

УДК 615**Абу Заалан Вессам**

кандидат медицинских наук, магистр ортопедии,
кафедра травматологии и ортопедии,
Российский университет дружбы народов
wsameeexx@gmail.com

Макинян Левон Гагикович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии,
Российский университет дружбы народов
dr.makinyan@gmail.com;

Шахул Хамид Абдул Баситх

кандидат медицинских наук, магистр ортопедии, кафедра травматологии и ор-
топедии, Российский университет дружбы народов
drabdulbasi@gmail.com

Zaalan W. Abo

MS (Ortho), PhD fellow in the department of Traumatology and Orthopedics,
Peoples' Friendship University of Russia
wsameeexx@gmail.com.

Levon G. Makinyan

PhD, Associate professor of the Department of Traumatology and Orthopedics,
Peoples' Friendship University of Russia
dr.makinyan@gmail.com

Basith Shahul H. Abdul

MS (Ortho), PhD fellow in the department of Traumatology and Orthopedics,
Peoples' Friendship University of Russia
drabdulbasi@gmail.com.

**Препараты плазмы крови, обогащенной факторами роста (PRGF):
механизмы лечебного действия и возможности применения
в травматологии и ортопедии**

**Plasma rich in growth factors (PRGF): mechanisms of therapeutic action and
possibilities of application in traumatology and orthopedics**

Аннотация: PRP-терапия широко используется, но тромбоциты, богатые факторами роста (PRGF), еще предстоит определить, особенно в случаях травматологии и ортопедии. Целью работы является анализ литературы о механизмах терапевтического действия PRGF и его перспективах в травматологии и ортопедии. Обзор литературы показывает, что PRGF можно рассматривать как новый перспективный метод в регенеративной медицине. В последнее десятилетие он используется в клинической практике: от челюстно-лицевой хирургии до офтальмологии, дерматологии, косметологии, ортопедии и спортивной медицины. Тем не менее, нет информации о возможности использования этого подхода при лечении заболеваний передней отделе

стопы, хотя можно предположить высокий потенциал применения PRGF при лечении деформации плоскостопия или вальгусное отклонение 1-го пальца стопы.

Ключевые слова: PRGF, передней отделы стопы, комбинированное плоскостопие, вальгусное отклонение 1-го пальца стопы.

Abstract: PRP therapy is widely used but platelet rich in growth factors (PRGF) is yet to be defined especially in cases of Traumatology and Orthopedics. The aim of the work is to analyze the literature on the mechanisms of therapeutic action of PRGF and its prospects in trauma-orthopedics. Literature review demonstrates PRGF can be considered as a new promising method in regenerative medicine. In the last decade, it has been used in clinical practice: from maxillofacial surgery to ophthalmology, dermatology, cosmetology, orthopedics and sports medicine. Nevertheless, there is no information about the possibility of using this approach in the treatment of forefoot disorders, though it is possible to assume a high potential for the use of PRGF in the treatment of flatfoot deformity or hallux valgus.

Keywords: PRGF, forefoot, flatfoot deformity, hallux valgus

Введение: В последние годы в различных областях медицины все шире используется обогащенная тромбоцитами плазма (platelet rich plasma - PRP), в том числе с целью улучшения заживления ран, лечения травматических повреждений мышц, сухожилий, дегенеративных изменений суставов, а также в качестве противовоспалительного и косметического средства [1]. Применение PRP основано на биологической активности содержащихся в ней ряда факторов роста, которые секретируются тромбоцитами после их активации.

Изучение возможностей и результаты клинического применения факторов роста и аутологичных биоматериалов позволило добиться значительных успехов, расширить терапевтический потенциал тромбоцитарных концентратов, в результате чего были разработаны и предложены к применению в клинике препараты обогащенной факторами роста плазмы крови (plasma rich in growth factors - PRGF) [7-12].

К настоящему времени проведен ряд доклинических исследований, в ходе которых были изучены десятки клеточных фенотипов. На основании полученных данных удалось охарактеризовать ряд биологических функций препаратов группы PRGF [5, 9, 11-13]. Интерес исследователей привлекла потенциальная возможность терапевтического действия PRGF в отношении ускорения регенерации костей и мягких тканей. Однако представленные в доступной литературе сообщения о механизмах действия этих препаратов, результатах экспериментальных исследований, данные по применению в клинике, единичны и несистематизированы.

Цель работы - анализ сведений литературы о механизмах лечебного действия плазмы крови, обогащенной факторами роста (PRGF), и перспективах в травматологии и ортопедии. **Механизмы терапевтического действия PRGF.** К настоящему времени установлено, что PRGF содержит «коктейль» аутологичных факторов роста, как плазматических, так и тромбоцитарных [6, 7, 12,14].

Наиболее важными являются фактор роста тромбоцитов (PGSF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста эпидермиса (EGF) и ангиопоэтин-1 [9, 10, 14].

Показано, что кофактором активации PRGF является кальций, способствующий превращению фибриногена плазмы в фибрин, в результате чего образуется гель или с необходимыми биологическими функциями. Фибрин формирует временный каркас для клеток, который длительно высвобождает факторы роста на протяжении регенерации тканей. Эти процессы обеспечивают образование своеобразной аутологичной «губки», пропитанной факторами роста и цитокинами, которая обеспечивает постепенное высвобождение активных биомолекул в течение нескольких недель [8,10,15,16].

В экспериментах *in vitro* была продемонстрирована способность PRGF усиливать хемотаксис и миграцию фибробластов человека и стволовых клеток костного мозга [13, 16].

Миграция клеток играет важную роль в процессах заживлении повреждений и регенерации тканей. В ряде исследований было показано влияние препарата PRGF-Endoret на регенерацию тканей. PRGF-Endoret фактически представляет собой физиологический сгусток крови, с повышенным содержанием факторов роста, которые стимулируют заживление ран и способствуют регенерации тканей. К ним относятся: фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста- β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (ИФР-I), фактор роста гепатоцитов (ФРГ), ангиопоэтины (Ang), тромбоцитарный фактор-4 (PF-4), тромбоспондин-1 (TSP-1), а также некоторые другие ФР [11]. Целью исследования Anitua E. et al. (2012) была оценка потенциальной эффективности PRGF-Endoret в отношении индукции миграции клеток фибробластов сухожилий и синовиальных фибробластов. Было показано увеличение эффективности воздействия на подвижность обоих типов фибробластов при сочетанном применении PRGF-Endoret и ГК [13]. В других работах на клеточных культурах была продемонстрирована сопоставимая миграционная активность клеток сухожилия при стимуляции различными дозами ГК в комплексе с PRGF, а также увеличение скорости миграции синовиальных клеток [23-25]. Установлено, что наблюдаемые эффекты опосредованы взаимодействием ГК и факторов роста с несколькими рецепторами, в частности, с CD44, который участвует в регуляции сигналинга, а также с рецептором RHAMM (рецептор ГК-опосредованной подвижности) в нескольких клеточных линиях [21]. После культивирования мезенхимальных стволовых клеток *in vitro* с PRGF наблюдается увеличение количества CD44, что способствует миграции клеток через взаимодействие этого рецептора с внеклеточной ГК. При этом взаимодействие факторов роста с рецептором CD44 потенцирует эффект наблюдаемого воздействия [25].

Особенности приготовления и состав PRGF. В соответствии с современной классификацией рассматривают 4 основных семейства подобных тромбоцитарных концентратов в зависимости от архитектуры фибрина и клеточного содержания:

- чистая плазма, обогащенная тромбоцитами (P-PRP), используемая в рамках метода PRGF-Endoret;
- плазма, обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами (L-PRP), используемая в рамках метода Biomet GPS;
- чистый фибрин, обогащенный тромбоцитами (P-PRF), используемый в системе Fibrinet;
- фибрин с высоким содержанием лейкоцитов и тромбоцитов (L-PRF), используемый в системе Intra-Spin L-PRF.

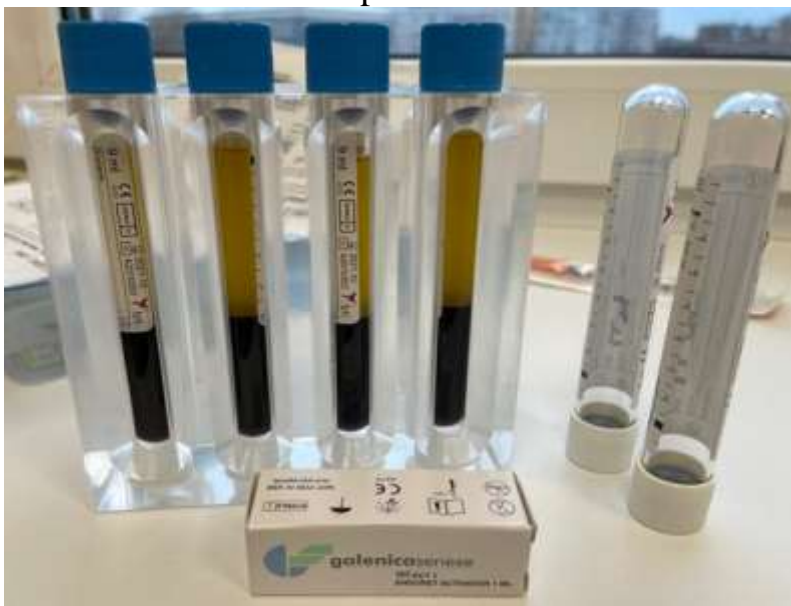


Рис 1: Приготовление PRGF и активатора

Приготовление PRGF является технически простым, для этого требуется небольшой объем крови пациента. Кровь центрифугируется, что позволяет отделить эритроциты и лейкоциты от плазмы, которая в результате центрифугирования обогащается тромбоцитами. С помощью аспирации отделяют 2 фракции PRGF от остальных компонентов крови. Перед применением производится активация фракции PRGF, в результате чего получают «набор» терапевтических препаратов.

Для PRGF характерна универсальность, поскольку из крови пациента возможно получить 4 биосовместимых препарата:

- супернатант PRGF: применяется при лабораторном культивировании первичных клеток и стволовых клеток. Кроме того, этот препарат может служить основой для создания капель, которые в перспективе могут быть применены для лечения офтальмологических заболеваний;
- жидкий PRGF: может применяться для подкожного введения с целью регенерации тканей опорно-двигательного аппарата, в первую очередь суставов. Также этот препарат рассматривают как оптимальный инструмент для биоактивации при установке дентальных имплантатов и протезов всех типов с целью ускорения остеоинтеграции;

- сгусток или «каркас» PRGF: идеально подходит для заполнения дефектов (минус-ткань) и стимуляции регенерации тканей, в том числе при лечении тканевых повреждений, ран, язв, в качестве средства тканевой инженерии;
- фибриновая мембрана: благодаря гемостатическим свойствам представляет собой оптимальный биоматериал для герметизации тканевых дефектов и стимуляции эпителизации.

Продемонстрирована возможность использования препаратов PRGF при различных травмах и повреждениях хрящевой и костной ткани. В частности, было показано, что пул факторов роста, высвобождаемых из PRGF, способствует значительному усилению пролиферации клеток сухожилий человека и стимулируя их к продукции такие факторов, как VEGF и HGF. Первый способствует ангиогенезу, который прямо участвует в процессах заживления сухожилий, второй является мощным антифиброзным агентом, способствующим уменьшению образования рубцов вокруг тканей сухожилия [17, 32, 33].

Имеются сообщения, что инъекции PRGF плазмы через 1 неделю после хирургических вмешательств на суставах увеличивают интенсивность регенерации сухожилий [12, 27]. Введение PRGF производилось спортсменам с повреждениями сухожилий между сухожильными волокнами после наложения швов. Используя подобную хирургическую технику, авторы установили значительное ускорение функционального восстановления пациентов, включенных в исследование, по сравнению с функциональными показателями участников контрольной группой, которым выполнялась стандартная операция по восстановлению целостности сухожилий [29].

Предложен метод местного применения PRGF путем внутримышечной инъекции под контролем ультразвука, который, как было показано, эффективен в лечении повреждений и дегенеративных изменений локтевого сустава [30].

Предпринимаются попытки применения PRGF для улучшения фиксации трансплантата и улучшения функциональных результатов после хирургических вмешательств на бедренной и большеберцовой костях, в частности, при создании так называемых туннелей для фиксации концов трансплантатов. Также эти препараты используются в лечении травм суставов в бессосудистых участках соединительной ткани, таких как разрывы связок коленного сустава и повреждения мениска.

Sanchez M. et al. (2018) был предложен метода использования PRGF путем внутрисуставного введения при артроскопическом лечении отрыва связок коленного сустава. Авторы показали, что применение PRGF при выполнении артропластики снижает потребность в гемотрансфузиях, длительность стационарного лечения, частоту возникновения гемартроза, развития фиброза сустава, а также увеличивает диапазон движений в суставе [32].

Заключение. Применение PRGF рассматривается в качестве нового перспективного направления регенеративной медицины. Весьма перспективным представляется использование PRGF в травматологии и ортопедии, однако в настоящее время в доступной литературе представлены лишь фрагментарные исследования по изучению отдельных механизмов действия этих препаратов. Также имеются отдельные сообщения об успешных попытках лечения травм и

дегенеративных заболевания опорно-двигательного аппарата с помощью вышеописанного метода. В то же время отсутствуют сведения о возможности использования этого подхода в лечении патологии переднего отдела стопы, хотя предварительно можно предположить высокий потенциал применения PRGF в лечении плоскостопия либо вальгусного искривления первого пальца стопы.

Литература/Literature

1. Asjid R., Faisal T., Qamar K. et al. *Platelet-rich Plasma-induced Inhibition of Chondrocyte Apoptosis Directly Affects Cartilage Thickness in Osteoarthritis // Cureus. – 2019. – Vol. 11 (11). – e6050.*
2. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y, Song X, Zhao J, Zhang W, Peng J, Wang Y. *Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. Tissue Eng Part B Rev. 2020 Dec;26(6):571-585. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0292.*
3. Dohan Ehrenfest D.M., Bielecki T., Mishra A. et al. *In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes // Curr. Pharm. Biotechnol. - 2012. - Vol.13. - P.1131-1137.*
4. Englesbe M.J., Deou J., Bourns B.D. et al. *Interleukin-1beta inhibits PDGF-BB-induced migration by cooperating with PDGF-BB to induce cyclooxygenase-2 expression in baboon aortic smooth muscle cells // J. Vasc. Surg. - 2004. - Vol.39. - P.1091–1096.*
5. Anitua E., Sanchez M., De la Fuente M. et al. *Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates tendon and synovial fibroblasts migration and improves the biological properties of hyaluronic acid // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. - 2012. - Vol.20. - P.1657–1665.*
6. Schneider L., Cammer M., Lehman J. et al. *Directional cell migration and chemotaxis in wound healing response to PDGF-AA are coordinated by the primary cilium in fibroblasts // Cell Physiol Biochem. - 2010. - Vol.25. - P.279–292.*
7. Boilly B., Vercoutter-Edouart A.S., Hondermarck H. et al. *FGF signals for cell proliferation and migration through different pathways // Cytokine Growth Factor Rev. - 2000.- Vol. 11. - P.295–302.*
8. Maheshwari G., Wiley H.S., Lauffenburger D.A. *Autocrine epidermal growth factor signaling stimulates directionally persistent mammary epithelial cell migration // J. Cell Biol. - 2001. - Vol. 155. - P.1123–1128.*
9. Anitua E., Begoña L., Orive G. *Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. — 2013. — Vol. 51 (8). — P. 272-274.*
10. Maier K.G., Sadowitz B., Cullen S. et al. *Thrombospondin-1-induced vascular smooth muscle cell migration is dependent on the hyaluronic acid receptor CD44 // Am. J. Surg. - 2009. - Vol. 198. - P.664–669.*
11. Yagi M., Sato N., Mitsui Y. et al. *Hyaluronan modulates proliferation and migration of rabbit fibroblasts derived from flexor tendon epitenon and endotenon // J. Hand Surg. - 2010. - Vol. 35A. - P.791–796.*

12. Maniwa S., Ochi M., Motomura T. et al. *Effects of hyaluronic acid and basic fibroblast growth factor on motility of chondrocytes and synovial cells in culture* // *Acta Orthop Scand.* - 2001. - Vol. 72:299–303
13. Zhu H., Mitsuhashi N., Klein A. et al. *The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix* // *Stem Cells.* - 2006. - Vol. 24. - P.928–935.
14. Sánchez M., Aizpurua B., Guadilla J. et al. *Minimally Invasive PRGF Treatment for Low Back Pain and Degenerative Disc Disease* / In: Anitua E., Cugat R., Sánchez M. *Platelet Rich Plasma in Orthopaedics and Sports Medicine.* - Cham: Springer, 2018. — P. 259-275.
15. Sánchez M., Anitua E., Cole A. et al. *Management of post-surgical Achilles tendon complications with a preparation rich in growth factors: A study of two-cases* // *Injury Extra.* - 2009. - Vol.40.- P.11-15.