

Оглядова стаття

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):11-19
doi: 10.25305/unj.333217

Збагачена тромбоцитами плазма при дискогенному болю: терапевтичний потенціал багатофакторної дії

М.В. Хижняк ¹, І.Г. Васильєва ², Ю.Г. Гафійчук ³

¹ Відділення малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Нейрохірургічне відділення, Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

Надійшла до редакції 20.06.2025
Прийнята до публікації 17.07.2025

Адреса для листування:

Васильєва Ірина Георгіївна, Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: vigvasileva@gmail.com

Дегенерація міжхребцевого диска (ДМХД) – одна з провідних причин хронічного болю в попереку та втрати працездатності. Основною патогенетичною ланкою ДМХД є хронічне запалення, яке призводить до катаболізму позаклітинного матриксу й загибелі клітин диска. Установлено, що в основі цих змін лежить активація прозапальних сигнальних каскадів, зокрема NF-κB, MAPK, JAK/STAT, та індукція каспаз-залежного апоптозу.

Мета: Узагальнити сучасні уявлення про молекулярні сигнальні шляхи, залучені в дегенеративні процеси в міжхребцевому диску, а також про механізми дії компонентів збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП), які здатні модулювати ці процеси.

Матеріали і методи. Проведено аналіз сучасних експериментальних і клінічних досліджень щодо впливу основних факторів росту, наявних у ЗТП (TGF-β, PDGF, IGF-1, FGF, CTGF, EGF, HGF), на сигнальні шляхи в клітинах міжхребцевого диска, асоційованих із катаболізмом, апоптозом і запаленням.

Результати. Установлено, що фактори ЗТП діють через активацію Smad, PI3K/AKT, MAPK та JAK/STAT шляхів, зменшуючи активність NF-κB, знижуючи рівень прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α) і металопротеїназ (MMP, ADAMTS), що супроводжується підсиленням експресії колагену II типу, агрекану, стабілізацією позаклітинного матриксу, відновленням гомеостазу тканини диска та проліферацією клітин.

Висновки. ЗТП-терапія демонструє значний потенціал як патогенетично орієнтована регенеративна стратегія лікування ДМХД. Її ефективність зумовлена мультимодальним впливом на запальні, катаболічні й апоптичні шляхи. Необхідно провести клінічні дослідження для стандартизації підходів і підтвердження тривалої ефективності терапії.

Ключові слова: міжхребцевий диск; дегенерація; збагачена тромбоцитами плазма; фактори росту; NF-κB; сигнальні шляхи; регенерація

Вступ

Дегенерація міжхребцевого диска (ДМХД) є основною причиною хронічного болю в попереку та однією з найпоширеніших причин втрати працездатності (понад 600 млн осіб), що призводить до великих соціальних та економічних витрат. Дискогенний біль виникає внаслідок запалення міжхребцевого диска (МХД), що активує ноцицептивні рецептори й запускає передачу больового сигналу до центральної нервової системи. Запалення МХД супроводжується накопиченням прозапальних цитокінів TNF-α (tumor necrosis factor-α), IL-1β (interleukin 1β), IL-6 (interleukin-6), простагландинів (PGE2, PGI2), брадикініну, матричних металопротеїназ (MMPs). Основними ноцицепторами при дискогенному болю є рецептори ванілоїдів (TRPV1) – активується запаленням, теплом, кислим рН; ASIC3 (кислоточутливий іонний канал) – реагує на зниження рН при дегенерації; P2X3 (рецептор

АТФ) – активується при механічному навантаженні [1]. Пролонгована дія больових медіаторів призводить до сенситизації ноцицепторів, зниження порогу активації, у результаті біль виникає при мінімальному подразненні. Передавання больового сигналу до таламусу відбувається через спиноталамічний тракт, у результаті формується сенсорне (локалізація, інтенсивність) та емоційне сприйняття болю (через лімбічну систему – усвідомлення болю, емоційний стрес). Якщо біль стає хронічним, то спинний і головний мозок адаптуються до постійної стимуляції, що характеризується підвищеною експресією NMDA-рецепторів (підсилення больових сигналів), зниженням активності гальмівних нейронів (γ-амінобутирічної кислоти (GABA), гліцин) [2]. Таким чином, дискогенний біль є складним механізмом, що охоплює периферичні, пускові процеси (запалення та активацію ноцицепторів) і центральні процеси передачі больового сигналу.

Copyright © 2025 М.В. Хижняк, І.Г. Васильєва, Ю.Г. Гафійчук



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Первинно прозапальні цитокіни можуть надходити з місцевих клітин диска. Так, клітини пульпозного ядра (ПЯ), фіброзного кільця (ФК), сенесцентні клітини виробляють прозапальні цитокіни у відповідь на механічний або окисний стрес та інші зовнішні стресові чинники [3]. Прозапальні цитокіни поширюються в тканині диска в результаті екзоцитозу, через мембранні везикули й дифузію. Міжхребцевий диск зазвичай бідний на іннервацію та васкуляризацію, але при дегенерації диска відбувається неоваскуляризація та інвазія ноцицептивних нервових закінчень у фіброзне кільце й кінцеві пластинки хребців [4]. У здоровому диску імунні клітини відсутні, але при неоваскуляризації тканини диска інфільтруються імунними клітинами. Інфільтровані макрофаги M1-фенотипу активують рецептори TNF- α , IL-1 β , IL-6. TNF- α активує NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), що спричиняє експресію генів прозапальних цитокінів. Таким чином, запальний процес у МХД здатний самопідсилитися та продовжуватися навіть за відсутності первинної причини. Активація NF- κ B супроводжується прогресуванням катаболічних процесів із підвищенням синтезу металопротеїназ й агреканаз (ADAMTS), які руйнують основні компоненти матриксу агрекану і колагену II. У результаті активації катаболічних шляхів у клітинах МХД сигнальні шляхи, відповідальні за анаболізм клітин (TGF- β і PI3K(phosphoinositide 3-kinase)/Akt (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)), втрачають здатність підтримувати синтез колагену та протеогліканів [3].

Для терапії дискогенного болю випробувано широкий спектр консервативних методів, спрямованих на його зменшення. Нині як альтернативу симптоматичним процедурам досліджують нові терапевтичні варіанти, орієнтовані на інгібування сигнальних шляхів, залучених до дегенеративних процесів й активацію анаболічних процесів. Терапевтичні стратегії, спрямовані на модулювання цих шляхів, потенційно можуть уповільнити або зупинити дегенеративний процес. Перспективною для регенеративного лікування вважають аутологічну збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП).

Вважається, що фактори росту, які виділяються тромбоцитами, відіграють важливу роль у зменшенні запалення, а також здатні індукувати клітинну проліферацію та ремоделювання матриксу. Найбільш релевантними факторами росту в складі ЗТП є трансформувальний фактор росту- β (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), фактор росту сполучної тканини (CTGF), епідермальний фактор росту (EGF) і фактор росту гепатоцитів (HGF). Відомо, що клітини МХД експресують рецептори для факторів росту EGF, IGF, HGF, CTGF, PDGF, FGF та TGF. Ці рецептори відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу диска, регуляції клітинної проліферації, диференціації та відповіді на пошкодження. Експресія та активація цих рецепторів є критичними для підтримки структури й функції МХД, а також для його здатності до відновлення після пошкоджень [5, 6].

Рандомізовані контрольовані дослідження впливу ЗТП на клітини МХД при введенні безпосередньо в пульпозне ядро виявили зниження болю, поліпшення працездатності, а також тривалий ефект. Актуальним завданням є дослідження механізмів активації катаболізму в клітинах МХД, а також механізмів, які при використанні ЗТП можуть блокувати дегенеративні процеси в МХД [7].

Мета: узагальнити сучасні уявлення про молекулярні сигнальні шляхи, залучені в дегенеративні процеси в міжхребцевому диску, а також про механізми дії компонентів збагаченої тромбоцитами плазми, які здатні модулювати ці процеси.

Сигнальні шляхи, залучені до дегенеративних процесів у міжхребцевому диску

Сигнальний шлях NF- κ B – активатор катаболізму при дегенерації міжхребцевого диска

Сигнальний шлях NF- κ B у тканинах МХД відіграє важливу роль у регуляції запальних процесів і відповідей на стресові впливи. Активація NF- κ B у клітинах ПЯ та ФК пов'язана з підсиленням запалення, деградацією позаклітинного матриксу, індукцією апоптозу, прогресуванням ДМХД [8]. Основними активаторами NF- κ B є цитокіни TNF- α , IL-1 β , механічний та окисний стрес, гіпоксія, мікробні ліпополісахариди (ЛПС), вірусне ураження [9–12].

Трансдукція сигналу від лігандів до рецепторів через адаптерні білки активує комплекс IKK (IKK α , IKK β , IKK γ) з наступною деактивацією інгібітора I κ B, який утримує NF- κ B у цитоплазмі в неактивному стані. У результаті фосфорилування та деградації I κ B NF- κ B вивільняється. Вивільнений із комплексу NF- κ B димер p65/p50 транслокується до ядра й регулює транскрипцію генів прозапальних (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та катаболічних (MMP-3, MMP-9, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5) чинників [9]. Активація NF- κ B також підвищує експресію медіаторів запалення iNOS (індуцибельна синтаза оксиду азоту) і COX-2 (циклооксигеназа), продукти активності яких, зокрема NO та простагландини, пригнічують експресію агрекану в ПЯ. NF- κ B впливає також на деструктивний процес у МХД через активацію HIF2 α (hypoxia-inducible factor). Цільовими генами активованого HIF-2 α є MMP-13 і ADAMTS-4, які регулюють метаболізм колагену II типу й агрекану (Рис. 1) [13, 14].

Шляхи активації прозапальної відповіді в клітинах МХД під дією різних стимулів наведено на **Рис. 1**. Бактеріальні патогени активують Toll-подібні рецептори (TLR2/4) або внутрішньоклітинні NOD-рецептори, ініціюючи каскад через MyD88, IRAK і TRAF6 до IKK, що активує транскрипційний фактор NF- κ B. Цитокіни IL-1 β та TNF- α спричиняють активацію NF- κ B через IL-1R (MyD88-залежно) і TNFR1 (через TRADD/RIPK1) шляхи. Вірусні компоненти розпізнаються TLR3/7/9, активуючи NF- κ B та інтерферон-опосередковану відповідь.

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній — у кольорі.

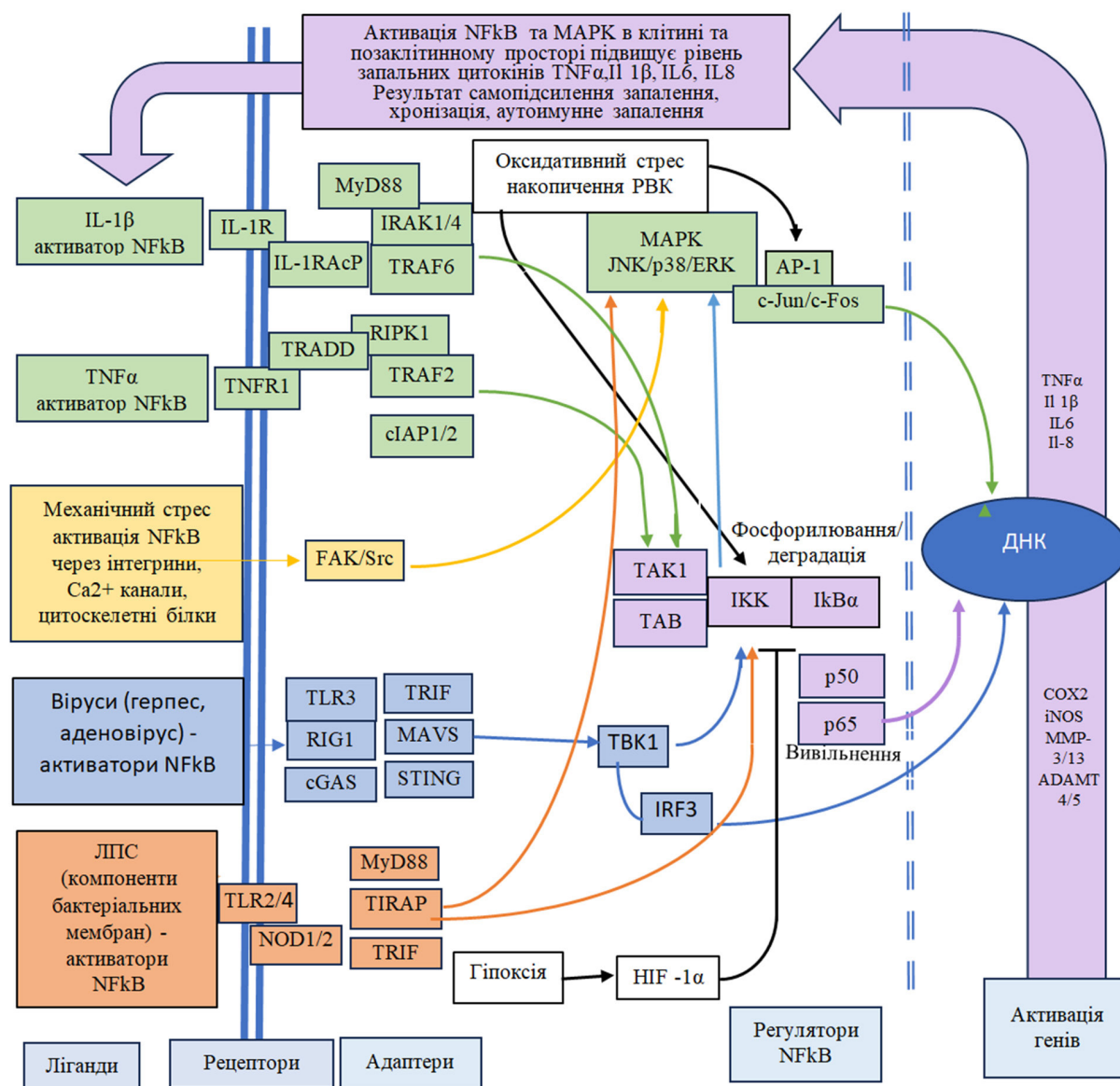


Рис. 1. Основні сигнальні шляхи активації NF-κB у клітинах міжхребцевого диска під впливом прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β), бактеріальних компонентів (ЛПС), механічного стресу, гіпоксії та окисного ушкодження (за даними KEGG PATHWAY Database для NF-κB signaling pathway (map04064), MAPK signaling pathway (map04010), Toll-like receptor signaling pathway (map04620), HIF-1 signaling pathway (map04066), TNF signaling pathway (map04668) [67]) (пояснення в тексті)

Механічне навантаження сприймається TRPV4-каналами та інтегрини, що активують FAK, MAPK і PI3K/Akt, які потенціюють NF-κB. Окисний стрес — це надмірне накопичення реактивних видів кисню (РВК), що активує сигнальний шлях MAPKp38/JNK/ERK, в результаті активується фактор транскрипції AP-1 і, як наслідок, підсилюється експресія IL-6, IL-8, COX-2, iNOS, MMPs. Реактивні види кисню спричиняють фосфорилування IKK, деградацію IκBα, що призводить до транслокації NF-κB в ядро та стимуляції прозапальних генів. За участі NLRP3 РВК активують каспазу-1, дозрівання IL-1β та IL-18, що підсилює стерильне запалення. Гіпоксія, знижена доступність кисню в тканинах МХД, активує HIF (Hypoxia-inducible factors), а HIF-1α стабілізує NF-κB, що підсилює транскрипцію прозапальних генів.

Усі шляхи конвергують на рівні IKK-комплексу та NF-κB, стимулюючи експресію генів IL-1β, IL-6,

TNF-α, MMPs, ADAMTs, що призводить до хронічного запалення, деградації матриксу та прогресування дегенеративних змін у диску.

IL-1β — один із ключових прозапальних цитокінів. Відіграє важливу роль у дегенерації МХД. Він зв'язується з рецептором IL-1R1 на поверхні клітин ФК та ПЯ. Цей комплекс активує адаптерний білок MyD88, що запускає низхідні сигнальні каскади (див. **Рис.1**). Подальший вплив реалізується через кілька механізмів і взаємодій (NF-κB, MAPK, JAK/STAT), які спричиняють запалення, руйнування матриксу та клітинну дисфункцію [12].

TNF-α — запальний цитокін. Активує NF-κB шлях через TNF-рецептори. Далі сигнал за участі TRADD передається на сигнальний комплекс TNFR і TRAFs [15].

ЛПС — компоненти зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Потужні індуктори запальної відповіді в МХД. Активують сигнальний

шлях NF-κB шляхом взаємодії з TLR, зокрема з TLR4, через адаптерний білок MyD88, який є спільним для TLR та IL-1R [16].

Вірусну інфекцію визнано фактором активації NF-κB. Передача сигналу при дії вірусів пролягає в активації імунної відповіді та запальних процесів. Віруси стимулюють сигнальний шлях NF-κB через різні рецептори та молекули, пов'язані з розпізнаванням патогенів (TLRs, RIG-I, MDA5). Клітинні рецептори реагують на вірусні ліганди (dsRNA, ssRNA, вірусну ДНК, білки капсиду та поверхневі глікопротеїни). Від активованих рецепторів сигнал передається на адаптерні молекули MyD88, TRIF і MAVS, а сигнал від них реалізується через активацію NF-κB та підсилення транскрипції прозапальних генів. Активація NF-κB у відповідь на дію вірусу може підтримувати хронічний запальний стан у МХД, що при критичному накопиченні змін може спричинити апоптоз клітин диска [17–19].

Окисний стрес. У дегенеративних процесах у МХД важливу роль відіграють окисний стрес і шляхи, опосередковані реакційно-активними видами кисню (РВК) [20]. У клітинах МХД основне джерело РВК – мітохондрії. Підвищений рівень РВК спричиняє мітохондріальну дисфункцію та пошкодження ДНК, що призводить до апоптозу клітин ПЯ та ФК. РВК активують запалення, деградацію екстраклітинного матриксу (ЕКМ) і апоптоз через сигнальний шлях MAPK (особливо p38 і JNK) та NF-κB [21–23].

Гіпоксія – знижена доступність кисню в тканинах МХД (особливо в ПЯ) стимулює експресію HIF-1α та HIF-2α. Транскрипційна активність HIF-1α/2α призводить до прозапальної активації шляхом індукції ферментів COX-2, iNOS, а також цитокіну IL-1β. Крім того, HIF-1α стабілізує NF-κB, що підсилює транскрипцію прозапальних генів і генів, пов'язаних із катаболізмом. В умовах хронічної або дерегульованої гіпоксії активація HIF спричиняє дисфункцію клітин МХД та запалення, що персистує. Це призводить до прогресування дегенеративних змін [24].

Механічне навантаження – активатор запального процесу через NF-κB. Відомо, що клітини МХД перетворюють механічний стрес на біологічні сигнали, інтегровані в клітинні відповіді, шляхом регулювання транскрипції генів. Аномальне механічне навантаження збільшує катаболізм NP-клітин через сигнальний шлях NF-κB. У цьому процесі провідну роль відіграє Piezo1 – механочутливий трансмембранний катіонний канал (продукт транскрипції гена FAM38A), який забезпечує невибіркове проходження іонів Ca^{2+} , Mg^{2+} і Mn^{2+} , активацію сигнального шляху NF-κB, підвищення експресії IL-1β у клітинах ФК, формування запального мікрооточення тканини ФК та прискорення ДМХД [25].

Відмінності в NF-κB-сигналінгу між хондроцитами пульпозного ядра та фібробластами фіброзного кільця. Особливістю активації NF-κB-сигналінгу в клітинах ПЯ є більша чутливість до окисного стресу та запальних сигналів. NF-κB у клітинах ПЯ активується запальними цитокінами IL-1β, TNF-α, гіпоксією, окисним та осмотичним

стресом, дегідратацією. В результаті активації відбувається підсилення експресії MMP і ADAMTS, що спричиняє деградацію агрекану й колагену II типу. Активація запальних процесів підсилює експресію прозапальних цитокінів IL-6, IL-8, а також COX-2, що стимулює продукцію простагландинів. При тривалому запаленні NF-κB може активувати апоптоз NP-клітин [26, 27].

Основним стимулом NF-κB-сигналінгу у фібробластах ФК є механічний стрес (розтягнення, зсувні навантаження). У результаті активації NF-κB підвищується продукція колагену I типу – основного структурного елементу ФК. Фібробласти ФК також чутливі до дії запальних цитокінів IL-1β, TNF-α. У клітинах ФК деградація ЕКМ є менш виразною порівняно з NP-клітинами. Клітини ФК більшою мірою адаптуються до механічного стресу за рахунок ремоделювання ЕКМ (синтез колагену I). У клітинах ФК NF-κB виконує захисну функцію шляхом фіброзу, але при хронічній активації може спричинити фіброзний склероз [26].

Сигнальний шлях MAPK – активатор дегенеративних процесів у міжхребцевому диску

Важливу роль у ДМХД відіграє сигнальний шлях MAPK. У MAPK-сигналінгу виділяють підшляхи ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (Jun N-terminal Kinase) і p38. Основну роль в активації запальних реакцій та синтезі металопротеїназ відіграють підшляхи MAPK/p38 і MAPK/JNK [28]. Активація запалення за участі сигнального шляху MAPK відбувається через рецептори TNFR, IL-1R, TLRs, інтегрини та рецептори до вірусів [29–33]. Екстраклітинні сигнали передаються по підшляхах MAPK й активують транскрипційний фактор MAPK AP-1 (c-Fos/c-Jun), який активує транскрипцію генів MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 і ADAMTS-5, відповідальних за катаболізм ЕКМ. Запальна відповідь також підсилюється через активацію транскрипції IL-1β, TNF-α [34, 35]. Сигналінг MAPK (зокрема MAPK/p38) підсилює прозапальні процеси й апоптоз за рахунок модульовального впливу на катаболічний шлях NF-κB (див. **Рис. 1**) [36, 37].

Фактори ЗТП – активатори анаболізму та блокатори катаболічних процесів у міжхребцевому диску

Фактори росту, що входять до складу ЗТП, діють синергічно, залучаючи множинні сигнальні шляхи, що регулюють запалення, клітинну загибель і метаболізм позаклітинного матриксу. Вони сприяють зменшенню продукції прозапальних цитокінів, пригнічують активність металопротеїназ, знижують інтенсивність апоптозу клітин ПЯ, активують синтез основних компонентів матриксу (колаген II типу, агрекан). Такий багатофакторний вплив дає змогу не лише сповільнити прогресування дегенеративних змін, а й активізувати ендogenous процеси відновлення дискової тканини. У сукупності це робить ЗТП перспективною біоактивною терапевтичною стратегією, особливо ефективною на ранніх стадіях ДМХД, коли збережені елементи клітинного та матриксного гомеостазу можуть бути модульовані для зворотного розвитку патологічного процесу (**Рис. 2**).

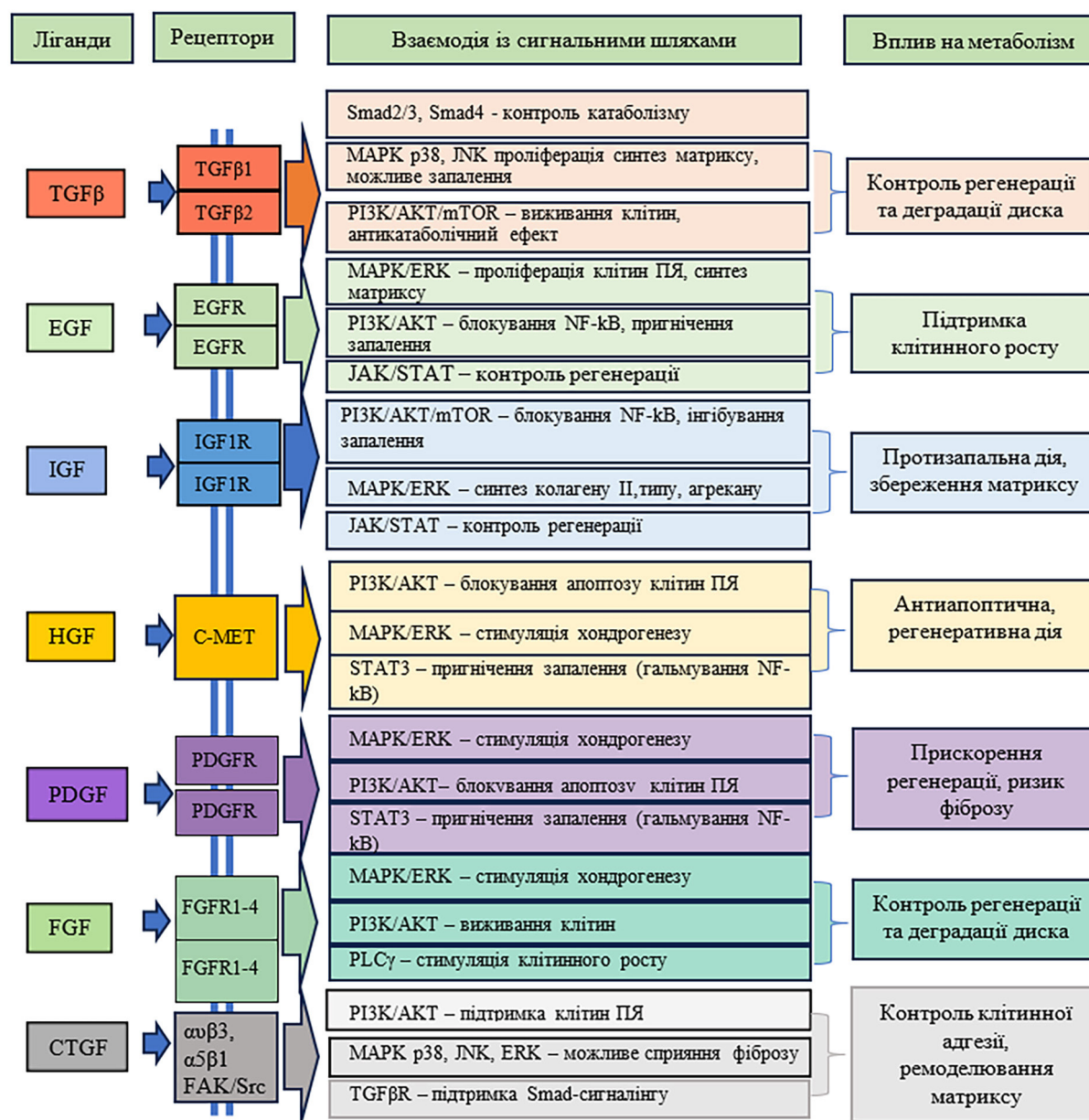


Рис. 2. Основні сигнальні шляхи, активовані факторами збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТПФ): TGF-β/Smad, MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, Wnt/β-catenin, HIF-1 (за даними KEGG PATHWAY Database [67])

На **Рис. 2** показано молекулярну взаємодію між лігандами ЗТП (TGF-β, EGF, IGF-1, HGF, PDGF, FGF, CTGF) і відповідними рецепторами (TGFβR, EGFR, IGF1R, c-MET, PDGFR, FGFR, αvβ3), що призводить до активації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів Smad, MAPK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, PLCγ тощо. Активація зазначених шляхів супроводжується пригніченням прозапального фактора NF-kB, блокуванням апоптозу, стимуляцією хондрогенезу, проліферації клітин і синтезу компонентів позаклітинного матриксу (колаген II типу, агрекан). Ці ефекти свідчать про комплексний гомеостатичний вплив ЗТП на тканину диска та обґрунтовують її використання як патогенетично орієнтованої регенеративної терапії при ДМХД.

TGF-β – ключовий фактор росту в складі ЗТП

1. TGF-β є важливим регулятором, який блокує запальні процеси та підтримує структуру МХД, протидіючи дегенеративним змінам. Концентрація TGF-β у ЗТП варіює залежно від методу підготовки ЗТП та індивідуальних характеристик донора. У середньому рівень TGF-β може становити 10–50 нг/мл в активованих фракціях, але в деяких зразках концентрації можуть значно відрізнятися [38,39].

Основні ефекти TGF-β здійснює через сигнальний шлях Smad. Взаємодія TGF-β із рецептором TGFβR активує фосфорилування Smad2 і Smad3, які формують комплекс із Smad2/3/4. Комплекс Smad2/3/4 інгібує транскрипційну активність NF-kB опосередковано — через індукцію IkB або модуляцію

спільних кофакторів (p300/CBP), що, пригнічуючи його здатність активувати гени прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α , зменшує запалення та дегенераційні процеси в МХД. Комплекс також транспортується в ядро клітини, де активує експресію генів, що пригнічують запалення та підтримують структуру позаклітинного матриксу диска [40].

2. TGF- β активує шлях PI3K/AKT. PI3K/AKT не залежить від Smad, але часто активується паралельно через TGFBR1 та ShcA/p85 [41]. Після активації рецептора TGF- β білки-адаптери ShcA або p85 активують PI3K і подальший низхідний процес, який призводить до активації AKT. Подальші ефекти активації AKT у контексті дегенерації МХД: виживання та антиапоптоз через інгібування проапоптотичних факторів (BAD) й активацію антиапоптотичних білків (Bcl-2). Важливим аспектом регуляції метаболізму є те, що AKT впливає на поглинання глюкози та метаболізм, сприяючи виробництву компонентів позаклітинного матриксу (колагену й агрекану) [42].

3. TGF- β активує сигнальний шлях MAPK/ERK (мітоген-активовані протеїнкінази, які можуть взаємодіяти з NF- κ B, змінювати його транскрипційну активність, а отже, впливати на активність запального процесу). За деяких умов шлях MAPK/ERK може виконувати захисну або навіть антизапальну роль, знижуючи експресію прозапальних генів (див. **Рис. 2**) [41].

4. TGF- β через сигнальний шлях Rho/ROCK регулює структурні зміни в цитоскелеті клітин і сприяє збереженню позаклітинного матриксу, що стабілізує тканину диска, зменшує його пошкодження та опосередковано знижує запальний процес [42].

Сигнальні шляхи TGF- β , NF- κ B, MAPK, PI3K/AKT, Rho/ROCK взаємодіють, утворюючи складну мережу, що дає змогу TGF- β контролювати запальні процеси, апоптоз клітин і структурну підтримку МХД. Шлях TGF- β є важливим для підтримання гомеостазу ЕКМ та сприяє анаболічним процесам у диску [43].

PDGF реалізує ефекти через активацію кількох сигнальних шляхів. Основна дія PDGF при ДМХД зумовлена його зв'язуванням із рецепторами PDGFR- α та PDGFR- β , які належать до родини рецепторних тирозинкіназ. Зв'язування з лігандом індукує димеризацію та автотрансфосфорилування тирозинових залишків у внутрішньоклітинному домені рецептора, що забезпечує залучення сигнальних білків й ініціює низку сигнальних каскадів. Зокрема шлях MAPK/ERK активує мітоген-опосередковану проліферацію клітин, шлях PI3K/AKT забезпечує виживання клітин і протидію апоптозу, STAT3 активується через JAK або Src-залежні шляхи та регулює експресію генів, пов'язаних із запаленням, ангіогенезом і ремоделюванням тканин. Результатом є стимуляція проліферації клітин МХД, підсилення синтезу компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену I/II типу й агрекану [40].

Концентрація PDGF у ЗТП становить від 10 до 50 нг/мл залежно від індивідуальних характеристик зразка та умов приготування, але при надвисокій концентрації тромбоцитів рівень PDGF може сягати понад 100 нг/мл [43].

PDGF-сигналінг за допомогою ЗТП при моніторингу оптимальних концентрацій може активізувати відновлювальні процеси та запобігати деструктивним процесам у тканині МХД [44, 45].

FGF взаємодіє зі специфічними рецепторами (FGFR1–FGFR4). У результаті активації сигнального шляху стимулюється проліферація клітин ПЯ та ФК. Основні шляхи, що активуються FGF, – MAPK/ERK, PI3K/AKT, JAK/STAT [46]. Головним фактором транскрипції, що контролює експресію генів, специфічних для хондроцитів (колаген типу II, агрекан), є Sox9 [47]. Стимулюючи тканинні інгібітори металопротеїнази (TIMP) FGF зменшує їхню активність і таким чином інгібує деградацію ЕКМ [48]. FGF зменшує експресію прозапальних цитокінів (наприклад, IL-1 β і TNF- α), які відіграють ключову роль у дегенерації диска, інгібує NF- κ B. Пригнічуючи запальний сигналінг, FGF сприяє ангіогенезу, що поліпшує доступ поживних речовин та регенеративних факторів. Установлено, що ЗТП, яка містить високу концентрацію FGF, можна використовувати для ін'єкцій у МХД для стимуляції його відновлення. Це зменшує біль, зумовлений дегенеративними змінами, і сповільнює прогресування дегенерації. Однак використання FGF потребує точного дозування та контролю. Концентрація FGF у ЗТП може змінюватися залежно від методів приготування та концентрації тромбоцитів (від 20 до 200 пг/мл) [49].

IGF-1, ключовий компонент ЗТП, відіграє важливу роль у відновленні та регенерації тканин, зокрема в дегенеративних процесах у МХД. Його зв'язування з рецептором (IGF-1R) активує останній, запускаючи внутрішньоклітинні сигнальні каскади, важливі для росту, виживання та відновлення клітин. IGF-1 переважно передає сигнали через шлях PI3K/AKT. Сигналінг PI3K/AKT сприяє виживанню клітин шляхом пригнічення апоптозу, синтезу матриці, зокрема виробленню протеоглікану та колагену типу II, захисту від окисного стресу й клітинного старіння. Концентрація IGF-1 у ЗТП може змінюватися залежно від методу приготування та виходу тромбоцитів (від 70 до 250 нг/мл). При використанні ЗТП для терапії важливо в препараті визначити кількість IGF-1, що забезпечить відтворюваність та ефективність терапії [50, 51].

CTGF – біоактивний білок, що відіграє важливу роль у відновленні та регенерації тканин, зокрема при дегенеративних станах МХД [52]. Він зв'язується з рецепторами TGF- β , підсилюючи активацію Smad2/3, а отже, інгібування IKK та I κ B- α . У результаті NF- κ B залишається в цитоплазмі й не активує прозапальні гени TNF- α та IL-1 β [53]. CTGF також активує сигнальний шлях MAPK/ERK, що сприяє клітинній проліферації та виживанню, а також PI3K (фосфоінозитид-3-кіназу) і Akt, що сприяє виживанню клітин шляхом інгібування апоптозу в клітинах диска, опосередковано модулює шлях NF- κ B, активує сигнальний шлях Wnt (Wingless-related Integration Site Pathway), який регулює клітинну проліферацію, диференціацію та гомеостаз матриці в МХД. Через взаємодію з васкулярним ендотеліальним фактором росту (VEGF) CTGF модулює ангіогенез. Активуючи ці шляхи, CTGF сприяє регулюванню запалення, регенерації тканин, підтримує гомеостаз диска, запобігає загибелі клітин, що робить його ключовим фактором у терапевтичних ефектах ЗТП [54–56]. Концентрація CTGF у ЗТП може значно відрізнятись залежно від методу приготування та кількості тромбоцитів донора (20–300 нг/мл) [56].

EGF відіграє важливу роль у відновленні та регенерації тканин, зокрема при ДМХД. Він

зв'язується з EGFR — трансмембранним рецептором, що зумовлює його димеризацію, автотранспозицію та ініціацію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Дослідження показали, що EGF активує сигнальний шлях MAPK/ERK із формуванням комплексу AP-1, який регулює експресію генів, відповідальних за проліферацію клітин і синтез компонентів позаклітинного матриксу [57]. Активація сигнального шляху PI3K/AKT та JAK/STAT підтримує процеси антиапоптозу, синтезу колагенів і протеогліканів, що сприяє відновленню структури МХД. Незважаючи на суперечливість у контексті МХД (через аваскулярну природу), EGF сприяє ангіогенезу, що може поліпшити доставку поживних речовин до диска, модулює запальні реакції пригніченням синтезу прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α . У складі ЗТП EGF створює мікросередовище, сприятливе для відновлення диска та зменшення дегенеративних процесів. Функціонує в синергії з іншими факторами росту (TGF- β , PDGF та IGF-1), наявними в ЗТП [57].

Вміст EGF у ЗТП залежить від методу приготування та індивідуальних характеристик зразка. Діапазон вмісту EGF у ЗТП без активації ~100–300 пг/мл [59].

HGF зв'язується з рецептором тирозинкінази (MET), який експресується на клітинах-мішенях ПЯ та ФК. Активація MET-рецептора ініціює низхідні сигнальні шляхи, необхідні для клітинного відновлення й виживання. Ключові сигнальні шляхи, що активуються: PI3K/AKT – сприяє виживанню клітин та зменшує апоптоз, RAS/MAPK – стимулює проліферацію клітин і поліпшує відновлення тканин. Шлях STAT регулює протизапальні реакції та сприяє експресії генів, які беруть участь у регенерації тканин, шлях Wnt підтримує диференціацію клітин і синтез матриці [60]. Захист тканини диска за участі HGF відбувається в результаті зниження активності цитокінів TNF- α та IL-1 β . З іншого боку, HGF сприяє синтезу компонентів ЕКМ (колагену та протеогліканів). У результаті модуляції контролювання чинном активності матриксних металопротеїназ та пригнічення їхніх тканинних інгібіторів досягається ремоделювання ЕКМ. HGF сприяє ангіогенезу в навколишніх тканинах, що підсилює доставку поживних речовин і кисню до МХД, потенційно поліпшуючи його регенеративну здатність. Антифіброзний ефект HGF полягає в здатності інгібувати TGF- β [61,62].

Концентрація HGF у ЗТП може змінюватися залежно від методу приготування та інших чинників. Дослідження показали, що концентрації HGF у зразках ЗТП становить 377,7–386,3 пг/мл, що зумовлено відмінностями в протоколах активації тромбоцитів і вивільнення фактора росту [63].

Дані клінічних досліджень застосування ЗТП свідчать про її потенціал. Зокрема систематичний огляд і метааналіз, що охоплює 10 досліджень із внутрішньодисковими ін'єкціями ЗТП у пацієнтів із вертеброгенним і дискогенним болем [64], виявили позитивний вплив такої терапії на зменшення болю та поліпшення функції хребта. Також про позитивний вплив свідчать окремі публікації, зокрема дослідження S. Kawabata та співавт. [65], що підкреслює необхідність критичного підходу до інтерпретації даних та обережності при формулюванні клінічних висновків [66].

Висновки

Збагачена тромбоцитами плазма є багатоцільовим біологічним агентом, здатним модулювати дегенеративні процеси в МХД. Клітини МХД експресують рецептори до ключових факторів росту, наявних у ЗТП (TGF- β , PDGF, IGF-1, FGF, CTGF, EGF, HGF). Взаємодія цих лігандів із відповідними рецепторами (TGF β R, PDGFR, IGF1R, FGFR, EGFR, c-Met) активує сигнальні каскади (Smad, PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT тощо), що в сукупності пригнічують катаболічний фактор NF- κ B і запускають анаболічні процеси. Це зумовлює підсилення синтезу позаклітинного матриксу (колагену, агрекану), підвищення виживання клітин і зменшення запалення в тканинах диска. Так, TGF- β через Smad-каскад гальмує експресію прозапальних цитокінів та стимулює синтез матриксу, PDGF та IGF-1 активують шляхи PI3K/AKT і MAPK для підвищення проліферації та захисту клітин від апоптозу. FGF та EGF залучають ERK/MAPK і JAK/STAT, стимулюючи регенерацію клітин диска, а HGF доповнює дію інших факторів, зменшуючи запалення та фіброз і підтримуючи синтез матриксу (через активацію MET-рецептора та шляхів AKT/MAPK).

Отже, на сучасному етапі розвитку знань ЗТП розглядають як патогенетично обґрунтований інструмент впливу на дискогенний біль, що супроводжує дегенеративні зміни МХД. Однак її застосування не є універсальним підходом до лікування всіх форм дегенерації. Для обґрунтування тривалої ефективності та безпечності цього методу необхідно провести великі рандомізовані дослідження, які враховуватимуть клінічні форми патології, критерії залучення, дозування ЗТП, техніку ін'єкцій і стандартизовані показники ефективності.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Ця стаття являє собою огляд літератури, тому схвалення етичного комітету не було потрібне.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

1. Zàaba NF, Ogaili RH, Ahmad F, Mohd Isa IL. Neuroinflammation and nociception in intervertebral disc degeneration: a review of precision medicine perspective. *Spine J.* 2025 Jan 13:S1529-9430(25)00008-7. doi: 10.1016/j.spinee.2024.12.033
2. Mohd Isa IL, Teoh SL, Mohd Nor NH, Mokhtar SA. Discogenic Low Back Pain: Anatomy, Pathophysiology and Treatments of Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 22;24(1):208. doi: 10.3390/ijms24010208
3. Zhang GZ, Deng YJ, Xie QQ, et al. Sirtuins and intervertebral disc degeneration: Roles in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Clin Chim Acta.* 2020;508:33–42. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.038
4. Peng BG. Fundamentals of intervertebral disc degeneration and related discogenic pain. *World J Orthop.* 2025 Jan 18;16(1):102119. doi: 10.5312/wjo.v16.i1.102119
5. Pratsinis H, Kletsas D. PDGF, bFGF and IGF-I stimulate the proliferation of intervertebral disc cells in vitro via the activation of the ERK and Akt signaling pathways. *Eur Spine J.* 2007 Nov;16(11):1858–66. doi: 10.1007/s00586-007-0408-9
6. Tolonen J, Grönblad M, Vanharanta H, et al. Growth factor

- expression in degenerated intervertebral disc tissue. *Eur Spine J*. 2006 May;15(5):588-96. doi: 10.1007/s00586-005-0930-6
7. Sono T, Shima K, Shimizu T, et al. Regenerative therapies for lumbar degenerative disc diseases: a literature review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024 Aug 26;12:1417600. doi: 10.3389/fbioe.2024.1417600
 8. Liang H, Luo R, Li G, et al. The Proteolysis of ECM in Intervertebral Disc Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 2;23(3):1715. doi: 10.3390/ijms23031715
 9. Zhang GZ, Liu MQ, Chen HW, et al. NF- κ B signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration. *Cell Prolif*. 2021 Jul;54(7):e13057. doi: 10.1111/cpr.13057
 10. Wang Y, Cheng H, Wang T, et al. Oxidative stress in intervertebral disc degeneration: Molecular mechanisms, pathogenesis and treatment. *Cell Prolif*. 2023 Sep;56(9):e13448. doi: 10.1111/cpr.13448
 11. Wu J, Chen Y, Liao Z, et al. Self-amplifying loop of NF- κ B and periostin initiated by PIEZO1 accelerates mechano-induced senescence of nucleus pulposus cells. *Mol Ther*. 2022 Oct 5;30(10):3241-3256. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.05.021
 12. Li H, Pan H, Xiao C, et al. IL-1 β -mediated inflammatory responses in intervertebral disc degeneration: Mechanisms and therapeutic potential. *Heliyon*. 2023 Sep 7;9(9):e19951. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19951
 13. Huang Y, Wang Y, Wu C, Tian W. Elevated expression of hypoxia-inducible factor-2 α regulated catabolic factors during intervertebral disc degeneration. *Life Sci*. 2019 Sep 1;232:116565. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116565
 14. Li Y, Chen L, Gao Y, et al. Oxidative Stress and Intervertebral Disc Degeneration: Pathophysiology, Signaling Pathway, and Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Oct 10;2022:1984742. doi: 10.1155/2022/1984742
 15. Tao C, Lin S, Shi Y, et al. Inactivation of Tnf- α /Tnfr signaling attenuates progression of intervertebral disc degeneration in mice. *JOR Spine*. 2024 Oct 8;7(4):e70006. doi: 10.1002/jsp2.70006
 16. Li W, Tu J, Zheng J, et al. Gut Microbiome and Metabolome Changes in Chronic Low Back Pain Patients With Vertebral Bone Marrow Lesions. *JOR Spine*. 2025 Jan 27;8(1):e70042. doi: 10.1002/jsp2.70042
 17. Zhao J, He S, Minassian A, et al. Recent advances on viral manipulation of NF- κ B signaling pathway. *Curr Opin Virol*. 2015 Dec;15:103-11. doi: 10.1016/j.coviro.2015.08.013
 18. Walker BF, Armson AJ, O'Dea MA, et al. Are viruses associated with disc herniation? A clinical case series. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Jan 14;21(1):27. doi: 10.1186/s12891-020-3052-8
 19. Granville Smith I, Danckert NP, Freidin MB, et al. Evidence for infection in intervertebral disc degeneration: a systematic review. *Eur Spine J*. 2022 Feb;31(2):414-430. doi: 10.1007/s00586-021-07062-1
 20. Mai Y, Wu S, Zhang P, et al. The anti-oxidation related bioactive materials for intervertebral disc degeneration regeneration and repair. *Bioact Mater*. 2024 Nov 9;45:19-40. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.10.012
 21. Wang Y, Hu Y, Wang H, et al. Deficiency of MIF accentuates overloaded compression-induced nucleus pulposus cell oxidative damage via depressing mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul 1;2021:6192498. doi: 10.1155/2021/6192498
 22. Wang J, Jiang Y, Zhu C, et al. Mitochondria-engine with self-regulation to restore degenerated intervertebral disc cells via bioenergetic robust hydrogel design. *Bioact Mater*. 2024 May 31;40:1-18. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.044
 23. Elmounedi N, Bahloul W, Kharrat A, et al. Ozone therapy (O₂-O₃) alleviates the progression of early intervertebral disc degeneration via the inhibition of oxidative stress and the interception of the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2024 Mar 10;129:111596. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111596
 24. Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;345:105-20. doi: 10.1007/82_2010_74
 25. Peng F, Sun M, Jing X, et al. Piezo1 promotes intervertebral disc degeneration through the Ca²⁺/F-actin/Yap signaling axis. *Mol Med*. 2025;31:90. doi: 10.1186/s10020-025-01147-z
 26. Krzyzanowska AK, Frawley RJ, Damle S, et al. Activation of nuclear factor-kappa B by TNF promotes nucleus pulposus mineralization through inhibition of ANKH and ENPP1. *Sci Rep*. 2021;11:8271. doi: 10.1038/s41598-021-87665-2
 27. Zheng SK, Zhao XK, Wu H, et al. Oxidative stress-induced EGR1 upregulation promotes NR4A3-mediated nucleus pulposus cells apoptosis in intervertebral disc degeneration. *Aging (Albany NY)*. 2024 Jun 28;16(12):10216-10238. doi: 10.18632/aging.205920
 28. Liu G, Gao L, Wang Y, et al. The JNK signaling pathway in intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Sep 19;12:1423665. doi: 10.3389/fcell.2024.1423665
 29. Tian Z, Gao H, Xia W, Lou Z. S1PR3 suppresses the inflammatory response and extracellular matrix degradation in human nucleus pulposus cells. *Exp Ther Med*. 2024 Apr 25;27(6):265. doi: 10.3892/etm.2024.12553
 30. Lin J, Gu J, Fan D, Li W. Herbal formula modified Bu-Shen-Huo-Xue decoction attenuates intervertebral disc degeneration via regulating inflammation and oxidative stress. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Feb 2;2022:4284893. doi: 10.1155/2022/4284893
 31. Zhou Z, Wang Y, Liu H, et al. PBN protects NP cells from AAPH-induced degenerative changes by inhibiting the ERK1/2 pathway. *Connect Tissue Res*. 2021 Jul;62(4):359-368. doi: 10.1080/03008207.2020.1743697
 32. Cambria E, Heusser S, Scheuren AC, et al. TRPV4 mediates cell damage induced by hyperphysiological compression and regulates COX2/PGE2 in intervertebral discs. *JOR Spine*. 2021 May 6;4(3):e1149. doi: 10.1002/jsp2.1149
 33. Zhu F, Duan W, Zhong C, et al. The protective effects of dezocine on interleukin-1 β -induced inflammation, oxidative stress and apoptosis of human nucleus pulposus cells and the possible mechanisms. *Bioengineered*. 2022 Jan;13(1):1399-1410. doi: 10.1080/21655979.2021.2017700
 34. Peng Y, Lin H, Tian S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation maintains extracellular matrix integrity by inhibiting the activity of mitogen-activated protein kinases and activator protein-1. *Free Radic Biol Med*. 2021 Dec;177:247-259. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.034
 35. Pei S, Ying J, Zhang Y, et al. RhtSG-6 inhibits IL-1 β -induced extracellular matrix degradation and apoptosis by suppressing the p38, and JNK pathways in nucleus pulposus cells. *Folia Histochem Cytobiol*. 2020;58(3):227-234. doi: 10.5603/FHC.a2020.0019
 36. Huang Y, Peng Y, Sun J, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase controls NLRP3 inflammasome activity through MAPK and NF- κ B signaling in nucleus pulposus cells, as suppressed by melatonin. *Inflammation*. 2020 Jun;43(3):796-809. doi: 10.1007/s10753-019-01166-z
 37. Cui H, Du X, Liu C, et al. Visfatin promotes intervertebral disc degeneration by inducing IL-6 expression through the ERK/JNK/p38 signalling pathways. *Adipocyte*. 2021 Dec;10(1):201-215. doi: 10.1080/21623945.2021.1910155
 38. Staszkiwicz R, Gładysz D, Sobański D, et al. Assessment of the concentration of transforming growth factor beta 1-3 in degenerated intervertebral discs of the lumbosacral region of the spine. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Nov 11;46(11):12813-12829. doi: 10.3390/cimb46110763
 39. Taylor W, Erwin WM. Intervertebral disc degeneration and regeneration: new molecular mechanisms and therapeutics: obstacles and potential breakthrough technologies. *Cells*. 2024 Dec 19;13(24):2103. doi: 10.3390/cells13242103
 40. Wang H, Zhu J, Xia Y, et al. Application of platelet-rich plasma in spinal surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 15;14:1138255. doi: 10.3389/fendo.2023.1138255
 41. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 22;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w
 42. Giarratana AO, Prendergast CM, Salvatore MM, et al. TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *J Transl Med*. 2024 Jun 26;22(1):594. doi: 10.1186/s12967-024-05411-4
 43. Tseranidou S, Segarra-Queralt M, Chemorion FK, et al. Nucleus pulposus cell network modelling in the intervertebral disc. *NPJ Syst Biol Appl*. 2025 Jan 31;11(1):13. doi: 10.1038/s41540-024-00479-6
 44. Shnayder NA, Ashkhotov AV, Trefilova VV, et al. Molecular

- basic of pharmacotherapy of cytokine imbalance as a component of intervertebral disc degeneration treatment. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 22;24(9):7692. doi: 10.3390/ijms24097692
45. Andia I, Atilano L, Maffulli N. Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 Mar 29;13:1759720X211004336. doi: 10.1177/1759720X211004336
46. Rayrikar AY, Wagh GA, Santra MK, et al. Ccn2a-FGFR1-SHH signaling is necessary for intervertebral disc homeostasis and regeneration in adult zebrafish. *Development.* 2023 Jan 1;150(1):dev201036. doi: 10.1242/dev.201036
47. Uebelhoefer M, Lambert C, Grisart J, et al. Interleukins, growth factors, and transcription factors are key targets for gene therapy in osteoarthritis: a scoping review. *Front Med (Lausanne).* 2023 Apr 3;10:1148623. doi: 10.3389/fmed.2023.1148623
48. Lu S, Lin C. Lentivirus mediated transfer of gene encoding fibroblast growth factor 18 inhibits intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med.* 2021;22:856. doi: 10.3892/etm.2021.10288
49. Kikuchi N, Yoshioka T, Arai N, et al. A retrospective analysis of clinical outcome and predictive factors for responders with knee osteoarthritis to a single injection of leukocyte-poor platelet-rich plasma. *J Clin Med.* 2021 Oct 31;10(21):5121. doi: 10.3390/jcm10215121
50. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jun 7;4(3):67. doi: 10.1186/scrt218
51. Beitia M, Delgado D, Mercader J, et al. Action of platelet-rich plasma on in vitro cellular bioactivity: more than platelets. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 10;24(6):5367. doi: 10.3390/ijms24065367
52. Ren M, Yao S, Chen T, et al. Connective tissue growth factor: regulation, diseases, and drug discovery. *Int J Mol Sci.* 2024 Apr 25;25(9):4692. doi: 10.3390/ijms25094692
53. Istvánffy R, Vilne B, Schreck C, et al. Stroma-derived connective tissue growth factor maintains cell cycle progression and repopulation activity of hematopoietic stem cells in vitro. *Stem Cell Reports.* 2015 Nov 10;5(5):702-715. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.09.018
54. Yang H, Chen X, Chen J, et al. The pathogenesis and targeted therapies of intervertebral disc degeneration induced by cartilage endplate inflammation. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Dec 2;12:1492870. doi: 10.3389/fcell.2024.1492870
55. Fu M, Peng D, Lan T, et al. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor (CTGF): a potential therapeutic target for diverse diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2022 Apr;12(4):1740-1760. doi: 10.1016/j.apsb.2022.01.007
56. Gentile P, Garcovich S. Systematic review—The potential implications of different platelet-rich plasma (PRP) concentrations in regenerative medicine for tissue repair. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5702. doi:10.3390/ijms21165702.
57. Havis E, Duprez D. EGR1 transcription factor is a multifaceted regulator of matrix production in tendons and other connective tissues. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 28;21(5):1664. doi: 10.3390/ijms21051664
58. Lu L, Xu A, Gao F, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a novel strategy for the treatment of intervertebral disc degeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Jan 24;9:770510. doi: 10.3389/fcell.2021.770510
59. Cavallo C, Filardo G, Mariani E, et al. Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Mar 5;96(5):423-9. doi: 10.2106/JBJS.M.00726
60. Itsuji T, Tonomura H, Ishibashi H, et al. Hepatocyte growth factor regulates HIF-1 α -induced nucleus pulposus cell proliferation through MAPK-, PI3K/Akt-, and STAT3-mediated signaling. *J Orthop Res.* 2021 Jun;39(6):1184-1191. doi: 10.1002/jor.24679
61. Tratnig-Frankl M, Luft N, Magistro G, et al. Hepatocyte growth factor modulates corneal endothelial wound healing in vitro. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 29;25(17):9382. doi: 10.3390/ijms25179382
62. Yang F, Deng L, Li J, et al. Emodin retarded renal fibrosis through regulating HGF and TGF β -Smad signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Sep 3;14:3567-3575. doi: 10.2147/DDDT.S245847
63. Everts PA, Lana JF, Alexander RW, et al. Profound properties of protein-rich, platelet-rich plasma matrices as novel, multi-purpose biological platforms in tissue repair, regeneration, and wound healing. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 19;25(14):7914. doi: 10.3390/ijms25147914
64. Kataria S, Wijaya JH, Patel U, et al. The role of platelet rich plasma in vertebrogenic and discogenic pain: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2024 Aug;28(8):825-833. doi: 10.1007/s11916-024-01274-y
65. Kawabata S, Hachiya K, Nagai S, et al. Autologous platelet-rich plasma administration on the intervertebral disc in low back pain patients with Modic type 1 change: report of two cases. *Medicina (Kaunas).* 2023 Jan 5;59(1):112. doi: 10.3390/medicina59010112
66. Chang Y, Yang M, Yu S, Zhan K. Effect of platelet-rich plasma on intervertebral disc degeneration in vivo and in vitro: a critical review. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8893819. doi: 10.1155/2020/8893819
67. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Kawashima M, Ishiguro-Watanabe M. KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(D1):D587-D592. doi:10.1093/nar/gkac963.