

ПРИМЕНЕНИЕ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО ПАТОЛОГИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И СНИЖЕННЫМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ

THE APPLICATION OF PLATELETE- RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF INFERTILITY CAUSED BY ENDOMETRIAL PATHOLOGY AND REDUCED OVARIAN RESERVE

**D. Kalimatova
Yu. Dobrokhotova
I. Ilina**

Summary. It was carried out an analysis of literature data on the use of platelet-rich plasma (PRP) to improve the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART). It has been established that, in addition to an increased level of platelets, PRP contains a number of biologically active substances, the action of which is characterized by synergy in terms of enhancing the activity of macrophage and neutrophil cells, which contributes to the activation of angiogenesis processes, re-epithelialization, increased fibroblast activity and, as a result, tissue regeneration.

To date, a number of studies have shown that PRP can be used to increase the thickness of the endometrium before embryo transfer and may increase the efficiency of implantation. The potential possibility of using PRP therapy in terms of the effect on ovarian tissue, in particular, on ovarian stem cells through the growth factors contained in PRP has been shown.

It has been shown that PRP therapy with autologous preparations is characterized by high safety and minimal risk of worsening the course of diseases, immunological and/or allergic reactions during its implementation.

It is concluded that, given its simplicity, the absence of serious side effects, and promising results, PRP therapy can become a new method of treatment in women with thin endometrium, repeated implantation failures, and ovarian insufficiency.

Keywords: infertility, endometrial pathology, ovarian reserve, platelet-rich plasma, growth factors, assisted reproductive technologies, thin endometrium.

Калиматова Донна Магомедовна

К.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
dockalimatovadonna@yandex.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
pr.dobrohotova@mail.ru

Ильина Ирина Юрьевна

Д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
iliyina@mail.ru

Аннотация. Проведен анализ данных литературы о применении обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) для повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Установлено, что в составе ОТП кроме повышенного уровня тромбоцитов содержится ряд биологически активных веществ, действие которых характеризуется синергией в отношении усиления активности клеток макрофагов и нейтрофилов, что способствует активации процессов ангиогенеза, реэпителизации, усилению активности фибробластов и, в итоге — регенерации тканей. К настоящему времени в ряде исследований показано, что ОТП может быть использовано для увеличения толщины эндометрия перед переносом эмбриона и может повышать эффективность имплантации. Показана потенциальная возможность применения ОТП-терапии в аспекте влияния на ткань яичников, в частности, на овариальные стволовые клетки посредством содержащихся в ОТП факторов роста.

Показано, что проведение ОТП-терапии аутологичными препаратами характеризуется высокой безопасностью и минимальным риском ухудшения течения заболеваний, иммунологических и/или аллергических реакций при ее проведении.

Сделано заключение о том, что, учитывая простоту, отсутствие серьезных побочных эффектов, а также перспективные результаты, ОТП-терапия может стать новым методом лечения в у женщин с тонким эндометрием, при повторных неудачах имплантации, а также при овариальной недостаточности.

Ключевые слова: бесплодие, патология эндометрия, овариальный резерв, обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста, вспомогательные репродуктивные технологии, тонкий эндометрий.

Введение

Бесплодие, ассоциированное с заболеваниями эндометрия и яичников, является достаточно частой патологией у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Несмотря на существенный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), установлено, что перенос эмбриона в 70–80% случаев оказывается неудачным, эмбрионы не способны имплантироваться [3–5]. Кроме состояния эмбриона и иммунологических факторов нарушения имплантации также в значительной степени обусловлены состоянием эндометрия [2, 6]. Эффективность ВРТ также снижена при патологии яичников, приводящей, в частности, к отсутствию зрелых фолликулов или их неспособности реагировать на стимуляцию [1, 3]. Все это свидетельствует о необходимости поиска новых терапевтических стратегий, направленных на преодоление нарушений фертильности, обусловленной патологией эндометрия и яичников.

В качестве одного из перспективных методов лечения данных состояний в последние годы рассматривается внутриматочное и внутрияичниковое введение аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), которая готовится из цельной крови пациента и дополнительно обогащается тромбоцитами, за счет чего насыщается факторами роста с высоким противовоспалительным и митогенным потенциалом [5, 7, 8].

Цель работы

Анализ литературных данных о возможностях применения обогащенной тромбоцитами плазмы для повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Анализ состава ОТП показывает, что содержание тромбоцитов в ней в 3–5 раз превышает соответствующий показатель в плазме крови. Следует отметить, что α -гранулы тромбоцитов содержат целый ряд биологически активных веществ, являющихся факторами регенерации тканей. К ним относятся трансформирующие факторы роста (TGF- β 1, TGF- β 2), тромбоцитарные факторы роста (PDGFAA, PDGFBB, PDGF-AB), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [7].

Действие этих факторов обладает синергией в отношении усиления диффузии макрофагов и нейтрофилов, что способствует активации процессов ангиогенеза, реэпителизации, усилению активности фибробластов и, следовательно, регенерации тканей [3, 8]. Кроме

того, ОТП обладает противовоспалительной активностью за счет наличия таких факторов, как HGF [2,5, 7]. Плотные гранулы тромбоцитов содержат ионы кальция, серотонин, гистамин, дофамин, аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат (АТФ), которые необходимы для обеспечения тканевого гомеостаза [9]. Помимо факторов роста, регенераторный потенциал тромбоцитов обеспечивается содержащимся в них фибронектином, витронектином и сфингозин-1-фосфатом [8, 10].

Применение ОТП-терапии при лечении тонкого эндометрия. Известно, что для успешной имплантации человеческого эмбриона толщина эндометрия должна составлять не менее 7 мм [5, 8]. Следовательно, наличие тонкого эндометрия при проведении ВРТ может привести к отмене цикла и незапланированной криоконсервации эмбриона. Установлено, что ОТП повышает активность генов, отвечающих за рецептивность и пролиферацию эндометрия. В связи с этим было предложено применение ОТП для увеличения толщины эндометрия [11]. В ряде работ сообщается, что осуществление этой процедуры перед переносом эмбриона может значительно увеличить скорость имплантации, что позволило рекомендовать данный метод лечения при нарушениях процесса имплантации эмбриона [12].

В экспериментальных исследованиях Jang H. et al. (2017) было показано, что внутриматочное введение аутологичных препаратов ОТП мышам может ускорять регенерацию поврежденного эндометрия и уменьшать выраженность фиброза [13]. Был проведен ряд исследований по оценке возможности применения этого подхода с целью улучшения имплантации человеческого эмбриона. Например, Chang Y. et al. (2015) показали, что внутриматочное введение 0,5–1 мл аутологичной ОТП на 10-й день цикла заместительной гормональной терапии пяти пациенткам с бесплодием, тонким эндометрием и сниженным ответом на стандартное лечение приводит к увеличению толщины эндометрия до 7 мм. Это способствовало тому, что беременность после переноса эмбриона наступила у 4 женщин [14]. В аналогичном исследовании 10 пациенткам с тонким эндометрием провели ОТП-терапию, после чего был выполнен криоперенос эмбрионов. Было показано, что толщина эндометрия достигла 7 мм во всех случаях и 5 из 10 пациенток (50%) забеременели [15].

Colombo G. et al. (2017) также изучали влияние ОТП на толщину эндометрия у 8 пациенток с тонким эндометрием (<6 мм). У всех участниц исследования по результатам гистероскопии и бактериологического исследования патологии эндометрия выявлено не было, а также у всех женщин было по 3 неудачных криопереноса. Было установлено, что толщина эндометрия более 6,5 мм была достигнута во всех случаях за исклю-

Таблица 1. Основные факторы роста, представленные в ОТП, и их предполагаемые механизмы действия на эндометрий и яичники [21]

Факторы роста	Гипотетические эффекты в отношении эндометрия и яичников
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Митогенный эффект на стромальные, децидуальные и эпителиальные клетки эндометрия Усиление синтеза ДНК в стромальных клетках эндометрия Индукция регенерации тканей путем стимуляции хемотаксиса Повышение подвижности стромальных клеток эндометрия Увеличение количества ооцитов, трансформирующихся в первичные примордиальные фолликулы
Трансформирующий фактор роста бета (TGFβ)	Регуляция децидуализации Регуляция местного иммунитета эндометрия Регуляция регенерации эндометрия Регуляция трансформации примордиальных фолликулов Стимуляция экспрессии FSH-рецептора в яичниках
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Пролиферация клеток эндометрия Повышение интенсивности реэпителизации эндометрия Усиление гликогенеза для обеспечения энергетических потребностей бластоцисты Увеличение размера фолликулов путем стимуляции роста ооцитов
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Повышение интенсивности ангиогенеза в эндометрии Снижение интенсивности оксидативного стресса Повышение уровня активации фолликулов Ингибирование апоптоза гранулезных клеток
Факторы роста фибробластов (FGF)	Инициация ангиогенеза в эндометрии Повышение экспрессии VEGFR2 в эндометрии Усиление пролиферации и организации эндотелия Участие в развитии фолликулов Активация пролиферации гранулезных клеток и овариальных стромальных клеток
Инсулиноподобный фактор роста (IGF)	Индукция пролиферации эндометрия через путь АКТ/mTOR Индукция децидуализации эндометриальных клеток IGF-I, IGF-II стимулируют рост вторичных фолликулов Стимуляция пролиферации гранулезных клеток и стероидогенеза
Фактор роста гепатоцитов (HGF)	Индукция пролиферации эндометриальных клеток Усиление регенерации эндометрия в течение менструального цикла Регуляция фолликулогенеза посредством воздействия на гранулезные клетки и стероидогенез

чением одного, при этом у 6 женщин зарегистрирован положительный результат анализа на β-ХГЧ, у 2 женщин беременность протекала нормально, у одной произошел выкидыш на раннем сроке [16].

Samy A. et al. (2020) был выполнен анализ результатов исследований, в рамках которых проводилась ОТП-терапия у пациенток с тонким эндометрием, проведенным с 2000 по 2018 гг. Авторы сделали вывод, что местное введение ОТП статистически значимо повышает частоту возникновения беременности у женщин с рефрактерным эндометрием толщиной менее 6 мм [17].

Точный патофизиологический механизм, с помощью которого ОТП повышает рецептивность эндометрия до конца не изучен, однако считается, что ведущая роль в данном процессе принадлежит факторам роста [11]. Кроме того, хемокины, цитокины, активные метаболиты тромбоцитов и факторы роста могут оказывать паракринное воздействие на клетки эндометрия, включая фибробласты, миоциты и мезенхимальные стволовые клетки. Кроме того, показано, что множественные

неудачные имплантации являются результатом недостаточной экспрессии молекул адгезии, которая потенциально может быть повышена с помощью ОТП-терапии [16].

Marini M.G. et al. (2016) показали, что использование ОТП в низких концентрациях (5%) способствует усилению пролиферации клеток бычьего эндометрия, в то время как высокие концентрации (10%) препарата снижают скорость пролиферации, что приводит к негативным побочным эффектам [11]. В работе Lange-Consiglio A. et al. (2015) было показано, что ОТП в концентрации 5% увеличивает скорость пролиферации бластоцисты и количество клеток в бычьих эмбрионах, в то время как препарат в 10%-ной концентрации уменьшает эти показатели [18]. Эти данные позволяют предположить, что избыточное количество факторов роста оказывает ингибирующее действие на пролиферацию эндометрия и клеток эмбриона.

Установлено, что введение ОТП может индуцировать экспрессию нескольких генов, продукты которых

играют важную роль в процессе имплантации эмбриона, к ним относятся гены циклооксигеназы-2 (COX2), опухолевого белка 53 (TP53), альфа-рецепторов эстрогена (ER- α), бета-рецепторов эстрогена (ER- β) и рецепторов прогестерона (PR) [11]. COX-2 принадлежит важная роль в синтезе простагландинов, принимающих участие в имплантации, способствующих сохранению беременности [19]. Также установлено, что ОТП-терапия также усиливает экспрессию гена с-Мус, играющего роль в клеточной пролиферации, вероятнее всего за счет воздействия фактора EGF, который содержится в ОТП [11, 17].

Таким образом, на основании проведенных экспериментальных и клинических исследований, применение ОТП можно рассматривать как новую и эффективную терапевтическую стратегию, способствующую повышению эффективности ВРТ у женщин с тонким эндометрием [2, 14, 20]. Тем не менее, необходимо проведение дальнейших исследований, результаты которых позволят разработать и стандартизировать протокол ОТП-терапии у данного контингента пациенток, в частности, определить оптимальные дозировки плазмы, режимы введения препаратов ОТП.

Установленные к настоящему времени активные факторы ОТП и их возможные механизмы воздействия на эндометрий представлены в таблице 1.

Применение ОТП-терапии при повторных неудачах имплантации эмбриона

В качестве повторных неудач имплантации (ПНИ) эмбриона рассматривают отсутствие наступления клинической беременности после переноса минимум 4 эмбрионов высокого качества, по крайней мере в 3 последовательных циклах ЭКО у женщины в возрасте <40 лет [22]. Установлено, что уровень секреции факторов роста у пациенток с ПНИ ниже, чем у женщин без нарушений фертильности [23]. Это позволило предположить возможность положительного эффекта ОТП-терапии, что было подтверждено в ряде сообщений. В эти исследования были включены пациентки с ПНИ, у которых было установлено увеличение частоты имплантации эмбриона и наступления беременности после проведения такого лечения. Так, в работе Nazari L. et al. (2016) из 20 женщин с ПНИ 18 забеременели после проведения аутологичной ОТП-терапии (у 16 — была нормальная беременность, у одной — выкидыш, еще у одной был диагностирован пузырьный занос) [24].

Nazari L. et al. (2016) пришли к выводу, что насыщенная цитокинами и факторами роста ОТП может стимулировать пролиферацию и регенерацию эндометрия

у женщин с ПНИ [24]. Результаты другого исследования, проведенного этими авторами, свидетельствовали, что внутриматочная инфузия 0,5 мл ОТП за 48 ч до переноса blastocysts может значительно повысить частоту наступления беременности у пациенток с ПНИ [25].

Farimani M. et al. (2016) также продемонстрировали эффективность применения рассматриваемого подхода при ПНИ. После внутриматочного введения 0,5–1 мл ОТП примерно за 36 ч до переноса эмбриона беременность наступила у 6 женщин из 9 (66%), включенных в исследование [26]. В другой работе Farimani M. et al. (2017) представили клинический случай пациентки 45 лет с ПНИ, у которой наступила беременность после введения ОТП за 24 часа до переноса эмбриона. Беременность протекала нормально, родился здоровый ребенок [27].

Механизмы, путем которых ОТП влияет на течение беременности до настоящего времени не изучены. На сегодняшний день можно сделать ряд предположений:

- ◆ ОТП компенсирует недостаток фактора роста фибробластов-1 (FGF-1), сниженного у пациенток с ПНИ [23];
- ◆ большинство факторов роста, содержащихся в ОТП, в частности инсулиноподобные факторы роста, гормон роста, PDGF, EGF и TGF- β , имеют соответствующие рецепторы на ткани эндометрия, что дает им возможность воздействовать на ремоделирование и рецептивность эндометрия и, следовательно, имплантацию эмбриона [28, 29];
- ◆ EGF, содержащийся в ОТП, регулирует экспрессию эндометриального VEGF, который способствует васкуляризации децидуальной оболочки, активации ангиогенеза плаценты и пролиферации эндометрия [30].

Применение ОТП-терапии при патологии яичников

В настоящее время проводится активный поиск решения проблемы уменьшения или потери овариального резерва. Овариальная недостаточность характеризуется атрофией яичников, редукцией фолликулов и секрецией сывороточных гонадотропинов на менопаузальном уровне [31]. Была показана потенциальная возможность применения ОТП-терапии в аспекте влияния на ткань яичников, в частности, на овариальные стволовые клетки посредством содержащихся в ОТП факторов роста. Экспериментальные исследования на крысах с индуцированной циклофосфамидом недостаточностью яичников, проведенные Dehghani F. et al. (2018), продемонстрировали, что интраперитонеаль-

ное введение животным препаратов ОТП увеличивает количество преантральных фолликулов, толщину коры яичников, диаметр антрального фолликула и количество ооцитов [32].

Проведен также ряд клинических исследований применения ОТП у пациенток с овариальной недостаточностью [33, 34]. В частности, Sills et al. (2018) показали, что внутрияичниковая инъекция женщинам в возрасте 42±4 года активированной глюконатом кальция аутологичной ОТП приводит к усилению функции яичников через 2 месяца [33]. В серии клинических наблюдений Sfakianoudis K. et al. (2019) продемонстрировали снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 67,33% и повышение уровня антимюллерова гормона 75,18% через 3 месяца после интраовариальной инфузии аутологичной ОТП у пациенток с плохим ответом на традиционную терапию овариальной недостаточности [35].

Предложены две гипотезы, объясняющие механизмы действия ОТП на формирование ооцитов при недостаточности яичников:

- ◆ содержащиеся в препарате факторы роста могут индуцировать развитие латентных ооцитов;
- ◆ воздействие ОТП обеспечивает благоприятные условия для дифференцировки и развития стволовых клеток в ооциты de novo [33].

Ткань яичника отличается развитой кровеносной сетью, которая может являться мишенью действия ангиогенных факторов ОТП. В результате индуцированного неоангиогенеза повышается регенеративный потенциал овариальной ткани [12]. Подобный механизм действия ОТП находит подтверждение в работах, в которых проводилась индукция ангиогенеза при аутологичной трансплантации яичников [36]. Кроме того, в экспериментах in vitro было показано, что количество выживших фолликулов и их темпы роста в питательных средах с добавлением ОТП значительно выше, чем в средах без ОТП. Результаты подобных наблюдений подтверждают благоприятное влияние препарата ОТП на раннюю стадию развития фолликула [37].

Одним из факторов роста, играющих роль в процессе созревания ооцитов, является фактор дифференцировки роста 9 (GDF-9), член суперсемейства TGF-β, что было показано в работе Krüger J.P. et al. (2013) [38]. Другим механизмом, с помощью которого ОТП может регулировать рост и развитие фолликулов, является поддержание баланса между апоптозом и выживаемостью клеток. Этот механизм действия, как предполагают, может быть связан с наличием в препарате как апоптотических (Fas-L, CD40L, TRAIL и TWEAK) и антиапоптотических (HGF, SDF-1, серотонин, аденозиндифосфат и сфингозин-1 фосфат) факторов [39].

Кроме того, ОТП содержит EGF, TGFα и гепаринсвязывающие EGF, которые активируют сигнальные пути EGFR и Akt, отвечающие за устойчивость клеток к ишемическому повреждению [21]. Тем не менее, требуются дальнейшие исследования для разработки и оптимизации протокола ОТП-терапии у пациенток с патологией яичников.

Безопасность применения ОТП в репродуктологии

К настоящему времени в доступной литературе представлен ряд сообщений о том, что применение ОТП в течение длительного времени у значительного количества пациенток (более 1000) не сопровождается какими-либо побочными эффектами. Исходя из этих данных, можно утверждать, что проведение ОТП-терапии аутологичными препаратами характеризуется высокой безопасностью и минимальным риском ухудшения течения заболеваний, иммунологических и/или аллергических реакций при ее проведении.

Dehghani F. et al. (2018) в экспериментах показали отсутствие каких-либо негативных воздействий препаратов ОТП на функции яичников у крыс [32]. Отмечено также, что риск инфицирования при проведении ОТП-терапии также является минимальным, поскольку процедура проводится в асептических условиях, а сама ОТП содержит факторы, обладающие антибактериальным действием [40].

В то же время ряд побочных эффектов был зарегистрирован при использовании ОТП в других областях медицины, в частности при подкожных и внутривенных инъекциях в дерматокосметологии [41, 42]. В то же время по результатам применения ОТП для лечения патологии яичников и эндометрия сообщалось лишь о незначительных местных побочных явлениях, таких как боль в месте введения препарата, локальное раздражение, эритема и отек вокруг мест инъекций [43]. Тем не менее, учитывая отсутствие стандартных протоколов использования этого метода, клиническим специалистам следует применять ОТП с осторожностью.

Заключение

Использование препаратов ОТП при заболеваниях эндометрия и яичников у женщин с бесплодием привлекает внимание исследователей в связи с потенциальными возможностями регенерации эндометрия и увеличения овариального резерва в результате использования данного подхода. Другими факторами популярности данного метода терапии служат простота приготовления препарата, минимизация риска инфицирования и развития иммунологических реак-

ций, а также практически полное отсутствие побочных эффектов. Анализ данных литературы показывает, что, учитывая простоту, отсутствие серьезных побочных эффектов, а также полученные многообещающие результаты, ОТП-терапия может стать новым методом лечения в у женщин с тонким эндометрием, при ПНИ, а также при овариальной недостаточности.

Активно изучаются механизмы воздействия ОТП на ткань эндометрия и яичников, хотя до настоящего времени проведены в основном экспериментальные исследования этих аспектов. Показано, что основными терапевтическими эффектами ОТП является индукция пролиферации и миграции клеток, усиление хемотак-

сиса, регенерации и ремоделирования тканей, синтеза внеклеточного матрикса, усиление активности ангиогенеза и эпителизации.

В то же время несмотря на значительные прогресс применения ОТП-терапии в различных областях медицины, в том числе в репродуктологии, до настоящего времени не разработаны стандарты подготовки препарата, не выработаны четкие рекомендации по показаниям к проведению подобной терапии. Таким образом, следующим логичным шагом в развитии этого метода должна стать разработка показаний и алгоритмов его применения, в том числе при различных видах бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seckin S, Ramadan H, Mouanness M, Kohansieh M, Merhi Z. Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypotheses and potential mechanisms of action. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39 (1):37–61. doi: 10.1007/s10815–021–02385-w.
2. Herlihy NS, Seli E. The use of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma (PRP) in patients with poor ovarian response and premature ovarian insufficiency. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2022; 34 (3):133–137. doi: 10.1097/GCO.0000000000000784.
3. Tremellen K, Pacella-Ince L. An audit of clinical outcomes following ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in women with severe diminished ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022; 62 (5):767–772. doi: 10.1111/ajo.13578.
4. Lédée N, Prat-Ellenber L, Petitbarat M, Chevrier L, Simon C, Irani EE, Vitoux D, Bensussan A, Chaouat G. Impact of prednisone in patients with repeated embryo implantation failures: beneficial or deleterious? *J Reprod Immunol.* 2018; 127:11–15. doi:10.1016/j.jri.2018.03.003.
5. Pacu I, Zygouropoulos N, Dimitriu M, Rosu G, Ionescu CA. Use of platelet-rich plasma in the treatment of infertility in poor responders in assisted human reproduction procedures. *Exp Ther Med.* 2021; 22 (6): 1412. doi: 10.3892/etm.2021.10848.
6. Hajipour H, Nejabati HR, Latifi Z, Hamdi K, Bahrami-asl Z, Fattahi A, Nouri M. Lymphocytes immunotherapy for preserving pregnancy: mechanisms and challenges. *Am J Reprod Immunol.* 2018; 80: e12853. doi:10.1111/aji.12853.
7. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz Pacheco Í, Do Amaral RJFC, Granjeiro JM, Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 4 (3):67. doi:10.1186/scrt218.
8. Opneja A, Kapoor S, Stavrou EX. Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. *Thromb Res.* 2019; 179:56–63. doi:10.1016/j.thromres.2019.05.001
9. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2018; 35 (5):753–756. doi:10.1007/s10815–018–1159–8.
10. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: an appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med.* 2018; 45 (2):67–74. doi:10.5653/cerm.2018.45.2.67.
11. Marini MG, Perrini C, Esposti P, Corradetti B, Bizzaro D, Riccaboni P, Fantinato E, Urbani G, Gelati G, Cremonesi F. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation in vitro. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1):58. doi:10.1186/s12958–016–0195–4.
12. Farimani M, Heshmati S, Poorolajal J, Bahmanzadeh M. A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Mol Biol Rep.* 2019; 46 (2): 1611–1616. doi:10.1007/s11033–019–04609-w.
13. Jang H-Y, Myoung SM, Choe JM, Kim T, Cheon Y-P, Kim YM, Park H. Effects of autologous platelet-rich plasma on regeneration of damaged endometrium in female rats. *Yonsei Med J.* 2017; 58 (6):1195–1203. doi:10.3349/ymj.2017.58.6.1195.
14. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (1):1286.
15. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assisted Reprod.* 2017; 21 (1):54. doi:10.5935/1518–0557.20170013.
16. Colombo G, Fanton V, Sosa D, Criado ES, Lotti J, Aragona S, Lotti T. Use of platelet rich plasma in human infertility. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017; 31 (2 Suppl. 2):179–182.
17. Samy A, Abbas AM, Elmoursi A, Elsayed M, Hussein RS. Effect of autologous platelet-rich plasma transfusion in the treatment of infertile women with thin endometrium and its implications in IVF cycles: a literature review. *Middle East Fertil Soc J.* 2020; 25 (1):5–9. doi:10.1186/s43043–020–0019–5.
18. Lange-Consiglio A, Cazzaniga N, Garlappi R, Spelta C, Pollera C, Perrini C, Cremonesi F. Platelet concentrate in bovine reproduction: effects on in vitro embryo production and after intrauterine administration in repeat breeder cows. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13 (1):65–68. doi:10.1186/s12958–015–0064–6.

19. Sheldon IM, Cronin J, Goetze L, Donofrio G, Schubert H-J. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle 1. *Biol Reprod.* 2009; 81 (6): 1025–1032. doi:10.1095/biolreprod.109.077370.
20. Kim H, Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi DH, Kim JH. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: a pilot study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:61. doi:10.3389/fendo.2019.00061.
21. Hajipour H, Farzadi L, Latifi Z, Keyhanvar N, Navali N, Fattahi A, Nouri M, Dittrich R. An update on platelet-rich plasma (PRP) therapy in endometrium and ovary related infertilities: clinical and molecular aspects, *Systems Biology in Reproductive Medicine.* 2021; 67 (3): 177–188. doi: 10.1080/19396368.2020.1862357
22. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiroglu A, Gurgan T, Cutting R, Ong K, Sallam H, Li T. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28 (1): 14–38. doi:10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
23. Sak M, Gul T, Evsen M, Soyduinc H, Sak S, Ozler A, Alabalik U. Fibroblast growth factor-1 expression in the endometrium of patients with repeated implantation failure after in vitro fertilization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17 (3): 398–402.
24. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int J Reprod BioMed.* 2016; 14 (10):625–628.
25. Nazari L, Salehpour S, Hosseini MS, Hashemi Moghanjoughi P. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Human Fertility.* 2020; 23 (3):209–213. doi: 10.1080/14647273.2019.1569268.
26. Farimani M, Bahmanzadeh M, Poorolajal J. A new approach using autologous platelet-rich plasma (PRP) to treat infertility and to improve population replacement rate. *J Res Health Sci.* 2016; 16 (3):172–173.
27. Farimani M, Poorolajal J, Rabiee S, Bahmanzadeh M. Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: A case report. *Int J Reprod BioMed.* 2017; 15 (12):803.
28. Anitua E, de la Fuente M, Ferrando M, Quintana F, Larrategui Z, Matorras R, Orive G. Biological effects of plasma rich in growth factors (PRGF) on human endometrial fibroblasts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 206:125–130. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.09.024
29. Yu H, Gao S, Tang H, Chen H, Deng Z, Yang L, Liu Z, Tang Q, Tang T. Growth hormone intrauterine perfusion combined with replacement cycle in the treatment of non-response thin endometrium: report of 5 cases. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9 (6):11982–11989.
30. Furukawa Y, Kawano Y, Fukuda J, Matsumoto H, Narahara H. The production of vascular endothelial growth factor and metalloproteinase via protease-activated receptor in human endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2009; 91 (2): 535–541. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.080.
31. Ranjbaran A, Nejabati HR, Ghasemnejad T, Latifi Z, Hamdi K, Hajipour H, Raffel N, Bahrami-asl Z, Hakimi P, Mihanfar A. Follicular fluid levels of adrenomedullin 2, vascular endothelial growth factor and its soluble receptors are associated with ovarian response during ART cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019; 79 (1): 86–93. doi:10.1055/a-0764–4765.
32. Dehghani F, Aboutalebi H, Esmailpour T, Panjehshahin MR, Bordbar H. Effect of platelet-rich plasma (PRP) on ovarian structures in cyclophosphamide-induced ovarian failure in female rats: a stereological study. *Toxicol Mech Methods.* 2018; 28 (9): 653–659. doi:10.1080/15376516.2018.1491662.
33. Sills ES, Rickers NS, Li X, Palermo GD. First data on in vitro fertilization and blastocyst formation after intraovarian injection of calcium gluconate-activated autologous platelet rich plasma. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (9):756–760. doi: 10.1080/09513590.2018.1445219.
34. Silva J, Figueiredo J, Van den Hurk R. Involvement of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in ovarian folliculogenesis. *Theriogenology.* 2009; 71 (8):1193–1208. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.12.015.
35. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A, Koutsilieris M, Nikas Y, Pantos K. Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. *In Vivo (Brooklyn).* 2019; 33 (2):515–521. doi:10.21873/invivo.11504.
36. Callejo J, Salvador C, González-Núñez S, Almeida L, Rodríguez L, Marqués L, Valls A, Laila JM. Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors. *J Ovarian Res.* 2013; 6:33. doi:10.1186/1757–2215–6–33
37. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, Shams-Esfandabadi N, Boroujeni SB, Sarvari A, Sadeghnia S, Behzadi B, Akhondi MM. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35 (4):343–350. doi:10.1016/j.rbmo.2017.04.007.
38. Krüger JP, Freymann U, Vetterlein S, Neumann K, Endres M, Kaps C. Bioactive factors in platelet-rich plasma obtained by apheresis. *Transfus Med Hemother.* 2013; 40 (6):432–440. doi:10.1159/000356329.
39. Hu X, Wang C, Rui Y. An experimental study on effect of autologous platelet-rich plasma on treatment of early intervertebral disc degeneration. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi= Zhongguo Xiu fu Chongjian Waikē Zhazhi= Chinese J Reparative Reconstructive Surg.* 2012; 26 (8):977–983.
40. Ulbin-Figlewicz N, Jarmoluk A, Marycz K. Antimicrobial activity of low-pressure plasma treatment against selected foodborne bacteria and meat microbiota. *Ann Microbiol.* 2015; 65 (3):1537–1546. doi:10.1007/s13213–014–0992-y
41. Uysal CA, Ertas NM. Platelet-rich plasma increases pigmentation. *J Craniofac Surg.* 2017; 28 (8): e793. doi:10.1097/SCS.0000000000002893.
42. Kalyam K, Kavoussi SC, Ehrlich M, Teng CC, Chadha N, Khodadadeh S, Liu J. Irreversible blindness following periocular autologous platelet-rich plasma skin rejuvenation treatment. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2017; 33 (3): 12–16. doi:10.1097/IOP.0000000000000680.
43. Chang BL, Beer J, Percec I. 2018. Platelet-rich plasma: fact or fantasy? *Adv Cosmet Surg.* 2018; 1 (1):193–209.

© Калиматова Донна Магомедовна (dockalimatovadonna@yandex.ru),

Доброхотова Юлия Эдуардовна (pr.dobrohotova@mail.ru), Ильина Ирина Юрьевна (iliyina@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»