

АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ PRP- И ACP-ТЕРАПИИ

Крупина Е.А.*

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.30.34.015

Резюме. Знание основных биологических механизмов, участвующих в реакции тканей на травму, необходимо в понимании процессов регенерации. В процессе восстановления тканей участвуют многие типы клеток. Аутологичная плазма крови (АПК) — это биологический препарат, приготовленный из собственной плазмы пациента, который содержит концентрацию тромбоцитов выше исходного уровня всей крови. Вследствие высвобождения факторов роста и цитокинов после дегрануляции тромбоциты играют центральную роль в воспалении и на разных стадиях процесса заживления. По этой причине АПК-продукты были использованы для усиления заживления поверхности глаза и модуляции прогрессирования воспалительных процессов. АПК-продукты обеспечивают практичный и доступный вариант терапии и, как полагают, индуцируют выработку функциональной матрицы. Однако ряд факторов, связанных с их приготовлением и применением, а также различный клеточный состав, исключают однозначность клинического применения.

Понимание того, какие молекулярные механизмы участвуют в процессе регенерации, позволит определить дифференцированный подход к АПК-терапии.

В проводимом исследовании продемонстрировано, что PRP содержит максимальное число тромбоцитов ($795 \pm 115 \cdot 10^9/\text{л}$), однако при повышении концентрации в 1,26 раза статистической достоверности не выявлено. При анализе количества лейкоцитов оказалось, что в ACP концентрация данного пула клеток была меньше в 185,71 раза. Эти данные и отсутствие антикоагулянта является наиболее показательным критерием в профилактике воспалительной и аллергической реакции после применения получаемых АПК-препаратов.

При выборе протокола для приготовления плазмы необходимо учитывать режим и время центрифугирования, наличие антикоагулянта и способ забора плазмы, отдавая предпочтение закрытым системам, позволяющим получать «чистую» АПК с низкой иммунной активностью. Эти условия важно соблюдать при витреоретинальной хирургии. Заболевания, связанные с поражением глазной поверхности нуждаются в коррекции локального иммунного статуса, что может определить возможность использования PRP.

Ключевые слова: PRP-терапия, ACP-терапия, макулярный разрыв.

Актуальность

В последние годы терапия на основе использования аутологичной плазмы крови (АПК) привлекает внимание исследователей и практикующих специалистов в различных областях медицины, включая пластическую хирургию, стоматологию, дерматологию, ортопедию, комбустиологию, спортивную медицину за ее способность к регенерации и заживлению ран [1–4]. Знание основных биологических механизмов, участвующих в реакции тканей на травму имеет решающее значение в лечении многих заболеваний. Действительно, самый эффективный способ ускорить восстановление тканей — это понять нормальные механизмы репарации после травмы или другого патологического состояния. Использование АПК-препаратов значительно улучшает

MOLECULAR AND BIOLOGICAL ASPECTS OF PLATELET-RICH PLASMA THERAPIES

Krupina E.A.*

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Knowledge of the basic biological mechanisms involved in tissue response to injury should inform management of healing. Multiple cell types and large signaling networks that are necessary for the dynamic communication between cells. Autologous blood plasma (ABP) is a biological preparation made from the patient's own plasma that contains a platelet concentration above the whole blood baseline. Due to the release of growth factors and other cytokines after degranulation, platelets play a Central role in inflammation and at various stages of the healing process. For this reason, products derived from PRP have been used to enhance the healing of the eye surface and modulate the progression of inflammatory processes. Autologous blood plasma provides a more practical and affordable treatment option that is believed to induce the production of a functional matrix. However, a number of factors related to the production of ACP, including methods of preparation and application, as well as intra-individual variability, lead to inconsistency of the product, which precludes reliable conclusions about its effectiveness for clinical use.

Identifying which molecular mechanisms are more or less important during the course of healing and clarifying the molecular basis for differences in the healing response across patients will continue to be the priority to tailor PRP therapies for particular sports injuries.

The study demonstrated that PRP contains the maximum number of platelets ($795 \pm 115 \cdot 10^9 / \text{l}$), but with an increase in the concentration of 1.26 times, statistical confidence was not found. When analyzing the number of white blood cells, it turned out that the concentration of this pool of cells in ACP was 185.71 times less. These data and the absence of an anticoagulant are the most indicative criteria in the prevention of inflammatory and allergic reactions after the use of the obtained ABP.

When choosing a Protocol for plasma preparation, it is necessary to take into account the mode and time of centrifugation, the presence of an anticoagulant and the method of plasma collection, giving preference to closed systems that allow obtaining a «Pure» ACP with low immune activity. These conditions are important to observe in vitreoretinal surgery. Diseases associated with damage to the eye surface need to correct the local immune status, which can determine the possibility of using PRP.

Keyword: PRP therapy, ACP therapy, macular hole.

симптомы и функции у пациентов с хроническими спортивными травмами и позволяет ускорить реабилитацию, не прибегая к хирургическому лечению [1]. Применение АПК-терапии в сфере косметологии и эстетической медицины демонстрирует омолаживающие эффекты: улучшение эластичности, тургора кожи, что свидетельствует об улучшении биомеханических свойств при возрастных изменениях [5].

Многие клиницисты считают, что АПК-препараты безопасны, учитывая их аутологичный характер и длительное использование без каких-либо серьезных осложнений. По этой причине, в дополнение к своей доступности, они активно используются в клинике. Существует много нерешенных вопросов, касающихся состава этих препаратов, их индивидуальных характеристик,

* e-mail: ew.krupina@yandex.ru

различных протоколов приготовления, методов введения и механизма действия, оказываемых отдельными компонентами на клеточном уровне.

Основываясь на различных методах приготовления, АПК-препараты классифицируют на различные конечные продукты в соответствии с их клеточным или фибриновым содержанием. В настоящее время в различных областях медицины применяется богатая тромбоцитами плазма (*Platelet-Rich Plasma / PRP*), аутологичная кондиционированная плазма (*Autologous Conditioned Plasma / ACP*). Полученные из тромбоцитов продукты были классифицированы на чистый PRP (*Pure Platelet-Rich Plasma / P-PRP*), богатый тромбоцитами фактор роста (*Plasma Rich Growth Factors / PRGF*), лейкоцитарная и тромбоцитарная плазма, чистый тромбоцитарный фибрин (*Pure Platelet-Rich Fibrin / P-PRF*), а также лейкоцитарный (*Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin / L-PRF*) и тромбоцитарный фибрин (*Advanced / A-PRF*) Эти продукты могут менять состав в зависимости от содержания клеток и фибрина, а также плотности фибрина [3].

АПК-продукты являются пулом факторов роста, которые привлекают в область повреждения прорегиторные клетки и стимулируют их пролиферативную активность. На современном этапе использование АПК-терапии для ускорения роста кости и мягких тканей стало настоящим прорывом в стоматологии, травматологии, спортивной медицине, косметологии и хирургии. Это одно из направлений тканевой инженерии и клеточной терапии.

АПК-продукты используются в качестве терапии при травмах опорно-двигательного аппарата, поскольку они содержат несколько факторов роста, которые потенциально могут оптимизировать заживление тканей. Большинство факторов высвобождаются в течение 1 часа после активации тромбоцитов, и их период полураспада обычно составляет от нескольких минут до нескольких часов. Положительные модулирующие эффекты продуктов, полученных из тромбоцитов и их матриксные восстановительные свойства были хорошо продемонстрированы ранее в различных экспериментальных моделях [1,4]. В месте травмы, тромбоцитами и лейкоцитами продуцируются VEGF (*Vascular endothelial growth factor / VEGF*), который повышает проницаемость слоя эндотелиальных клеток, вызывая диффузию белков плазмы крови и формирует временный матричный каркас — фибриновую пленку, которая в PRF обладает повышенной эластичностью, что в свою очередь определяет возможность полного закрытия раневой поверхности.

Этот процесс протекает быстро, при этом почти 70% факторов роста, содержащихся в α -гранулах, секретируются в первые 10 мин [6]. Было показано, что факторы роста тромбоцитов (*Platelet-derived growth factor / PDGF*), трансформирующий фактор роста (*Transforming Growth Factor beta / TGF-beta*), наряду с факторами свертывания, цитокинами, таких как интерлейкин 4, 10 (*Interleukin-10, Interleukin-4*), хемокинами и другими

белками, хранящимися в тромбоците, стимулируют пролиферацию и дифференцирование клеток, способствуют секреции хрящевого матрикса хондроцитов, уменьшают катаболические эффекты провоспалительных цитокинов, обеспечивая стимулирование рубцевания ткани и формирование сосудов.

Тромбоциты являются частью биологического каскада, играя ведущую роль в восстановлении тканей. В частности, они регулируют фундаментальные механизмы, участвующие в процессе заживления, включая клеточную миграцию, пролиферацию и ангиогенез. Тромбоцитарные и фибриновые препараты могут быть использованы в качестве потенциальных биоматериалов. Кроме того, тип лейкоцитов, присутствующих в продукте (нейтрофилы, моноциты), также играет определенную роль. Повышенное количество моноцитов может иметь потенциальные противовоспалительные эффекты. Нейтрофилы признанными высоко универсальными клетками, которые проявляют *de novo* синтетическую способность и потенциально увеличивают продолжительность жизни клеток. Новые концепции, такие как гетерогенность и пластичность нейтрофилов, показали, что при патологических состояниях нейтрофилы могут дифференцироваться в дискретные подклассы, определяемые различными фенотипическими и функциональными характеристиками. Действительно, эти недавно описанные нейтрофилы, несомненно, будут содействовать сложным взаимодействиям между нейтрофилами и другими типами иммунных клеток для эффективного иммунного ответа. Взаимодействие между нейтрофилами и моноцитами / макрофагами позволяет клетке эффективно защищаться от чужеродных патогенов и устранять их. Однако, становится также все более очевидным, что эти взаимодействия могут быть пагубными при отсутствии регуляции. Кроме того, нейтрофилы и моноциты/макрофаги совместно экспрессируют аналогичные антигены и могут легко производить эффекторные молекулы, такие как гранулярные белки, окислители, хемокины и цитокины [7]. Независимо от их сходства, появляющиеся данные указывают на то, что нейтрофилы и моноциты/макрофаги играют различные роли в качестве врожденных иммунных клеток и поэтому незаменимы в качестве ключевых факторов в борьбе с инфекцией. Как правило, нейтрофилы являются первыми реагентами, подлежащими рекрутированию и обладают более высокой противомикробной активностью, в то время как моноциты/макрофаги рекрутируются позже. Несмотря на это, моноциты / макрофаги способны переваривать и представлять антигены другим иммунным клеткам, тем самым позволяя им взаимодействовать с адаптивной иммунной системой. Нейтрофилы и моноциты/макрофаги составляют сложную взаимосвязь и вместе организуют более усиленный иммунный ответ, регулируя другие иммунные клетки, а также друг друга [6].

Гемостатический баланс имеет ведущее значение для поддержания здоровья человека. Гемостаз должен запу-

скаться быстро, для предотвращения чрезмерной потери крови. Однако, этот процесс должен контролироваться, избегая избыточное образование тромбов с последующей патологической окклюзией артериального или венозного сосудистого русла. Тромбоциты, через первичный гемостаз, играют первостепенную роль в этом балансе, регулируют свертывание и антифибринолитические эффекты. Количественные и качественные нарушения тромбоцитов характерны для различных гематологических заболеваний, тяжесть которых может варьировать от легкой до угрожающей жизни степени. Последние исследования продемонстрировали, что тромбоциты имеют функции, выходящие за рамки их традиционной гемостатической роли, такие как поддержка целостности сосуда, ангиогенез, иммунный ответ и т.д. [1; 8–10].

Тромбоциты циркулируют в крови около 10 дней. При повреждении кровеносного сосуда происходит моментальная активация тромбоцитов. В результате из них выделяется серотонин — биологически активное вещество, вызывающее спазм сосудов. Кроме того, на поверхности активированных тромбоцитов образуется множество отростков, с помощью которых они соединяются с поврежденной стенкой сосуда (адгезия) и друг с другом (агрегация). В результате этих реакций происходит образование тромбоцитарной пробки, закупоривающей просвет сосуда и останавливающей кровотечение [1; 5].

АПК-терапия является клинически доказанным методом лечения боли и стимулирования процесса заживления организма, благодаря именно этим разнообразным свойствам тромбоцитов. С другой стороны, это простая и безопасная, нехирургическая процедура. При рассмотрении данного вопроса в области лечения офтальмологических заболеваний, использование продуктов **АПК-терапии** имеет широкую область применения в клинической практике.

Ключевым фактором, определяющим эффективность терапии, являются характеристики полученной плазмы — количество тромбоцитов, лейкоцитов, наличие антикоагулянта.

Богатая тромбоцитами плазма (**PRP**) — это биологический продукт, часто используемый для стимулирования восстановления тканей за счет факторов роста в ее составе. Доказано, что она является мощными терапевтическими препаратом, ускоряющим заживления глазной поверхности [10]. Этот усиливающий эффект приписывают факторам роста и биологически активным белкам, которые синтезируются и присутствуют в крови, особенно в активированных α -гранулах тромбоцитов. **PRP-терапия**, являясь малоинвазивной процедурой, имеет преимущества и дополняет традиционные методы лечения дистрофических и воспалительных заболеваний роговицы, синдрома сухого глаза и т.д., что способствует индивидуальному подходу к лечению, способствуя ускорению функциональной репарации тканей и снижая риски аллергической реакции в связи с ее аутологичной природой [10–12].

Проведенные исследования продемонстрировали преимущества **PRP** в при эпителизации хронических язв роговицы различной этиологии и уменьшении симптомов нейротрофической кератопатии после LASIK [10].

В хирургии макулярных разрывов применение **PRP** началось с середины 90-х годов, однако проводимые исследования были не многочисленны, анализируемые группы неоднородны. В течение последних десяти лет **АПК-препараты** стали более популярны и так же с успехом применяются в хирургии больших и травматических макулярных разрывов. **ACP** широко используется в случае рецидивирующих, миопических макулярных разрывов и регматогенной отслойки сетчатки [11–13].

В настоящее время среди офтальмологов активно обсуждается проблема выбора терапии патологии центральной зоны глазного дна, а также критерии назначения антиангиогенной терапии и глюкокортикоидов [9; 14; 15]. **АПК-препараты** являются аутологичным продуктом крови без консервантов, богатым факторами роста, которые позволяют клеткам дифференцироваться, пролиферировать и мигрировать, тем самым стимулируя заживление и регенерацию тканей [11]. Несомненно, различная патология определяет необходимость выбора того или иного продукта **АПК-терапии**.

При необходимости свести к минимуму иммунную активность структур глаза необходимо использование **АПК-препарата** с допустимым присутствием лейкоцитов и повышенной концентрацией хемокинов, противовоспалительных цитокинов. При терапии патологических состояний глазного дна (макулярные разрывы различной этиологии, регматогенная отслойка сетчатки с периферическими разрывами) наиболее эффективным методом является использование продукта, не обладающего иммунным ответом. Данный аспект основывается на механизмах воздействия на локальную иммунную активность сетчатки, что подчеркивает актуальность данной проблемы.

В связи с этим целью данной работы явилось проведение анализа молекулярных и биологических аспектов применения **PRP- и ACP-терапии**.

Материал и методы исследования

В настоящем исследовании использовались пробирки для **АПК-терапии** двух типов. Все пациенты (52 человека) были разделены на две группы. Средний возраст составил 52 ± 9 лет. В первой группе ($n = 26$) использовались пробирки **Ycellbio** (Южная Корея) для получения **PRP**, во второй ($n = 26$) — двойные шприцы **Arthrex ACP** (Германия) для получения **ACP**. Проведен биологический анализ богатой тромбоцитами плазмы полученной обоими способами.

Из исследования исключались пациенты с тяжелыми соматическими состояниями, хроническими заболеваниями в стадии обострения (сердечно-сосудистая и почечная недостаточность, сахарный диабет, онкология, гематологические нозологии и т.д.).



Рис. 1. Получение аутологичной плазмы крови для по методикам PRP и ACP. А — в узкой части пробирки указана фракция PRP; Б — двойной шприц Arthrex ACP; В — внутренний шприц с полученной после центрифугирования плазмой.

У пациентов 1-й группы натошак проводили забор 12,5–13,5 мл крови в шприц с антикоагулянтом (Цитрат натрия + Декстроза) в объеме 1,5 мл, согласно инструкции производителя. Затем, после перемешивания, переносили кровь с антикоагулянтом в пробирку Ycellbio и центрифугировали в течение 5 минут на скорости 4000 оборотов в минуту в стандартной лабораторной центрифуге. Пробирка имеет форму «песочных часов». После центрифугирования происходило разделение крови на эритроцитарную массу и плазму. При этом исследуемый тромбоцитарно-лейкоцитарный слой плазмы собирался в узкой части пробирки (стандартная ситуация) (Рис. 1А). В ряде случаев (нестандартная ситуация) наблюдался повышенный или пониженный уровень гематокрита, что приводило к необходимости проведения повторного центрифугирования содержимого пробирки в течение 1–2 минут при тех же условиях центрифугирования. Получаемую таким способом плазму переносили в инсулиновый шприц, объем которой составлял в среднем $0,1 \pm 0,05$ мл.

У пациентов 2-й группы ACP получали с помощью двойных шприцов *Arthrex ACP*. Натошак проводили забор 15 мл крови в шприц без применения антикоагулянта. Скорость центрифугирования составляла 1500 оборотов в минуту в специализированной центрифуге. Процедура проводилась единожды во всех случаях в течение 5 минут, в соответствии с методикой, описанной производителями. Затем, при вертикальном положении шприца ACP извлекали, поднимая вверх поршень малого внутреннего шприца. Объем получаемой таким способом плазмы был в несколько раз больше и составлял в среднем $4,2 \pm 0,7$ мл (Рис. 1 Б, В).

Следующим этапом исследования проводили анализ состава АПК-продуктов, полученных обоими способами. Количество показателей плазмы определяли волюметрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе Mythic 18 (Orpheo (Швейцария)).

Результаты исследования

При анализе состава АПК-продуктов особое внимание уделялось показателями, определяющим приоритетность использования PRP или ACP — **общее количество и процентное соотношение тромбоцитов и лейкоцитов**. В результате подсчета выявилось, что итоговое количество тромбоцитов соответствовало числу клеток, согласно заявленным рекомендациям производителя в медицинских изделиях обоих типов (табл. 1).

У пациентов 1-й группы, где применялись пробирки для получения PRP, было зарегистрировано максимальное число тромбоцитов ($795 \pm 115 \cdot 10^9/\text{л}$), однако при повышении концентрации в 1,26 раза статистической достоверности выявлено не было (во 2-й группе, где применялись двойные шприцы *Arthrex ACP* для получения ACP, количество тромбоцитов составило $583 \pm 75 \cdot 10^9/\text{л}$). При анализе количества лейкоцитов выявилось, что в ACP концентрация данного пула клеток была меньше в **185,71 раза**. Это является наиболее показательным критерием, т.к. содержание лейкоцитов, по мнению ряда авторов, в некоторых случаях, провоцирует воспалительную реакцию после применения PRP [11].

В проводимом исследовании так же оценивалось количество антикоагулянта в получаемых АПК-препаратах, что является немало важным моментом в оценке эффективности терапии и рисках возникновения аллергических реакций. Современная медицина демонстрирует большой арсенал протоколов, имеющихся в области АПК-терапии. Но различные технические параметры (скорость

Табл. 1. Среднее количество тромбоцитов и лейкоцитов при различных методах исследования ($n = 52$, $M \pm m$)

| Методика | Кол-во тромбоцитов, $10^9/\text{л}$ | Кол-во лейкоцитов, $10^9/\text{л}$ |
|----------|-------------------------------------|------------------------------------|
| PRP | 795 ± 115 | $3,9 \pm 1,5$ |
| ACP | 583 ± 75 | $0,021 \pm 0,04$ |

Примечание: в таблице приведены данные содержания тромбоцитов и лейкоцитов в плазме, подсчитанные на гематологическом анализаторе.

вращения центрифуги, время центрифугирования) и отсутствие стандартной методики (принцип фракционирования крови, применяемый антикоагулянт и т.д.) влияют на характеристики получаемых конечных продуктов [7]. В **PRP**, полученной у пациентов 1-й группы, где проводили забор крови в шприц с антикоагулянтом, средний его объем составил $0,01 \pm 0,04$ мл. **ACP**, полученная у пациентов 2-й группы, **антикоагулянт не содержала**.

При анализе коагулограммы **АПК**-препаратов обеих групп были выявлены референтные значения исследуемых показателей (табл. 2).

В результате анализа, не выявлено статистически достоверных отличий показателей **АЧТВ** и **МНО** в обеих группах. Наиболее значимыми являются соотношение протромбинового времени, фибриногена и протромбинового индекса (по Квику), что коррелирует с показателем количества тромбоцитов в полученных **АПК**-препаратах.

Обсуждение

Количество лейкоцитов в препаратах плазмы крови представляет особый интерес. Их эффективность при применении богатой тромбоцитами плазмы была широко описана в исследованиях многих авторов еще в середине 90-х годов. Одни исследователи рекомендовали избегать этого воздействие на ткани, так как есть риск возникновения воспалительной реакции [3]. Другие, наоборот, сообщают о пользе действия лейкоцитов, создающих повышенный антибактериальный ответ и повышают иммунологическую активность [7].

Плазму, полученную по протоколу индукции **PRP** в пробирках **Ycellbio**, с присутствием в ней определенного количества лейкоцитов, следует отнести к **L-PRF**. Применение технологии **ACP** и двойных шприцов **Arthrex ACP** позволяет получить практически лишенную лейкоцитов, «чистую» плазму, а отсутствие антикоагулянта сводит к минимуму все возможные осложнения, связанные с развитием специфического аллергического ответа.

Следует так же отметить, что при получении **PRP** необходимо соблюдение дополнительных этапов протокола — забор крови в отдельный шприц с антикоагулянтом, последующее введение содержимого в пробирку, затем перенесение полученной плазмы в другой шприц, что усложняет методику и ведет к «открытости» процедуры, нарушая стерильность процесса. Проведение повторного центрифугирования в нестандартной ситуации (при повышенном или пониженном уровне гематокрита) приводит к увеличению времени приготовления плазмы.

Протокол получения **ACP** с помощью системы **Arthrex** с двойным шприцем, технически является более простой процедурой, занимающей несколько минут, а закрытая система позволяет сохранить стерильность полученной плазмы. Важным компонентом алгоритма лечения является то, что один и тот же «двойной» шприц, в который проводится забор крови, используется для

Табл. 2. Показатели коагулограммы при различных методах исследования (n = 52, M±m)

| Наименование | PRP | ACP | Единицы измерения |
|----------------------------------|-----------|-----------|-------------------|
| АЧТВ | 29±3,3 | 26,5±4,2 | сек |
| МНО | 1,01±0,15 | 0,97±0,1 | |
| Фибриноген | 3,42±1,52 | 3,50±1,32 | г/л |
| Протромбиновое время | 13,3±4,22 | 14,7±3,81 | сек |
| Тромбиновое время | 16,1±2,2 | 16,7±2,5 | сек |
| Протромбиновый индекс (по Квику) | 92±22 | 105±15 | % |

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

центрифугирования, а также последующего извлечения **PRP**. Таким образом, это является полностью автономной системой.

Центрифугирование — это один из важных этапов в протоколах получения **АПК**-препаратов. Для получения **ACP** необходимо всего 5 минут, что значительно экономит время приготовления продукта. Кроме того, отсутствие антикоагулянта позволяет свести к минимуму любую потенциальную аллергическую реакцию. Не мало важным моментом является то, что при получении **PRP** используется максимальное ускорение центрифуги, что приводит к механическому повреждению и преждевременной активации, агрегации и разрушению тромбоцитов, что отрицательно влияет на свойства получаемой плазмы [7].

АПК-препараты участвуют в пролиферации, миграции и дифференцировке эпителиальных клеток роговицы, тем самым восстанавливают нормальную структуру глазной поверхности. Аутологичная **PRP** успешно применяется при таких заболеваниях, как ожоги щелочью, дефекты эпителия различной этиологии, хронические язвы и после реконструктивной хирургии при перфорации роговицы [8].

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют существенные различия в составе **АПК**-препаратов, полученных двумя различными способами. Крайне важно, чтобы будущие клинические исследования проводились более стандартизированным образом, обеспечивая наличие воспроизводимой методологии, сводя к минимуму варибельность результатов исследований. При выборе протокола для приготовления плазмы важно учитывать режим и время центрифугирования, наличие антикоагулянта и способ забора плазмы, отдавая предпочтение закрытым системам, позволяющим получать «чистую» **АПК**. Эти условия необходимо соблюдать при витреоретинальных операциях, где целесообразно использование **ACP**, обладающей низкой иммунной активностью. Ряд заболеваний, связанных с поражением глазной поверхности нуждаются в коррекции локального иммунного статуса, что может определить возможность использования **PRP**.

Список аббревиатур:

ACP — Autologous Conditioned Plasma;
 A-PRF — Advanced Platelet-Rich Fibrin;
 L-PRF — Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin;
 PRP — Platelet-Rich Plasma;
 TGF-beta — Transforming Growth Factor beta;
 АПК — аутологичная плазма крови;
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время;
 МНО — международное нормализованное отношение.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов (The author declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арсютов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащённой тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным и периферическими разрывами // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2019. — Т. 4. — №4. [Arsyutov DG. Ispol'zovanie autologichnoi konditsionirovannoi plazmy, obogashchennoi trombotsitami, v khirurgii regmatogennoi otsloiki setchatki s tsentral'nym i perifericheskimi razryvami. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(4). (In Russ).]
2. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И. Плазмолifting. Лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой // *Эстетическая медицина*. — 2011. — №2. — С. 181–187. [Akhmerov R, Zarudii R, Rychkova I. Plazmolifting. Lechenie vozrastnoi atrofii kozhi bogatoi trombotsitami autoplazmoi. *Esteticheskaya meditsina*. 2011;(2):181–187. (In Russ).]
3. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике // *Биомедицина*. — 2013. — №4. — С. 46–59. [Achkasov EE, Bezuglov EN, Ulyanov AA. Primenenie autoplazmy, obogashchennoi trombotsitami, v klinicheskoi praktike. *Biomeditsina*. 2013;(4):46–59. (In Russ).]
4. Измайлова Т.А. Персонализированная PRP-терапия: алгоритм подготовки пациента // *Инъекционные методы в косметологии*. — 2016. — №2. — С. 76–81. [Izmailova TA. Personalizirovannaya PRP-terapiya: algoritm podgotovki patsienta. *In"ektsionnye metody v kosmetologii*. 2016;(2):76–81. (In Russ).]
5. Файзрахманов Р. Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации // *Вестник офтальмологии*. — 2018. — №6. — С. 105–113. [Faizrahmanov RR. Rezhimy naznacheniya anti-VEGF-preparatov pri terapii neovaskulnoi vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii. *Vestnik oftalmologii*. 2018;(6):105–113. (In Russ).] Doi: 10.17116/oftalma2018134061105.
6. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике // *Российский офтальмологический журнал*. — 2019. — №12. — С. 97–105. [Faizrahmanov RR. Anti-VEGF terapiya neovaskulyarnoi vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii: ot randomizirovannykh issledovaniy k real'noi klinicheskoi praktike. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2019;(12):97–105. (In Russ).] Doi: 10.215-16/2072-0076-2019-12-2-97-105.
7. Файзрахманов Р.Р. Озурдекс в терапии диабетического макулярного отека. Когда назначать? // *Вестник офтальмологии*. — 2019. — №4. — С. 121–125. [Faizrahmanov RR. Ozurdeks v terapii diabeticeskogo makulyarnogo oteka. Kogda naznachat'. *Vestnik oftalmologii*. 2019;(4):121–125. (In Russ).] Doi: 10.17116/oftalma2019135041121.
8. Файзрахманов Р.Р. Павловский О.А., Ларина Е.А. Хирургическое лечение пациентов с неустранимым макулярным разрывом // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. — 2019. — №14. — С. 98–104. [Faizrahmanov RR, Pavlovskii O.A., Larina E.A. Khirurgicheskoe lechenie patsientov s neustranennym makulyarnym razryvom. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2019;(14):98–104. (In Russ).] Doi: 10.25881/BPNMSC-20-18.64.37.021.
9. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А. Структурные изменения макулярной области после хирургического лечения макулярных разрывов с применением богатой тромбоцитами плазмы крови // *Офтальмохирургия*. — 2018. — №4. — С. 52–57. [Shpak AA, Shkvorchenko DO, Krupina EA. Strukturnye izmeneniya makulyarnoi oblasti posle khirurgicheskogo lecheniya makulyarnykh razryvov s primeneniem bogatoi trombotsitami plazmy krovi. *Oftal'mokhirurgiya*. 2018;(4):52–57. (In Russ).]
10. Anitua E. Preservation of biological activity of plasma and platelet-derived eye-drops after their different time and temperature conditions of storage. *Cornea*. 2015;34(9):1144–1148.
11. Arshdeep K, Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80:5–14.
12. Dragonas P, Katsaros T, Avila-Ortiz G, et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surgery*. 2019;48(2)250–262.
13. Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1131–1137.
14. Soldatova L, Campbell RG, Elkhatib AH, et al. Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction. *J Neurol Surgery Skull Base*. 2017;78(1):59–62. Doi: 10.1055/s-0036-1584894.
15. Yang B, Houlberg K, Millward A, et al. Polymorphisms of chemokine and chemokine receptor genes in Type 1 diabetes mellitus and its complications. *Cytokine*. 2004;7(26):114–121.