

УДК 611.018.46/.82-032:616-089.843-031
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-43-1.8>

JUSTIFICATION FOR THE CHOICE OF EFFECTIVE METHODS FOR OBTAINING AUTOCELLULAR TRANSPLANTS

А.П. Ошурко,

доктор філософії, асистент кафедри хірургічної
стоматології та щелепно-лицевої хірургії,

Буковинський державний медичний університет,
Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, індекс 58002,
ORCID ID: 0000-0002-3838-2206, anatoliystudent@gmail.com

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕФЕКТИВНИХ МЕТОДИК ДЛЯ ОТРИМАННЯ АУТОКЛІТИННИХ ТРАНСПЛАНТАТІВ

Мета дослідження. Вивчити ефективність методик отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, та провести порівняльний аналіз їх застосування для направленої тканинної регенерації. **Методи дослідження.** В основу роботи покладено аналіз доступних методик отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, за вибором власного клінічного досвіду застосування техніки Endoret – PRGF (Human Technology, BTI, Іспанія), з метою раціонального забору, підготовки та формування аутоклітинних трансплантатів для направленої регенерації кісткової тканини нижньої щелепи, зумовленої втратою жувальної групи зубів. **Наукова новизна.** Вивченням і аналізом поданого наукового обґрунтування у проведеному огляді літературних джерел, щодо визначення пріоритетності методики отримання мезоконцентрату, беручи за матричну основу власний клінічний досвід трансплантації аутологічної «продукції» для направленої регенерації кісткової тканини, виготовленої за допомогою технології Endoret – PRGF, досягнуто відмітний результат, який відповідає основним принципам біомедицини та забезпечує механізми перебігу фізіологічних процесів нормальної кількісної та якісної морфології, зокрема й кісткової тканини, з її біологічними характеристиками, що і становить новизну дослідження в даній роботі. **Висновки.** Значного географічного поширення набула методика PRF (Platelet Rich Fibrin), яка впроваджена в усі сфери регенеративної медицини, проте результати клінічного застосування Протоколу не обґрунтовуються прогнозованими сталими значеннями її ефективності. Унікальність та ефективність техніки Endoret – PRGF характеризується чітким дотриманням усіх етапів отримання розділення на фракції плазми крові, виключаючи вміст лейкоцитарних клітин; застосування даних фракцій за своїм призначенням забезпечує відмінний результат тканинної регенерації.

Ключові слова: аутоклітинні трансплантати, Endoret – PRGF, аутоплазма, направлена регенерація, клітинна терапія.

A.P. Oshurko,

PhD (Med), Assistant Professor, Department of Surgical
Dentistry and Maxillofacial Surgery, Bukovinian State
Medical University, 2 Theater square, Chernivtsi, Ukraine,
postal code 58002, ORCID ID: 0000-0002-3838-2206,
anatoliystudent@gmail.com

Purpose of the study. To study the scientific world experience of the effectiveness of methods for obtaining platelet-rich plasma and conduct a comparative analysis of their use for directed bone tissue regeneration. **Research methods.** The work is based on the analysis of the main, freely available methods for obtaining platelet-rich plasma, our choice in clinical experience, in particular, the Endoret – PRGF technique (Human Technology, BTI, Spain), aimed at rational collection, preparation and formation of autacellular transplants for directed bone tissue regeneration of the lower jaw due to the loss of the chewing group of teeth. **Scientific novelty.** Studying and analyzing the scientific justification in the review of literature sources concerning the priority of the procedure of obtaining mesoconcentrate, taking our own clinical experience of transplantation of autologous “products” as a matrix basis for directed bone tissue regeneration, prepared using Endoret – PRGF technique, we achieved an excellent result, which corresponds to the basic principles of biomedicine and provides mechanisms for the course of physiological processes of normal quantitative and qualitative morphology of bone tissue, with its biological characteristics, which highlights the novelty of research in this work. **Conclusions.** The PRF (Platelet Rich Fibrin) technique, which is implemented in all areas of regenerative medicine, is widely used, but the results of clinical application of the protocol are not justified by the predicted constant values of its effectiveness. The uniqueness and effectiveness of the Endoret – PRGF technique are characterized by strict compliance with all stages of obtaining separation into blood plasma fractions, excluding the content of leukocytes; the use of these fractions for their intended purpose provides an excellent result of tissue regeneration.

Key words: Autacellular transplants, Endoret – PRGF, autoplasm, directed regeneration, cell therapy.

Постановка проблеми. Із 31 квітня 2019 р. в Україні набув чинності Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині» № 2694–VIII від 28 лютого 2019 р., який надав правове забезпечення та зумовив стрімкий розвиток сфери трансплантації органів та клітин людського організму.

Нині для вибору лікарем-клініцистом наявна значна кількість методів та методик аутоклітинної трансплантації, що сприяють належною мірою досягненню поставленої мети, вирішенню тих чи тих завдань. Проте, зважаючи на мінливість і об'ємність їх клінічних протоколів, а також проблеми технічного й економічного забезпечення, останнє позбавляє лікаря можливості належного їх застосування, або ж окреме, фрагментарне їх використання не дає очікуваних результатів.

Зростання зацікавлення дослідників пріоритетністю застосування мезоконцентрату демонструє значна кількість наукових публікацій із цієї проблеми [1, с. 473–474; 2, с. 2]. Важливо зазначити наявність не лише клінічних спостережень, але і збільшення експериментальних досліджень.

Згідно з беззаперечними даними світової медичної статистики, у таких дослідженнях на першому місці – результати застосування подібних на перший погляд методик PRF (Platelet Rich Fibrin) та PRGF (Plasma Rich in Growth Factors). Тобто отримання тромбоцитарних чинників росту, які є димерними глікопротеїнами, з венозної крові пацієнта шляхом центрифугування, за якого відбувається сепарація плазми із тромбоцитами від інших клітинних елементів крові, яка може містити як тромбоцити, так і лейкоцити, що деякою мірою диференціює методики.

Спільними механізмами для всіх методик є синтез і процес утворення тромбоцитарних чинників росту, який здійснюється у клітинах кісткового мозку, тобто мегакаріюцитах, попередниках тромбоцитів, накопичуються в альфа-гранулах кров'яних пластинок. Під час взаємодії із тромбіном відбувається активація кров'яних пластинок із наступним вивільненням їх вмісту у плазму крові. Дані глікопротеїни своєю першочерговою мітогенною властивістю спрямовують на клітини мезенхімального походження, зокрема й фібробласти та гліальні клітини, стимулюють їх до початку поділу. Проте значною відмінністю характеризується концентрація отриманої згідно з даними методиками плазми, що є ключовою ознакою в їх виборі та практичному застосуванні.

Мета дослідження. Вивчити науковий світовий досвід ефективності методик отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, та провести порівняльний аналіз їх застосування для направленої тканинної регенерації щодо принципів біологічної доцільності, фізіологічної спроможності, технічної раціональності.

Матеріали і методи дослідження. В основу цієї роботи покладено аналіз трьох основних, вільно доступних методик отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, за вибором власного клінічного досвіду застосування, зокрема техніки Endoret – PRGF (Human Technology, ВТІ, Іспанія), з метою раціонального забору, підготовки та формування аутоклітинних трансплантатів для направленої регенерації кісткової тканини нижньої щелепи в разі її атрофії, зумовленої втратою жувальної групи зубів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статевікової та порівняльної морфології людини», № державної реєстрації 0121U11012.

Результати та їх обговорення. За результатами власного клінічного досвіду (рис. 1) отримання та застосування мезоконцентрату, а також проведеного детального вивчення світових наукових обґрунтувань за 142 публікаціями нами проаналізовано й обрано для дискусії три найбільш відомі і доступні методики підготовки аутоклітинних трансплантатів, протоколи й аналіз яких подаються нижче.

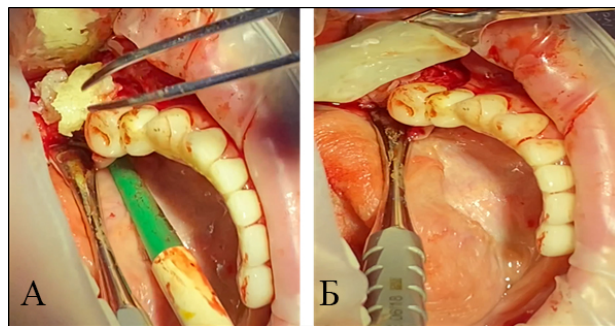


Рис. 1. Результати клінічного застосування аутоклітинних трансплантатів, отриманих за допомогою техніки Endoret – PRGF.

А) укладання кісткового аугментату;
Б) ізоляція фібриновою мембраною

Найбільш прогнозованих клінічних результатів досягнуто застосуванням Протоколу забору, підготовки та формування аутоклітинних трансплантатів із використанням набору КМУ15 (Human Technology, ВТІ) для застосування техніки Endoret – PRGF (рис. 2), плазми, збагаченої тромбоцитами, як унікальної і першої, науково обґрунтованої методики, визнаної в усьому світі та запатентованої (патент № 1066838) Інститутом біотехнології людини (Іспанія).

1. Забір крові. Проводимо забір крові системою Vacutainer (рис. 2, I) у дев'ятиміліметрові екстракційні пробірки (з голубими кришечками), які наявні в кожному наборі по чотири штуки із вмістом кальцію цитрату (рис. 2, II). Якщо використовуємо непарну кількість пробірок, необхідно додати одну додаткову пробірку, заповнену водою, для коректного балансування ротора під час центрифугування.

2. Центрифугування. Розміщуємо пробірки з «біологічною рідиною – кров’ю» у чашки центрифуги, правильно провівши балансування ротора (рис. 2, III).

Для проведення даного етапу використовуємо центрифугу PRGF System V на запрограмованих параметрах швидкості обертів для пробірок 9 мл (T9).

Після закінчення центрифугування отримане співвідношення формених елементів крові та плазми може відрізнитися, що залежить від індивідуальних фізіологічних особливостей крові пацієнта. Якщо отримана плазма набула білуватого або червоного кольору (рис. 3), наполегливо рекомендується не використовувати її.

3. Розподіл на фракції. Необхідно помітити дві пробірки для забору фракцій (з білими кришечками) як F1 і F2 з метою запобігання можливим помилкам. Після центрифугування наводимо позначки на шкалі кожної із чотирьох пробірок із голубими кришечками: 1-шу позначку – розділова лінія між фракціями плазми та лейкоцитарною плівкою (0,5 мл вище верхньої межі рівня еритроцитів); 2 – друга відмітка – лінія, що розділяє дві фракції одну від одної на F1 та F2. Процес розподілу на фракції проводиться за допомогою «пристрою для переміщення плазми – PTD2» (рис. 2, IV). Перед установленням пробірки для забору першої фракції (F1) у пристрій PTD2 необхідно висмикнути захисне чорне крильце на зовнішньому його боці. Рожеву кнопку на пристрої PTD2 варто натискати лише в ту мить, коли його кінець провідника занурений у плазму, щоб уникнути наповнення фракційної пробірки повітрям та втрати її вакууму, поступово заглиблюючи її зі швидкістю аспірації фракцій. Об’єм другої фракції (F2) завжди буде становити 2 мл плазми з високим рівнем тромбоцитів у кожній пробірці, тоді як об’єм першої фракції (F1) буде коливатися залежно від властивостей крові пацієнта.

3.1. Аспірація першої фракції плазми проводиться з кожної екстракційної пробірки мезоконцентрату до наведеної позначки (рис. 2, V). Після приєднання фракційної маркованої F1 пробірки, з білою кришечкою, до пристрою для переміщення плазми PTD2 аспіруємо з кожної відцентрифугованої пробірки з біоматеріалом верхню

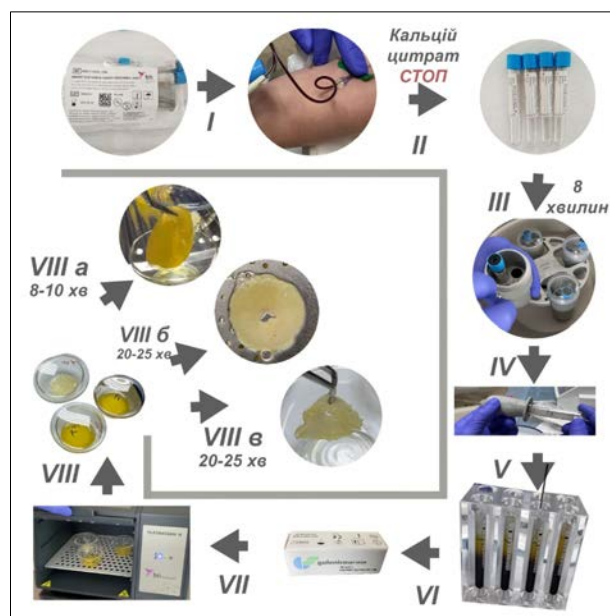


Рис. 2. Протокол забору, підготовки та формування аутоклітинних трансплантатів із використанням техніки Endoret – PRGF, ВТІ

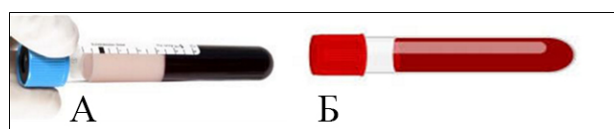


Рис. 3. А – гіперхолестеринемія; В – гемоліз еритроцитів

фракцію плазми F1, до попередньо відміченої лінії, що розмежовує дві фракції. Також, приєднавши марковану пробірку F2 до пристрою PTD2, завершуємо аспірацію, по 2 мл з кожної екстракційної пробірки другої фракції плазми F2, збагаченої вмістом тромбоцитів.

4. Активацію плазми проводимо за допомогою активатора PRGF (рис. 2, VI). Кожен 1 мл плазми активується з додаванням 2 одиниць активатора (табл. 1), для чого використовуємо градуйований шприц, що наявний у кожному наборі.

Використання активованої PRGF у стані рідини (друга фракція, F2) можливо протягом 8 хвилин із моменту активації. Формування згортка із другої фракції (рис. 2, VIII-а) відбується через 8–10 хвилин після додавання активатора, тоді як фібринова мембрана (рис. 2, VIII-б)

Таблиця 1

Співвідношення плазми (мл) до активатора PRGF (одиниць шкали шприца для активації, од. шк. акт.)

Активация	Плазма, мл	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0
	Активатор, од. шк. акт.	1,0	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	14,0	16,0	18,0

з першої фракції (F1) PRGF буде отримана через 20–25 хвилин. Для приготування кісткового трансплантату (рис. 2, VIII-г) необхідно змішати шойно активовану ріdkу PRGF (фракція F2) з кістково пластичним, або аутогенним кістковим біоматеріалом у пропорції 1:2 (0,5 г біоматеріалу на 1 мл фракції F2).

Інститутом Human Technology, ВТІ (Іспанія) подані застереження щодо використання належної кількості активатора, у разі відхилення співвідношення можливий прояв інгібування чи зміни каскаду реакцій коагуляції плазми у згортку. Також рекомендується використання спеціальних технологічних скляних контейнерів ВТІ для формування згортка, фібринової мембрани та/або приготування трансплантатів. Це обґрунтовується тим, що під час розташування скляних контейнерів з активованою плазмою в печі Plasmaterm H (рис. 2, VII) створюються оптимальні температурні умови (37° C) для протікання реакцій утворення всіх «продуктів», отриманих із плазми, які цілком відповідають за швидкістю аналогічним фізіологічним процесам організму людини.

Не менш важливим етапом у технології PRGF є дотримання покрокової інструкції щодо приготування та застосування аутоклітинних трансплантатів. Після забору крові в пацієнта необхідно провести її центрифугування не пізніше ніж через одну годину. Отриманий мезоконцентрат відразу розподіляємо на фракції. Активацію фракційної плазми можна проводити протягом чотирьох годин після її розділення.

Для досягнення належних результатів аутоклітинної трансплантації рекомендовано керуватися правилами асептики й антисептики, забезпечуючи умови стерильності й утилізації біологічних відходів, відповідно до чинного законодавства країни.

Деталізація такого аналізу, вищеподаної методики, базується на дотриманні морально-етичних норм і не має ознак конфлікту інтересів між авторами та патентовласником, що підтверджено укладанням міжнародної угоди про наукову співпрацю № 12–05/10 від 17 листопада 2021 р., щодо написання докторської дисертаційної роботи на тему: «Обґрунтування реабілітації пацієнтів з атрофією кісткової тканини, ускладненої топографо-анатомічною особливістю каналу нижньої щелепи».

Розроблений Інститутом біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України Протокол приготування аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами для біомедичного використання, характеризується отриманням суспензії нативних та інтактних тромбоцитів у концентрації понад

1·10⁶ 1/мкл. Представлена авторами методика [3, с. 20–24] отримання збагаченої тромбоцитами плазми крові (далі – ЗТПК) зі свіжої крові здорових донорів (n = 5) за допомогою антикоагулянту – гепарину. Методика передбачає осаджування і ресуспензування зразків ЗТПК в аутологічній плазмі крові. Кількість та життєздатність тромбоцитів у кожному зразку автори визначали шляхом дослідження агрегації на агрегометрі Solar AP2110. Форму тромбоцитів і гранулярність цитоплазми, які вказують на нативність тромбоцитів, контролювали на потоковому цитометрі COULTER EPICS XL. Дослідження агрегації тромбоцитів у ЗТПК, отриманої з використанням різних кількостей гепарину, дозволило знизити кінцеві концентрації до кількості, яка ефективно запобігала зсіданню крові й не впливала на активність тромбоцитів (5 U/мл). ЗТПК, сконцентрована в 5 разів, із загальною концентрацією клітин 1·10⁶ 1/мкл, була здатна до активації аденозиндифосфатом (далі – АДФ) (ступінь агрегації – 54 ± 7%). Кількість клітин зі зміненою формою та гранулярністю у сконцентрованій суспензії не перевищувала 20%.

Автори даної методики подають обґрунтування, що тромбоцити зберігають здатність вивільняти низку чинників росту й інші біологічно активні сполуки після стимуляції або ін'єкції у тканини. Зниження концентрації гепарину також мінімізує крововилив у місці ін'єкції, що сприяє біомедичному застосуванню суспензії. Проведені агрегометрія і протокова цитометрія вказують також на те, що одержані тромбоцити інтактні та здатні активуватися. Препарат є аутологічним і може бути широко використаний для клітинної терапії без додаткових запобіжних заходів.

Ще одним активним науковим обговоренням та практичним застосуванням [4, с. 27–8] дотепер вирізняється представлена у 2001 р. доктором Жозефом Шукруном (Joseph Choukroun, Франція) світова методика отримання А-PRF – метод збагачення плазми тромбоцитами, який широко стали використовувати клініцисти для направленої регенерації м'яких та твердих тканин.

У 2014 р. автором і його командою у співпраці з лабораторією FORM (Франкфурт) та дослідною лабораторією Clarion (США) на міжнародному симпозіумі (Париж) презентовано наступне відкриття – метод і-PRF (ін'єкційний збагачений тромбоцитами фібрин), результати якого апробовані та викладені у власних дослідженнях автора.

Подані загальні принципи методики PRF, шляхом центрифугування без антикоагулянтів у спеціальних

пробірках А-PRF, і-PRF за програмними параметрами швидкості та часу (А-PRF – 1300 об./хв, час – 8 хв; і-PRF – 700 об./хв, час – 3 хв) забезпечують:

- утворення згортка відбувається за принципом біологічних процесів організму;
- формується умовно визначений продукт;
- після завершення центрифугування отримуємо згортки, який містить фактори росту тромбоцитарного та лейкоцитарного походження; вказують на простоту та підкреслюють її ергономічність.

Усі досліджувані методики об’єднує принцип біологічної доцільності. Адже одним макроорганізмом виступає донор та реципієнт, тобто сам пацієнт, який завжди «доступний» та позбавляє значних клінічних ризиків щодо протипоказань у проведенні трансплантації, а також застосування додаткових параклінічних методів дослідження.

Таку ж характеристику має принцип фізіологічної спроможності. Швидка аутокомпенсація у відновленні об’єму циркулюючої крові залишає без ознак ятрогенного впливу на організм, що підкреслює свою малоінвазивність.

Суттєвою відмінністю в поданих методиках представлений принцип технічної раціональності. Кожна з них потребує відповідного технічного забезпечення та набуття практичних навичок їх застосування. Проте отримання аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами для біомедичного використання, відповідно до Протоколу Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, не забезпечує вимоги щодо донорського «продукту», тобто одночасного формування бар’єрного та кінцевого мезоконцентрату з належним вмістом тромбоцитів, що надавало пріоритетність даній методиці.

Хоча і вражає своєю простотою й ергономічністю авторська методика PRF доктора Жозефа Шукруна (Joseph Choukroun, Франція), результати якої подані багатьма дослідниками [5, с. 6–7; 6, с. 98], проте характеризується розбіжностями клінічного протоколу [7, с. 2]. Таке мультиклінічне застосування позбавляє дотримання точності запропонованого протоколу PRF, відповідно і призводить до значної похибки кінцевого результату.

Автори [8, с. 1769] у проведеному системному огляді клінічної літератури на базі дослідницького інституту Стедмана Філіппона (Колорадо) та головної клінічної фундації Клівленда (Огайо) закликають до стандартизації протоколів отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, у її широкому застосуванні. Хоча й маючи високий рівень цитування своєї роботи, на мою думку, дослідники так і не змогли систематизу-

вати все в єдине ціле, щоби задовільнити вимоги технічного забезпечення, його універсальності в доступності та клінічному застосуванні.

Точність дотримання протоколу методики PRGF (Plasma Rich in Growth Factors), що подається авторами [9, с. 159–160], забезпечує відмінний результат клінічного прогнозу в разі складних хірургічних утручань, зокрема в комбінованій трансплантації кісткової тканини [10, с. 70–73], а також у лікуванні набутої атрофії кісткової тканини внаслідок ранньої втрати жувальної групи зубів [11, с. 6–8].

Своєю відмінністю біологічної активності різних фракційних композицій набуває пріоритетності техніка PRGF, яка базується на двох фундаментальних основах:

- збагачена тромбоцитами плазма, функціональність яких регулює основні процеси тканинної регенерації;
- фібриновий матрикс як тимчасовий трансплантат із функціональною організацією клітин та контролем над динамікою вивільнення факторів росту, наявних у мезоконцентраті, що забезпечує надійний потенціал біосумісності трансплантату.

Висновки:

1. Значного географічного поширення набула методика PRF (Platelet Rich Fibrin), яка впроваджена в усі сфери регенеративної медицини, проте результати клінічного застосування Протоколу не обґрунтовуються прогнозованими сталими значеннями її ефективності.

2. Унікальність та ефективність техніки Endoret – PRGF характеризується чітким дотриманням усіх етапів отримання розділення на фракції плазми крові, виключаючи лейкоцитарні клітини, та застосування даних фракцій за своїм призначенням, що забезпечує відмінний результат тканинної регенерації.

3. Розроблений Інститутом біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України Протокол приготування аутологічної плазми крові, збагаченої тромбоцитами для біомедичного використання, не набув свого практичного застосування через економічну необґрунтованість та низьку ергономічність.

Перспективами подальших наукових досліджень вважаємо вивчення механізмів контролю динаміки вивільнення факторів росту у фракціях F1 та F2.

Література:

1. Разработка малоинвазивного способа подготовки костной ткани перед имплантацией с использованием биологического потенциала собственного организма / Н.М. Погосян и др. *Научные ведомости. Серия*

«Медицина. Фармація». 2019. Т. 42. № 4. С. 470–477. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-4-470-477.

2. PRF-Solution in Large Sinus Membrane Perforation with Simultaneous Implant Placement-Micro CT and Histological Analysis / H.M. Barbu et al. *Membranes*. June 2021. Vol. 11. № 6. P. 1–13. DOI: 10.3390/membranes11060438.

3. Preparation of highly-concentrated autologous platelet-rich plasma for biomedical use / V. Chernyshenko et al. *Ukr. Biochem. J.* 2019. Vol. 91. № 2. P. 19–27. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj91.02>.

4. Шамардин В.В. Опыт применения А-PRF и i-PRF в повседневной практике врача-стоматолога на хирургическом амбулаторном приеме *Стоматология*. 2017. № 55. С. 27–28.

5. Барило О.С., Канішина Т.М., Білошицька А.В. Дослідження впливу фібрину, збагаченого тромбоцитами (Platelet Rich Fibrin, PRF), на регенерацію тканин пародонта в експерименті. *Український стоматологічний альманах*. 2017. № 2. С. 5–8.

6. Визначення інтенсивності больового синдрому та колатерального набряку при проведенні операції аугментації лунки видаленого зуба різними остеопластичними матеріалами / А.В. Бамбуляк та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини : вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021. Т. 21. № 2. С. 97–102. DOI: 10.31718/2077-1096.21.2.97.

7. Comparing the efficacy of dual Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) therapy with PRP-alone therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / A.A.L. Aw et al. *J. Exp. Ortop.* 2021. Vol. 8. № 101. P. 1–15. DOI: 10.1186/s40634-021-00415-1.

8. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature / J. Chahla et al. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2017. Vol. 99-A. № 20. P. 1769–1779. DOI: 10.2106/JBJS.16.01374.

9. Чинники, що впливають на вміст та функціональні властивості тромбоцитів у плазмі, збагаченій факторами росту (PRGF Endoret) / В.А. Рибак та ін. *Медицина невідкладних станів*. 2017. № 1 (80). С. 159–167. DOI: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94469.

10. Клініко-рентгенологічні особливості ремоделювання аутологічних кісткових трансплантатів та ксеногенних кістково-заміщуючих матеріалів у пацієнтів з дефектами кісток лицевого черепа при застосуванні плазми збагаченої факторами росту / В.А. Рибак та ін. *Вісник стоматології*. 2018. № 3. С. 65–75. URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/9087>.

11. Morphological features of bone tissue in “disuse atrophy” on the example of a segment of the human lower jaw: clinical experience of treatment / A.P. Oshurko et al. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2021. № 42. P. 5–11. DOI: 10.31393/bba42-2021-01.

References:

1. Pogosyan N.M., Novozhilova M.S., Gabov R.S., Ryzhova I.P. (2019). Razrabotka maloinvazivnogo sposoba podgotovki kostnoy tkani pered implantatsiyey s ispolzovaniyem biologicheskogo potentsiala sobstvennogo organizma [Development of a minimally invasive method for preparing bone tissue before implantation using the biological potential of the body]. *Nauchnye vedomosti. Seriya: Meditsina. Farmatsiya – Scientific statements. Series: Medicine. Pharmacy.* 4, 470–477. DOI: 10.18413/2075-4728-2019-42-4-470-477 [in Russian].

2. Barbu H.M., Iancu S.A., Hancu V., Referendaru D., Nissan J., Naishlos S. (2021). PRF-Solution in Large Sinus Membrane Perforation with Simultaneous Implant Placement-Micro CT and Histological Analysis. *Membranes*. (Vol. 11) 6, 1–13. DOI: 10.3390/membranes11060438 [in English].

3. Chernyshenko V., Shteinberg K., Lugovska N., Ryzhykova M., Platonova T., Korolova D., Lugovskoy E. (2019). Preparation of highly-concentrated autologous platelet-rich plasma for biomedical use. *Ukr. Biochem. J.* (Vol. 91) 2, 19–27. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj91.02> [in English].

4. Shamardin V.V. (2017). Opyt primeneniya A-PRF i i-PRF v povsednevnoy praktike vracha-stomatologa na khirurgicheskom ambulatornom priyeme. [A-PRF and i-PRF experience in dentist's daily practice at outpatient surgery]. *Stomatologiya – Dentistry*. 55, 27–28 [in Russian].

5. Barylo O.S., Kanishyna T.M., Biloshytska A.V. (2017). Doslidzhennia vplyvu fibrynu, zbahachenoho trombotsytamy (Platelet Rich Fibrin, PRF), na rehenratsiu tkany parodonta v eksperymenti [Research of effect of platelet rich fibrin, PRF on paradontosis tissues regeneration during the experiment]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh – Ukrainian Dental Almanac*. 2, 5–8 [in Ukrainian].

6. Bambuliak A.V., Kuzniak N.B., Dmytrenko R.R., Tkachyk S.V., Honcharenko V.A. (2021) Vyznachennia intensyvnosti bolovoho syndromu ta kolateralnogo nabriaku pry provedenni operatsii auhmentatsii lunky vydalenoho zuba riznymy osteoplastychnymy materialamy [Assessment of the intensity of pain syndrome and collateral swelling during the socket augmentation after tooth extraxtion with different osteoplastic materials]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Current issues of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*. 2, 97–102. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.97> [in Ukrainian].

7. Aw A.A.L., Leeu J.J., Tao X., Bin Abd Razak H.R. (2021). Comparing the efficacy of dual Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) therapy with PRP-alone therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J. Exp. Ortop.* (Vol. 8) 101, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40634-021-00415-1> [in English].

8. Chahla J., Cinque M.E., Piuizzi N.S., Mannava S., Geeslin A.G., Murray I.R., Dornan G.J., Muschler G.F., LaPrade R.F. (2017). A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *J. Bone Joint Surg. Am. (Vol. 99-A)* 20, 1769–1779. <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.16.01374> [in English].

9. Rybak V.A., Natrus L.V., Kopchak A.V., Pavlychuk T.O., Chernovol P.A. (2017). Chynnyky, shcho vplyvaiut na vmist ta funktsionalni vlastyvoli trombotsytiv u plazmi, zbahachenii faktoramy rostu (PRGF Endoret) [Factors influencing the platelet concentration and functional properties in plasma rich in growth factors (PRGF Endoret)]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv – Emergency medicine. 1(80)*, 159–167. DOI: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94469 [in Ukrainian].

10. Rybak V.A., Kopchak A.V., Pavlychuk T.O., Shnaider S.A. (2018). Kliniko-rentgenolohichni

osoblyvosti remodeliuvannia autolohichnykh kistkovykh transplantativ ta ksenohennykh kistkovo-zamishchuiuchykh materialiv u patsientiv z defektamy kistok lytsevoho cherepu pry zastosuvanni plazmy zbahachenoj faktoramy rostu [Clinical and radiological features of autologous and xenogeneic bone grafts remodeling in patients with facial bone defects treated with the use of plasma rich in growth factors]. *Visnyk stomatolohii – Bulletin of Dentistry. 3*, 65–75. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/9087> [in Ukrainian].

11. Oshurko A.P., Oliinyk I.Yu., Yaremchuk N.I., Makarchuk I.S. (2021). Morphological features of bone tissue in “disuse atrophy” on the example of a segment of the human lower jaw: clinical experience of treatment. *Biomedical and biosocial anthropology. 42*, 5–11. DOI: 10.31393/bba42-2021-01 [in English].