market. – 2004. – № 2.
5. Пат. № 2305563 РФ, МПК А61М 1/36, А61К 35/16, А61К 35/14. Способ получения богатой тромбоцитами аутоплазмы / Брехов В. А.; заявитель и патентообладатель Самодай В. Г. № 2005125929/15; заявл. 15.08.2005; опубл. 20.02.2007, Бюл. № 25.-3.
6. Самодай, В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БОТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В.Г. Самодай, В. А. Брехов, В.Е. Гайдуков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – М., 2007. – Т.6, № 2. – С.493-495.
7. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances (in vitro study) / Т. М. Bielecki [et al.] // J. Bone Jt Surgery. - Vol 89-B, N 3. – P. 417-420.
8. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus* / D.J. Moojen [et al.] // J. Orthop. Res. – 2007. – Oct 24.
9. Antonaides, H.N. Human platelet-derived growth factor: structure and functions / H.N. Antonaides, L. T. Williams // Federation Proceedings. – 1983. – Vol.42. – P.2630 – 2634.
10. Archundia, T.R. Utility of platelet-rich plasma and growth factors bone in the bone defects. Regional Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE / T.R. Archundia, J.C. Soriano, J.N. Corona // Acta Ortop. Mex. – 2007. – Vol.21, N.5. – P.256 – 260.
11. Attachment of periodontal fibroblasts to barrier membranes coated with platelet-rich plasma / T. Chang [et al.] // Aust. Dent. J. – 2007. – Vol.52, N.3. – P.227 – 233.
12. Basic studies on the bone formation ability by platelet rich plasma in rabbits / M. Yazawa [et al.] // J.Craniofac. Surg. – 2004. – Vol.15, N.3. – P.439 – 446.
13. Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model / Y.C. Por [et al.] // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2007. – Vol.36, N.11. – P.911 – 919.

14. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma / K.A. Schlegel [et al.] // *Biomaterials*. — 2004. — Vol.25, N.23. — P.5387–5393.
15. Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts / J. Uggeri [et al.] // *J. Periodontol.* — 2007. — Vol.78, N.10. — P.1985–1991.
16. Effects of activated and nonactivated platelet-rich plasma on proliferation of human osteoblasts in vitro / J. Slapnicka [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2008. — Vol.2. — P.297–301.
17. Effects of apatite foam combined with platelet-rich plasma on regeneration of bone defects / E. Sugimori [et al.] // *Dent. Mater. J.* — 2006. — Vol.25, N.3. — P.591–596.
18. Effect of different bone substitutes on the concentration of growth factors in platelet-rich plasma / H.S. Cho [et al.] // *J. Biomater. Appl.* — 2008. — Jan.14.
19. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study / B.H. Choi [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2005. — Vol.34, N.4. — P.420–424.
20. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study / S. Fontana [et al.] // *Implant Dent.* — 2004. — Vol. 13, N 1. — P. 73-8.
21. Effect of platelet-rich plasma on vascularization of tissue-engineered bone / N.Y. Li [et al.] // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* — 2007. — Vol.42, N.7. — P.436–437.
22. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar. Bone grafting / T. Oyama [et al.] // *J.Oral Maxillofac. Surg.* — 2004. — Vol.62, N.5. — P.555–558.
23. Evaluation of factors that can modify platelet-rich plasma properties / M.G. Andrade [et al.] // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* — 2008. — Vol.105, N.1. — P. 5–12.
24. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel / J.E. Fernandez-Barbero [et al.] // *Clin. Oral Implants Res.* — 2006. — Vol.17, N.6. — P.687–693.
25. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone / A. Wojtowicz [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2003. — Vol.32, N.1. — P.84–86.
26. Human osteoblasts attachment to guided tissue regeneration membranes which were coated either with platelet-rich plasma or platelet-poor plasma / Y. Xu [et al.] // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* — 2007. — Vol.42, N.8. — P.496–500.
27. Influence of a platelet concentrate on prosthetic bone ingrowth in a rabbit model / C.D. Chaput [et al.] // *J. Surg. Orthop. Adv.* — 2007. — Vol.16, N.4. — P.159–163.
28. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor / T. Kawase [et al.] // *J. Periodontol.* — 2005. — Vol.76, N.5. — P.760–767.
29. Marx, R.E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R.E. Marx // *Implant dentistry.* — 2001. — Vol.10, N.4.
30. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immunocompromised mice / D.M. Ranly [et al.] // *J. Bone Jt Surg.* — 2005. — Vol.87-A, N.9. — P.2052–2064.
31. Platelet-rich plasma improves expansion of human mesenchymal stem cells and retains differentiation capacity and in vivo bone formation in calcium phosphate ceramics / J.P. Vogel [et al.] // *Platelets.* — 2006. — Vol.17, N.7. — P.462–469.
32. Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation / H. Goto [et al.] // *J. Periodontal Res.* — 2006. — Vol.41, N.5. — P.455–462.
33. Platelet-rich plasma: quantification of growth factor levels and the effect on growth and differentiation of rat bone marrow cells / J.V. Dolder [et al.] // *Tissue Eng.* — 2006. — Oct 1.
34. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. / K. Akeda [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2006. — Vol. 14, N 12. — P. 1272-80.
35. Radiographic and histomorphometric analysis of bone healing using autogenous graft associated with platelet-rich plasma obtained by 2 different methods / M. Hatakeyama [et al.] // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* — 2008. — Vol.105, N.1. — P.e13–e18.
36. Ross, R. The biology of platelet derived growth factor / R. Ross, E.W. Raines, D.F. Bowen-Pope // *Cell.* — 1986. — Vol.46. — P.155–169.
37. Roukis, T.S. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products / T.S. Roukis, T. Zgonis, B. Tiernan // *Adv. Ther.* — 2006. — Vol. 23, N 2. — P. 218-37.
38. Schaaf, H. Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial / H. Schaaf [et al.] // *Vox Sang.* — 2008. — Vol.94, N.1. — P.64–69.
39. Singh, J.P. Phylogenetic analysis of platelet derived growth factor by radio-receptor assay / J.P. Singh, M.A. Chaikin, C.D. Stiles // *J. Cell Biol.* — 1982. — Vol.95. — P.667–671.
40. The effect of platelet-rich plasma on new bone formation by augmentation with osseointegrative bone substitute material in beagle dogs / N. Velich [et al.] // *Fogorv. Sz.* — 2004. — Vol.97, N.1. — P.23–27.
41. Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial / H.G. Keceli [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* — 2008. — Jan 5.
42. Yamada, Y. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report / Y. Yamada, M. Ueda, H. Hibi, S. Baba // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 2006. — Vol. 26, N 4. — P. 363-9.