

ПЛАЗМА КРОВИ, ОБОГАЩЕННАЯ ТРОМБОЦИТАМИ: ТЕХНОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ

А. Ф. Халирахманов^{1,2}, К. Ф. Идрисова², А. Р. Абдрахманов^{1,2}

¹ Университетская клиника (Медико-санитарная часть Казанского федерального университета), Казань, Россия

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Цель – провести обзор современных научных литературных данных о технологии и эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы при трансплантации волос. **Материал и методы.** Изучены публикации зарубежных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформу PubMed. Ключевые слова для поиска: выпадение волос, андрогенетическая алопеция, трансплантация волос, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия. **Результаты.** Механизм действия PRP при андрогенной алопеции представляет собой сложный многоэтапный процесс с вовлечением факторов роста и подавлением апоптоза. Этот метод не заменяет трансплантацию волос, но может сократить сроки лечения, улучшить качество графтов и обеспечить лучший результат после пересадки волос при соблюдении стандартных рекомендаций с учетом возможных синергичных эффектов при комбинированной терапии выпадения волос.

Ключевые слова: выпадение волос, андрогенетическая алопеция, трансплантация волос, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология;
14.01.17 Хирургия.

Автор для переписки: Айрат Файзелгаянович Халирахманов, e-mail: ai.bolit@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Повышенный интерес к проблеме выпадения волос был вызван появлением клеточной терапии с травматизацией и последующим введением плазмы, обогащенной тромбоцитами – PRP (platelet-rich plasma), в кожу волосистой части головы. Данная терапия приостанавливает выпадение волос после первой процедуры и устраняет миниатюризацию волос при мужской и женской алопеции уже после второй процедуры [1].

Использование концентратов тромбоцитов (КТ) в регенеративной медицине уже давно было исследовано в клинических и хирургических областях. Восстанавливающие свойства тромбоцитов хорошо известны и используются с 1970 г. в различных отраслях медицины. КТ являются аутологичным продуктом, и их применение до настоящего времени не выявило серьезных побочных эффектов [2]. Эффективность

PLATELET-RICH PLASMA: TECHNOLOGY, MECHANISM OF ACTION IN ANDROGENETIC ALOPECIA

A. F. Khalirakhmanov^{1,2}, K. F. Idrisova², A. R. Abdrakhmanov^{1,2}

¹ Uniclinic KFU, Kazan, Russia

² Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

The study aims to present literature data on the technology and effectiveness of the use of platelet-rich plasma in hair transplantation. **Material and methods.** We studied the publications of foreign authors, reviews of randomized controlled trials from various sources of scientific literature, including the PubMed platform. The keywords used are hair loss, androgenetic alopecia, hair transplantation, platelet-rich plasma, PRP therapy. **Results.** The mechanism of action of the PRP therapy in androgenic alopecia is a complex multi-stage process involving growth factors and suppression of apoptosis. This method is not a substitute for hair transplantation but can shorten the treatment time, improve the quality of grafts, and provide a better result after hair transplantation considering the adherence to standard recommendations and possible synergistic effects in combination therapy for hair loss.

Keywords: hair loss, androgenetic alopecia, hair transplantation, platelet-rich plasma, PRP therapy.

Code: 14.03.03 Pathophysiology;
14.01.17 Surgery.

Corresponding Author: Airat F. Khalirakhmanov, e-mail: ai.bolit@mail.ru

КТ была продемонстрирована в челюстно-лицевой и ортопедической хирургии, кардиохирургии, а также в дерматологии и пластической хирургии [3]

Цель – выполнить обзор современных научных литературных источников и описать технологию, механизм действия PRP-терапии при андрогенетической алопеции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены публикации зарубежных авторов, обзоры рандомизированных контролируемых исследований из различных источников научной литературы, включая платформу PubMed. Литературный поиск был проведен по ключевым словам: выпадение волос, андрогенетическая алопеция, трансплантация волос, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP-терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

PRP – это аутологичная концентрация тромбоцитов в плазме с многочисленными факторами роста, которые способствуют регенерации волос [4]. Данный метод лечения приобрел популярность при андрогенетической алопеции (АГА) благодаря своей аутологичной природе, минимальной инвазивности, отсутствию побочных эффектов и более доступной стоимости по сравнению с операцией по пересадке волос (рис.). Механизм действия PRP при андрогенной алопеции представляет собой сложный многоэтапный процесс с вовлечением факторов роста и подавлением процесса апоптоза.

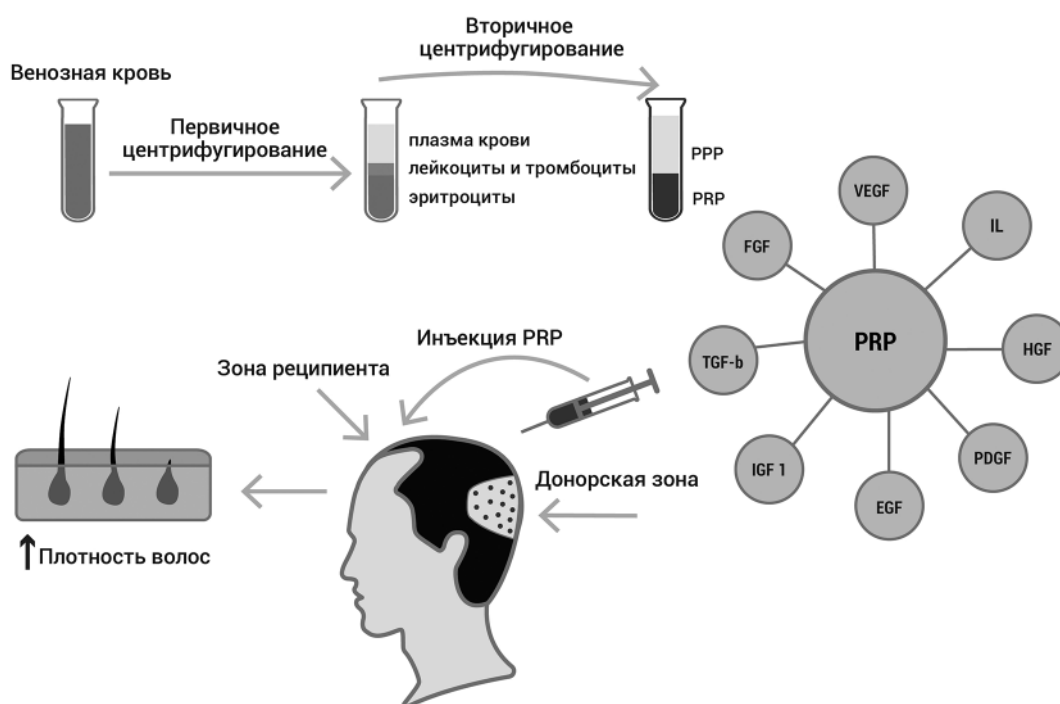


Рис. Многоэтапный процесс приготовления PRP с последующей активацией факторов роста

Существует классификация различных концентраций тромбоцитов в зависимости от содержания в них лейкоцитов и фибрина (табл.):

1. Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови P-PRP (pure platelet-rich plasma), такая как сепаратор клеток PRP, Vivostat PRF (platelet-rich fibrin) – богатый тромбоцитами фибрин или PRGF Anitua (плазма, обогащенная факторами роста).
2. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (L-PRP), такая как Curasan, Regen, Plateltex, SmartPRP, PCCS, Magellan или GPS PRP.
3. Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (P-PRF), такой как фибринет.
4. Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (L-PRF), такой как PRF Чукуна.

Данная классификация обеспечивает объективный подход для дальнейшего развития методов использования PRP-терапии [5].

Механизм действия. Поскольку PRP вырабатывается из аутологичной крови, она по своей природе безопасна и свободна от таких трансмиссивных заболеваний, как ВИЧ и гепатит [6].

После активации тромбоциты начинают высвобождать альфа-гранулы (особые внутриклеточные гранулы), содержащие множество факторов роста: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарно-производный фактор роста (PDGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [7–8]. Высвобождение данных факторов роста происходит через 10 минут после активации тромбоцитов, и для получения хорошего результата PRP необходимо вводить сразу после активации, так как в течение часа 95 % секреции факторов роста прекращается. Помимо факторов роста тромбоциты высвобождают факторы свертывания крови [9] (фактор V, фактор Виллебранда, фибриноген), хемокины (ИЛ-8, b-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4, нейтрофилактивирующий белок) и адгезивные молекулы, такие как Р-селектин. Селектины играют решающую роль в процессе ангиогенеза [10]. Е-селектин считается одним из основных маркеров повреждения эндотелиальных клеток, тогда как растворимые формы Е-селектина, L-селектина и Р-селектина считаются индикато-

Классификация видов PRP

Вид PRP	Название	Содержание тромбоцитов	Содержание лейкоцитов	Плотность фибрина
P-PRP	Pure platelet-rich plasma (чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови)	Высокое	Отсутствуют	Низкая
L-PRP	Leucocyte and platelet-rich plasma (обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови)	Высокое	Высокое	Низкая
P-PRF	Pure platelet-rich fibrin (чистый обогащенный тромбоцитами фибрин)	Высокое	Отсутствуют	Высокая
L-PRF	Leukocyte and platelet-rich fibrin (обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин)	Высокое	Высокое	Высокая

рами продолжающегося воспаления [11]. Значимость селектинов в основном оценивали при псориазе, но их аномальная сывороточная концентрация была также продемонстрирована при системной красной волчанке, склеродермии, крапивнице, экземе, плоском лишае, буллезном пемфигоиде, пузырчатке обыкновенной, болезни «трансплантат против хозяина» [12–13].

Было выявлено, что факторы роста оказывают существенное влияние на цикл роста волос. Они стимулируют пролиферацию, дифференцировку и рост волосяного фолликула. Механизм действия PRP при АГА представляет собой сложный процесс взаимодействия стволовых клеток волосяных фолликулов и факторов роста. При введении плазмы, обогащенной тромбоцитами, увеличивается транскрипционная активность β -катенина, что приводит к дифференцировке стволовых клеток в клетке волосяных фолликулов. Учеными было обнаружено, что bulge (выпуклые клетки), расположенные вдоль стержня волосяного фолликула, индуцируют стволовые клетки и имеют важное значение для прогрессирования волосяного цикла. Именно эти стволовые клетки содержат рецепторы факторов роста, отвечающие за рост волоса [14–16]. Помимо стволовых клеток в стимуляции появления новых фолликулов и процесса неоваскуляризации участвуют герминативные клетки мезенхимального происхождения, находящиеся в дермальных сосочках. Во время поздней фазы телогена сигналы от дермального сосочка стимулируют рост герминативных клеток и покоящихся выпуклых клеток (bulge) [17]. После дифференцировки стволовых клеток происходит увеличение количества Bcl-2 (внутриклеточного белкового фактора, регулирующего апоптоз), подавляющих апоптоз, что ведет к увеличению времени жизни клеток дермального сосочка. Активация Akt и ERK сигнальных путей также увеличивает время жизни клеток дермального сосочка, в которых затем происходит активная экспрессия FGF-7 (фактора роста кератиноцитов – белка, который у человека кодируется геном FGF7), что удлиняет фазу анагена в цикле роста волос. При экспрессии факторов роста VEGF и PDGF увеличивается перифолликулярная сосудистая сеть, что усиливает приток крови к волосяным фолликулам [18–20]. Тромбоциты также содержат плотные гранулы, которые имеют биоактивные факто-

ры для повышения проницаемости мембран и модулирования воспаления [21]. Плотные гранулы содержат серотонин, гистамин, дофамин, кальций и аденозин, которые повышают проницаемость мембраны и модулируют воспаление [22]. Факторы роста, содержащиеся в альфа-гранулах тромбоцитов, воздействуют на стволовые клетки в области выпуклости волосяных фолликулов и стимулируют развитие новых фолликулов наряду с неоваскуляризацией. Например, IGF-1 стимулирует размножение циклических базальных кератиноцитов Ki67+ [23] human melanocytes require basic fibroblast growth factor (bFGF, тогда как TGF- β 1 обеспечивает пролиферативную способность базальных кератиноцитов путем подавления роста клеток и терминального разделения [4, 24].

Таким образом, PRP стимулирует рост волос, улучшая васкуляризацию фолликулов, ингибируя апоптоз, продлевая фазу анагена и вызывая более быстрый переход от телогена к фазе анагена в клетках дермального сосочка.

Учитывая существенные успехи в исследовании влияния PRP-терапии на восстановление волос, за последнее десятилетие было опубликовано немало статей о ее благоприятном влиянии на рост и развитие волос. В настоящее время наблюдается тенденция к активному применению нестандартных методов, поэтому необходимы обобщение результатов использования перспективного подхода биологического восстановления волос и разработка протоколов.

Технология PRP и ее эффективность. Практикующему врачу важно помнить, что для получения PRP необходимо оборудование для обработки жизнеспособных и неповрежденных тромбоцитов в концентрации не менее 1 000 000 тромбоцитов/мкл стерильным способом и без содержания пирогенов. Нужно отметить, что термины «стерильный» и «апиригенный» не идентичны. «Стерильный» означает отсутствие микроорганизмов, «апиригенный» – отсутствие каких-либо продуктов метаболизма микроорганизмов или частиц инородного тела, которые могут вызвать лихорадку. Поэтому при PRP-терапии должны использоваться только сертифицированные апиригенные одноразовые материалы, а для получения нужной концентрации тромбоцитов из аутологичной крови устройство

должно работать по методике двойного центрифугирования. Первое вращение (называемое жестким вращением) отделяет эритроциты от плазмы, которая содержит тромбоциты, лейкоциты и факторы свертывания крови. Второе вращение (называемое мягким вращением) тонко отделяет от плазмы тромбоциты и лейкоциты вместе с несколькими эритроцитами. Это мягкое вращение производит PRP и отделяет его от плазмы с низким содержанием тромбоцитов (PPP) без препятствий, создаваемых большим количеством эритроцитов. Получение PRP с одним спином не даст истинного PRP, вместо этого будет получена смесь PRP и PPP с удручающе низким количеством тромбоцитов. Помимо специальной техники, для выделения тромбоцитов и сохранения их свойств используют антикоагулянты, такие как раствор цитратного гемоконсерванта с декстрозой или цитрат натрия. Не рекомендуется применение гепарина, так как он препятствует высвобождению факторов роста. Независимо от скорости или времени, одно вращение не может адекватно сконцентрировать тромбоциты, так как эритроциты будут мешать тонкому разделению тромбоцитов. Это очень важно учитывать тем, кто для разработки PRP использует лабораторную центрифугу или устройство, которое является просто модификацией лабораторной центрифуги. Такие центрифуги предназначены для диагностических целей, а не для разработки PRP.

В настоящее время методика PRP активно используется при андрогенной алопеции, и было проведено достаточное количество исследований, которые доказывают ее положительное влияние на рост и развитие волоса. Sorbellini S. и соавт. [25] для исследования отобрали двенадцать фолликулов, четыре из которых поместили в плазму с повышенным содержанием тромбоцитов, четыре – в раствор Рингера, и четыре – в стандартный физиологический раствор. После этого была исследована митотическая активность и выявлено значительное ее увеличение и снижение апоптотического процесса при использовании PRP.

Цель исследования Takikawa M. и соавт. [26] – выяснить, есть ли разница между простой инъекцией PRP и PRP, содержащей дельтепарин. Дельтепарин является белком-носителем для факторов роста в PRP. В исследовании приняли участие добровольцы, имеющие достаточно тонкую структуру волоса. Половина пациентов получала терапию PRP, другая половина – PRP с дельтепарином. Оценка проводилась в течение 12 недель. Экспериментальные и контрольные участки были взяты для гистологического исследования. Существенные различия были обнаружены в поперечном сечении волоса. В результате терапия PRP улучшила плотность волос на 16 % за 12 недель.

При оценке структуры волоса нельзя забывать о таких его параметрах, как плотность и калибр, а также о соотношении фаз роста волос (анагена и телогена). В исследовании Greco J. и Brandt R. [17] в 2009 г. 5 пациентов (экспериментальная группа) получали терапию PRP, остальные 5 (контрольная группа) – инъекции физиологического раствора. Диаметр волос измеряли с помощью микрометра Старретта. Перед началом лечения на скальп были нанесены микропорезы с помощью 1-миллиметровой микроиглы, чтобы инициировать миграцию кератиноцитов и заживление раны. Оценку и измерение диаметра волоса провели через 4 и 8 месяцев. Контрольная группа продемонстрировала среднее уменьшение диаметра стержня волоса

на 2,8 % через 4 месяца и снижение на 3,5 % через 8 месяцев (это классический пример эволюции андрогенной алопеции). В экспериментальной группе наблюдалось значительное увеличение среднего диаметра волосяного стержня на 9,7 % через 4 месяца, а затем на 6,1 % через 8 месяцев [17]. При таком типе лечения микроигловая стимуляция инициирует миграцию кератиноцитов, а факторы роста улучшают васкуляризацию фолликулов, стимулируют митоз, способствуют фазе анагена и замедляют апоптоз. Соблюдение этих рекомендаций позволило продвинуться вперед в валидации и оценке метода PRP для роста волос.

Использование PRP при хирургическом методе восстановления волос в качестве среды для хранения графтов продемонстрировало хорошие результаты. В этом случае важно активировать PRP с помощью хлорида кальция или тромбина. Когда PRP вводится непосредственно в дермальный слой, он травмируется и влияет на выработку адреналина и кальция, которые инициируют каскад активации. При хранении в активированном PRP факторы роста прикрепляются к стволовым клеткам в области выпуклости (bulge) рассеченного фолликулярного блока, таким образом увеличивая выход вновь трансплантированных фолликулов. Uebel C. O. и соавт. [27] наблюдали значительную разницу в образовании фолликулярных единиц при сравнении экспериментальной и контрольной областей кожи головы. Области, обработанные факторами роста тромбоцитарной плазмы, продемонстрировали выход 18,7 фолликулярных единиц на 1 см², в то время как контрольные участки дали 16,4 фолликулярных единиц на 1 см². У пациентов при использовании протокола с высоким содержанием тромбоцитов в плазме наблюдалось увеличение плотности от 3 % до 52 %, а также увеличение роста и плотности волос на 15,1 % между областями кожи головы. Кроме того, инъекция PRP в область реципиента увеличивает васкуляризацию трансплантированных фолликулярных единиц, увеличивая тем самым плотность волос.

Разнообразие PRP-продуктов для лечения различных видов алопеции достаточно велико, их клиническая эффективность все еще обсуждается учеными и врачами, а стандартизированный протокол до сих пор не создан [28]. Врачи должны выбирать подходящие препараты PRP с учетом их биомолекулярных характеристик и клинических показаний [29].

При лечении выпадения волос местное применение AA-PRP (аутологичная активированная плазма) с собранными фолликулами перед имплантацией повышает их выживаемость на 15 % [27]. У пациентов, получавших PRP при участии глюконата кальция, через три месяца после медицинской процедуры увеличилась толщина волос, причем толщина конечных волос (измерение > 40 мкм) за это время увеличилась на 19 % [15]. Эти открытия были подтверждены при исследовании пациентов с АГА, получавших PRP, активированный кальцием, в течение одного года. Через 12 недель после последнего введения PRP густота волос увеличилась до 19 % по сравнению с базовыми оценками. В годичный период толщина волос уменьшилась на 7 % по сравнению со стандартной оценкой, хотя это все еще считалось значительным увеличением толщины волос в отличие от базовых оценок [30].

Применение A-PRP (терапия аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами) показало положительную реакцию на лечение повышением роста и плотности волос

в обработанной зоне головы у пациентов в сравнении с контрольной зоной. Различий между 12-недельным последующим подсчетом волос и исходным подсчетом волос не наблюдалось. Эти параметры роста волос были выше в группе лечения A-PRP, чем в популяции лечения AA-PRP, как сообщалось в предыдущих предварительных данных Gentile P. и соавт. [31]. После оценки через три месяца плотность волос у пациентов, получавших A-PRP и AA-PRP, составила 65 ± 5 и 28 ± 4 волос/см² соответственно. Результаты показали улучшение плотности волос на 31 ± 2 % при обработке с A-PRP по сравнению с улучшением плотности волос на 19 ± 3 % при обработке с AA-PRP, со значительной разницей в росте волос ($p = 0,0029$). Увеличение параметров роста волос для A-PRP по сравнению с AA-PRP может отражать способность тромбоцита in vivo активировать тромбоциты по сравнению с активацией и инфузией кальция in vitro. Доставка A-PRP может увеличивать выработку тромбоксана A₂ (TXA₂) тромбоцитами после их активации in vivo, что активирует дополнительные тромбоциты и усиливает их агрегацию [32].

Положительная динамика от PRP-терапии была также отмечена при лечении андрогенной алопеции в исследовании Cervelli V. и соавт. в 2014 г. [15]. Исследователи выявили, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными факторами роста, увеличивает транскрипционную активность β -катенина, который определяет различные направления дифференцировки клеток. PRP-терапия увеличивает также уровень антиапоптотических белков Bcl-2, тем самым являясь защитным звеном от апоптоза. Активация Akt и ERK сигнальных путей стимулирует перемещение β -катенина в ядро, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка клеток. PRP увеличивала экспрессию факторов роста фибробластов (ФРФ). Было установлено, что при лечении АГА особенно увеличивался уровень ФРФ-7, также известного как фактор роста кератиноцитов, продлевающий фазу анагена в цикле роста волос.

Известно, что лечение очаговой алопеции – это очень долгий и тяжелый процесс. Чаще всего требуется объединение нескольких методов лечения. Mubki T. и соавт. [3] в 2016 г. провели исследование, в котором оценивали эффективность PRP-терапии в комбинации с внутриволосными инъекциями триамцинолона ацетонида в лечении очаговой алопеции у пациентки с длительностью заболевания 5 лет. Исследование было проведено на двух участках волосистой части головы: одну половину кожи головы обработали

плазмой, богатой тромбоцитами и триамцинолоном, на другой был использован только триамцинолон ацетонид (ТА). На правой половине волосистой части головы было проведено 8 процедур в течение 16 недель в комбинации 4 инъекции PRP и ТА и 4 инъекции с использованием только ТА. При обследовании головы при помощи цифровой трихоскопии выявили, что комбинированная терапия увеличивает количество волос на 16 % от исходного состояния. Ученые показали, что сочетание богатой тромбоцитами плазмы с внутриволосным введением стероидного препарата может оказывать положительный синергетический эффект при лечении очаговой алопеции.

S. Giordano S. и соавт. [33] провели метаанализ, где во внимание в первую очередь было принято увеличение после PRP-терапии количества волос, во вторую – увеличение толщины волоса. Исследование показало, что данный метод клеточной терапии увеличивает количество волос, а структура волоса становится толще. Побочные эффекты от данной малоинвазивной процедуры минимальны.

При наличии уже разработанных методик и результатов применения PRP-терапии к настоящему времени еще не предложены конкретные и стандартизированные протоколы для лечения АГА аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, однако ее эффективность доказана многими исследователями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование PRP при выпадении волос является уникальной, современной терапией, применение которой при различных типах алопеции продолжает изучаться. Многочисленные исследователи надеются в будущем улучшить протокол оптимальной концентрации тромбоцитов и показать, что PRP оказывает не только профилактическое, но и восстановительное действие при выпадении волос. Этот метод не заменяет трансплантацию волос, но может сократить сроки лечения, улучшить качество графтов и обеспечить лучший результат после пересадки волос. Данная обзорная статья по применению PRP-терапии призвана стимулировать специалистов использовать данную методику с соблюдением стандартных рекомендаций, изучать возможные синергичные эффекты при комбинированной терапии выпадения волос в своей дальнейшей практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alves R., Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification // *Ski Appendage Disord.* 2018. No. 4 (1). P. 18–24.
2. Amgar G., Bouhanna P. Platelet Rich Plasma: a Therapy for Hair Growth // *Prime Journal.* 2013. P. 20–31.
3. Mubki T. Platelet-Rich Plasma Combined with Intralesional Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Alopecia Areata: A Case Report // *J Dermatology Dermatologic Surg.* 2016. No. 20. P. 87–90.
4. Stevens J., Khetarpal S. Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature and Proposed Treatment Protocol // *International Journal of Women's Dermatology.* 2018. No. 5 (1). P. 46–51.
5. Gentile P., Cole J. P., Cole M. A., Garcovich S., Bielli A., Sciolli M. G., Orlandi A., Insalaco C., Cervelli V. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems // *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. No. 18 (2). P. 408.

REFERENCES

1. Alves R., Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification // *Ski Appendage Disord.* 2018. No. 4 (1). P. 18–24.
2. Amgar G., Bouhanna P. Platelet Rich Plasma: a Therapy for Hair Growth // *Prime Journal.* 2013. P. 20–31.
3. Mubki T. Platelet-Rich Plasma Combined with Intralesional Triamcinolone Acetonide for the Treatment of Alopecia Areata: A Case Report // *J Dermatology Dermatologic Surg.* 2016. No. 20. P. 87–90.
4. Stevens J., Khetarpal S. Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature and Proposed Treatment Protocol // *International Journal of Women's Dermatology.* 2018. No. 5 (1). P. 46–51.
5. Gentile P., Cole J. P., Cole M. A., Garcovich S., Bielli A., Sciolli M. G., Orlandi A., Insalaco C., Cervelli V. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems // *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. No. 18 (2). P. 408.

6. Marx R. E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? // *Implant Dent.* 2001. No. 10. P. 225–228.
7. Weibrich G., Kleis W. K., Hafner G., Hitzler W. E. Growth Factor Levels in Platelet-Rich Plasma and Correlations with Donor Age, Sex, and Platelet Count // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002. No. 30 (2). P. 97–102.
8. Zhu Y., Yuan M., Meng H. Y., Wang A. Y., Guo Q. Y., Wang Y., Peng J. Basic Science and Clinical Application of Platelet-Rich Plasma for Cartilage Defects and Osteoarthritis: A Review // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2013. No. 21 (11). P. 1627–1637.
9. Toyoda T., Isobe K., Tsujino T., Koyata Y., Ohayagi F., Watanabe T., Nakamura M., Kitamura Y., Okudera H., Nakata K., Kawase T. Direct Activation of Platelets by Addition of CaCl₂ Leads Coagulation of Platelet-Rich Plasma // *International Journal of Implant Dentistry.* 2018. No. 4 (1). P. 23.
10. Sudnik W., Dańczak-Pazdrowska A., Silny W., Osmola-Mańkowska A., Pazdrowski J., Polańska A. The Role of Selectins in Alopecia Areata. *Advances in Dermatology and Allergology // Postepy Dermatologii i Alergologii.* 2015. No. 32 (1). P. 27.
11. Wang E., McElwee K. J. Etiopathogenesis of Alopecia Areata: Why Do Our Patients Get It? // *Dermatologic Therapy.* 2011. No. 24 (3). P. 337–347.
12. Erdem T., Aktaş A. N., Yildirim A. Increased Serum Level of P-Selectin in Patients with Lichen Planus // *Yonsei Medical Journal.* 2004. No. 45 (2). P. 215–218.
13. Pamuk G. E., Nuri O. P., Orüm H., Arican O., Turgut B., Demir M. Elevated Platelet-Monocyte Complexes in Patients with Psoriatic Arthritis // *Platelets.* 2009. No. 20 (7). P. 493–497.
14. Morris R. J., Liu Y., Marles L., Yang Z., Trempus C., Li S., Lin J. S., Sawicki J. A., Cotsarelis G. Capturing and Profiling Adult Hair Follicle Stem Cells // *Nature Biotechnology.* 2004. No. 22 (4). P. 411–417.
15. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A., Cervelli G., Curcio B.C., Scioli M. G., Orlandi A., Gentile P. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP) Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation // *BioMed Research International.* 2014. No. 4. P. 1–9.
16. Lichtenberger B. M., Mastrogiannaki M., Watt F. M. Epidermal β -Catenin Activation Remodels the Dermis via Paracrine Signalling to Distinct Fibroblast Lineages // *Nature Communications.* 2016. No. 7 (1). P. 1–3.
17. Greco J., Brandt R. The Effects of Autologous Platelet Rich Plasma and Various Growth Factors on Non-transplanted Miniaturized Hair // *Hair Transplant Forum International.* 2009. P. 49–50.
18. Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development // *Cells.* 2019. No. 8. P. 466.
19. Li W., Enomoto M., Ukegawa M., Hirai T., Sotome S., Wakabayashi Y., Shinomiya K., Okawa A. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates // *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012. No. 129 (4). P. 858–866.
20. Yang J., Zhao S., Yang X., Zhang H., Zheng P., Wu H. Inhibition of B-cell Apoptosis is Mediated Through Increased Expression of Bcl-2 in Patients with Rheumatoid Arthritis // *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016. No. 19 (2). P. 134–140.
21. Leo M. S., Kumar A. S., Kirit R., Konathan R., Sivamani R. K. Systematic Review of the Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology // *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2015. No. 14 (4). P. 315–323.
22. Asadi M., Alamdari D. H., Rahimi H. R., Aliakbarian M., Jangjoo A., Abdollahi A., Bahar M. M., Azadmand A., Forghani N., Sadegh M. N., Khayami M. E. Treatment of Life-Threatening Wounds with a Combination of Allogenic Platelet-Rich Plasma, Fibrin Glue and Collagen Matrix, and a Literature Review // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014. No. 8 (2). P. 423–429.
23. Halaban R., Langdon R., Birchall N., Cuono C., Baird A., Scott G., Moellmann G., McGuire J. Basic Fibroblast Growth Factor from Human Keratinocytes is a Natural Mitogen for Melanocytes // *The Journal of Cell Biology.* 1988. No. 107 (4). P. 1611–1619.
24. Matsumoto K., Hashimoto K., Hashiro M., Yoshimasa H., Yoshikawa K. Modulation of Growth and Differentiation in Normal Human Keratinocytes by Transforming Growth Factor- β // *Journal of Cellular Physiology.* 1990. No. 145 (1). P. 95–101.
6. Marx R. E. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? // *Implant Dent.* 2001. No. 10. P. 225–228.
7. Weibrich G., Kleis W. K., Hafner G., Hitzler W. E. Growth Factor Levels in Platelet-Rich Plasma and Correlations with Donor Age, Sex, and Platelet Count // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002. No. 30 (2). P. 97–102.
8. Zhu Y., Yuan M., Meng H. Y., Wang A. Y., Guo Q. Y., Wang Y., Peng J. Basic Science and Clinical Application of Platelet-Rich Plasma for Cartilage Defects and Osteoarthritis: A Review // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2013. No. 21 (11). P. 1627–1637.
9. Toyoda T., Isobe K., Tsujino T., Koyata Y., Ohayagi F., Watanabe T., Nakamura M., Kitamura Y., Okudera H., Nakata K., Kawase T. Direct Activation of Platelets by Addition of CaCl₂ Leads Coagulation of Platelet-Rich Plasma // *International Journal of Implant Dentistry.* 2018. No. 4 (1). P. 23.
10. Sudnik W., Dańczak-Pazdrowska A., Silny W., Osmola-Mańkowska A., Pazdrowski J., Polańska A. The Role of Selectins in Alopecia Areata. *Advances in Dermatology and Allergology // Postepy Dermatologii i Alergologii.* 2015. No. 32 (1). P. 27.
11. Wang E., McElwee K. J. Etiopathogenesis of Alopecia Areata: Why Do Our Patients Get It? // *Dermatologic Therapy.* 2011. No. 24 (3). P. 337–347.
12. Erdem T., Aktaş A. N., Yildirim A. Increased Serum Level of P-Selectin in Patients with Lichen Planus // *Yonsei Medical Journal.* 2004. No. 45(2). P. 215–218.
13. Pamuk G. E., Nuri O. P., Orüm H., Arican O., Turgut B., Demir M. Elevated Platelet-Monocyte Complexes in Patients with Psoriatic Arthritis // *Platelets.* 2009. No. 20 (7). P. 493–497.
14. Morris R. J., Liu Y., Marles L., Yang Z., Trempus C., Li S., Lin J. S., Sawicki J. A., Cotsarelis G. Capturing and Profiling Adult Hair Follicle Stem Cells // *Nature Biotechnology.* 2004. No. 22 (4). P. 411–417.
15. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A., Cervelli G., Curcio B.C., Scioli M. G., Orlandi A., Gentile P. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP) Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation // *BioMed Research International.* 2014. No. 2014. P. 1–9.
16. Lichtenberger B. M., Mastrogiannaki M., Watt F. M. Epidermal β -Catenin Activation Remodels the Dermis via Paracrine Signalling to Distinct Fibroblast Lineages // *Nature Communications.* 2016. No. 7 (1). P. 1–3.
17. Greco J., Brandt R. The Effects of Autologous Platelet Rich Plasma and Various Growth Factors on Non-transplanted Miniaturized Hair // *Hair Transplant Forum International.* 2009. P. 49–50.
18. Gentile P., Garcovich S. Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development // *Cells.* 2019. No. 8. P. 466.
19. Li W., Enomoto M., Ukegawa M., Hirai T., Sotome S., Wakabayashi Y., Shinomiya K., Okawa A. Subcutaneous Injections of Platelet-Rich Plasma into Skin Flaps Modulate Proangiogenic Gene Expression and Improve Survival Rates // *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012. No. 129 (4). P. 858–866.
20. Yang J., Zhao S., Yang X., Zhang H., Zheng P., Wu H. Inhibition of B-cell Apoptosis is Mediated Through Increased Expression of Bcl-2 in Patients with Rheumatoid Arthritis // *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016. No. 19 (2). P. 134–140.
21. Leo M. S., Kumar A. S., Kirit R., Konathan R., Sivamani R. K. Systematic Review of the Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic Dermatology // *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2015. No. 14 (4). P. 315–323.
22. Asadi M., Alamdari D. H., Rahimi H. R., Aliakbarian M., Jangjoo A., Abdollahi A., Bahar M. M., Azadmand A., Forghani N., Sadegh M. N., Khayami M. E. Treatment of Life-Threatening Wounds with a Combination of Allogenic Platelet-Rich Plasma, Fibrin Glue and Collagen Matrix, and a Literature Review // *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2014. No. 8 (2). P. 423–429.
23. Halaban R., Langdon R., Birchall N., Cuono C., Baird A., Scott G., Moellmann G., McGuire J. Basic Fibroblast Growth Factor from Human Keratinocytes is a Natural Mitogen for Melanocytes // *The Journal of Cell Biology.* 1988. No. 107 (4). P. 1611–1619.
24. Matsumoto K., Hashimoto K., Hashiro M., Yoshimasa H., Yoshikawa K. Modulation of Growth and Differentiation in Normal Human Keratinocytes by Transforming Growth Factor- β // *Journal of Cellular Physiology.* 1990. No. 145 (1). P. 95–101.

25. Sorbellini E., Trink A., Rinaldi F. Experimental Clinical Assessment of the Use of Platelet-Rich Plasma in Dermatology and Rationale for its Use in the Treatment of Non-Scarring Alopecia // *La Medicina Estetica*. 2011. No. 35 (4).
26. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura S., Ishirara M., Kishimoto S., Sasaki K., Yanagibayashi S., Azuma R., Yamamoto N., Kiyosawa T. Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth // *Dermatologic Surgery*. 2011. No. 37 (12). P. 1721–1729.
27. Uebel C. O., da Silva J. B., Cantarelli D., Martins P. The role of Platelet Plasma Growth Factors in Male Pattern Baldness Surgery // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. No. 118 (6). P. 1458–1466.
28. Gobbi A., Karnatzikos G., Mahajan V., Malchira S. Platelet-rich Plasma Treatment in Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results in a Group of Active Patients // *Sports Health*. 2012. No. 4 (2). P. 162–172.
29. Oh J. H., Kim W. O., Park K. U., Roh Y. H. Comparison of the Cellular Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations // *The American Journal of Sports Medicine*. 2015. No. 43 (12). P. 3062–3070.
30. Gkini M. A., Kouskoukis A. E., Tripsianis G., Rigopoulos D., Kouskoukis K. Study of Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an One-Year Period // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014. No. 7 (4). P. 213.
31. Gentile P., Garcovich S., Sciolli M. G., Bielli A., Orlandi A., Cervelli V. Mechanical and Controlled PRP Injections in Patients Affected by Androgenetic Alopecia // *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2018. No. 27 (131). P. e56406.
32. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a New Group of Biologically Active Compounds Derived from Prostaglandin Endoperoxides // *Proc Natl Acad Sci*. 1975. No. 72. P. 2994–2998.
33. Giordano S., Romeo M., Lankinen P. Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia: Does it Work? Evidence from Meta Analysis // *J Cosmet Dermatol*. 2017. No. 16. P. 374–381.
25. Sorbellini E., Trink A., Rinaldi F. Experimental Clinical Assessment of the Use of Platelet-Rich Plasma in Dermatology and Rationale for its Use in the Treatment of Non-Scarring Alopecia // *La Medicina Estetica*. 2011. No. 35 (4).
26. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura S., Ishirara M., Kishimoto S., Sasaki K., Yanagibayashi S., Azuma R., Yamamoto N., Kiyosawa T. Enhanced Effect of Platelet-Rich Plasma Containing a New Carrier on Hair Growth // *Dermatologic Surgery*. 2011. No. 37 (12). P. 1721–1729.
27. Uebel C. O., da Silva J. B., Cantarelli D., Martins P. The role of Platelet Plasma Growth Factors in Male Pattern Baldness Surgery // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. No. 118 (6). P. 1458–1466.
28. Gobbi A., Karnatzikos G., Mahajan V., Malchira S. Platelet-rich Plasma Treatment in Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Results in a Group of Active Patients // *Sports Health*. 2012. No. 4 (2). P. 162–172.
29. Oh J. H., Kim W. O., Park K. U., Roh Y. H. Comparison of the Cellular Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations // *The American Journal of Sports Medicine*. 2015. No. 43 (12). P. 3062–3070.
30. Gkini M. A., Kouskoukis A. E., Tripsianis G., Rigopoulos D., Kouskoukis K. Study of Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Androgenetic Alopecia Through an One-Year Period // *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014. No. 7 (4). P. 213.
31. Gentile P., Garcovich S., Sciolli M. G., Bielli A., Orlandi A., Cervelli V. Mechanical and Controlled PRP Injections in Patients Affected by Androgenetic Alopecia // *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2018. No. 27 (131). P. e56406.
32. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B. Thromboxanes: a New Group of Biologically Active Compounds Derived from Prostaglandin Endoperoxides // *Proc Natl Acad Sci*. 1975. No. 72. P. 2994–2998.
33. Giordano S., Romeo M., Lankinen P. Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia: Does it Work? Evidence from Meta Analysis // *J Cosmet Dermatol*. 2017. No. 16. P. 374–381.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Халирахманов Айрат Файзелгаянович – кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Университетская клиника (Медико-санитарная часть Казанского федерального университета); старший преподаватель кафедры хирургии, акушерства и гинекологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

ORCID: 0000-0001-7758-3935.

E-mail: ai.bolit@mail.ru

Идрисова Камилла Фаритовна – лаборант-исследователь, Научно-исследовательская лаборатория «Генные и клеточные технологии», Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

ORCID: 0000-0003-2997-0644.

E-mail: idrisovakam@mail.ru

Абдрахманов Азат Расимович – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, руководитель терапевтического направления, заместитель главного врача по медицинской части, Медико-санитарная часть Казанского федерального университета; научный сотрудник, Научно-исследовательская лаборатория «Репродуктивное здоровье», Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

ORCID: 0000-0002-4181-5818.

E-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS

Airat F. Khalirakhmanov – Candidate of Sciences (Medicine), Physician in Endovascular Diagnostics and Treatment, Uniclinic KFU; Senior Lecturer, Department of Surgery, Obstetrics, and Gynecology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

ORCID: 0000-0001-7758-3935.

E-mail: ai.bolit@mail.ru

Kamilla F. Idrisova – Clinical Research Assistant, Openlab “Gene and Cell Technologies”, Scientific and Clinical Center of Precision and Regenerative Medicine, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

ORCID: 0000-0003-2997-0644.

E-mail: idrisovakam@mail.ru

Azat R. Abdrakhmanov – Candidate of Sciences (Medicine), Dermatovenerologist, Head, Therapeutic Department, Deputy Chief Medical Officer for Treatment, Uniclinic KFU, Researcher, Scientific Research Laboratory “Reproductive Health”, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.

ORCID: 0000-0002-4181-5818.

E-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru