**Пептиды плазмы обогащенной тромбоцитами: ключ к регенерации**

Тромбоцитарные факторы роста (GF) представляют собой биологически активные пептиды, которые улучшают механизмы восстановления тканей, таких как ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, и набор эффектов на стволовые клетки, такие как хемотаксис, пролиферацию и дифференцировку. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) в различных клинических областях, основано на предпосылке, что более высокие содержание GF должно способствовать лучшему заживлению. Производные тромбоцитов открывают перспективы для лечебного воздействия в лечении ран, язв, травм мягких тканей, а также различные другие варианты. PRP может быть объединены с клеточной терапией, например, с полученными из жировой ткани стволовыми клетками, регенеративной клеточной терапией и терапии передачи факторов. Эта статья описывает биологические действие веществ тромбоцитов и возможность их потенциального использования в регенеративной медицине.

Тромбоциты являются безъядерными клетками, образуемые в костном мозге из мегакариоцитов, они секретируют специализированные элементы которые выпускают из внутриклеточных гранул в ответ на активацию. Они были обнаружены Bizzozero в 19 веке [1] и в последствии Райт заметил, что мегакариоциты являются предшественниками тромбоцитов [2]. Фактически известно, что тромбоциты синтезируют белки и что характер синтеза пептидов меняется в ответ на активацию клеток [3].

Тромбоциты содержат большое разнообразие молекул белков, среди которых высокое количество сигнальных молекул, мембранных белков, регуляторные белки цитоскелета, цитокины и другие биологически активные пептиды, которые инициируют и регулируют основные аспекты заживления ран [3]. В ответ на активацию тромбином, тромбоциты высвобождают более 300 белков [4]. Гранулы тромбоцитов включают 190 мембраннсвязанных и 262 фосфорилированных белков[5].

*Когда содержание тромбоцитов стремительно падает ниже критического уровня (обычно при 10000 до 20000 на кубический миллиметр), молекулярные разборки открывает молнии образованный соседними межклеточных эндотелиальных соединений, что приводит к транссудации эритроцитов в окружающие ткани.* В дополнение к их известной функции в гемостазе, тромбоциты также выделяют вещества, которые способствуют восстановлению тканей, ангиогенезу и воспалению [6]. Кроме того, они индуцируют миграцию и соблюдение костного мозга клеток, полученных на сайты ангиогенеза; тромбоцитов также индуцировать дифференцировку предшественников эндотелиальных клеток в зрелые эндотелиальные клетки [7].

На месте травмы, тромбоциты выпускают арсенал мощных регенеративных и митогенных веществ, которые участвуют во всех аспектах процесса заживления ран в том числе потенциальная точка-санитарной помощи биологического лечения после повреждения миокарда [8]. Исходя из этого, обогащенная тромбоцитами плазмы (PRP) широко используется при ортопедических операциях; для местного лечения различных клинических состояний, в том числе ран и повреждений мягких тканей, а также является приемлемой альтернативы фетальной телячьей сыворотки для культивирования мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани (см. таблицу 1) [9 - 12].

тромбоцит медицина регенеративный

Пептидных факторов роста, присутствующих в обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название | Цитогенетические расположения | Биологической активности |
| Трансформирующий фактор роста бета-I; TGFB1 | 19q13.2 | Управление пролиферации, дифференцировки и другие функции во многих типах клеток |
| Тромбоцитарный фактор роста, альфа полипептида; PDGFA | 7p22.3 | Мощным митогеном для клеток соединительной ткани и оказывает свое функции, взаимодействуя с соответствующими рецепторами тирозин киназ |
| Тромбоцитарный фактор роста, бета полипептид; PDGFB | 22q13.1 | Способствует пролиферации клеток и ингибирует апоптоз |
| Тромбоцитарный фактор роста С; PDGFC | 4q32.1 | Увеличивает подвижность в мезенхимальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки, капиллярные эндотелиальные клетки и нейроны |
| Тромбоцитарный фактор роста D; PDGFD | 11q22.3 | Участвующих в развитии и физиологических процессов, а также при раке, фиброзных заболеваний и атеросклероза |
| Инсулин-подобный фактор роста I; IGF1 | 12q23.2 | Посредником многие эффекты стимуляции роста гормона роста |
| Фактора роста фибробластов I; FGF1 | 5q31.3 | Индуцирует экспрессию генов печени, ангиогенез и пролиферацию фибробластов |
| Эпидермальный фактор роста; EGF | 4q25 | Индуцирует дифференцировку специфических клеток, является сильным митогенным фактором для различных культивируемых клетках обоих эктодермальный и мезодермального происхождения |
| Сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGFA | 6p21.1 | Является митогена в первую очередь для сосудистые эндотелиальные клетки, индуцирует ангиогенез |
| Сосудистый эндотелиальный фактор роста В; VEGFB | 11q13.1 | Является регулятором физиологии крови резервуаром, а также роль в эндотелиальных таргетинг липидов в периферических тканях |
| Фактора роста эндотелия С; Vegfc | 4q34.3 | Ангиогенез и рост эндотелиальных клеток, а также может влиять на проницаемость кровеносных сосудов |

Входят имя, цитогенетические местоположение и биологической активности тромбоцитов факторов роста. Кроме того, PRP содержание других белков, таких как интерлейкин-8, макрофагальный воспалительный белок-1 альфа и тромбоцитарный фактор-4.

## **Тромбоциты**

Тромбоциты первый элемент, прибывающий в место повреждения тканей и они особенно активны в начале фазы воспалительного процесса заживления [6]. Они играют важную роль в агрегации сгустка, гомеостаз через клеточные мембраны присоединение и высвобождение вещества, которые способствуют восстановления тканей и которые влияют на реакционную способность кровеносных сосудов и клеток крови, участвующие в ангиогенезе, регенерации и воспаления [13]. Тромбоциты в секреторных гранулах содержат факторы роста (ФГ), сигнальные молекулы, цитокины, интегрины коагулирующих белков, молекул адгезии, а также некоторые другие молекулы, которые синтезируют в мегакариоциты и упакованы в гранулы посредством процессов везикул [14]. Три основных отсеки для хранения в тромбоциты альфа гранулы, плотные гранулы и лизосомы [14].

Тромбоциты посредником эти эффекты через дегрануляции, в котором тромбоцитарный GF (PDGF), инсулиноподобный GF (IGF-1), трансформирующий GF-бета 1 (TGF- в 1), сосудистый эндотелиальный GF (VEGF), основной фибробластов GF (BFGF) и эпидермальный GF (EGF) освобождаются от альфа-гранул [15]. В самом деле, большинство из тромбоцитов веществ, содержащихся в альфа-гранул (см. таблицу 2) [15]. Когда тромбоциты активированы, они exocytose гранул; этот процесс опосредуется молекулярные механизмы гомологичной других секреторных клеток, соединяемые соответственно с клеточную активацию внутриклеточных сигнальных событий [16].

Некоторые биологически активные пептиды, присутствующие в альфа-гранулах тромбоцитов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Главная категория деятельности | Специфические молекулы | Цитогенетическое расположение | Биологическая активность |
| Факторы свертывания белков и связанных с ними | Ингибитор пути тканевого фактора, TFPI | 2q32.1 | Регулирует тканевой фактор (TF-) зависимого пути свертывания крови |
|  | Кининогена; KNG | 3q27.3 | Играет важную роль в сборке калликреина плазмы |
|  | Рост арест конкретных 6; Gas6 | 13q34 | Стимулирует клеточную пролиферацию |
|  | Multimerin; MMRN | 4q22 | Белка-носителя для тромбоцитарного фактора V |
|  | Антитромбин; AT | 1q25.1 | Является наиболее важным ингибитором тромбина |
|  | Белки S; PROS1 | 3q11.1 | Угнетает свертывания крови |
|  | Фактор свертывания крови V; F5 | 1q24.2 | Действует как кофактор превращение протромбина в тромбин, фактор Ха |
|  | Фактора свертывания XI; F11 | 4q35.2 | Он принимает участие в свертывании крови в качестве катализатора в конверсии фактора IX в фактор IXa в присутствии ионов кальция |
| Фибринолитические факторы и связанные с ними белки | Плазминогена; ПГС | 6q26 | Плазмина индуцирует продукцию (приводит к фибринолиза) |
|  | Ингибитора активатора плазминогена 1; PAI1 | 7q22.1 | Регулировании производства плазмин |
|  | Альфа-2-ингибиторы плазмина | 17p13.3 | Инактивации плазмина |
|  | Остеонектин, на | 5q33.1 | Подавляет клеточного цикла и влияет на синтез внеклеточного матрикса (ECM) |
|  | Гистидин богатой гликопротеинов; HRG | 3q27.3 | Взаимодействует с гепарином и тромбоспондин |
|  | Тромбин-активируемых ингибитора фибринолиза; TAFI | 13q14.13 | Ослабляет фибринолиза |
|  | Альфа-2-макроглобулин; A2M | 12p13.31 | Перевозчик специфических факторов роста и индуцирует клеточную сигнализацию |
| Протеаз и антипротеаз | Тканевого ингибитора металлопротеиназы 4; TIMP4 | 3p25.2 | Подавляет матриксные металлопротеиназы (ММР), группа пептидаз, участвующих в деградации внеклеточного матрикса |
|  | Компонента комплемента ингибитора 1; C1NH | 11q12.1 | Угнетает сериновых протеиназ в том числе плазмина, калликреина и факторов свертывания Ся и XIIa |
|  | Альфа-1-антитрипсина (ингибитор Серпин пептидазы) | 14q32.13 | Острый белковой фазы, ингибирует широкий спектр ферментов и протеаз |
|  | Нексина 2; SNX2 | 5q23.2 | Модулирует внутриклеточного транспорта белков в различных органеллах |
| Основные белки | Фактор 4 тромбоцитов; PF4 | 4q13.3 | Ингибирование ангиогенеза |
|  | *в* - тромбоглобулин (Pro-основного белка тромбоцитов; РРВП) | 4q13.3 | Активация тромбоцитов, ингибирование ангиогенеза |
|  | Эндостатин (коллаген, типа XVIII, Альфа-1; COL18A1) | 21q22.3 | Ингибиторы миграции эндотелиальных клеток и ангиогенеза |
| Клей белков | Фибриногена; FG | 4q31.3 | Свертывания крови (фибринового сгустка) |
|  | Фибронектин; FN | 2q35 | Привязка к клеточной поверхности интегринов, влияя на адгезию клеток, клеточный рост, миграцию и дифференциацию |
|  | Витронектин; ВТН | 17q11.2 | Индуцирует клеточную адгезию, хемотаксис |
|  | Тромбоспондин I; THBS1 | 15q14 | Ингибирование ангиогенеза |
|  | Ламинина-8 | 18p11.31-p11.23 | Модулирует взаимодействие межклеточных контактов |
| Он описывается общими категориями деятельности, специфические молекулы, цитогенетические расположение и биологической активности. Кроме того, альфа-гранулы включают факторы роста из таблицы 1, мембранных гликопротеинов и другие белки, такие как альбумин и иммуноглобулины. |

Среди биоактивных молекул, хранящихся и освобождаемых из плотных гранул тромбоцитов, содержатся катехоламины, гистамин, серотонин, АДФ, АТФ, ионы кальция и допамин, которые участвуют в вазоконстрикции, повышении проницаемости капилляров, привлекают и активируют макрофаги, модуляция и регенерации тканей. Эти не-GF молекулы имеют фундаментальное воздействие на биологические аспекты заживления ран [5].

Для исполнения многочисленных функций, тромбоциты имеют множество рецепторов, которые осуществляют контакт между тромбоцитами и их окружением; они определяют реактивность тромбоцитов с широким спектром агонистов и адгезивных белков. Некоторые из этих рецепторы экспрессированы только на активированных тромбоцитах [6]. Некоторые биологические механизмы, присутствующих в тромбоцитах являются общими с другими клетками и, следовательно, они содержат некоторые общие цитоплазматические ферменты, молекулы передачи сигнала, и компоненты цитоскелета [14].

Срок жизни тромбоцитов составляет приблизительно от 7 до 9 дней, если они циркулируют в крови в состоянии покоя форме. Когда эндотелий подвергается повреждению или тромбоциты активированны агонистами, они меняют свою форму и секретируют содержимое гранул (включая АДФ, фибриноген и серотонин), за которым следует агрегации тромбоцитов [7]. Инициирование сигнализации мероприятие в рамках тромбоцитов приводит к реорганизации цитоскелета тромбоцитов, что выражается в чрезвычайно быстром изменении формы [17].

## **Плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP)**

Тромбоциты активируются, либо путем адгезии к молекулам, которые подвергаются воздействию на эндотелий потерпевшего, таких как фактор фон Виллебранда (ФВ), коллаген, фибронектин и ламинин, либо физиологический агонистов, таких как тромбин, АДФ, коллаген, тромбоксан А2, эпинефрин, и активирующего тромбоциты фактора [18].был использован клинически у людей с 1970 года своими целебными свойствами отнести аутологичных GF и секреторных белков, которые могут усилить процесс заживления на клеточном уровне [19]. Кроме того, PRP усиливает вербовки, пролиферации и дифференцировки клеток, участвующих в регенерации тканей [20]. PRP-родственные продукты, также известный как обогащенной тромбоцитами концентрата тромбоцитов гель, подготовка богатый факторов роста (PRGF) и тромбоцитов высвобожденной, были изучены с в пробирке и в естественных экспериментов в области хирургической науки главным образом [21].

В зависимости от устройства и используемой методики PRP может содержать различные количества плазма, эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Концентрации тромбоцитов должна быть увеличена выше базового или весь концентрацию в крови. Существует общее мнение, что при PRP должны иметь как минимум в 5 раз количества тромбоцитов по сравнению с исходными значениями для цельной крови считать «богатой тромбоцитами» [22].

Этот вывод подтверждается в пробирке работы показывает положительную зависимость доза-реакция между концентрации тромбоцитов и пролиферацию человеческих мезенхимальных стволовых клеток, пролиферацию фибробластов, и производство коллагена типа I. [23]. Это говорит о том, что применение аутологичных PRP может улучшить заживление ран, как это было продемонстрировано в контролируемых исследованиях на животных для мягких и твердых тканей [24, 25].

Аутологичной PRP представляет эффективное лечение для ее использования в процессе заживления ран, как хронические диабетические язвы ног из-за многочисленных факторов роста, является безопасным для его аутологичных природы, и производится по мере необходимости из крови пациента. Как мы уже говорили, ключ для самовосстановления [26].

После активации тромбоцитов освободить их гранулярное содержимое в окружающую среду. Тромбоцитов гранул альфа изобилии и содержат много GFs ответственных за инициацию и поддержание заживления [14]. Эти GFs было показано, играют важную роль на всех этапах лечения. Активный секреции этих белков тромбоцитов начинается в течение 10 минут после свертывания, при этом более 95% от синтезированного GFs секретируемых в течение 1 часа. После этого первоначального всплеска, тромбоциты синтезируют и секретируют дополнительные белки для баланса их жизни (5-10 дней) [10].

Матрица фибрина, образовавшихся после активации тромбоцитов также имеет стимулирующее действие на заживление ран. Фибринового матрикса формы путем полимеризации фибриногена плазмы после либо внешнее управление с кальцием или тромбин или внутренней активации эндогенного тканевого тромбопластина [23]. Эта матрица ловушки тромбоцитов позволяет медленное высвобождение природное сочетание GF обеспечивая при этом предварительную матрицу, которая обеспечивает физическую основу для ран стволовых клеток и миграцию фибробластов и представления других биологических медиаторов, таких как клей гликопротеины [27, 28].с тромбоцитами концентрации по меньшей мере 1 000 000 тромбоцитов / м л в 5 мл плазмы связано с повышением заживления [29]. PRP может привести к усилению заживления по доставке различных GF и цитокинов из альфа-гранул, содержащихся в тромбоцитах и имеет 8-кратное увеличение концентрации GF сравнению с цельной крови [30].

Использование PRP для повышения регенерации костных и мягких тканей созревания резко возросло в области ортопедии, пародонтологии, челюстно-лицевой хирургии, урологии и пластической хирургии в последние годы. Тем не менее, противоречия существуют в литературе относительно дополнительное преимущество этой процедуры. В то время как некоторые авторы сообщают о существенном росте в формировании костей и созревания цены [21], другие не наблюдали улучшения [31].

Процесс заживления ран представляет собой сложный механизм характеризуется четыре разных, но перекрытия, фазы: гемостаз, воспаление, пролиферацию и ремоделирование [8]. Пролиферативной фазы включает в себя формирование кровеносных сосудов эндотелиальными клетками и костного синтеза остеобластов. Все эти события координируются межклеточных взаимодействий и растворимым GF, изданных различными типами клеток. Последние отзывы подчеркнули необходимость дополнительных исследований, направленных на характеризуют PRP с точки зрения содержания и GF их физиологическую роль в заживлении ран [32 - 34].

Тромбина представляет собой сильную индуктором активации тромбоцитов, ведущей к GF релиз [35]. Известно также, что частицы трансплантаты, в сочетании с кальцием и тромбин рассматриваться PRP, обладают лучшими характеристиками управляемости и выше GF содержанию [31]. Как правило, тромбин концентраций, используемых в клинической практике варьировать от 100 до 200 единиц на мл [21], в то время агрегации тромбоцитов максимальна в диапазоне от 0,5 до 4 единиц на мл [36].

Основные цитокины, выявленных в тромбоциты играют важную роль в клеточной пролиферации, хемотаксис, дифференцировку клеток, регенерации и ангиогенеза [28].Конкретное значение PRP, что эти цитокины родной всех присутствующих в «нормальных» соотношения биологической. Тромбоцитов в PRP поставляются в сгусток, который содержит несколько молекул клеточной адгезии, включая фибронектин, фибрин, и витронектин. Эти молекулы адгезии клеток играют важную роль в миграции клеток и, следовательно, также добавить к потенциальной биологической активностью ПРП. Сгусток само по себе может также играть роль в заживлении ран, выступая в качестве проводящей матрицы или «эшафот», на которой клетки могут придерживаться и начать Процесс заживления ран [28].может быть сделано только с антикоагулированной крови. Подготовка PRP начинается добавлением цитрата в цельной крови для связывания ионизированного кальция и ингибируют свертывание [15]. Далее следуют один или два шага центрифугирования. Первый шаг центрифугирования отделяет красных и белых клеток крови от плазмы и тромбоцитов. Второй стадии центрифугирования далее концентратов тромбоцитов, производя PRP отдельно от бедной тромбоцитами плазмы [19].

Важным моментом является то, что приводит к свертыванию активации тромбоцитов, что приводит к высвобождению GF от альфа-гранул, иначе известный как дегрануляции. Примерно 70% хранится GFs сообщаются в течение 10 минут, а почти 100% GFs сообщаются в течение 1 часа. Небольшие количества GF может продолжать быть получена тромбоцитов в течение остальной части своей жизни (1 неделя) [21].

Метод задержки выпуска GF возможно путем добавления хлорида кальция (CaCl 2), чтобы инициировать образование автогеном тромбина из протромбина. CaCl 2 добавляют во время второй стадии центрифугирования и приводит к образованию плотной матрицы фибрина. Интактные тромбоциты впоследствии оказавшихся в фибрин матрицы и высвобождение GF медленно, в течение 7-дневного периода. Матрица фибрина сама по себе может также способствовать заживлению путем предоставления проводящим каркасом для миграции клеток и формирования новой матрице [27].

## **Факторы роста (GFS)**

Тромбоциты, как известно, содержат высокие концентрации различных GF и имеют чрезвычайно важное значение в регенеративных процессов; активация тромбоцитов эндотелиальной травмы инициирует Процесс заживления ран [30]. Когда тромбоциты активированы, их гранул альфа выпущены, что приводит к увеличению концентрации GF в ране среде [14].

Существует все больше доказательств того, что клеточные мембраны тромбоцитов и сами играют важную роль в заживлении ран через их GF рецепторов [28]. GFs находятся в широком спектре клеток и тромбоцитов гранул альфа [37]. Таблица 1 дает обзор некоторых из наиболее широко изучены GFs и их участие в заживлении ран. Есть еще очень много, как открытых и неоткрытых, СГФ. Тромбоцитов является чрезвычайно важной ячейки в заживлении ран, поскольку он инициирует и играет важную роль в процессе регенеративной раны [38].

Первым обнаруженным GF EGF была в 1962 году Коэн [39].Он не был до 1989 года, до клинических испытаний с EGF были попытался продемонстрировать улучшение заживления раны. Исследование было показано, что EGF может ускорить регенерацию эпидермиса и повышения заживления хронических ран [40].была обнаружена в 1974 году и является вездесущим в организме. Известно, который будет выпущен альфа-гранул тромбоцитов во время заживления раны и стимулируют пролиферацию многих клеток, включая клетки соединительной ткани. В самом деле, до сих пор, с высоким сродством рецепторов клеточной поверхности специфичные для PDGF только были продемонстрированы на клетки соединительной ткани. При отпускании PDGF хемотактичен на моноциты, нейтрофилы и фибробласты. Эти клетки выпускают свои собственные PDGF, создавая тем самым положительный аутокринные обратной связи [41]. Другие функции включают PDGF воздействие на клеточный рост, миграцию клеток, метаболические эффекты и модуляция рецепторов клеточной мембране [42].впервые были идентифицированы как продукты тромбоцитов которые стимулируют пролиферацию в пробирке соединительной ткани типов клеток, таких как фибробласты [43].

Система PDGF, содержащего четыре изоформы (PDGF-A, - B, - C и-D) и две цепи рецептора (PDGFR-альфа и-бета), играет важную роль в заживлении ран, атеросклероз, фиброз и злокачественных новообразований. Компоненты системы экспрессируются конститутивно или индуцибельно в большинстве клеток почек [42]. Они регулируют множество патофизиологических событий, начиная от клеточной пролиферации и миграции в накоплении внеклеточной матрицы, производство про-и противовоспалительных медиаторов, проницаемость тканей и регуляции гемодинамики [43]. Инактивация PDGF-B и PDGF бета-рецептора (PDGFRb) генов путем гомологичной рекомбинации в эмбриональных стволовых клетках показывает, сердечно-сосудистой, гематологической и почечной дефектов. Последнее особенно интересно, поскольку он состоит из специфического клеточного дефекта: полную потерю почки клубочковой мезангиальных клеток и отсутствие мочи в мочевом пузыре [43].C и PDGFR-альфа способствовать формированию почечной корковых интерстиций. Почти во всех экспериментальных и почек человека заболевания характеризуются измененную экспрессию компонентов системы PDGF. Инфузионный или системного сверхэкспрессией PDGF-B или-D вызывает известный мезангиопролиферативный изменений и фиброза почек. Вмешательство исследования идентифицировали PDGF-C в качестве медиатора почечный интерстициальный фиброз и PDGF-B-и D в качестве основных факторов, участвующих в мезангиопролиферативный заболевание почек и интерстициальный фиброз [43 - 45].

Фрешетт соавт., Показал, что выход PDGF-B, TGF-бета1, BFGF и VEGF значительно регулируется количество кальция и тромбина добавлен к PRP и PRP супернатантов более митогенная для эндотелиальных клеток, чем цельной крови Супернатанты [11]. Другие GFs, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста-альфа (TGF-альфа), инсулин-подобный фактор роста-1 (IGF-1), ангиопоэтин-2 (Ang-2) и интерлейкина-1 бета (IL -1-бета), как известно, играют важную роль в процессе заживления ран [28]. В 2008 году Вальстром соавт., Показали, что факторы роста освобожден из тромбоцитов было мощное воздействие на разрушение и заживление ран. Кислый прилива заживления ран, то есть рН в ранах и переломах, изменяется от кислого рН до нейтральной и щелочной рН, что и процесс заживления прогрессирует [44]. Они исследовали влияние рН на Лизированные концентратов тромбоцитов в связи с освобождением из факторов роста. Концентраты тромбоцитов бесплатно лейкоцитов компонентов лизировались и инкубировать в буферы с рН от 4,3 до 8,6. Костного морфогенетического белка-2 (BMP-2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF-бета) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) измеряли с помощью количественного иммуноферментного анализа. BMP-2 был обнаружен только в наиболее кислых препарат (рН 4,3), который интересен тем, что ВМР-2, было сообщено, что эндогенный медиатор репарации переломов и нести ответственность за инициирование заживление переломов. Эти результаты показывают, что тромбоциты выпустить значительное количество БМП-2 только в условиях низкого рН, среды, связанные с критическим начальной стадии заживления переломов [44].

Недавно Бира др., показали стромальной клетки, полученные фактор 1 - б (SDF-1 б) PRP от диабетических мышей. Концентрация (мкг/мл) в различных факторов роста было значительно выше в группе PRP, чем в бедной тромбоцитами плазмы (БТП) группой. Концентраций (пг/мл) SDF-1 б (10790 ± 196 против 810 ± 39), PDGF-BB (45352 ± 2698 против 958 ± 251), VEGF (53 ± 6 против 30 ± 2), BFGF (29 ± 5 против 9 ± 5), IGF-1 (20628 ± 1180 по сравнению с 1214 ± 36) были значительно выше в группе PRP, чем в ППС группы соответственно [46].

## **Тромбоциты GF как лечение**

### В лабораторных исследованиях

Знание GF и их функции еще далеко от завершения. Многие из известных функций были извлечены через исследование в пробирке. Хотя многие GFs связаны с заживлением ран, PDGF и TGF- в 1, кажется, два из наиболее составной модуляторов [46]. PDGF обладает активностью в начале заживления ран (во время прилива кислоты). В пробирке исследования показали, что при более низких рН (5,0), тромбоцитов лизатов концентрата повышенных концентраций PDGF, с повышенной способностью стимулировать пролиферацию фибробластов [23]. TGF- в увеличивает производство коллагена из фибробластов [47].Его выпуск в пробирке усиливается нейтральной или щелочной рН, что соответствует более поздние фазы исцеления [10]. Через модуляции интерлейкина-1 производства макрофагами, PRP может препятствовать чрезмерной рано воспаление, которое может привести к плотной образование рубцовой ткани [48]. Инсулиноподобный GF-I (IGF-1) также были широко изучены на его способности индуцировать пролиферацию, дифференцировку и гипертрофии нескольких клеточных линий. Отдельный анализ GF в PRP показали значительное увеличение PDGF, VEGF, TGF- в 1 и EGF, по сравнению с их концентрацией в цельной крови [15, 49].имеет две важные функции: хемотаксис на эндотелиальных клетках сосудов в рану, что приводит к ангиогенеза и содействия дифференциации нескольких клеточных линий, включая хондробласты, миобластов, остеобластов и гемопоэтических клеток [50].в является членом новейших семейства белков обнаружены. Двумя основными источниками этого белка тромбоцитов и макрофагов. TGF- в причин привлечение хемотаксический и активации моноцитов, макрофагов и фибробластов. Активированных фибробластов усилить образование внеклеточного матрикса и коллагена, а также стимулируют клетки способности заключать предварительной матрицы раны [51]. Макрофаги инфильтрация способствует TGF - в, который индуцирует внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, однако альфа-мангостин предотвращает увеличение этой молекулы у крыс с цисплатин-индуцированную нефротоксичность [52].

### **Исследования in vivo**

В исследовании естественных условиях является гораздо более сложным в связи с невозможностью контролировать окружающую среду. Еще комплексообразующих Дело в том, что то же самое GF, в зависимости от наличия или отсутствия других пептидов, могут отображаться или стимулирующее или ингибирующей активности в пределах одной ячейки. Кроме того, конкретный GF может изменять сродство связывания другим рецептором GF [53].

Выпуск PDGF может иметь хемотаксический эффект на моноциты, нейтрофилы, фибробласты, стволовые клетки, и остеобласты. Этот пептид является сильным митогеном для мезенхимальных клеток, включая фибробласты, гладкомышечные клетки и глиальные клетки [54] и участвует во всех трех фазах заживления ран, в том числе ангиогенез, образование фиброзной ткани и реэпителизация [41].бета освобождены из тромбоцитов гранул альфа митогеном для фибробластов, клеток гладких мышц и остеобласты. Кроме того, он стимулирует ангиогенез и внеклеточного матрикса, производство [41]. VEGF стимулирует ангиогенез и может способствовать заживлению хронических ран и помощь в эндохондральных окостенения. EGF, другой тромбоцитов автономный GF, является митогеном для фибробласты, эндотелиальные клетки и кератиноциты, а также полезна при лечении хронических ран [55]., другой тромбоцитов автономный GF регулирует костной обслуживания и также является важным модулятором апоптоза клеток, и, в сочетании с PDGF, может способствовать регенерации костной ткани [56].

Однако существуют противоречивые результаты в отношении IGF-1, где большинство исследований сообщили об отсутствии увеличение IGF-1 в основном режиме, по сравнению с цельной кровью. Есть также противоречивые результаты относительно корреляции между содержанием GF и тромбоцитов в PRP [57]. В основе этих противоречий до конца не изучен и может быть связана с изменчивостью возраста пациента, состояния здоровья, или тромбоцитов.

Кроме того, различия в GF содержание и количество тромбоцитов может быть связано с различными методами обработки, обработки и хранения образцов, в дополнение к тип анализа выполнена. Разнообразие продуктов PRP должны быть приняты во внимание при интерпретации и сравнения результатов и методов генерации PRP [10]., обнаруженный 25 лет назад, изначально называемый фактор проницаемости сосудов [58]. У млекопитающих существует по меньшей мере четыре члена семейства VEGF: VEGF-A, VEGF-B и VEGF-C/VEGF-D пара, которая имеет общий рецептор VEGF рецептор 3 (VEGF-R3) [59]. VEGF-A является проангиогенным цитокинов в процессе эмбриогенеза и способствует целостности сосудов: селективный нокаут VEGF-A в эндотелиальных клетках увеличивает апоптоз, что ставит под угрозу целостность соединения между эндотелиальных клеток [60, 61]. VEGF-B, которые могут образовывать гетеродимеры с VEGF-A, происходит преимущественно в коричневый жир, миокарде и скелетных мышцах [62]. VEGF-C и VEGF-D, кажется, регулируют лимфангиогенез. Экспрессия VEGF-R3 у взрослых ограничивается лимфатическую и окончатый эндотелия [63]. Neuropilin 1 и 2 Neuropilin рецепторы, которые связывают конкретные члены семьи VEGF и играют важную роль в развитие нейронов и эмбриональных сосудов [64].

Мегакариоциты и тромбоциты содержат три основные изоформы VEGF-A; после воздействия тромбина в пробирке, они выпускают VEGF-A [65 - 67]. VEGF-A изменяет эндотелиальных клеток по фенотипу заметно увеличение проницаемости сосудов, повышающей регуляции экспрессии урокиназы, тканевого активатора плазминогена, коннексина, остеопонтина и сосудисто-клеточной адгезии молекулы [68].

## PRP в клеточной терапии и регенеративной медицины

PRP могут быть объединены с клеточной терапии, такие как полученные из жировой ткани стволовые клетки, регенеративной клеточной терапии, а также передачу факторов терапии [69]. Хотя это относительно новая концепция, стратегия привлекательным, как регенеративные трансплантата матрица обеспечивает мощную трилогию регенеративные клетки, фибрин матрицы, Г.Ф. [15].Приложения аналогичны для PRP только с дополнительным преимуществом регенеративной обогащения клетки.соавт., Показали, что культурах человеческих мезенхимальных стволовых клеток (МСК) с добавлением тромбоцитов выпущен супернатант (PRS) имели по отношению к дифференциации остеобластов фенотип в пробирке может быть опосредован костного морфогенетического белка-2 (BMP-2). PRS показал остеоиндуктивных воздействие на MSC, как показали повышенную экспрессию типичных остеобластов маркерных генов, таких как коллаген I, костный сиалопротеин II, BMP-2, матриксной металлопротеиназы-13 (ММР-13), а также увеличением Ca + + включение [70].

Кроме того, роль тромбоцитов в гемостаз может оказывать влияние изменение окислительно-восстановительное состояние тромбоцитов, присутствие эндогенных или экзогенных антиоксидантов и образование активных форм кислорода и азота [71]. Как обсуждалось Sobotková и соавт. [71], тролокса и ресвератрол ингибируют агрегацию промытых тромбоцитов PRP и активируется АДФ, коллаген и тромбин, рецептор-активирующий пептид. Антиоксиданты, помимо неспецифических окислительно-восстановительных или радикальных тушения механизмы, блокирует активацию тромбоцитов также специфическое взаимодействие с целевыми белками. В этом контексте мощных природных антиоксидантов, как и нордигидрогвайаретова кислота (NDGA), выделенных из Larrea Трехзубчатый [72], S-allylcysteine ​​(SAC), самый распространенный сероорганические соединение в возрасте экстракта чеснока (AG) [73], сульфорафан (SFN) изотиоцианатом производства ферментативное действие на мирозиназой глюкорафанин, глюкозинолат, содержащиеся в крестоцветных овощах [74], а ацетоновые метаноле и экстракты inuloides Heterotheca, могут быть введены с достаточным запасом прочности у пациентов, получавших PRP [75].

## **Преимущества, ограничения и меры предосторожности**

PRP в качестве аутологичных процедуры позволяет устранить побочные эффекты и ненужных рисков для химически обработанных странное молекул, является естественным резервирования различных факторов роста, которые могут быть собраны аутогенно, и экономичное [76 -81] (см. таблицу 3). Таким образом, для клинического использования, никаких особых соображений по вопросам образования антител и риск инфекции не требуется. Ключ нашего здоровья и нашей собственной регенерации находится в нашем собственном теле. Тем не менее это лечение не панацея, это только начало в эту новую эпоху регенеративной медицины. Некоторые клинические устройствам автоматически подготовить PRPs доступны в настоящее время. PRP которые постоянно используются в клинике в отделении ортопедии и пластической хирургии (устный, верхнечелюстной лица) в течение длительного времени. На основании данных исследований, некоторые публикации положительные результаты, либо в кости или заживления мягких тканей. Рекомендуется, чтобы избежать злоупотреблений и использовать обобщенные этой процедуры перед любой болезнью. До сих пор их клиническое применение до сих пор не ограничены. Тем не менее, некоторые исследования делает вывод, что нет или мало пользы от PRP. Это, вероятно, за счет более быстрого ухудшения факторов роста в PRP, так как некоторые авторы предлагают использовать форме с замедленным высвобождением из PRP, чтобы обеспечить оптимальную влияния PRP. Желатин гидрогель также используется клинически как медленная, замедленное высвобождение носитель для факторов роста в нашем центре недавно [47].

Тромбоцитами плазмы, полученных пептидов ток в клинической практике и клинических испытаний

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Год | Исследователи | Проблемы со здоровьем | Клинические протоколы | Уровень доказательности | Результаты |
| 2005 | Карреон соавт. | Заживление кости в инструментальной задне спинного слияния | Ретроспективное изучение когорты оценить цены nonunionin пациентов (*N* = 76) при аутологичных костного трансплантата подвздошной дополнена гелем тромбоцитов | Уровень 4, случай контрольной группе из 76 случайно выбранных пациентов, которые были подобраны и привитых с автогеном трансплантат подвздошной кости, без тромбоцитов геля | Скорость в профсоюзе тромбоцитов группы геля 25%, 17% в контрольной группе (*P* = 0,18) |
|  |
| 2006 | Мишра и Павелко | Хронический тендинит локтя | Когорта, 15 пациентам вводили PRP | Уровень 2, 5 равен | Уменьшение боли через 2 года (измеренное по визуальной аналоговой оценка боли) |
|  | Savarino соавт. | Заживление кости в Varus HTOs для колено Varus | Рандомизированные контролируемые случаем, 5 больных с костными привиты костной стружки и PRP | Уровень 4, 5 равен кости привиты без PRP | Нет функционального или клиническое различие, гистологии показывает повышенное количество остеоида и остеобласты в PRP Group |
|  | Санчес и др. | Ахиллес слезу исцеления | Случай-контроль, 6 ремонта с PRP | Уровень 3, 6 контрольной ретроспективная | Улучшенная ROM и скорейшее возвращение в деятельность с PRP на ± 4-7 недель |
| 2007 | Dallari соавт. | Заживление кости в Varus HTOs для колено Varus | Проспективное рандомизированное управления: группа А, костной стружки с тромбоцитами геля (*N* = 11); группы В, костной стружки, BMC и тромбоцитов геля (*N* = 12) | Уровень 1, 10 управления обрабатывают только костной стружки | Биопсии через 6 недель после операции, показали повышенную остеоидный и остеобласты в группах А и В; рентгенографических различий уменьшается со временем, нет клинических разница в один год между группами |
|  | Kitoh соавт. | Заживление кости в дистракционного остеогенеза при удлинении конечностей и низкий рост | Ретроспективная, сравнение случай-контроль; через 3 недели, пациентам вводили расширенном BMC с или без PRP (*N* = 32 костей) | Уровень 3, 60 костей в ретроспективной контрольной группе (высокий% по сравнению с врожденной этиологии PRP Group) | Средний исцеление в BMC + PRP составила 34± 4 г / см, средний контрольной группе был 73,4 ± 27 г / см (*P* = 0,003) |
| 2009 | Санчес и др. | Заживление кости в несращения | Ретроспективная, серии случаев, 16 nonhypertrophic несращения обрабатывали либо хирургии и ПРГФ или чрескожной инъекции ПРГФ, чтобы стимулировать (*N* = 3) без хирургического вмешательства | Уровень 4, нет контрольной группы | 84% исцелился после хирургического лечения; неясно, если ПРГФ сделал разницу |

Некоторые опубликованы человека клинических исследованиях ортопедических PRP. PRP: обогащенной тромбоцитами плазмы; ROM: диапазон движения; HTO: высокой остеотомии большеберцовой кости; BMC: клетки костного мозга; PRGF: подготовка богатый факторы роста [27]. Взято из Фостер и др.. [27].как терапевтический вариант является мощным инструментом в настоящее время для локализованной поставке большого разнообразия биологически активных GF к месту повреждения и поддерживается свою простоту, потенциальной рентабельности, безопасности и постоянное наличие [11].

Концентратов тромбоцитов являются потенциально полезными в ранозаживляющие приложений, поскольку они функционировать и как герметик ткани и системы доставки лекарственного средства, которое содержит множество мощных митогенная или хемотаксиса, GFs. Однако способ получения PRP имеет потенциально значительное воздействие на различные уровни восстановления тромбоцитов и активации [10]. Активация тромбоцитов при подготовке концентрата тромбоцитов может привести к досрочному освобождению гранул альфа и потери GF в процессе сбора данных. Поэтому очень важно понимать, что каждый метод PRP препарат может отличаться в отношении числа тромбоцитов, тромбоцитов цены активации и GF профилей [15].

В связи с этим, таким образом, очень важно, чтобы определить степень активации тромбоцитов, которое происходит во трансплантат препарата. Если тромбоциты активируются и выпустить содержимое альфа-гранулах во время процесса центрифугирования, GF будут разбавлены и потерянных в плазму. Чтобы гарантировать, что тромбоциты не повреждены, пока не PRP фракции были собраны, тромбоцитарный маркер поверхности тромбоцитов селектина, P активации может быть измерена [30]. Однако все методы, применение PRP действительно обеспечивая достаточную дозу этих полезных биологически активных пептидов для заживления ран и регенеративного процесса

**Ссылки**

1. Bizzozero G. Su Di Nuovo ООН Elemento morfologico дель Sangue Dei mammiferi электронной делла SUA importanza Нелла trombosi электронной Нелла coagulazione L'Osservatore. 1881; 17:785-787.

. Райт JH. Происхождение и природу кровяные пластинкиБостонский медицинский хирургический журнал. 1906; 154:643-645.

. Weyrich А.С., Schwertz H, Крайсс LW, Циммерман GA. Синтез белка тромбоцитов: исторические и новые перспективы. журнал тромбозов и гемостаза. 2009; 7 (2):241-246. [PMC бесплатную статью] [PubMed]

. Коппингер JA, Кэгни G, Туми С, и др.. Характеризации белков, высвобождаемых из активированных тромбоцитов приводит к локализации нового тромбоцитов белков в человеческих атеросклеротических поражений. Кровь. 2004; 103. (6):2096-2104 [PubMed]

. Куреши AH, Chaoji V, Maiguel D, и др.. Протеомных и фосфо-протеомные профиль тромбоцитов человека в базальных, состояние покоя: понимание интегрину сигнализации. PLoS One.2009; 4 (10) Статья ID e7627. [PMC бесплатно статьи] [PubMed]

. Нахмана RL, Rafii С. Тромбоциты, петехии, и сохранение сосудистой стенки. Новой Англии Журнале медицины. 2008; 359. (12):1261-1270 [PMC бесплатную статью] [PubMed]

. Jurk К, Kehrel BE. Тромбоциты: Физиологии и биохимии Семин Thromb Hemost. 2005; 31.:381-392 [PubMed]

. Мишра, Velotta J, Бринтоном TJ и др.. RevaTen обогащенной тромбоцитами плазмы улучшает сердечную функцию после инфаркта травмы. сердечно-сосудистой медицины реваскуляризации. 2011; 12. (3):158-163 [PubMed]

. Borzini Р, Mazzucco L. Обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) и тромбоцитов производных для местной терапии. То, что верно с биологической точки зрения? ISBT науки серии. 2007; 2:272-281.

. Коул B, С. Seroyer тромбоцитами плазму, обогащенную: где мы находимся сейчас и куда мы идем Спорт Здоровье. 2010; 2. (3):203-210 [PMC бесплатно статьи] [PubMed]

Фрешетт JP, Мартино I, Ганьон Г. богатой тромбоцитами плазме: росту содержания фактора и роль в заживлении ранЖурнале стоматологических исследований. 2005; 84. (5):434-439 [PubMed]

Kocaoemer, Керн S, Klüter Н, К. Bieback сыворотки АВ человека и тромбин-активированного обогащенной тромбоцитами плазмы подходят альтернативы эмбриональной телячьей сыворотки для расширения мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани. стволовых клеток. 2007; 25 (5):1270-1278. [PubMed]

. Borregaard N, Cowland JB. Гранулы человека полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов. Крови. 1997; 89 (10):3503-3521. [PubMed]

Rendu F, Brohard-Бон B. тромбоцитов реакции релиз: компонентов гранул, секреции и функции тромбоцитов. 2001; 12. (5):261-273 [PubMed]

. Anitua E, Andia I, Ardanza B, P Nurden, Nurden AT. Аутологичных тромбоцитов в качестве источника белков для заживления и регенерации тканей. тромбоза и гемостаза. 2004,91 (1):4-15. [PubMed]

. Гарсия, Zitzmann N, Уотсон SP. Анализируя тромбоцитов протеомом. Семинары в тромбозов и гемостаза. 2004; 30. (4):485-489 [PubMed]

. Mininkova AI. Тромбоциты структуры и функций (обзор литературы). Часть 1 Klinichescheskaya Лабораторная Диагностика. 2010; (11):21-26 [PubMed]

. Mininkova AI. Исследование тромбоцитов потоком cytofluorometric техники (обзор литературы). Часть 2. Klinichescheskaya Лабораторная Диагностика. 2011; (4):25-30 [PubMed]

. Mei-Дэн О, Laver L, M Nyska, Г. Манн богатую тромбоцитами плазму-новых биотехнологий для лечения спортивных травм. Harefuah. 2011; 150 (5):453-457. [PubMed]

. Nurden AT. Тромбоциты, воспаления и регенерации тканей. тромбозов и гемостаза. 2011; 105 Дополнение 1: S13-S33 [PubMed]

. Маркс RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Штраус JE, Georgeff КР. Тромбоцитами плазму, обогащенную: Фактор роста повышение для костных трансплантатов челюстно-лицевой хирургии, Устные медицины, Минет патологии, Oral радиологии и эндодонтии. 1998; 85. (6):638-646 [PubMed]

Латунь Л. понимания и оценки функции тромбоцитов. Гематология / образовательной программы Американского общества гематологии образовательной программы. 2010; 2010:387-396. [PubMed]

Лю Y, Кален, Ристо O, Вальстром О. пролиферацию фибробластов в результате воздействия концентрата тромбоцитов в пробирке зависит от рН. заживления ран и регенерации. 2002; 10 (5):336-340. [PubMed]

. Картер CA, Jolly DG, Уорден CE, Hendren DG, Кейн CJM. Тромбоцитами плазмы, обогащенной геля способствует дифференциации и регенерации при заживлении ран лошадей. экспериментальной и молекулярной патологии. 2003; 74 (3):244-255. [PubMed]

. Eppley BL, Pietrzak WS, Блэнтоном М. тромбоцитами плазму, обогащенную: обзор биологии и применение в пластической хирургии Пластическая и реконструктивная хирургия. 2006; 118 (6): 147E-159E [PubMed]

. Lacci KM, Dardik А. тромбоцитами плазму, обогащенную: поддержка для его использования в заживлении ран Йельском Журнале биологии и медицины. 2010; 83. (1):1-9 [PMC бесплатно статьи] [PubMed]

. Фостер TE, Пушкаш BL, Мандельбаума BR, Герхардт MB, родео SA. Тромбоцитами плазму, обогащенную: от фундаментальной науки в клиническую практику Американский журнал спортивной медицины. 2009; 37. (11):2259-2272 [PubMed]

. Вернер S, Grose Р. Регулирование заживления раны факторы роста и цитокины Физиологические Отзывы. 2003; 83. (3):835-870 [PubMed]

. Маркс RE. Тромбоцитами плазмы, обогащенной (PRP): что такое PRP, а что нет PRP имплантологии. 2001; 10. (4):225-228 [PubMed]

. Eppley BL, Woodell JE, Хиггинс Дж. тромбоцитов и количественного анализа факторов роста из обогащенной тромбоцитами плазмы: последствия для заживления ран, пластической и реконструктивной хирургии. 2004; 114 (6):1502-1508. [PubMed]

. Froum SJ, Уоллес SS, Тарнов DP, чо SC. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на рост костной ткани и остеоинтеграции в человеческих трансплантатов верхнечелюстной синус: три двусторонних отчеты случае Международный журнал пародонтологии и реставрационной стоматологии. 2002; 22. (1):45-53 [PubMed]

. Санчес AR, Шеридан PJ, Kupp LI. Является обогащенной тромбоцитами плазмы идеальный фактор усиления? Нынешний обзор. Международный журнал челюстно-лицевой имплантаты. 2003; 18 (1):93-103. [PubMed]

. Tozum TF, Демиралп B. тромбоцитами плазму, обогащенную: перспективные инновации в стоматологии Журнал Канадской стоматологической ассоциации. 2003; 69 (10): с. 664. [PubMed]

. Freymiller EG, Aghaloo TL. Тромбоцитами плазму, обогащенную: готовы или нет журнал стоматология и челюстно-лицевая хирургия. 2004; 62. (4):484-488 [PubMed]

. Фурман М.И., Лю L, Бенуа SE, Becker RC, Барнард MR, Майкельсона нашей эры. Расщепленный пептид рецептора тромбина является сильным агонистом тромбоцитов. Труды Национальной академии наук Соединенных Штатов Америки.1998; 95. (6):3082-3087 [PMC бесплатную статью] [PubMed]

. Мэлони JP, Силлиман CC, Ambruso DR, Ван J, Tuder RM, Voelkel NF. В пробирке выпуск фактора роста эндотелия сосудов во время агрегации тромбоцитов. Американского журнала физиологии. 1998; 275 (3): H1054-H1061. [PubMed]

. Беннетт NT, Шульц GS. Факторы роста и заживления ран: биохимические свойства факторов роста и их рецепторов. американский журнал хирургии. 1993; 165 (6):728-737. [PubMed]

. Найтон DR, Хант ТЗ, Thakral К.К., Гудсон WH. Роль тромбоцитов и фибрина в исцелении последовательности: в естественных условиях изучение ангиогенеза и синтез коллагена. Анналы хирургии. 1982; 196 (4):379-388. [PMC бесплатно статьи] [PubMed]

. Коэн С. Выделение подчелюстной железы мыши белка ускорения резца извержения и открытия века в новорожденного животного Журнал биологической химии. 1962; 237:1555-1562.

. Браун GL, Нэнси Л.Б., Griffen J, и др.. Повышение заживления ран при местном лечении эпидермального фактора роста. Новой Англии Журнале медицины. 1989; 321 (2):76-79. [PubMed]

Hosgood Г. Лечение ран: роль тромбоцитов фактор роста и трансформирующий фактор роста бета. ветеринарная хирургия. 1993; 22 (6):490-495. [PubMed]

. Антониадес HN, Уильямс LT. Человеку тромбоцитарный фактор роста: структура и функции. Federation Proceedings. 1983,42 (9):2630-2634. [PubMed]

. Floege J, F Eitner, Алперс CE. Новый взгляд на тромбоцитарный фактор роста при заболеваниях почек. журнале Американского общества нефрологии. 2008; 19. (1):12-23 [PubMed]

Вальстром O, C Линдер, Кален, Магнуссон П. Кислотные препараты концентратов тромбоцитов релизе костных морфогенетических белков-2. Acta Orthopaedica. 2008; 79. (3):433-437 [PubMed]

. Betsholtz С. Роль тромбоцитарных факторов роста в развитии мыши. Международный журнал по биологии развития. 1995; 39. (5):817-825 [PubMed]

. ​​Бир SC, Есаки J, Marui и др.. Терапевтическое лечение с замедленным высвобождением обогащенной тромбоцитами плазмы восстановление кровотока путем увеличения ишемией ангиогенеза и артериогенез у диабетических мышей. Журнал сосудистых исследований. 2011, 48 (3):195-205. [PubMed]

. Бир SC, Есаки J, Marui и др.. Ангиогенные свойства замедленного высвобождения обогащенной тромбоцитами плазмы: Характеристик в лабораторных условиях и на ишемическую задней конечности мыши Журнал сосудистой хирургии. 2009; 50. (4):870-879 [PubMed]

Мишра, Павелко Т. Лечение хронического тендинита локтя с буфером обогащенной тромбоцитами плазмы. Американский журнал спортивной медицины. 2006; 34. (11):1774-1778 [PubMed]

49. Weibrich G, Kleis WK, Хафнером G, Hitzler WE. Фактор роста уровней в обогащенной тромбоцитами плазмы и корреляции с донорскими возраста, пола и тромбоцитов. Вестник хирургии Craniomaxillofacial. 2002; 30. (2):97-102 [PubMed]

. Rechler М.М., Nissley SP. Инсулиноподобный фактор роста. В: Sporn MB, Робертс AB, редакторы Справочнике по экспериментальной Фарм: Пептид факторы роста и их рецепторы. Vol. 96. Берлин, Германия: Springer, 1990. С. 263-367.

. Пирс GF, Mustoe Т.А., Lingelbach J, Masakowski VR, Gramates P, Deuel TF. Трансформирующий фактор роста в изменяет индуцированный глюкокортикоидами заживление ран дефицит у крыс. Возможное регулирование в макрофагах тромбоцитов фактор роста. Труды Национальной академии наук Соединенных Штатов Америки. 1989; 86. (7):2229-2233 [PMC бесплатную статью] [PubMed]

. Перес Рохас JM, Cruz C, Гарсия-Лопес P и др.. Ренопротекции по б - Mangostin связано с затуханием в почечных окислительного / нитрозативного стресс, вызванный цисплатин нефротоксичность. исследование свободных радикалов. 2009; 43. (11):1122-1132 [PubMed]

. Голднером MG. Судьба второго ногой в диабетической ампутантов. Диабет. 1960; 9:100-103. [PubMed]

. Ю. J, C Ustach Ким HR. Роста тромбоцитов и фактора сигнализации рака у человека. журнал биохимии и молекулярной биологии. 2003; 36. (1):49-59 [PubMed]

. Беннетт SP, Гриффитс Г.Д., Шор А.М., Leese GP, SL Шор. Ростовых факторов в лечении диабетической язвы стопы. Британский журнал хирургии. 2003; 90 (2):133-146. [PubMed]

. Спенсер Е.М., Tokunaga, Хант ТЗ. Инсулиноподобный фактор роста-связывающий белок-3 присутствует в б - гранул тромбоцитов. эндокринологии. 1993; 132. (3):996-1001 [PubMed]

McCarrel T, Фортье Л. Временное освобождение фактора роста из обогащенной тромбоцитами плазмы, трегалозой лиофилизированных тромбоцитов и аспирация костного мозга и их влияние на сухожилия и связки выражение гена. журнал ортопедической исследований. 2009; 27 (8): 1033-1042. [PubMed]

. Дворжака HF. Открытие фактор проницаемости сосудов (ВПФ) Экспериментальные исследования сотовых. 2006; 312 (5):522-526. [PubMed]

Tammela T, Энхолму B, Alitalo К, К. Paavonen биологии сосудистых эндотелиальных факторов роста. сердечнососудистых исследований. 2005; 65. (3):550-563 [PubMed]

. Ли S, Чэнь TT, Парикмахерская CL и соавт. Аутокринные VEGF сигнализации требуется для сосудистого гомеостаза. сотовый. 2007; 130. (4):691-703 [PMC бесплатно статьи] [PubMed]

. Carmeliet Р, Ferreira В, Breier G и соавт. Аномальное развитие кровеносных сосудов и летальности в эмбрионы, лишенные одного аллеля VEGF. природы. 1996; 380 (6573):435-439. [PubMed]

. Олофссона B, Jeltsch M, U Эрикссона, Alitalo К. Текущий биологии VEGF-B и VEGF-C. Current Opinion в области биотехнологии. 1999; 10. (6):528-535 [PubMed]

. Partanen Т.А., Арола J, Saaristo и др… VEGF-C и VEGF-D выражение в нейроэндокринных клеток и их рецепторов, VEGFR-3, в окончатые кровеносных сосудов в тканях человека FASEB Journal. 2000; 14. (13):2087-2096 [PubMed]

Klagsbrun M, S Такашима, мамлюков Р. Роль Neuropilin в сосудистых и опухолевых биологии. достижения в области экспериментальной медицины и биологии. 2002; 515.:33-48 [PubMed]

. Левин RJ, Мейнард SE, Цянь C, и др.. Циркуляционные факторов ангиогенеза и риск преэклампсии. Новой Англии Журнале медицины. 2004; 350. (7):672-683 [PubMed]

Folkman J. ангиогенеза: организующего принципа для открытия новых лекарств Nature Reviews Drug Discovery. 2007; 6. (4):273-286 [PubMed]

. Möhle R, Зеленый D, Мур М.А., Нахман RL, Rafii С. Учредительный производства и тромбина-индуцированный выброс фактора роста эндотелия сосудов на человека мегакариоцитов и тромбоцитов. Труды Национальной академии наук Соединенных Штатов Америки. 1997; 94 (2):663-668. [PMC бесплатно статьи] [PubMed]

. Люцерна М, Zernecke, де Ноойер Р, и др… Фактора роста эндотелия-А индуцирует доска расширение АроЕ нокаут мышей путем содействия De Novo лейкоцитов крови. 2007; 109 (1):122-129. [PubMed]

. Гонсалес Санчес-DJ, Соса-Luna CA, Васкес-Монтесума I. Трансфер факторы в медицинской терапии клиники Медицина.2011; 137. (6):273-277 [PubMed]

. Verrier S, Meury TR, L Kupcsik, Heini P, T Stoll, Alini М. тромбоцитами выпущен супернатант остеобластические индуцирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток человека: потенциальная роль БМП-2 и европейских Клетки материалы. 2010; 20: 403 -414. [PubMed]

. Sobotková, Másová Chrastinová-L, Suttnar J, и др..Антиоксиданты изменения тромбоцитов реакции на различные стимулирующие мероприятия. Free Radical биологии и медицины. 2009; 47. (12):1707-1714 [PMC бесплатную статью] [PubMed]

. Флориан E-Санчес, Вильянуэва-C, Медина-Кампос ON и др..Нордигидрогвайаретова кислота является мощным поглотителем в пробирке пероксинитритов, синглетный кислород, гидроксильный радикал, супероксид анион и хлорноватистой кислоты и предотвращает в естественных условиях озоном нитрования тирозина в легкие. исследование свободных радикалов. 2006; 40 (5):523-533. [PubMed]

. Cruz C, Корреа Роттер-R, Гонсалес Санчес-DJ и соавт. Ренопротективные и антигипертензивных эффекты S-allylcysteine ​​в 5/6 нефрэктомии крыс. Американского журнала физиологии. 2007; 293 (5): F1691-F1698 [PubMed]

. Герреро-Бельтран CE, Кальдерон-Oliver M, E Тапиа и др..Сульфорафан защищает от цисплатин-индуцированной нефротоксичности. Письма токсикологии. 2010; 192 (3):278-285. [PubMed]

. Coballase Уррутии-E, Педраса-Chaverri J, Карденас-Родригес Н. и др.. Гепатопротекторное эффект ацетоновые метаноле и экстракты Heterotheca inuloides против ККЛ (4) - индуцированной токсичности на крысах. Экспериментальные и токсикологической патологии. 2011; 63 (4):363-370. [PubMed]

. Санчес M, Anitua E, J Azofra, Andía I, S Падилья, Mujika I. Сравнение хирургическим отремонтировать ахиллова сухожилия слезы использованием богатой тромбоцитами фибрина матриц. Американский журнал спортивной медицины. 2007; 35 (2):245-251. [PubMed]

. Savarino L, E Cenni, Tarabusi C, и др.. Оценка заживления костей повышение по лиофилизированных костных трансплантатов дополнена гелем тромбоцитов: стандартизированной методологии у пациентов с остеотомии большеберцовой кости для колено Varus. журнал биомедицинских исследований материалов. 2006; 76 (2):364-372. [PubMed]

. Dallari D, L Savarino, Stagni C, и др.. Расширенные большеберцовой заживление остеотомии с использованием костных трансплантатов дополнена тромбоцитов гель или гель тромбоцитов и стромальных клеток костного мозга. Журнал костей и суставов хирургии. 2007; 89. (11):2413-2420 [PubMed]

. Dallari D, L Savarino, Stagni C, и др.. Расширенные большеберцовой заживление остеотомии с использованием костных трансплантатов дополнена тромбоцитов гель или гель тромбоцитов и стромальных клеток костного мозга. Журнал костей и суставов хирургии. 2007; 89. (11):2413-2420 [PubMed]

Kitoh H, T Kitakoji, Цутия H, M Като, Исигуро Н. Трансплантация культуры расширены клетки костного мозга и богатой тромбоцитами плазмы в дистракционного остеогенеза трубчатых костей. Кости. 2007; 40. (2):522-528 [PubMed]

. Карреон LY, Glassman SD, Anekstein Y, Пуно РМ. Тромбоциты геля (AGF) не увеличивает слияния цены в инструментальной задне слияний. позвоночника. 2005; 30 (9): E243-E247. [PubMed]

. Санчес M, E Anitua, Кугат-Р, и др.. Несращения получавших препарата аутологичных богата факторами роста. журнал Травма ортопедической. 2009; 23. (1):52-59 [PubMed]

. Siljander PR. Тромбоцитарных микрочастиц - обновленный перспективу. Тромбоз исследований. 2011; 127 (2, дополнение 2): S30-S33 [PubMed]