

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ТРОМБОЦИТАРНЫХ ФАКТОРОВ В СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ РАН

А. А. Супильников¹, А. Н. Сергеев², А. М. Морозов²✉

Е. Ю. Аносова³, Б. И. Яремин^{1,3}, П. А. Штырева⁴

¹ Медицинский университет «Реавиз»,
443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 227

Поступила в редакцию: 09.05.2024 г.

Принята в печать: 29.06.2024 г.

² Тверской государственный медицинский университет,
170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4

³ Научно-исследовательский институт скорой медицинской
помощи имени Н. В. Склифосовского,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3

⁴ Российский университет медицины,
127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Для цитирования: Супильников А. А., Сергеев А. Н., Морозов А. М., Аносова Е. Ю., Яремин Б. И., Штырева П. А. Современные представления о роли тромбоцитарных факторов в стимуляции регенерации ран. *Хирургическая практика*. 2024;9(3):47–59. <https://doi.org/10.5922/2223-2427-2024-9-3-5>

Цель. Проанализировать применение биологических факторов в стимуляции процесса заживления ран. В ходе исследования был проведен анализ актуальных отечественных и зарубежных литературных источников по заданной теме.

Материалы и методы. Анализ информационных источников проводился по ключевому запросу «Роль биологических факторов в стимуляции раневого процесса» на базе поисковых систем eLibrary и PubMed.

Результаты. В настоящее время арсенал применяемых средств широк и разнообразен, используют как традиционные, так и экспериментальные методы: усовершенствованные повязки, тканевые матрицы, факторы роста (ФР), клеточную терапию и нанотехнологии. В процессе заживления ран несколько межклеточных, внутриклеточных и внеклеточных сигнальных механизмов регулируют различные фазы заживления.

Заключение. Применение тромбоцитов в разных областях медицины дало многообещающие результаты при определенных заболеваниях, таких как острые и хронические повреждения костей и хрящей. Тем не менее до настоящего времени препараты на основе тромбоцитов не нашли широкого клинического применения. Ряд исследований доказывает участие тромбоцитов и связанных с ними продуктов – PMPs и экзосом – в различных фазах заживления ран.

Наличие в тромбоцитарных гранулах большого количества биологически активных молекул, обладающих противовоспалительными, ангиогенными, пролиферативными и другими свойствами, делает тромбоциты привлекательными для использования в регенеративной медицине, в том числе для стимуляции заживления ран.

Ключевые слова: биологические факторы заживления, раны, PRP-терапия, раневой процесс

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

UDK 591.169.2

doi.org/10.5922/2223-2427-2024-9-3-5

NEW PERSPECTIVES ON THE ROLE OF PLATELET FACTORS IN ENHANCING WOUND REGENERATION

A. A. Supilnikov¹, A. N. Sergeev², A. M. Morozov^{2✉}

E. Y. Anosov³, B. I. Yaremin^{1,3}, P. A. Shtyreva⁴

¹Reaviz Medical University,
227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

Received 09 May 2024

Accepted 29 June 2024

²Tver State Medical University,
4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

³N. A. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,
3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

⁴Russian University of Medicine,
4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

To cite this article: Supilnikov AA, Sergeev AN, Morozov AM, Anosov EY, Yaremin BY, Shtyreva PY. New perspectives on the role of platelet factors in enhancing wound regeneration. *Surgical practice [Russia]*. 2024;9(3):47–59. <https://doi.org/10.5922/2223-2427-2024-9-3-5>

Aim. To analyze the use of biological factors in the stimulation of the wound healing process. In the course of the study, we analysed relevant domestic and foreign literature sources on the given topic.

Methods. The literature was reviewed using the key query 'the role of biological factors in wound healing stimulation' through the eLIBRARY and PubMed databases.

Results. Currently, the range of therapeutic approaches is broad and diverse, incorporating both traditional and experimental methods such as advanced dressings, tissue matrices, growth factors (GFs), cell therapy, and nanotechnology. The wound healing process is regulated by a complex interplay of intercellular, intracellular, and extracellular signalling mechanisms across various phases of healing.

Conclusion. The application of platelet-based therapies in different medical fields has shown promising outcomes in certain conditions, such as acute and chronic injuries of bone and cartilage. However, platelet-based preparations have yet to gain widespread clinical use. Several studies have

demonstrated the involvement of platelets and related products, such as platelet microparticles (PMPs) and exosomes, in multiple phases of wound healing. The presence of a substantial number of biologically active molecules within platelet granules—exhibiting anti-inflammatory, angiogenic, proliferative, and other properties—renders platelets particularly attractive for use in regenerative medicine, including the stimulation of wound healing.

Keywords: biological factors of healing, wounds, PRP therapy, wound process

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Введение

Проблема ран и раневых осложнений, несмотря на многолетнюю историю, до настоящего времени остается нерешенной. Для местного лечения ран применялся весьма широкий арсенал средств [1–3]. Новые сведения о патогенезе клеточного и тканевого взаимодействия в процессе заживления ран позволяют находить новые варианты биологического воздействия на раневой процесс. Перспективными представляются методики регенеративной медицины, которые предполагают восстановление поврежденной ткани с помощью активации резидентных прогениторных клеток, путем применения клеточной терапии и тканевой инженерии [4]. Предложены методики, способные стимулировать естественные процессы заживления и восстановления тканей, что делает их перспективными в лечении ран и восстановлении тканей [5–9].

Заживление ран — это динамический физиологический процесс, восстанавливающий типичную структуру и функцию поврежденных тканей. При повреждении тканей запускается целый каскад процессов, вовлекающий разнообразные клетки, факторы роста, цитокины и хемокины. Одним из источников данных факторов являются тромбоциты [4; 10]. В связи с этим изучение инновационных подходов, основанных на регенераторном потенциале клеток-предшественников, представляется важной задачей в повышении эффективности лечения ран и тяжелых травм.

Цель настоящего исследования — анализ применения биологических факторов в стимуляции процесса заживления ран.

Материалы и методы

В ходе исследования был проведен анализ актуальных отечественных и зарубежных литературных источников по заданной теме. Анализ источников осуществлялся по ключевому запросу «роль биологических факторов в стимуляции раневого процесса» на базе поисковых систем eLibrary и PubMed.

Результаты и их обсуждение

Процесс заживления ран состоит из последовательных фаз: сосудистой реакции, воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей [11]. Существует множество факторов, которые могут повлиять на заживление ран. Они нарушают одну или несколько фаз данного процесса, тем самым вызывая неправильное или нарушенное восстановление тканей. Раны, у которых наблюдается замедленное заживление, как правило, характеризуются сбоем в последовательности стадий заживления [12; 13].

Факторами, способными нарушить нормальное заживление ран, являются сопутствующие заболевания. Среди последних большое значение имеет хроническая сосудистая патология: артериальная или венозная недостаточность [14; 15]. Такие раны часто переходят в состояние патологического воспаления из-за отложенного, неполного или

нескоординированного процесса заживления. Хронические раны – это раны, которые не заживают в течение определенного периода времени, несмотря на соответствующее лечение, из-за нарушения фаз заживления ран и стойких сопутствующих патологий, таких как инфекции, локальная ишемия, нарушение артериального и венозного кровообращения, диабет 2-го типа и хроническое воспаление [16]. Основная причина возникновения труднозаживающих ран – хронический окислительный стресс, при котором в течение продолжительного времени уровень активных форм кислорода (АФК) поднимается, а антиоксидантная система ингибируется. Незаживающими ранами страдают примерно от 3 до 6 млн человек в Соединенных Штатах Америки, 2,5 млн – в Российской Федерации [17].

Значительное влияние на исход раневого процесса имеет микробная контаминация раны, которая способна привести к развитию инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), проявляющейся поверхностным нагноением ушитой раны, глубоким нагноением раны (подапоневротическим абсцессом, лигатурным абсцессом и пр.), а также развитием внутриполостных гнойных осложнений. Очевидно, что ИОХВ является крайне неблагоприятным осложнением, которое предполагает дополнительные хирургические вмешательства, увеличение продолжительности и стоимости лечения пациентов [18].

В связи с вышесказанным разработка и клиническое применение методов профилактики ИОХВ и стимуляции раневого процесса являются важным и актуальным направлением научно-исследовательской деятельности врачей-хирургов. В настоящее время разрабатываются комплексные подходы, предусматривающие применение новых антисептических средств, методов имплантационной антимикробной профилактики ИОХВ, физического и биологического воздействия на ткани раны при помощи аппаратных методов и раневых покрытий [19; 20]. Новейшие исследования тромбоцитарных факторов делают их привлекательными для использования в регенеративной медицине, в том числе для стимуляции заживления ран.

Морфология и физиология тромбоцитов

Тромбоциты – самые мелкие форменные элементы крови. Тромбоциты в крови, обработанной антикоагулянтом – этилендиаминтетрауксусной кислотой, имеют круглую или овальную форму диаметром 1,5–3 мкм [21]. В мазках крови, приготовленных из нативной капиллярной крови, тромбоциты имеют тенденцию к агрегации и вследствие активации обнаруживаются в звездчатых формах [22; 23]. Цитоплазма тромбоцитов содержит мелкие азурофильные гранулы, которые могут выглядеть разбросанными по цитоплазме или концентрироваться в центре тромбоцита, имеющего выраженный грануломер. Периферическая красочная, или слабобазофильная, часть цитоплазмы, не содержащая гранул, известна как гиаломер. Тромбоциты содержат ряд различных структурных элементов, включая незамкнутую плазматическую мембрану; сеть закрытых каналов остаточного эндоплазматического ретикулума, мембранный скелет на основе спектрина, цитоскелетную сеть на основе актина, периферическую полосу микротрубочек и многочисленные органеллы [24]. Плазматическая мембрана контролирует внутриклеточную ионную среду тромбоцитов, при этом асимметричная организация фосфолипидов между внутренними и наружными слоями мембраны регулирует свертываемость. Отрицательно заряженные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол, экспрессируются преимущественно на внутреннем листке плазматической мембраны, который поддерживает поверхность тромбоцитов в антикоагулянтном состоянии. Фосфолипидная асимметрия поддерживается АТФ-зависимой аминофосфолипидной транслоказой [флипазой], которая

активно перемещает отрицательно заряженные фосфолипиды от внешнего слоя к внутреннему. Плазматическая мембрана также содержит динамические, богатые холестерином и сфинголипидами микродомены, называемые липидными рафтами, которые играют важную роль в передаче сигналов и внутриклеточном транспорте тромбоцитов. Липидные рафты содержат белки-маркеры флотиллин [1 и 2] и стоматин, а также ганглиозид GM1. Другие белковые компоненты покоящихся тромбоцитов включают CD36, CD62, CD9, GP, IIb/IIIa и GLUT-3 [25; 26].

Одной из наиболее интересных характеристик тромбоцитов является большое количество биологически активных молекул, которые хранятся в их гранулах. Эти молекулы готовы к точной доставке в места повреждения сосудов и функции рекрутирования других клеток крови. В покоящихся тромбоцитах гранулы располагаются близко к мембранам открытой канальцевой системы, во время активации гранулы сливаются и секретируются в последнюю. Тромбоциты имеют два основных пула гранул: а- и плотные гранулы. Наиболее распространены а-гранулы, содержащие белки, необходимые для адгезии тромбоцитов во время восстановления сосудов [например, GPIb/IIIa, фибриноген, ФВ]. Тромбоциты содержат небольшое количество митохондрий, лизосомы и пероксисомы [27; 28].

Основными функциями тромбоцитов являются предотвращение острой кровопотери и восстановление сосудистых стенок и прилегающих тканей после травмы. Тромбоциты играют важную роль в гемостазе, врожденном иммунитете, ангиогенезе, миграции, пролиферации стволовых клеток и заживлении ран. Во время заживления ран тромбоциты активируются при контакте с коллагеном, попадающим в кровоток после повреждения эндотелия [29]. Тромбоциты секрецируют накопленные межклеточные медиаторы и цитокины из цитоплазматического пула и высвобождают содержимое их а-гранул после агрегации. Эта секреция интенсивна в первый час, и тромбоциты продолжают синтезировать больше цитокинов и факторов роста из своих резервов мРНК в течение как минимум еще 7 дней. В окружающую среду секретируется более 800 различных белков, оказывающих паракринное действие на разные типы клеток: миоциты, сухожильные клетки, мезенхимальные стволовые клетки различного происхождения, хондроциты, остеобlastы, фибробlastы и эндотелиальные клетки. Тромбоциты – естественный источник многих факторов роста (VEGF, TGF-β, PDGF, IGF.). Также тромбоциты выделяют фибронектин, фибриноген, синглизин-1-фосфат и витронектин, которые являются адгезивными молекулами. Они участвуют в процессе заживления ран и формирования костной ткани, стимулируют пролиферацию, ангиогенез и миграцию клеток, что приводит к регенерации тканей. Имеются также сообщения, подтверждающие, что тромбоциты секрецируют антимикробные пептиды, что позволяет предположить антибиотический эффект [30–34]. Для тромбоцитов уже доказаны и другие свойства, связанные с их противовоспалительным и анальгетическим действием.

Экспериментальный и клинический опыт применения тромбоцитарных факторов с целью стимуляции регенерации ран

В стадии пролиферации под влиянием тромбоцитарных факторов совершаются разнообразные каскады процессов: миграция кератиноцитов, запуск процесса ангиогенеза. Тромбоциты выбрасывают микрочастицы, участвующие в переносе антигенов CD41, CD61, CD62P, CXCR4 и PAR-1 к предшественникам гемопоэтических стволовых клеток [35]. Они содержат различные ранозаживляющие факторы, такие как RANTES (регулируется при активации, в норме Т-экспрессируется и секретируется), которые способствуют заживлению ран [36]. Экспериментальные исследования *in vitro* и на доклинических моделях

доказывают, что тромбоцитарные экзосомы положительно влияют на заживление ран. Тромбоциты также содержат высокую концентрацию факторов роста и цитокинов, которые принимают участие в различных клеточных, иммунных и регенеративных процессах, таких как заживление ран и регенерация тканей [37–39].

В исследованиях отмечен синергетический эффект PRP вместе с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), полученными из костной ткани. Эта комбинация создает благоприятную микросреду, ускоряя пролиферацию и дифференцировку тканей, что способствует заживлению ран и других поврежденных тканей [40]. В исследовании при использовании комбинации PRP и гидрогеля при лечении раненых мышей наблюдалось заметное улучшение заживления ран по сравнению с контрольной группой и PRP и гидрогелем [41; 42].

Препараты на основе тромбоцитов используются для решения различных клинических задач, таких как лечение язвенной болезни, ожогов, восстановление мышц, заживление ран, регенерация кожи и костей и других процессов. Тромбоциты участвуют в регенерации костных тканей, изменяя пролиферацию МСК, пролиферацию и дифференцировку костных клеток, хондрогенную дифференцировку [43]. Факторы роста тромбоцитарного происхождения мобилизуют циркулирующие клетки, участвуют в заживлении сухожилий, в процессах биосинтеза матрикса и ангиогенеза при остром повреждении тканей [44]. На данный момент тромбоциты активно используются в дерматологии для стимуляции регенерации тканей, заживления ран, особенно хронических и острых язв, благодаря их влиянию на хемотаксис, митогенез, ангиогенез, синтез коллагена I типа, пролиферацию и миграцию кератиноцитов, эндотелиальных клеток, клеток дермальных фибробластов [45–47].

Перспективным представляется использование обогащенной тромбоцитами плазмы крови (PRP), которая готовится путем дифференциального центрифугирования [48–50]. При этом в сублимированной PRP исходный уровень факторов роста сохраняется до 8 недель, не теряя при этом биоактивности и эффективности [51; 52]. Содержащиеся в PRP ростовые факторы стимулируют синтез коллагена, регенерацию эндотелиальных и эпителиальных клеток в области раневых дефектов [53–56]. Так, фактор роста гепатоцитов (HGF) оказывает непосредственное влияние на почки и печень, участвует в активации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и стимулирует ангиогенез, а фактор роста кератиноцитов (KGF-2) стимулирует регенерацию ран [57; 58].

Известно, что при длительно незаживающих ранах и трофических язвах в тканях увеличивается присутствие реактивных форм кислорода (ROS), что становится причиной дисбаланса между противовоспалительными цитокинами [59]. Под кожное введение PRP пациентам с трофическими язваами приводит к уменьшению размера раны, купированию боли и воспаления [60]. По данным Babaei и соавт. [61], после использования PRP наблюдалось формирование грануляционной ткани и раннее закрытие раны у пациентов с синдромом диабетической стопы. Применение кожного лоскута с аутологичной PRP значительно улучшает результаты операции.

Отмечается положительное влияние PRP-терапии в лечении ран, заживающих вторичным натяжением [62]. В процессе закрытия раны путем наложения вторичных швов важна правильная регуляция синтеза коллагена и эпителизации, формирования грануляционной ткани, ангиогенеза. В исследовании на животных применение PRP приводило к увеличению плотности сосудов, ускорению ангиогенеза и более быстрому образованию грануляционной ткани, в результате чего скорость заживления росла по сравнению со стандартным методом [63; 64].

Экономическая эффективность PRP-терапии

Существенное преимущество при использовании тромбоцитов в качестве восстанавливающего агента при заживлении ран состоит в высокой скорости получения и недорогом оборудовании. Данный метод позволяет минимизировать риск неблагоприятного иммунного ответа и контаминации крови. В то же время пациенты с некоторыми редкими хроническими заболеваниями могут столкнуться с различными осложнениями при проведении подобной терапии [65].

Основной задачей для современной медицины является создание менее инвазивных и экономически эффективных методов лечения. В последнее время лечение с использованием PRP привело к значительному снижению экономических затрат на стандартное медицинское лечение и стало потенциальным конкурентом для его замены [66]. В результате PRP-терапии происходит обогащение раневых поверхностей высокой концентрацией хемокинов, ГРФ, цитокинов, которые играют важнейшую роль в восстановлении тканей. С помощью метаанализа была рассчитана стоимость применения PRP при язвах кожи. Сравнительный анализ показал, что вероятность заживления с использованием PRP составляет больший процент (56 против 31% при стандартном лечении). Стоит также отметить, что при применении PRP-терапии значительно сокращается время пребывания пациента в стационаре, что позволяет компенсировать стоимость лечения [67]. Инкрементные затраты на достижение дополнительного заживления составили 364 евро при 48-недельном сроке лечения. В другом сравнительном исследовании стоимость PRP-терапии у 81 пациента с язвами показала, что средняя продолжительность пребывания в стационаре при использовании PRP составила $11 \pm 2,5$ дня и обошлась в 785,25 евро. Средняя продолжительность пребывания в стационаре при стандартном лечении составила $23,1 \pm 1,5$ дня при стоимости 1649,02 евро [68; 69]. Имеются подтвержденные данные того, что применение PRP-терапии экономически целесообразно за счет сокращения времени пребывания в стационаре. На данный момент остается проблема, связанная с относительно высокой стоимостью изготовления PRP. Таким образом, перспективным направлением является поиск более экономически выгодных методов получения препарата [70; 71].

Заключение

Наличие в тромбоцитарных гранулах большого количества биологически активных молекул, обладающих противовоспалительными, ангиогенными, пролиферативными и другими свойствами, делает тромбоциты привлекательными для использования в регенеративной медицине, в том числе для стимуляции заживления ран.

Применение тромбоцитов в разных областях медицины дало многообещающие результаты при различных заболеваниях, таких как острые и хронические повреждения костей и хрящей. Тем не менее до настоящего времени препараты на основе тромбоцитов не нашли широкого клинического внедрения. Ограничением служит отсутствие стандартных протоколов приготовления препаратов на основе тромбоцитов и эффективного контроля получаемого препарата. Открытым остается вопрос дозы вводимых тромбоцитов на объем повреждения.

Ряд исследований доказывает участие тромбоцитов и связанных с ними продуктов в фазах заживления ран. Благодаря этим свойствам тромбоциты постоянно изучаются на предмет их участия в механизмах репарационной регенерации тканей. В настоящий момент проводятся исследования по синтезу отдельных биомикроэлементов тромбоцитов как альтернативе природным тромбоцитам. Было сгенерировано несколько биоинженерных систем, включающих синтетические биоматериалы и факторы роста тромбоцитов. Такие методики способствуют заживлению раневых дефектов, и их использование перспективно.

Список литературы/References

1. Андреев А. А., Остроушко А. П. Амбруаз Паре – первый хирург четырех французских королей. К 510-летию со дня рождения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13:4:375–375.
[Andreev AA, Ostroushko AP. Ambroise Pare – the first surgeon of the four French kings. On the 510th anniversary of his birth. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13:4:375–375 (in Russ.). <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-4-375-375>]
2. Koellensperger E, Lampe K, Beierfuss A et al. Intracutaneously injected human adipose tissue-derived stem cells in a mouse model stay at the site of injection. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2014;67:844–850. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.02.021>
3. De Oliveira C, Gonzalez A, Fortuna Costa T, De Z et al. Wound healing—a literature review. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):614–620. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164741>
4. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α -granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23:177–189. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>
5. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets*. 2018;29:556–568. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1430357>
6. Enoch S, Grey JE, Harding KG. Recent advances and emerging treatments. *BMJ*. 2006;332:962–965. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7547.962>
7. Арапов М. А., Маркарьян Д. Р., Гарманова Т. Н., Казаченко Е. А., Цимайло И. В., Какоткин В. В. Применение системы Vivostat[®] как метода профилактики несостоительности анастомоза после низкой передней резекции прямой кишки. Клинический случай. *Хирургическая практика*. 2022;(2):84–92.
xAgapov MA, Markaryan DR, Garmanova TN, Kazachenko EA, Tsimailo IV, Kakotkin VV. Vivostat[®] System as a method of preventing anastomotic leakage following low anterior rectal resection: clinical case. *Surgical practice (Russia)*. 2022;(2):84–92 (in Russ.). <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2022-2-84-92x>
8. Fernández-Barbero JE, Galindo-Moreno P, Ávila-Ortiz G et al. Flow cytometric and morphological characterization of platelet-rich plasma gel. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17:687–693. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01179.x>
9. Brissett AE, Hom DB. The effects of tissue sealants, platelet gels, and growth factors on wound healing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:245–250.
10. Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27:158–167.
11. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*. 2006;31:674–686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612>
12. Clark RAF. Fibrin and wound healing. *Ann NY Acad Sci*. 2001;936:355–367.
13. Kim YS, Lew DH, Tark KC et al. Effect of recombinant human epidermal growth factor against cutaneous scar formation in murine full-thickness wound healing. *J Korean Med Sci*. 2010;25:589–596. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.4.589>
14. Сергеев Н. А., Дубатолов Г. А., Сергеев А. Н., Морозов А. М., Болтик А. А. Оригинальные методы лазеротерапии в лечении трофических язв. *Тверской медицинский журнал*. 2023;4:126–128.
[Sergeev NA, Dubatolov GA, Sergeev AN, Morozov AM, Boltik AA. Original methods of laser therapy in the treatment of trophic ulcers. *Tver Medical Journal*. 2023;4:126–128 (in Russ.).]
15. Морозов А. М., Жуков С. В. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: профилактика, лечение и реабилитация [обзор литературы]. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2022;3(57):68–77.
[Morozov AM, Sorokovikova TV, Zhukov SV et al. Diabetic distal polyneuropathy: prevention, treatment and rehabilitation [literature review]. *Bulletin of the medical institute “REAVIZ”: rehabilitation, doctor and health*. 2022;3(57):68–77 (in Russ.). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.3.CLIN.4>]

16. Супильников А. А., Ледовских Е. А., Джамалова Н. М. и др. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):28–36.
[Supilnikov AA, Ledovskikh EA, Jamalova NM et al. The role of mitochondria in the pathogenesis of a “complex” wound process. *Bulletin of the medical institute “REAVIZ”. Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):28–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2>]
17. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Дробушевская А. И. и др. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. *Новости хирургии.* 2011;3.
[Vinnik YuS, Salmina AB, Drobushhevskaya AI et al. Features of the pathogenesis of long-term non-healing wounds. *Surgery news.* 2011;3 (in Russ.).]
18. Морозов А. М., Сергеев А. Н., Аскеров Э. М. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства в аспекте подготовки операционного поля. *Врач.* 2022;33(7):59–62.
[Morozov AM, Sergeev AN, Askerov EM. Prevention of infection in the field of surgical intervention in the aspect of preparation of the surgical field. *Doctor.* 2022;33(7):59–62 (in Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-07-11>]
19. Морозов А. М., Сергеев А. Н., Аскеров Э. М. и др. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства. *Казанский медицинский журнал.* 2020;2:243–248.
[Morozov AM, Sergeev AN, Askerov EM et al. Methods of local antimicrobial prevention of infection in the surgical area. *Kazan Medical Journal.* 2020;2:243–248 (in Russ.). <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-243>]
20. Sergeev A, Mokhov E, Sergeev N, Morozov A. Antibiotic prophylaxis for prevention of surgical site infection in emergency oncology. *Archiv EuroMedica.* 2019;9(3):51–52. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/3.17>
21. Brown AC, Stabenfeldt SE, Ahn B et al. Ultrasoft micro-gels displaying emergent platelet-like behaviours. *Nat Mater.* 2014;13:1108–1114. <https://doi.org/10.1038/nmat4066>
22. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B et al. Impact of the different preparation methods to obtain autologous non-activated platelet-rich plasma [A-PRP] and activated platelet-rich plasma [AA-PRP] in plastic surgery: wound healing and hair regrowth evaluation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):431. <https://doi.org/10.3390/ijms21020431>
23. Giusti I, D'Ascenzo S, MacChiarelli G, Dolo V. In vitro evidence supporting applications of platelet derivatives in regenerative medicine. *Blood Transfus.* 2020;18:117–129.
24. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res.* 2007;100:1249–1260. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000265074.83288.09>
25. Bertram JP, Williams CA, Robinson R et al. Intravenous hemostat: nanotechnology to halt bleeding. *Sci Transl Med.* 2009;1(11):11ra22. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000397>
26. Kauskot A, Hoylaerts MF. Platelet receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;210:23–57. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_2
27. Glover JL. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. *J Vasc Surg.* 1992;16:124–125.
28. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol.* 2003;74:858–864. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.6.858>
29. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015;29:153–162. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
30. Graham S, Leonidou A, Lester M et al. Investigating the role of PDGF as a potential drug therapy in bone formation and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1633–1654.
31. Heijnen H, van der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules or not? *J Thromb Haemost.* 2015;13:2141–2151. <https://doi.org/10.1111/jth.13147>

32. Kofler N, Simons M. The expanding role of neuropilin: regulation of transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor signaling in the vasculature. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:260–267.
33. Lamora A, Talbot J, Mullard M et al. TGF- β signaling in bone remodeling and osteosarcoma progression. *J Clin Med.* 2016;5:96. <https://doi.org/10.3390/jcm5110096>
34. Leotot J, Coquelin L, Bodivit G et al. Platelet lysate coating on scaffolds directly and indirectly enhances cell migration, improving bone and blood vessel formation. *Acta Biomater.* 2013;9:6630–6640. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.02.003>
35. Guszczyn T, Surażyński A, Zaręba I et al. Differential effect of platelet-rich plasma fractions on β 1-integrin signaling, collagen biosynthesis, and prolidase activity in human skin fibroblasts. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1849–1857. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S135949>
36. Anselmo AC, Lynn Modery-Pawlowski C, Menegatti S et al. Platelet-like nanoparticles: mimicking shape, flexibility, and surface biology of platelets to target vascular injuries. *ACS Nano.* 2014;8:11243–11253. <https://doi.org/10.1021/nn503732m>
37. Hanft JR, Pollak RA, Barbul A et al. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. *J Wound Care.* 2008;17:1–30. <https://doi.org/10.12968/jowc.2008.171.27917>
38. Lee H-W, Reddy MS, Geurs N et al. Efficacy of platelet-rich plasma on wound healing in rabbits. *J Periodontol.* 2008;79:691–696. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070449>
39. Christgau M, Moder D, Hiller KA et al. Growth factors and cytokines in autologous platelet concentrate and their correlation to periodontal regeneration outcomes. *J Clin Periodontol.* 2006;33:837–845. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00991.x>
40. Badiavas EV, Alcerro JC, Lian Z, Yin X, Li H et al. Synergistic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann Der-matol.* 2014;26:1–10. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.1.1>
41. Jayadev M, Vr M, Naik B, Karunakar P. Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review. *J Conserv Dent.* 2013;16:284. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.114344>
42. Everts PAM, Hoogbergen MM, Weber AT et al. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gyneco-logic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1163–1172. <https://doi.org/10.2174/138920112800624346>
43. Gresele P, Lopez JA, Kleiman NS, Page CP. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders: pathophysiology, pharmacology and therapeutics: an update. *Springer International Publishing Switzerland.* 2017;1445. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-47462-5>
44. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.* 1993;165:728–737.
45. Guo SC, Tao SC, Yin WJ et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelialization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics.* 2017;7:81–96. <https://doi.org/10.7150/thno.16803>
46. Koike Y, Yozaki M, Utani A, Murota H. Fibroblast growth factor 2 accelerates the epithelial–mesenchymal transition in keratinocytes during wound healing process. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–13.
47. Kreuz PC, Krüger JP, Metzlaff S et al. Platelet-rich plasma preparation types show impact on chondrogenic differentiation, migration, and proliferation of human subchondral mesenchymal progenitor cells. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2015;31:1951–1961. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.03.033>
48. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med.* 2013;8:645–658.
49. Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Ski Appendage Disord.* 2018;4:18–24. <https://doi.org/10.1159/000477353>
50. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:189. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
51. Hanson SE, Bentz ML, Hematti P. Mesenchymal stem cell therapy for nonhealing cutaneous wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:510–516. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c722bb>

52. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005;19:111–123. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2004.05.002>
53. Ch J, Ny E, Hm J et al. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *J Vet Sci.* 2016;17(1):79–87. <https://doi.org/10.4142/JVS.2016.17.1.79>
54. Carter CA, Jolly DG, Worden CE et al. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol.* 2003;74:244–255. [https://doi.org/10.1016/S0014-4800\(03\)00017-0](https://doi.org/10.1016/S0014-4800(03)00017-0)
55. Chen CF, Liao HT. Platelet-rich plasma enhances adipose-derived stem cell-mediated angiogenesis in a mouse ischemic hindlimb model. *World J Stem Cells.* 2018;10(12):212–227.
56. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E et al. Platelet-rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater.* 2018;9(1):10. <https://doi.org/10.3390/jfb9010010>
57. Bendich I, Rubenstein WJ, Cole BJ, Ma CB et al. What is the appropriate price for platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis? A cost-effectiveness analysis based on evidence from level I randomized controlled trials. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2020;36(7):1983–1991.
58. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med.* 2010;83:1–9.
59. Hersant B, Sid-Ahmed M, Braud L et al. Platelet-rich plasma improves the wound healing potential of mesenchymal stem cells through paracrine and metabolism alterations. *Stem Cells Int.* 2019;2019:1234263. <https://doi.org/10.1155/2019/1234263>
60. Cieslik-Bielecka A, Skowroński R, Jędrusik-Pawłowska M, Pierchała M. The application of L-PRP in AIDS patients with crural chronic ulcers: a pilot study. *Adv Med Sci.* 2018;63:140–146. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.10.002>
61. Babaei V, Afradi H, Gohardani HZ et al. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *J Wound Care.* 2017;26:784–787. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.12.784>
62. Hsu C, Chang J. Clinical implications of growth fac-tors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg Am.* 2004; 29:551–563. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2004.04.020>
63. Janowska-Wieczorek A, Majka M, Kijowski J et al. Platelet-derived microparticles bind to hematopoietic stem/progenitor cells and enhance their engraftment. *Blood.* 2001;98:3143–3149. <https://doi.org/10.1182/blood.1998.10.3143>
64. Kimura A, Ogata H, Yazawa M et al. The effects of platelet-rich plasma on cutaneous incisional wound healing in rats. *J Dermatol Sci.* 2005;40:205–208.
65. Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res.* 1999;81(2):238–242.
66. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol.* 2008;215(3):837–845. <https://doi.org/10.1002/jcp.21368>
67. Морозов А. М., Сергеев А. Н., Сунгуррова А. В. и др. Компьютерное моделирование раневого процесса [обзор литературы]. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье.* 2023;1:144–152.
- [Morozov AM, Sergeev AN, Sungurova AV et al. Computer modeling of the wound process [literature review]. *Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health.* 2023;1:144–152 (in Russ.).]
68. Karayannopoulou M, Papazoglou LG, Loukopoulos P et al. Locally injected autologous platelet-rich plasma enhanced tissue perfusion and improved survival of long subdermal plexus skin flaps in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2014;27(5):379–386. <https://doi.org/10.3415/VCOT-14-02-0030>
69. Karayannopoulou M, Psalla D, Kazakos G et al. Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thick-ness skin defects in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2015;28:172–178. <https://doi.org/10.3415/VCOT-14-06-0088>

70. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3339–3347.

71. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood.* 2008;111:981–986.

06 авторах

Алексей Александрович Супильников, кандидат медицинских наук, доцент, первый проректор по научной деятельности, Московский медицинский университет «Реавиз», Россия.

E-mail: a_supilnikov@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-1350-0704>

Алексей Николаевич Сергеев, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Россия.

E-mail: dr.nikolaevich@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

Артем Михайлович Морозов, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Россия.

E-mail: ammorozov@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-4213-5379>

Екатерина Юрьевна Аносова, хирург, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Россия.

E-mail: anosova.kate@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-0241-1298>

Борис Иванович Яремин, кандидат медицинских наук, врач-хирург, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Россия; ведущий специалист отдела внешних научных связей, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, заведующий кафедрой хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз», Россия.

E-mail: b.i.yaremin@reaviz.online
<http://orcid.org/0000-0001-5889-8675>

Полина Алексеевна Штырева, студентка, Российский университет медицины, Россия.

E-mail: pshtyрева00@mail.ru
<http://orcid.org/0009-0006-3357-9698>

Для корреспонденции:

Артем Михайлович Морозов, Тверской государственный медицинский университет, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4.

E-mail: ammorozov@gmail.com

The authors

Alexey A. Supilnikov, Associate Professor, First Vice-rector for Research, Reaviz Moscow Medical University, Russia.

E-mail: a_supilnikov@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-1350-0704>

Alexey N. Sergeev, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Tver State Medical University, Russia.

E-mail: dr.nikolaevich@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-9657-8063>

Artem M. Morozov, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Tver State Medical University, Russia.

E-mail: ammorozov@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-4213-5379>

Ekaterina Yu. Anosova, Surgeon, N. V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine, Russia.

E-mail: anosova.kate@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-0241-1298>

Boris I. Yaremin, Surgeon, Leading specialist of the Department of External Scientific Relations; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs; Head of the Department of Surgical Diseases, N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Reaviz Moscow Medical University University, Russia.

E-mail: b.i.yaremin@reaviz.online
<http://orcid.org/0000-0001-5889-8675>

Polina A. Shtyreve, Student of the Medical Faculty, the Russian University of Medicine, Russia.

E-mail: pshtyreve00@mail.ru
<http://orcid.org/0009-0006-3357-9698>

For correspondence:

Artem M. Morozov, Tver State Medical University, Sovetskaya St., 4, Tver, 170100, Russian Federation.

E-mail: ammorozov@gmail.com

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. Супильников, Б. И. Яремин

Сбор и обработка материалов: А. А. Супильников, Е. Ю. Аносова, П. А. Штырева

Написание текста: А. А. Супильников, Е. Ю. Аносова, П. А. Штырева

Редактирование: А. Н. Сергеев, А. М. Морозов

Authors contribution:

Concept and design of the study: Alexey A. Supilnikov, Boris I. Yaremin

Collection and processing of materials: Alexey A. Supilnikov, Ekaterina Yu. Anosova, Polina A. Shtyreve

Writing of the text: Alexey A. Supilnikov, Ekaterina Yu. Anosova, Polina A. Shtyreve

Editing: Alexey N. Sergeev, Artem M. Morozov

