

Спонтанно наступившая беременность у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариального введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай

Е.Е. Краевая[✉], Н.П. Макарова, А.А. Бабаян, Е.А. Калинина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на современные достижения в области репродуктивной медицины, в настоящее время не существует эффективного способа повышения овариального резерва. Зачастую добиться наступления беременности у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников удастся лишь при использовании донорского генетического материала, поэтому сниженный овариальный резерв является крайне актуальной проблемой репродукции. В отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» обратилась пациентка 31 года с преждевременной недостаточностью яичников, ановуляторным бесплодием, неудачной попыткой экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Пациентке проведена процедура интраовариального введения собственной плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP) с целью улучшения функции яичников. Спустя 1 мес после проведения процедуры у пациентки наступила самопроизвольная беременность. Процедура введения PRP может быть перспективной для пациенток с яичниковой недостаточностью. По данным литературы и собственному опыту, после введения в яичники PRP наблюдается тенденция к увеличению количества антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования, что может свидетельствовать о некотором временном повышении овариального резерва и улучшении репродуктивного прогноза.

Ключевые слова: сниженный овариальный резерв, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, обогащенная тромбоцитами плазма

Для цитирования: Краевая Е.Е., Макарова Н.П., Бабаян А.А., Калинина Е.А. Спонтанно наступившая беременность у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариального введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Клинический случай. Гинекология. 2021;23(6):597–600. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201244

CASE REPORT

Spontaneous pregnancy in a patient with premature ovarian failure after ovarian platelet-rich plasma injection. Case report

Elizaveta E. Kraevaya[✉], Natalia P. Makarova, Alina A. Babayan, Elena A. Kalinina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

The authors have described a clinical case of a spontaneous pregnancy in a patient with decreased ovarian reserve, secondary infertility and a history of an in vitro fertilization failure. Based on literature data and their own experience, the authors believe that intraovarian administration of platelet-rich plasma can increase the ovarian reserve and improve reproductive potential.

Keywords: decreased ovarian reserve, infertility, assisted reproductive technologies, platelet-rich plasma, case report

For citation: Kraevaya EE, Makarova NP, Babayan AA, Kalinina EA. Spontaneous pregnancy in a patient with premature ovarian failure after ovarian platelet-rich plasma injection. Case report. Gynecology. 2021;23(6):597–600. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201244

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Краевая Елизавета Евгеньевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kraevaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8140-0035

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Бабаян Алина Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_babayan@oparina4.ru

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

[✉]Elizaveta E. Kraevaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kraevaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8140-0035

Natalia P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Alina A. Babayan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_babayan@oparina4.ru

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Введение

На сегодняшний день снижение овариального резерва по-прежнему остается одной из трудноразрешимых проблем репродуктивной медицины. Под сниженным овариальным резервом подразумевают состояние, при котором в яичниках при ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализируют не более 5 антральных фолликулов (АФ) или уровень антимюллерова гормона (АМГ) менее 1,2 нг/мл [1]. Причинами данного состояния могут быть возраст [2–4], ятрогенное воздействие – хирургические манипуляции на яичниках [5], прием токсичных лекарственных препаратов [6], генетические факторы у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (синдром Тернера, премутации гена FMR-1, а также мутации генов FOXL2, NR5A1, BMP15, FSHR, мутации ферментов стероидогенеза) [7, 8]. Репродуктивный прогноз у этих пациенток зависит от причины, повлекшей снижение овариального резерва.

К сожалению, доказанных методов улучшения овариальной функции не существует. В клинической практике пациенткам с преждевременной недостаточностью яичников даются рекомендации по ведению здорового образа жизни (отказ от вредных привычек, коррекция массы тела при необходимости и т.п.), назначаются гормональные препараты, витамины и биологически активные добавки в надежде на улучшение трофических и метаболических процессов в яичниках и, как следствие, увеличение количества АФ (КАФ), но, к сожалению, ни один из этих методов не обладает доказанной эффективностью [9–12], поэтому поиск способов решения данной проблемы является актуальнейшей задачей репродуктивной медицины.

Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами (platelet rich plasma – PRP), используется во многих областях медицины: дерматологии, травматологии и ортопедии, эстетической гинекологии [13–15]. В репродукции метод введения PRP также завоевывает популярность: в последнее время активно проводится процедура инъекции PRP в матку у пациенток с «тонким» эндометрием и в яичники у пациенток с «бедным» ответом в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [16–19].

В статье описан клинический случай самопроизвольного наступления беременности у пациентки с преждевременной недостаточностью яичников после процедуры интраовариальной инъекции PRP.

Клинический случай

Пациентка М., 31 год, обратилась в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в феврале 2019 г. с жалобами на ненаступление беременности в течение 2 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Из анамнеза: менструации с 13 лет, цикл регулярный, по 4 дня, через 28 дней, без особенностей. Гинекологический анамнез не отягощен. В 2017 г. у пациентки наступила самопроизвольная беременность, которая прервалась на сроке 9 нед. В результате проведенного обследования выставлен диагноз: преждевременная недостаточность яичников на основании снижения уровня АМГ до 0,12 нг/мл, эпизодов повышения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 18 мМЕ/мл, данных УЗИ (в яичниках определялись единичные АФ). Для реализации репродуктивных планов пациентке рекомендовано воспользоваться донорскими ооцитами, но получен отказ. В июле 2019 г. предпринята попытка получения ооцита и оплодотворения его с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) в естественном цикле, при этом

было получено 2 зрелых ооцита, которые оплодотворились, но эмбрионы остановились в развитии. В дальнейшем проведение программ ВРТ не представлялось возможным по причине отсутствия условий для овариальной стимуляции (высокие значения ФСГ) и отсутствия роста доминантного фолликула в естественном цикле. Принято решение о проведении процедуры введения PRP в яичники с целью увеличения КАФ в яичниках и повышения эффективности овариальной стимуляции в программе ВРТ. В феврале 2020 г. в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия пациентке проведена трансвагинальная пункция яичников под УЗ-контролем в условиях внутривенной кратковременной анестезии и введено по 0,5 мл PRP в каждый яичник. PRP получали в результате венепункции, забора 10 мл крови в стерильную пробирку с антикоагулянтом, центрифугирования и отбора тромбоконцентрата для последующего введения в ткань яичника. В марте 2020 г. у пациентки наступила самопроизвольная беременность, подтвержденная результатом анализа крови на b-субъединицу хорионического гонадотропина человека, но прервавшаяся на раннем сроке. При наблюдении в динамике через 2 мес после проведенной процедуры инъекции PRP по данным УЗИ органов малого таза в яичниках визуализировалось больше по сравнению с предшествующими исследованиями КАФ, уровни ФСГ и АМГ оставались в пределах прежних значений; и в июле 2020 г. предпринята попытка ЭКО/ИКСИ в естественном цикле, в результате которой получено 2 зрелых ооцита, но оплодотворения не произошло. С июля 2020 по февраль 2021 г. пациентка предпринимала попытки забеременеть естественным путем, которые оказались безуспешными. В марте 2021 г. она приняла решение о проведении программы ВРТ с донорскими ооцитами.

Обсуждение

Проблемы естественного старения, генетические поломки, необратимость ятрогенного воздействия на органы и ткани – на сегодняшний день вызов не только репродуктивной медицине, но и всей медицинской науке в целом. Женщины со сниженным овариальным резервом, преждевременной недостаточностью яичников представляют собой очень сложную категорию пациенток по причине крайне ограниченного набора терапевтических методов.

Главным ограничением повышения овариального резерва является общепринятая теория о том, что количество ооцитов детерминировано генетически [20], но дискуссия о возможности постнатального оогенеза возобновилась после работы К. Зоу и соавт. (2009 г.), в которой продемонстрировано, что в яичниках млекопитающих присутствуют стволовые клетки, способные к оогенезу [20, 21]. Получены данные, что мезенхимальные клетки коркового слоя взрослого яичника могут претерпевать мезенхимально-эпителиальный переход в поверхностные эпителиальные клетки, которые последовательно дифференцируются в примитивные гранулезные и половые клетки; человеческие ооциты могут дифференцироваться из поверхностного эпителия яичников в яичниках плода *in vivo* и от яичников взрослых *in vitro*. Таким образом, пул первичных фолликулов в яичниках взрослого человека представляет собой не статическую, а скорее динамическую популяцию дифференцирующихся и регрессирующих структур [20, 22].

Данная гипотеза о возможности оогенеза из мезенхимальных стволовых клеток в постнатальном периоде позволяет надеяться на эффективность принципиально новых подходов к терапии яичниковой недостаточности, в частности инъекций PRP в яичники [20, 23].

Систематический обзор S. Panda и соавт. (2020 г.) посвящен эффективности интраовариальной инъекции PRP у пациенток с яичниковой недостаточностью и результатам последующих программ ВРТ [24–27]. Проанализирована эффективность инъекции PRP у 663 женщин, оценивались показатели АМГ, ФСГ, количество антральных фолликулов, эффективность последующих программ ВРТ. Исследование Y. Sakiroglu и соавт. (2020 г.) показало, что женщины, у которых на момент инъекции PRP отсутствовали АФ, хуже ответили на лечение по сравнению с женщинами, у которых был хотя бы 1 АФ. Аналогично женщины с самым низким кватрилем для сывороточного АМГ и наивысшим для сывороточного ФСГ были менее склонны к положительному ответу на лечение [24]. Авторы обзора пришли к выводу, что методика интраовариальной инъекции PRP помогает активировать существующие преантральные и/или ранние АФ и именно их количество определяет ответ на процедуру введения PRP в яичники [28].

Во всех исследованиях отмечается, что крайне неблагоприятный прогноз эффективности лечения – у пациенток с преждевременной яичниковой недостаточностью, и даже при наступлении беременности живорождений у данной категории пациенток не наблюдалось.

Предполагают, что положительный эффект процедуры введения PRP в отношении яичниковой функции реализуется благодаря биологически активным веществам, содержащимся в тромбоцитах и высвобождающихся при их активации: цитокинам, хемокинам, факторам роста. При этом усиливаются клеточная пролиферация и миграция клеток, ангиогенез, что приводит к повышению трофики и, как следствие, улучшению функции яичниковой ткани [20, 29–31].

Авторы исследований подчеркивают важность соблюдения номенклатуры, стандартизации протоколов для получения PRP, а также обязательной характеристики конечного продукта, что позволило бы привести осуществленные исследования по данной проблематике к единому знаменателю. Отсутствие стандартизации протоколов получения PRP, кратности и дозирования терапии, отличающаяся хирургическая техника, немногочисленность и сложность проведения исследований по данной проблематике ограничивают широкое внедрение PRP в клиническую практику репродуктивной медицины, но, учитывая обнадеживающие результаты и успешность применения этой методики в других областях медицины, метод интраовариального введения PRP требует пристального внимания репродуктологов и проведения дальнейших исследований в этой области.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Е.Е. Краевая – сбор и анализ литературных данных, обработка исходного материала и написание статьи; Н.П. Макарова – редактирование и утверждение публикации; А.А. Бабаян – проведение программ ВРТ и PRP у пациентки; Е.А. Калинина – редактирование и утверждение публикации.

Authors' contribution. Е.Е. Kraevaya – collection and analysis of literature data, processing of source material and writing an article; N.P. Makarova – editing and approval of the publication; A.A. Babayan – carrying out IVF and PRP programs in a patient; E.A. Kalinina – editing and approval of the publication.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2019. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Ссылка активна на 10.05.2021 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniu. Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia RF. 2019. Available at: https://roag-portal.ru/projects_gynecology. Accessed: 10.05.2021 [(in Russian)]].
2. Tal R, Seif DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):129-40. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.027
3. Салимова М.Д., Наделяева Я.Г., Данусевич И.Н. Современные представления о клинико-диагностических критериях преждевременной недостаточности яичников (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):42-50 [Salimova MD, Nadelyaeva YaG, Danusevich IN. Modern Concepts of Clinical and Diagnostic Criteria for Premature Ovarian Failure (Literature Review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):42-50 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2020-5.6.5
4. Попова К.А., Леонтьев А.А. Роль экзогенных и эндогенных факторов в формировании преждевременной недостаточности яичников в структуре бесплодия у женщин. *Синергия наук*. 2020;53:832-9 [Popova KA, Leontyev AA. The role of exogenous and endogenous factors in the formation of premature ovarian insufficiency in the structure of infertility in women. *Sinergiya nauk*. 2020;53:832-9 (in Russian)].
5. Елисеенко Л.Н., Дивакова Т.С. Влияние хирургического лечения эндометриом на функциональное состояние яичника. *Охрана материнства и детства*. 2017;2(30):38-42 [Eliseenko LN, Divakova TS. The effect of surgical treatment of endometrium on the functional state of the ovary. *Okhrana materinstva i detstva*. 2017;2(30):38-42 (in Russian)].
6. Назаренко Т.А., Калинина Е.А., Корнеева И.Е., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. Реалии сегодняшнего дня. *Медицинский оппонент*. 2019;3(7):40-4 [Nazarenko TA, Kalinina EA, Korneeva IE, Martirosyan YaO. Preservation of the Reproductive Function in Patients with Cancer. The Realities of Today (Literature Review). *Medical Opponent*. 2019;3(7):40-4 (in Russian)].
7. Позднякова А.А. Преждевременная недостаточность яичников: от диагностики к профилактике и лечению последствий заболевания. *Главный врач Юга России*. 2020;4(74):24-7 [Pozdnyakova AA. Premature failure of the ovaries: from diagnostics to prevention and treatment of consequences of the disease. *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2020;4(74):24-7 (in Russian)].
8. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod*. 2019;101(3):549-66. DOI:10.1093/biolre/foz084
9. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. 2016;96(3):873-909. DOI:10.1152/physrev.00023.2015
10. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):29. DOI:10.1186/s12958-018-0343-0
11. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis

- of Randomized Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;27(11):160. DOI:10.3389/fendo.2020.00160
12. The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation; Bosch E, Broer S, Griesinger G, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. DOI:10.1093/hropen/hoaa009
13. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J, et al. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016;27(4):825-53. DOI:10.1016/j.pmr.2016.06.002
14. Martínez-Martínez A, Ruiz-Santiago F, García-Espinosa J. Platelet-rich plasma: myth or reality? *Radiologia (Engl Ed)*. 2018;60(6):465-75 (in Spanish). DOI:10.1016/j.rx.2018.08.006
15. Cohen PR, Riahi RR. Platelet-Rich Plasma and Genital Rejuvenation. *Skinmed*. 2019;17(4):272-4.
16. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(5):753-6. DOI:10.1007/s10815-018-1159-8
17. Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):810-3. DOI:10.1016/j.tjog.2018.10.007
18. Гохберг Я.А., Макарова Н.П., Бабаян А.А., Калинина Е.А. Роль различных факторов воздействия на эндометрий в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;1:28-34 [Gokhberg YaA, Makarova NP, Babayan AA, Kalinina EA. The role of various factors affecting the endometrium in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;1:28-34 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.1.28-34
19. Petryk N, Petryk M. Ovarian Rejuvenation Through Platelet-Rich Autologous Plasma (PRP) – a Chance to Have a Baby Without Donor Eggs, Improving the Life Quality of Women Suffering from Early Menopause Without Synthetic Hormonal Treatment. *Reprod Sci*. 2020;27(11):1975-82. DOI:10.1007/s43032-020-00266-8
20. Sills ES, Samuel HW. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20190805. DOI:10.1042/BSR20190805
21. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol*. 2009;11(5):631-6. DOI:10.1038/ncb1869
22. Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, et al. Oogenesis in adult mammals, including humans: a review. *Endocrine*. 2005;26(3):301-16. DOI:10.1385/ENDO:26:3:301
23. Pantos K, Nitsos N, Kokkali G, et al. Ovarian rejuvenation and folliculogenesis reactivation in peri-menopausal women after autologous platelet-rich plasma treatment. Abstracts, ESHRE 32nd Annual Meeting, Helsinki, 2016.
24. Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10211-22. DOI:10.18632/aging.103403
25. Melo P, Navarro C, Jones C, et al. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(4):855-63. DOI:10.1007/s10815-020-01710-z
26. 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):756-60. DOI:10.1080/09513590.2018.1445219
27. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S. Reactivating Ovarian Function through Autologous Platelet-Rich Plasma Intraovarian Infusion: Pilot Data on Premature Ovarian Insufficiency, Perimenopausal, Menopausal, and Poor Responder Women. *J Clin Med*. 2020;9(6):1809. DOI:10.3390/jcm9061809
28. Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus*. 2020;12(12):e12037. DOI:10.7759/cureus.12037
29. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, et al. Live Birth in Woman With Premature Ovarian Insufficiency Receiving Ovarian Administration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Combination With Gonadotropin: A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:50. DOI:10.3389/fendo.2020.00050
30. Aflatoonian A, Lotfi M, Saeed L, Tabibnejad N. Effects of Intraovarian Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma on Ovarian Rejuvenation in Poor Responders and Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Reprod Sci*. 2021;28(7):2050-9. DOI:10.1007/s43032-021-00483-9
31. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18-24. DOI:10.1159/000477353

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCOR.RU