



УДК 617-089.844

DOI 10.52575/2687-0940-2022-45-4-388-399

Обзорная статья

К вопросу о применении обогащенных тромбоцитами фибриновых сгустков

Пахлеваниян С.Г.¹, Шевченко Л.В.¹, Шевченко А.Ю.¹,
Пахлеваниян В.Г.², Пахлеваниян Г.Г.²

¹⁾ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа,
Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9;

²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

E-mail: sam.lord@mail.ru

Аннотация. Медицинскими сообществами разных стран всё больше выражается интерес к клеточным технологиям. Применение собственного биологического материала пациента в лечении различных заболеваний является перспективой будущего. Так, использование APRF – advanced platelet-rich fibrin (обогащённый тромбоцитами фибриновый сгусток) в лечении различных раневых дефектов является как альтернативой более дорогих методик, так и более безопасной для пациента. Применение их описывается в разных сферах медицины, так как они имеют ряд полезных свойств: местное иммуномодулирующее действие, противовоспалительное и регенеративное. В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы в области применения обогащённых тромбоцитами фибриновых сгустков в лечение различных раневых дефектов, который может быть полезным для ознакомления и использования в практике врачами стоматологического, хирургического и травматологического профилей.

Ключевые слова: APRF, обогащённый тромбоцитами фибриновый сгусток, факторы роста, регенерация тканей, неоангиогенез, клеточные технологии

Для цитирования: Шевченко Л.В., Пахлеваниян С.Г., Шевченко А.Ю., Пахлеваниян В.Г., Пахлеваниян Г.Г. 2022. К вопросу о применении обогащенных тромбоцитами фибриновых сгустков. Актуальные проблемы медицины. 45 (4): 388–399. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-4-388-399

Revisiting the Use of Platelet-Rich Fibrin Clots

Smbat G. Pakhlevanyan¹, Lina V. Shevchenko¹, Aleksandra Yu. Shevchenko¹,
Volodya G. Pakhlevanyan², Gurgen G. Pakhlevanyan²

¹⁾ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph,
8/9 Nekrasova St., Belgorod 308007, Russia

²⁾ Belgorod National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia

E-mail: sam.lord@mail.ru

Abstract. Medical communities in different countries are increasingly expressing interest in cellular technologies. The use of the patient's own biological material in the treatment of various diseases is a prospect of the future. Thus, the use of APRF – advanced platelet-rich fibrin clots in the treatment of various wound defects is both an alternative to more expensive techniques and safer for the patient. Their use is described in various fields of medicine, as they have a number of useful properties: local immunomodulatory, anti-inflammatory and regenerative effect. This article presents an overview of national and foreign literature in scope of advanced platelet-rich fibrin clots in the treatment of various wound defects, which can be effective for introduction and use in practice by surgeons, dentists, traumatologists.

Keywords: APRF, advanced platelet-rich fibrin clot, growth factors, angenesis, neoangiogenesis, cellular technologies

For citation: Pakhlevanyan S.G., Shevchenko L.V., Shevchenko A.Yu., Pakhlevanyan V.G., Pakhlevanyan G.G. 2022. Revisiting the Use of Platelet-Rich Fibrin Clots. Challenges in Modern Medicine. 45 (4): 388–399 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-4-388-399

Введение

При возникновении различных травм с нарушением целостности сосудистой стенки и обнажением волокон коллагена активизируется сложная система по восстановлению целостности повреждения, в которую включаются: местное сужение сосудов рядом с травмой, снижающая локальный кровоток, тромбоцитарное (формирование рыхлого сгустка) и плазменное свертывание (цементирование рыхлого сгустка фибриновой сетью). Два последних фактора всегда работают совместно. В дальнейшем происходит процесс неоангиогенеза [Сонис и др., 2016; Шибeko и др., 2020].

Компоненты последних двух факторов используют в медицине в различных целях – от косметических до восстановления различных раневых дефектов. Одной из разновидностей использования аутогенных материалов крови являются концентраты тромбоцитов, которые обладает рядом полезных свойств: ускоряют регенерацию тканей, ангиогенез, является иммуномодулирующим и противовоспалительным агентом, обезболивающий эффект, также немаловажно значение антимикробного эффекта. В основном они представлены двумя группами, которые, в свою очередь, разделяются на разновидности: 1 – обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet Rich Plasma (PRP), жидкая форма или суспензия); 2 – обогащенный тромбоцитами фибрин (Platelet Rich Fibrin (PRF), твердая форма). Некоторые авторы выделяют в отдельную группу обогащенный тромбоцитами гель (Platelet Rich Gel (PRG)) [Контрощикова и др., 2018; Маланин и др., 2018; Aggour, Gamil, 2017; Elghblawi, 2017; Mariani, Pulsatelli, 2020].

Цель обзора – обобщение и систематизация имеющихся на данный момент знаний об обогащённых тромбоцитами фибриновых сгустках. Обозначение основных исторических аспектов развития и анализ современных методик приготовления аутогемопрепаратов. Разбор основных перспективных направлений использования обогащённых препаратов крови.

Материалы и методы

Исследование включает анализ сведений и материалов научных трудов, представленных в крупнейших научных медицинских базах e-library, PubMed, Cyberleninka, Europe PMC, NCBI.NLM и др.

Основные исторические предпосылки развития

Применение аутогемотерапии встречается в различных источниках, одна из таких работ описывается в древнем Египте. Август Бир в своих работах в 1905 году обратил внимание, что переломы лучше срастаются при воспроизведении «искусственных гематом». В дальнейшем данная методика применялась при лечении различных гнойных заболеваний, особенно при фурункулезе, об этом в своих работах указывает Андреас Лэвен в 1923 году. В 1934 году Войно-Ясенецкий В.Ф. в своей знаменитой работе «Очерки гнойной хирургии» описывает применение аутогемотерапии и аутосеротерапии. Данная методика нашла широкое применение особенно во времена СССР и зарекомендовала себя как методика для активации защитных и восстановительных механизмов организма [Ачкасов и др., 2013; Сонис и др., 2016; Бакулев и др., 2020].

Кроме лечебных качеств применения данной методики, к положительным сторонам можно отнести отсутствие мутагенных эффектов (факторы роста, содержащиеся в обога-



щенной плазме, воздействуют на клеточную мембрану, а не на клеточное ядро), полная биосовместимость, минимальный риск возникновения местной инфекции, низкий уровень трансмиссивных заболеваний, низкая себестоимость [Маланин и др., 2018; Бакулев и др., 2020; Лисицын и др., 2020; Медведев и др., 2020].

С дальнейшим прогрессом в науке и медицине начали использовать плазму, обогащенную тромбоцитами, которую получали после центрифугирования крови. Изначально данная плазма использовалась в трансфузионной медицине. Так, в 1954 году Kingsley C.S. использовал термин PRP (platelet-rich plasma) в обозначении концентрата тромбоцитов при лечении тяжелой тромбопении. Данная методика позволяет разделять на фракции цельную кровь пациента, при этом в полученной плазме уровень содержания тромбоцитов больше в 3–6 раз [Пахомова, Смирнова, 2017; Шибeko и др., 2020; Mariani, Pulsatelli, 2020].

Применение аутогенной обогащенной тромбоцитами плазмы описывается в 1965 году при лечении пациентов с дефектами костей лицевого скелета в Калифорнийском университете [Ачкасов и др., 2013; Сонис и др., 2016; Малыгина и др., 2017; Бакулев и др., 2020].

Благодаря своим положительным качествам и низкой экономической затрате данная методика нашла свое применение в офтальмологии, общей хирургии, челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, травматологии, урологии, пластической хирургии, комбустиологии, отоларингологии, сердечно-сосудистой хирургии, дерматологии. Получают ее при помощи центрифугирования цельной крови с разделением ее на компоненты по градиенту плотности [Ачкасов и др., 2013; Сонис и др., 2016; Скоробогатько и др., 2019; Бакулев и др., 2020; Котельников и др., 2020; Лисицын и др., 2020; Медведев и др., 2020; Du et al., 2018].

В 1970 году Matras H. в экспериментальном исследовании на мышах при помощи фибринового клея заживлял раны на коже. В 1978 году Rosenthal A.R. и соавторы использовали «смесь тромбоцитов-фибриноген-тромбин» в экспериментальных исследованиях для герметизации проникающих ран роговицы. Начиная с конца 1980-х годов плазму, обогащенную тромбоцитами, начали использовать вместо фибринового герметика, эпителизирующих средств при хронических язвенных процессах. Так, в 1986 году Knighton D.R. и соавторы продемонстрировали успешное лечение аутологичными тромбоцитарными факторами хронических длительно незаживающих ран. В 1990 году обогащенную тромбоцитами плазму применили при лечении дефектов нижней челюсти после удаления опухолей. В 1995 году Gaudric A. с соавторами получили положительные результаты у групп пациентов, используя богатую тромбоцитами плазму при макулярных разрывах после оперативного лечения. В 1997 году Whitman D.H. и соавторы в своей работе предложили применять «гель тромбоцитов» в челюстно-лицевой хирургии как альтернативу фибриновому клею. [Захаров и др., 2016; Сонис и др., 2016; Бакулев и др., 2020; Mariani, Pulsatelli, 2020].

В 1998 году Marx R.E. и соавторы публикуют статью: «Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts», где описывают использование PRP для заживления костей в челюстно-лицевой хирургии. Считается, что после публикации данного исследования термин PRP объединил единым термином концентраты, содержащие тромбоциты. В дальнейшем были получены более плотные сгустки, которые называют обогащенные тромбоцитами фибриновые матриксы (PRFM), или чистым обогащенным тромбоцитами фибрином (P-PRF). В 2001 году Choukroun J. и соавторы публикуют свою работу: «Une opportunité en parodontologie: Le PRF». L-PRF – это богатый лейкоцитами и тромбоцитами фибрин. Данная группа считается концентратом тромбоцитов «второго поколения» [Choukroun, Miron, 2017; Mariani, Pulsatelli, 2020].

В 2008 году Xiao-Hong Li и соавторы указывают на положительный эффект богатой тромбоцитарной плазмы на процессы заживления после инфаркта в эксперименте на крысах [Li et al., 2008].

Абсолютных противопоказаний в применении PRP нет, есть относительные противопоказания, к которым можно отнести тромбоцитопению (менее 100 000/мкл), тромбоцитопатию,

анемии средней и тяжелой степени, использование антикоагулянтов, острый инфекционный процесс, онкологические заболевания, беременность [Маланин и др., 2018].

Основные сферы применения

В дерматологии и косметологии применяется PRP у пациентов с глубокими морщинами, жирной кожей, с нерубцовыми алопециями, с псориазическими и экзематозными процессами на коже, для заживления после воздействия CO₂-лазера. Так, с 2003 года начаты исследования по применению PRP в лечении пациентов с алопецией. В 2004 году был запатентован плазмолифтинг для лечения фотодерматозов и омоложения лица [Сонис и др., 2016; Пахомова, Смирнова, 2017; Бакулев и др., 2020].

В офтальмологии PRP применяют местно при лечении ксерофтальмии, нейротрофической кератопатии, язвах роговицы, макулярных разрывов, инфекционных кератитах для уменьшения воспаления и субъективных ощущений, особенно боли [Сонис и др., 2016].

В стоматологии богатая тромбоцитами плазма применяется при лечении заболеваний пародонта, наращивании костных и мягких тканей [Сонис и др., 2016; Шамардин, 2017].

В общей хирургии данная методика нашла применение при лечении трофических язв различной этиологии, пролежней, синдрома диабетической стопы с различной локализацией ран [Оболенский, Ермолова, 2012].

В урологии данная методика нашла применение в лечении эректильной дисфункции, интерстициального цистита, в экспериментальных исследованиях было изучено профилактическое влияние PRP на формировании стриктуры уретры при ее повреждении [Медведев и др., 2020].

В оториноларингологии описываются случаи применения обогащенной тромбоцитами плазмы в качестве гемостатического и анальгезирующего средства при тонзиллэктомии [Семенов, Якобашвили, 2007].

В комбустиологии применяют для сокращения времени эпителизации и снижения возникновения гнойно-некротических осложнений [Ачкасов и др., 2013].

В 2011 году Международное общество клеточной медицины создали «Рекомендации по использованию богатой тромбоцитарной плазмы» для травматологии и ортопедии [Пахомова, Смирнова, 2017; Бакулев и др., 2020].

В последние годы PRP начали широко использовать для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата для снижения местного воспаления, стимулирования анаболизма хрящей и синовиальной оболочки. Так, при различных травмах мышц и связок данная методика помогает ускорить процессы заживления, снизить местный отек тканей. Применяется богатая тромбоцитами плазма при лечении пациентов с замедленной консолидацией костей или с ложными суставами. В 2020 году Очкуренко А.А. и соавторы продемонстрировали положительный эффект применения PRP в лечении эпикондилита плеча в сравнении с использованием кортикостероидной терапии [Сонис и др., 2016; Малыгина и др., 2017; Маланин и др., 2018; Котельников и др., 2020; Лисицын и др., 2020; Очкуренко и др., 2020; Setayesh et al., 2018; Mariani, Pulsatell, 2020].

В 2009 году Ehrenfest D.M.D. и соавторы в своей работе «Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)» описали классификацию сгустков, согласно которой выделяют 4 категории в зависимости от содержания в них лейкоцитов и фибрина [Котельников и др., 2020; Ehrenfest et al., 2017]:

1) чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (PPRP – Pure Platelet Rich Plasma) – препарат без лейкоцитов и с низкой плотностью сети фибрина после активации, методы получения – сепаратор PRP, Vivostat PRF или Anitua's PRGF. Препараты данной группы представлены в жидкой или активированной гелеобразной форме;

2) обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (LPRP – Leucocyte and Platelet Rich Plasma) – препарат с высоким содержанием лейкоцитов и с низкой плотно-



стью сети фибрина после активации, методы получения – Curasan, Regen, Plateltex, SmartPReP, PCCS, Magellan и GPS PRP. При этом термины PPRP и LPRP относятся к не-активированным жидким формам этих продуктов, тогда как их активированные версии называются гели PPRP и гели LPRP соответственно.

3) чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (PPRF – Pure Platelet Rich Fibrin) – препарат без лейкоцитов и с высокой плотностью сети фибрина после активации, метод получения – Fibrinet. Данные препараты представлены как в гелевой форме, так и в твердой;

4) обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (LPRF – Leucocyte and Platelet Rich Fibrin) – препарат с высоким содержанием лейкоцитов и с высокой плотностью сети фибрина после активации, метод получения – Choukroun's PRF, Intra Splin L-PRF. Данные препараты представлены как в сильно активизированной гелевой форме, так и в твердой.

В 2012 году А. Mishra предложил классификацию PRP, согласно которой выделял 4 типа PRP в зависимости от количества лейкоцитов, тромбоцитов и от наличия или отсутствия активации [Маланин и др., 2018; Ehrenfest et al., 2014; Lana et al., 2017]:

Тип 1: количество лейкоцитов повышенное, без активации, количество тромбоцитов (А – в 5 раз и более; Б – менее 5 раз);

Тип 2: количество лейкоцитов повышенное, активированное, количество тромбоцитов (А – в 5 раз и более; Б – менее 5 раз);

Тип 3: количество лейкоцитов минимальное или отсутствует, без активации, количество тромбоцитов (А – в 5 раз и более; Б – менее 5 раз);

Тип 4: количество лейкоцитов минимальное или отсутствует, активированное, количество тромбоцитов (А – в 5 раз и более; Б – менее 5 раз).

В 2012 году J.M. DeLonge и соавт. внедрили классификацию под названием PAW (Platelets – Activation – White blood cells), которая учитывает 3 параметра: абсолютное количество тромбоцитов, способ активации их (использование или отсутствие экзогенных активаторов тромбоцитов), наличие или отсутствие лейкоцитов. По параметру количества тромбоцитов авторы выделяют 4 подгруппы [Lana et al., 2017; Котельников и др., 2020]:

1. P1 (\leq исходный уровень тромбоцитов),
2. P2 ($>$ исходный уровень – 750 000 клеток/мкл),
3. P3 ($>$ 750 000–1 250 000 клеток/мкл),
4. P4 ($>$ 1 250 000 клеток/мкл).

В дальнейшем другими авторами были предложены различные классификации с дополненными критериями. В 2017 году J.F.S.D. Lana и соавт., анализируя все классификации, которые были представлены ранее, представили свою классификацию под названием MARSPILL (Method – Activation – Red blood cells – Spin – Platelets – Image guidance – Leukocytes – Light – Activation), в которой авторы рекомендуют использовать дополнительные критерии, которые, по их мнению, являются очень важными [Lana et al., 2017]:

- 1) автоматический (М) или ручной метод получения PRP (Н);
- 2) количество центрифугирований (Sp1 или Sp2);
- 3) PRP, богатая (RBC-R) и обедненная (RBC-P) эритроцитами;
- 4) использование (G+) или отсутствие (G–) визуальной навигации по месту применения ОТП;
- 5) концентрация тромбоцитов, содержащаяся в PRP: в 2–3, 4–6, 6–8 и в 8–10 раз превышающая исходное значение;
- 6) PRP, обогащенная (Lc-R) или обедненная (Lc-P) лейкоцитами, диапазон значений;
- 7) наличие (A+) или отсутствие экзогенной активации (A–) PRP;
- 8) активация PRP под воздействием света (L+) или без него (L–).

Тромбоциты в норме содержатся в крови в концентрации 150–350 тыс./мкл. Многие считают, что чем больше содержание их в обогащённой тромбоцитарной плазме, тем лучше эффект, однако во многих работах указывается, что наилучший стимулирующий эффект проявляется при минимальной их концентрации 1.000.000/мкл, что, в свою очередь, почти в 3 раза

выше нормы их содержания в крови. Основной функцией тромбоцитов в сгустке является синтез и продуцирование факторов роста. Первые 10 минут тромбоциты выделяют около 70 % факторов роста, содержащихся в них. Остальные 30 % секретируются в течение 2–3 часов. Но на этом продуцирующая факторы роста функция тромбоцитов не завершается. В течение последующих 8–10 суток тромбоциты синтезируют и секретируют вновь образованные факторы роста. На 10-е сутки происходит разрушение тромбоцитов с выделением небольшого количества факторов роста, оставшихся в тромбоцитах [Сонис и др., 2016]. В других работах указывается, что максимальный выброс факторов роста происходит в первый час, однако активность тромбоцитов сохраняется еще семь дней [Ачкасов и др., 2013; Бакулев и др., 2020].

Однако полученные результаты многих авторов указывают на различную вариабельность содержания тромбоцитов в полученной плазме. Такую разницу авторы объясняют состоянием самого организма пациента (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, циркадный ритм), приемом каких-либо лекарственных средств, отсутствием стандартизации методов получения сгустка, протокола терапии. Mariani E., Pulsatelli L. в 2020 году указывают, что клиническая эффективность данной методики все еще остается спорной [Mariani, Pulsatelli, 2020]. Влияние лекарственных средств на биологические факторы в плазме, обогащенной лейкоцитами и тромбоцитами, указывается в некоторых работах. Так, Mannava S. и соавторы в 2019 году изучили влияние препарата напроксен на биологические факторы полученной плазмы, установив его негативное влияние, и рекомендуют прекращение приема нестероидных противовоспалительных препаратов за неделю до начала терапии PRP [Mannava et al., 2019].

Нюансы методик приготовления

В настоящее время четкого подхода в приготовлении PRP нет. Разные авторы используют различные центрифуги, пробирки (пластиковые или стеклянные, с напылением или без), протоколы для получения результата. Однако можно выделить общие аспекты в получении PRP: забор периферической крови у пациента, ее центрифугирование и стимуляция тромбоцитов. Выделяют два основных протокола для получения PRP (на основе плазмы и лейкоцитарной пленки) и множество их модификаций. В протоколах на основании плазмы используют более медленные обороты центрифугирования и короткий режим вращения с получением концентрации тромбоцитов от 300 000 до 500 000 тромбоцитов/мкл. В протоколах на основании лейкоцитарной пленки используют высокие обороты центрифугирования и длительность вращения с получением концентрации тромбоцитов от 500 000 до 1 500 000 тромбоцитов/мкл. Среди авторов есть споры в протоколах. Одни авторы считают, что повышение силы вращения центрифуги увеличивает концентрацию тромбоцитов. Другие авторы говорят об обратном эффекте при высокой силе вращения и возможности активации тромбоцитов во время центрифугирования [Медведев и др., 2020; Mariani, Pulsatelli, 2020].

Немаловажное значение имеет применение различных добавок во взятую цельную кровь пациента. Так, некоторые авторы добавляют антикоагулянты, антибиотики и другие вещества для улучшения полученной плазмы. Hua Lei и соавторы в 2009 году в исследовании в больнице пластической хирургии Пекинского медицинского колледжа описывают, что применение антикоагулянтов влияет положительно на качество и биологическую эффективность обогащения тромбоцитами плазмы. Zhang N. и соавторы в 2019 году в своей работе также продемонстрировали положительное влияние антикоагулянтов на эффект PRP. Применение какого антикоагулянта для получения лучшего результата до сих пор остается спорным вопросом. Другие же авторы против добавления каких-либо веществ в PRP, так как считают, что это может привести к побочным эффектам клинических результатов и повысит стоимость лечения. В 2018 году Du L. и соавторы в своей работе «A Novel and Convenient Method for the Preparation and Activation of PRP without Any Additives: Temperature Controlled PRP» продемонстрировали новый способ получения плазмы, который назвали PRP с контролируемой



температурой (t-PRP) без применения антикоагулянтов. Методика заключалась в двухэтапном процессе центрифугирования крови: 1 – получение t-PRP в условиях гипотермии (4 °С), 2 – активация t-PRP при помощи нагревания до 37 °С. Авторы показали, что данный вид PRP обладает более физиологичным pH, высоким количеством тромбоцитов, более медленным высвобождением и деградацией тромбоцитов по сравнению с PRP с добавлением ACD-A (цитрат декстроза) (c-PRP) [Du et al., 2018; Zhang et al., 2019; Mariani, Pulsatelli, 2020].

Другой разновидностью концентратов тромбоцитов является богатый тромбоцитами фибрин (PRF), данную группу можно разделить на два основных вида: бедный лейкоцитами или чистый богатый тромбоцитами фибрин (P-PRF) и богатый лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF). Данные группы представлены в виде твердого фибрина высокой плотности. Получение P-PRF не отличается от протоколов получения PRP, отличительным является фаза свертывания, получаемая во время второго центрифугирования с добавлением CaCl_2 . Приготовление L-PRF гораздо проще, чем приготовление PRP, без каких-либо экзогенных добавок после взятия крови у пациента центрифугируют на низких оборотах в стеклянной пробирке без добавок и с получением трех слоев: нижний, содержащий эритроциты, средний, сам PRF и верхний, бесклеточная плазма. Данный протокол был разработан Choukroun J. и соавторами, позволяет получить из венозной крови пациента в сгустке почти все тромбоциты и около 50 % лейкоцитов [Ehrenfest et al., 2014; Mariani, Pulsatelli, 2020].

В 2015 году Н. Tanaka и соавторы продемонстрировали более высокий эффект PRF с депротеинизированным минералом бычьей кости на регенерацию кости при синус-аугментации по сравнению с применением депротеинизированного минерала бычьей кости без добавок [Tanaka et al., 2015].

APRF – advanced platelet-rich fibrin (обогащённый тромбоцитами фибриновый сгусток). Термин предложен в 2013 году профессором J. Choukroun. Структурно APRF представляет фибриновый каркас с закреплёнными в его структуре тромбоцитами, лейкоцитами, моноцитами, факторами роста, фибронектином. Фибриновый каркас играет роль матрицы для недифференцированных клеток и, по некоторым данным, стимулирует совместно с фактором роста эндотелия сосудов процесс ангиогенеза [Choukroun, Migon, 2017].

Среди более 30 факторов роста, содержащихся в APRF, выделяют наиболее важные: фактор роста эндотелия сосудов VEGF; тромбоцитарный фактор роста PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab; b-трансформирующий фактор роста TGF- β 1, TGF- β 2; эпидермальный фактор роста EGF и инсулиноподобный фактор роста-1 IGF-1. Трансформирующий фактор роста TGF- β 1,2 стимулирует пролиферацию эпидермальных и эпителиальных клеток, регенерацию ран, косвенно ускоряет ангиогенез, преимущественно стимулируя выработку коллагена. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF стимулирует рост новых кровеносных сосудов, за счёт чего ускоряет регенерацию тканей. IGF-1 участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов регенерации тканей, стимулирует формирование межклеточного вещества. EGF стимулирует рост и дифференцировку эпителиального покрова благодаря рецепторам эпидермального фактора роста. Эпидермальный фактор роста связывается с рецептором на поверхности клеток, активирует внутриклеточную тирозинкиназу. Вышеуказанный медиатор вызывает увеличение внутриклеточного Ca и усиление гликолиза, повышение синтеза белка, синтез ДНК и в целом ускорение деления клеток. PDGF мощный стимулятор регенерации тканей, ускоряет пролиферацию фибробластов и клеток гладкомышечной ткани, стимулирует образование соединительной ткани и участвует в ангиогенезе [Сонис и др., 2016; Пахомова, Смирнова, 2017; Контрощикова и др., 2018; Du et al., 2018; Koupnova et al., 2018; Mariani, Pulsatelli, 2020].

Методика приготовления APRF достаточно проста и требует незначительных экономических и временных затрат. Немаловажным фактором является использование исключительно стерильных вакуумных стеклянных пробирок для приготовления APRF.

Это связано со способностью диоксида кремния ускорять процессы свёртывания крови, обычные пластиковые пробирки и пробирки с напылением диоксида кремния об-

ладают значительно меньшим свёртывающим потенциалом. При заборе материала используются интродьюсеры и вакутейнеры. Забор материала с помощью обычных стерильных шприцов снижает общее время забора крови и может привести к нежелательным эффектам, так как после забора крови процедура центрифугирования должна начаться не позднее одной минуты. Обязательным моментом перед центрифугированием является перемешивание крови в пробирке. На рынке медицинской техники существует множество специализированных центрифуг для изготовления APRF, IPRF и PRF с уже встроенным программным обеспечением, в котором указано соотношение скорости центрифугирования и длительности экспозиции [Choukroun, Miron, 2017; Mariani, Pulsatelli, 2020].

В литературе также упоминаются временные рамки для использования фибриновых сгустков. Так, Tanaka H., Toyoshima T. указывают на необходимость непосредственно после приготовления сгустка фиксировать его к раневой поверхности, так как в течение первых 10 минут тромбоциты высвобождают около 70 % содержащихся в них факторов роста. Свою секреторную активность тромбоциты полностью теряют в течение 8–10 суток. Другие же авторы рекомендуют использовать полученный сгусток в течение 2–4 часов после изготовления, хотя не исключают ее эффективность в течение пяти дней [Tanaka et al., 2015].

Выводы

Клеточные технологии – это одно из наиболее перспективных направлений развития медицины. Всё больше и больше исследований, применяемых на практике в стационарных и амбулаторных условиях, демонстрируют положительные результаты использования PRP и PRF. Данные методики нашли широкое применение в различных сферах медицины из-за простоты и экономичности технологии, отсутствия мутагенных эффектов, полной биосовместимости, минимального риска возникновения местных инфекций, низкого уровня трансмиссивных заболеваний, положительных лечебных результатов. При анализе отечественной и зарубежной литературы выявлено наличие спорных моментов в приготовлении данных продуктов и их использовании, что является перспективным направлением ее дальнейшего исследования.

Список литературы

- Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Куршев В.В., Репетюк А.Д., Егорова О.Н. 2013. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. Биомедицина. 4: 46–59. <https://doi.org/10.17816/psaic187>
- Бакулев А.Л., Игонина И.А., Кравченя С.С. 2020. Применение богатой тромбоцитами плазмы в лечении дерматозов (обзор). Саратовский научно-медицинский. 16 (3): 837–841.
- Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А., Письменская В.А., Какунина С.А., Норман К.С. 2016. Эффективность богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии больших макулярных разрывов. Практическая медицина. 9 (101): 118–121.
- Конторщикова К.Н., Шахова К.А., Яценко О.С., Тихомирова Ю.Р., Булат В.В., Булат А.В. 2018. Определение тромбоцитарных факторов роста в необогащенной тромбоцитами плазме. Медицинский альманах. 2 (53): 41–44.
- Котельников Г.П., Долгушкин Д.А., Лазарев В.А., Брайтичук А.Н., Богданов К.М. 2020. Проблемы классификации продуктов на основе обогащенной тромбоцитами плазмы, применяемых в травматологии и ортопедии (обзор литературы). Аспирантский вестник Поволжья. 5 (6): 106–113. doi:10.17816/2072-2354.2020.20.3.106-113
- Лисицын М.П., Заремук А.М., Лисицына Е.М., Атлуханов Р.Я. 2020. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы крови в лечении гонартроза. Эндоскопическая хирургия. 26 (6): 49–62. doi:10.17116/endoskop20202606149
- Маланин Д.А., Трегубов А.С., Демещенко М.В., Черезов Л.Л. 2018. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов. Волгоград: Издательство ВолГМУ. С. 49.
- Малыгина М.А., Боровкова Н.В., Сахарова О.М., Пономарев И.Н. 2017. Применение богатой тромбоцитами плазмы при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата. Трансплантология. 9 (4): 325–334. doi:10.23873/2074-0506-2017-9-4-325-334



- Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепетунов С.Н. 2020. Аутологичная плазма обогащённая тромбоцитами: что это и для чего? Вестник урологии Urology Herald. 8 (2): 67–77. doi:10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77
- Оболенский В.Н., Ермолова Д.А. 2012. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 5: 42–47.
- Очкуренко А.А., Савельев С.Н., Байматов Т.О. 2020. Применение богатой тромбоцитами плазмы в лечении эпикондилита плеча. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 27 (1): 98–102. doi:10.17816/vto202027198-102
- Пахомова Е.Е., Смирнова И.О. 2017. Молекулярно-биологические и клинические аспекты применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении андрогенетической алопеции. Клиническая дерматология и венерология. 16 (6): 16–22. doi: 10.17116/klinderma201716616-21
- Семенов Ф.В., Якобашвили И.Ю. 2007. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в качестве гемостатического и анальгезирующего средства при тонзиллэктомии. Вестник оториноларингологии, 6: 48–50.
- Скоробогатько К.С., Петрикас И.В., Соколова И.В. 2019. Эффективность применения тромбоцитарного фактора роста (PRP) при комплексном лечении дисфункции ВНЧС. Проблемы стоматологии. 15 (2): 56–61. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-56-61
- Сонис А.Г., Сефедимова М.Ю., Безрукова М.А., Марченко А.А., Ладонин С.В. 2016. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, костей и суставов. Аспирантский вестник Поволжья. 5 (6): 162–167.
- Шамардин В.В. 2017. Опыт применения А-PRF и I-PRF в повседневной практике врача-стоматолога на хирургическом амбулаторном приеме. Стоматология. С. 27–28.
- Шибeko А.М., Баландина А.Н., Подошлелова Н.А., Пантелеев М.А. 2020. Современные направления в исследованиях свертывания крови. Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 9 (3): 144–150. doi:10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150
- Aggour R.L., Gamil L. 2017. Antimicrobial Effects of Platelet-rich Plasma against Selected Oral and Periodontal Pathogens. Pol. J. Microbiol. 66 (1): 31–37. doi: 10.5604/17331331.1235227
- Choukroun J., Miron R.J. 2017. Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry – Biological Background and Clinical Indications. 21 (6): 1913–1927. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z
- Du L.; Miao Y.; Li X.; Shi P.; Hu Z.A 2018. Novel and Convenient Method for the Preparation and Activation of PRP without Any Additives: Temperature Controlled PRP. Biomed. Res. Int. 1761865. <https://doi.org/10.1155/2018/1761865>
- Ehrenfest D.M.D., Andia I., Zumstein M.A., Zhang C.Q., Pinto N.R., Bielecki T. 2014. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: Current consensus, clinical implications and perspectives. Muscles Ligaments Tendons J. 4: 3–9.
- Elghblawi E. 2017. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. J. Cosmet. Dermatol. doi: 10.1111/jocd.12404
- Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. 2018. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation and thrombosis. Circ. Res. 122 (2): 337–351. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
- Lana J.F.S.D., Purita J., Paulus C., Huber S.C., Rodrigues B.L., Rodrigues A.A., Santana M.H., Madureira Jr J.L., Luzo A.C.M., Belangero W.D., Annichino-Bizzacchi J.M. 2017. Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPILL. Regenerative Medicine. 12 (5): 565–574. doi:10.2217/rme-2017-0042
- Li X.H., Zhou X., Zeng S., Ye F., Yun J.L., Huang T.G., Li H., Li Y.M. 2008. Effects of intramyocardial injection of platelet-rich plasma on the healing process after myocardial infarction. Coron Artery Dis. 19 (5): 363–70. doi:10.1097/mca.0b013e3282fc6165
- Mannava S.; Whitney K.E.; Kennedy M.I.; King J.; Dornan G.J.; Klett K.; Chahla J.; Evans T.A.; Huard J.; LaPrade R.F. 2019. The Influence of Naproxen on Biological Factors in Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma: A Prospective Comparative Study. Arthroscopy. 35: 201–210. doi:10.1016/j.arthro.2018.07.030
- Mariani E., Pulsatelli L. 2020. Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine Int. J. Mol. Sci. 21 (4): 1328. doi:10.3390/ijms21041328

- Setayesh K., Villarreal A., Gottschalk A., Tokish J.M., Choate W.S. 2018. Treatment of Muscle Injuries with Platelet-Rich Plasma: a Review of the Literature. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 11: 635–642. doi:10.1007/s12178-018-9526-8
- Tanaka H., Toyoshima T., Atsuta I., Ayukawa Y., Sasaki M., Matsushita Y., Hiraoka R., Koyano K., Nakamura S. 2015. Additional Effects of Platelet-Rich Fibrin on Bone Regeneration in Sinus Augmentation With Deproteinized Bovine Bone Mineral: Preliminary Results. *Implant dentistry*. 24 (6): 669–673. doi:10.1097/id.0000000000000306
- Zhang N., Wang K., Li Z., Luo T. 2019. Comparative study of different anticoagulants and coagulants in the evaluation of clinical application of platelet-rich plasma (PRP) standardization. *Cell Tissue Bank*. 20 (1): 61–75. doi:10.1007/s10561-019-09753-y

References

- Achkasov E.E., Bezuglov E.N., Ulyanov A.A., Kurshev V.V., Repetyuk A.D., Egorova O.N. 2013. *Primeneniye autoplazmy, obogashchennoy trombositami, v klinicheskoy praktike* [The use of autoplasm enriched with platelets in clinical practice]. *Biomeditsina*. 4: 46–59. <https://doi.org/10.17816/psaic187>
- Bakulev A.L., Igonina I.A., Kravchenya S.S. 2020. *Primeneniye bogatoy trombositami plazmy v lechenii dermatozov (obzor)* [The use of platelet-rich plasma in the treatment of dermatoses (review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy*. 16 (3): 837–841.
- Zakharov V. D., Shkvorchenko D. O., Krupina E. A., Pismenskaya V. A., Kakunina S. A., Norman K. S. 2016. *Effektivnost' bogatoy trombositami plazmy pri bol'shikh razryvakh makuly* [Efficacy of platelet-rich plasma in large macular surgery breaks]. *Prakticheskaya meditsina*. 9 (101): 118–121.
- Kontorshchikova K.N., Shakhova K.A., Yachnenko O.S., Tikhomirova Yu.R., Bulat V.V., Bulat A.V. 2018. *Opredeleniye trombositarnykh faktorov rosta v neobogashchennoy trombositami plazme* [Determination of platelet growth factors in non-platelet-rich plasma]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2 (53): 41–44.
- Kotelnikov G.P., Dolgushkin D.A., Lazarev V.A., Braitichuk A.N., Bogdanov K.M. 2020. *Problemy klassifikatsii produktov na osnove obogashchennoy trombositami plazmy, primenyayemykh v travmatologii i ortopedii (obzor literatury)* [Problems of classification of products based on platelet-rich plasma used in traumatology and orthopedics (literature review)]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 5 (6): 106–113. doi:10.17816/2072-2354.2020.20.3.106-113
- Lisitsyn M.P., Zaremuk A.M., Lisitsyna Ye.M., Atlukhanov R.Ya. 2020. *Primeneniye obogashchennoy trombositami autoplazmy krovi v lechenii gonartroza* [The use of platelet-rich autoplasm in the treatment of gonarthrosis]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 26 (6): 49–62. doi:10.17116/endoskop20202606149
- Malanin D.A., Tregubov A.S., Demeshchenko M.V., Cherezov L.L. 2018. *PRP-terapiya pri osteoartrite krupnykh sustavov* [PRP-therapy for osteoarthritis of large joints]. Volgograd: Izdatel'stvo VolgGMU. p. 49.
- Malygina M.A., Borovkova N.V., Sakharova O.M., Ponomarev I.N. 2017. *Primeneniye bogatoy trombositami plazmy pri zabolevaniyakh i povrezhdeniyakh oporno-dvigatel'nogo apparata* [The use of platelet-rich plasma in diseases and injuries of the musculoskeletal system]. *Transplantologiya*. 9 (4): 325–334. doi:10.23873/2074-0506-2017-9-4-325-334
- Medvedev V.L., Kogan M.I., Mikhailov I.V., Lepetunov S.N. 2020. *Autologichnaya plazma obogashchonnaya trombositami: chto eto i dlya chego?* [Autologous platelet-rich plasma: what is it and why?] *Vestnik urologii Urology Herald*. 8 (2): 67–77. doi:10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77
- Obolensky V.N., Ermolova D.A. 2012. *Primeneniye trombositarnykh faktorov rosta i kollagenovykh biopreparatov v lechenii bol'nykh s khronicheskimi troficheskimi yazvami razlichnoy etiologii* [The use of platelet growth factors and collagen biopreparations in the treatment of patients with chronic trophic ulcers of various etiologies]. *Khirurgiya. Zhurnal im. I. 5*: 42–47.
- Ochkurenko A.A., Saveliev S.N., Baimatov T.O. 2020. *Primeneniye bogatoy trombositami plazmy v lechenii epikondilita plecha* [The use of platelet-rich plasma in the treatment of shoulder epicondylitis]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 27 (1): 98–102. doi:10.17816/vto202027198-102
- Pakhomova E.E., Smirnova I.O. 2017. *Molekulyarno-biologicheskiye i klinicheskkiye aspekty primeneniya plazmy, obogashchennoy trombositami, v lechenii androgeneticheskoy alopetsii* [Molecular biological



- and clinical aspects of the use of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic alopecia]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 16 (6): 16–22. doi:10.17116/klinderma201716616-21
- Semenov F.V., Yakobashvili I.Yu. 2007. *Primeneniye obogashchennoy trombositami plazmy v kachestve gemostaticheskogo i anal'geziruyushchego sredstva pri tonzillektomii* [The use of platelet-rich plasma as a hemostatic and analgesic agent in tonsillectomy]. *Vestn. otorinolaringologii*, 6: 48–50.
- Skorobogatko K.S., Petrikas I.V., Sokolova I.V. 2019. *Effektivnost' primeneniya trombositarnogo faktora rosta (PRP) pri kompleksnom lechenii disfunktsii VNCHS* [The effectiveness of the use of platelet growth factor (PRP) in the complex treatment of TMJ dysfunction]. *Problemy stomatologii*. 15 (2): 56–61. doi: 10.18481/2077 7566 2019 15 2-56-61.
- Sonis A.G., Sefedimova M.Yu., Bezrukova M.A., Marchenko A.A., Ladonin S.V. 2016. *Primeneniye obogashchennoy trombositami autoplazmy v lecheniye patsiyentov s gnoyno-vospalitel'nyimi zabolevaniyami myagkikh tkaney, kostey i sustavov* [The use of platelet-rich autoplasm in the treatment of patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues, bones and joints]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 5 (6): 162–167.
- Shamardin V.V. 2017. *Opyt primeneniya A-PRF i I-PRF v povsednevnoy praktike vracha-stomatologa na khirurgicheskom ambulatornom priyeme* [Experience in the use of A-PRF and I-PRF in the daily practice of a dentist at a surgical outpatient appointment]. *Stomatologiya*. P. 27–28.
- Shibeko A.M., Balandina A.N., Podoplelova N.A., Panteleev M.A. 2020. *Sovremennyye napravleniya v issledovaniyakh svertyvaniya krovi* [Modern trends in blood coagulation research]. *Voprosy gematologii / onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 9 (3): 144–150. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-144-150
- Aggour R.L., Gamil L. 2017. *Antimicrobial Effects of Platelet-rich Plasma against Selected Oral and Periodontal Pathogens*. *Pol. J. Microbiol.* 66 (1): 31–37. doi: 10.5604/17331331.1235227
- Choukroun J., Miron R.J. 2017. *Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry – Biological Background and Clinical Indications*. 21 (6): 1913–1927. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z
- Du L., Miao Y., Li X., Shi P., Hu Z.A. 2018. *Novel and Convenient Method for the Preparation and Activation of PRP without Any Additives: Temperature Controlled PRP*. *Biomed. Res. Int.* 1761865. <https://doi.org/10.1155/2018/1761865>
- Ehrenfest D.M.D., Andia I., Zumstein M.A., Zhang C.Q., Pinto N.R., Bielecki T. 2014. *Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: Current consensus, clinical implications and perspectives*. *Muscles Ligaments Tendons J.* 4: 3–9.
- Elghblawi E. 2017. *Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering*. *J. Cosmet. Dermatol.* doi: 10.1111/jocd.12404
- Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. 2018. *Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation and thrombosis*. *Circ. Res.* 122 (2): 337–351. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
- Lana J.F.S.D., Purita J., Paulus C., Huber S.C., Rodrigues B.L., Rodrigues A.A., Santana M.H., Madureira Jr J.L., Luzo A.C.M., Belangero W.D., Annichino-Bizzacchi J.M. 2017. *Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPELL*. *Regenerative Medicine*. 12 (5): 565–574. doi:10.2217/rme-2017-0042
- Li X.H., Zhou X., Zeng S., Ye F., Yun J.L., Huang T.G., Li H., Li Y.M. 2008. *Effects of intramyocardial injection of platelet-rich plasma on the healing process after myocardial infarction*. *Coron Artery Dis.* 19 (5): 363–70. doi:10.1097/mca.0b013e3282fc6165
- Mannava S., Whitney K.E., Kennedy M.I., King J., Dornan G.J., Klett K., Chahla J., Evans T.A., Huard J., LaPrade R.F. 2019. *The Influence of Naproxen on Biological Factors in Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma: A Prospective Comparative Study*. *Arthroscopy*. 35: 201–210. doi:10.1016/j.arthro.2018.07.030
- Mariani E., Pulsatelli L. 2020. *Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine*. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (4): 1328. doi:10.3390/ijms21041328
- Setayesh K., Villarreal A., Gottschalk A., Tokish J.M., Choate W.S. 2018. *Treatment of Muscle Injuries with Platelet-Rich Plasma: a Review of the Literature*. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 11: 635–642. doi:10.1007/s12178-018-9526-8
- Tanaka H., Toyoshima T., Atsuta I., Ayukawa Y., Sasaki M., Matsushita Y., Hiraoka R., Koyano K., Nakamura S. 2015. *Additional Effects of Platelet-Rich Fibrin on Bone Regeneration in Sinus*

Augmentation With Deproteinized Bovine Bone Mineral: Preliminary Results. Implant dentistry. 24 (6): 669–673. doi:10.1097/id.0000000000000306

Zhang N., Wang K., Li Z., Luo T. 2019. Comparative study of different anticoagulants and coagulants in the evaluation of clinical application of platelet-rich plasma (PRP) standardization. Cell Tissue Bank. 20 (1): 61–75. doi:10.1007/s10561-019-09753-y

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 02.10.2022

Received 02.10.2022

Поступила после рецензирования 04.11.2022

Revised 04.11.2022

Принята к публикации 04.11.2022


Accepted 04.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пахлеваниян Смбат Гнелович, челюстно-лицевой хирург, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Smbat G. Pakhlevanyan, maxillofacial surgeon, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

 [ORCID: 0000-0001-7128-3886](https://orcid.org/0000-0001-7128-3886)

Шевченко Лина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением челюстно-лицевой хирургии, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Lina V. Shevchenko, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

 [ORCID: 0000-0003-2609-5418](https://orcid.org/0000-0003-2609-5418)

Шевченко Александра Юрьевна, челюстно-лицевой хирург, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, г. Белгород, Россия

Alexandra Yu. Shevchenko, maxillofacial surgeon, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia

 [ORCID: 0000-0002-8010-9764](https://orcid.org/0000-0002-8010-9764)

Пахлеваниян Володя Гнелович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

Volodya G. Pakhlevanyan, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

 [ORCID: 0000-0003-0435-2882](https://orcid.org/0000-0003-0435-2882)

Пахлеваниян Гурген Гнелович, ассистент кафедры стоматологии общей практики, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, Россия

Gurgen G. Pahlevanyan, Assistant of the Department of Dentistry of General Practice, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

 [ORCID: 0000-0003-4192-2522](https://orcid.org/0000-0003-4192-2522)