

Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита

Маглеваний С.В., Нарышкин Е.А., Четина Е.В., Макаров М.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлен обзор данных литературы, посвященной механизмам действия богатой тромбоцитами плазмы (Platelet Rich Plasma, PRP) и опыту ее применения у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Определено место PRP в системной и локальной терапии РА. Описаны химический состав PRP и структура включенных в нее органелл тромбоцитов. Дана оценка способов получения тромбоцитарной плазмы, содержащей различные концентрации ключевых факторов роста: тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста α (TGF α), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF) и эпидермального фактора роста (EGF). Рассмотрены варианты классификаций PRP, которые учитывают различия препаратов по составу и содержанию факторов роста. Проанализирован опыт внутрисуставного введения препаратов аутологичной плазмы пациентам с РА и синовитом.

На основании приведенных данных сделано заключение о том, что PRP-терапия может оказаться эффективным инструментом купирования воспаления и стимуляции локальных процессов репарации поврежденных тканей сустава у больных РА. Дальнейшее изучение возможностей применения PRP-терапии и формирование ее протокола при РА позволят оказывать эффективную персонализированную помощь таким больным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; синовит; богатая тромбоцитами плазма; тромбоциты; факторы роста; воспаление.

Контакты: Сергей Владимирович Маглеваний; dr.maglevanyy@gmail.com

Для ссылки: Маглеваний СВ, Нарышкин ЕА, Четина ЕВ, Макаров МА. Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2021;15(1):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-87-93

Prospects for use of platelet-rich plasma in the treatment of rheumatoid arthritis **Maglevaniy S.V., Naryshkin E.A., Chetina E.V., Makarov M.A.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The paper reviews the data available in the literature on the mechanisms of action of platelet-rich plasma (PRP) and the experience of its use in patients with rheumatoid arthritis (RA). It defines the place of PRP in the systemic and local therapy of RA. The chemical composition of PRP and the structure of the platelet organelles included in it are described. An estimate is made for procedures to prepare platelet-rich plasma containing different concentrations of key growth factors, such as platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor α (TGF α), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF), and epidermal growth factor (EGF). The variants of PRP classifications, which take into account differences in the composition and levels of the growth factors, are considered. The experience with intra-articular injections of autologous plasma products in patients with RA and synovitis is analyzed.

These findings lead to the conclusion that PRP therapy can be an effective tool to relieve inflammation and to stimulate local reparative processes in damaged joint tissues in patients with RA. Further study of the possibilities of using this method of therapy and the formation of a PRP-therapy protocol for patients with rheumatoid arthritis will provide effective personalized care to these patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; synovitis; platelet-rich plasma; platelets; growth factors; inflammation.

Contact: Sergey Vladimirovich Maglevaniy; dr.maglevanyy@gmail.com

For reference: Maglevaniy SV, Naryshkin EA, Chetina EV, Makarov MA. Prospects for use of platelet-rich plasma in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):87–93. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-87-93

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. При РА наиболее часто вовлекаются мелкие суставы кистей и стоп, хотя нередко наблюдается воспаление крупных суставов [2]. Синовия считается основной мишенью патологического процесса, который сопровождается гиперплазией синовиальной оболочки и образованием паннуса [3]. Ангиогенез при РА является одним из фак-

торов, способствующих переходу воспаления в хроническую пролиферативную фазу, а также обеспечивающих персистенцию хронического синовита [4]. При этом макрофагоподобные (MLS) и фибробластоподобные (FLS) синовиоциты пролиферируют, образуя паннус, который покрывает и повреждает хрящевую ткань. Дисфункция синовиальной ткани при РА приводит к нарушению процессов обмена метаболитами между кровеносными сосудами и внутрисуставным пространством, поскольку синовиальная жидкость вместе с субхондральной костью обеспечивает питание сус-

тавного хряща [2]. Адгезия FLS к внеклеточному матриксу, их миграция и инвазия с образованием паннуса вызывают эрозирование и разрушение суставного хряща у больных РА вследствие секреции деградирующих ферментов, преимущественно матриксных металлопротеиназ и цитокинов [5]. Кроме того, при РА в синовиальную ткань проникают макрофаги, фибробласты и активированные лимфоциты периферической крови. Т-лимфоциты участвуют в продукции многих провоспалительных цитокинов, преимущественно из суперсемейств фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ), а также факторов роста. Роль В-лимфоцитов связана с продукцией аутоантител, таких как антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и ревматоидный фактор [5].

Терапия РА

В настоящее время в терапии РА используются нестероидные противовоспалительные препараты, простые анальгетики, глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), дифференцированные на пять классов: ингибиторы ФНО α (иФНО α); анти-В-клеточные препараты; ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 1, ИЛ6 и Т-клеточной стимуляции. ГИБП различаются по механизму системного действия. Так, иФНО α с высоким сродством и специфичностью связываются с растворимой и мембранно-связанной частью ФНО α , благодаря чему достигается снижение его концентрации и предотвращается взаимодействие с рецепторами [6]. Анти-В-клеточные моноклональные антитела связываются с CD20, тем самым вызывая деpleцию В-клеток [7]. Действие ингибиторов Т-клеточной стимуляции основано на связывании белка программируемой клеточной гибели L1 (PD-L1), локализованного на поверхности антигенпрезентирующей клетки, с белком гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4), который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов [8]. Известно, что иИЛ1 блокируют биологическую активность ИЛ1 путем конкурентного связывания с рецептором ИЛ1Ra [9]. Механизм действия иИЛ6 заключается в их связывании как с растворимыми (sIL-6R), так и с мембранными (mIL-6R) рецепторами и в ингибировании опосредованных ими сигналов [10].

Кроме препаратов системного действия, при РА широко применяются внутрисуставные инъекции. Так, локальное введение ГК позволяет быстро подавить воспаление в суставе и обеспечить значительное клиническое улучшение задолго до того, как будет получен эффект сБПВП [11]. Такая терапия приводит к уменьшению воспалительной активности за счет снижения клеточной инфильтрации вследствие уменьшения числа Т-лимфоцитов и экспрессии провоспалительных цитокинов, индуцирующих развитие синовиита, таких как ФНО α , ИЛ1 β и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [12]. Локальная терапия ГК также способна подавлять экспрессию 5-липоксигеназы в синовиальной оболочке, что дополнительно повышает ее эффективность при РА [13]. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности внутрисуставного введения иФНО α инфликсимаба для лечения у пациентов с РА моноартрита, резистентного к местной терапии ГК и сБПВП [14]. Локальное введение иФНО α по сравнению

с подкожным приводило к значительному снижению пролиферации клеток синовиальной ткани [15]. Интересным представляется исследование, посвященное внутрисуставному введению метотрексата (МТ) в синовиальные суставы, в котором была продемонстрирована эффективность этого метода при резистентном синовите, который не купировался системной терапией МТ [16]. Кроме того, в ряде работ сообщалось о безопасности и эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при РА [17]. Таким образом, локальные методы терапии, влияя на определенные звенья патогенеза РА, могут быть эффективны при олиго- и моноартритах.

Богатая тромбоцитами плазма (platelet rich plasma, PRP), ее характеристика и состав

Одним из минимально инвазивных способов, позволяющих улучшить состояние суставной поверхности и восстановить ее полноценное функционирование, является использование PRP. Тромбоциты — небольшие безъядерные дискоидные клетки, которые продуцируются мегакариоцитами костного мозга и непосредственно участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, ангиогенеза, ремоделирования костной ткани, аутоиммунных реакциях и других физиологических и патологических процессах. Это обусловлено тем, что при активации тромбоцитов в результате экзоцитоза гранулированная структура их цитоплазмы высвобождает широкий спектр биологически активных веществ [18].

В составе тромбоцитов имеются α -гранулы, δ -гранулы, лизосомы, пероксисомы и другие органеллы. В α -гранулах хранится более 280 белков, которые относятся к различным функциональным классам [19] (см. рисунок). В свою очередь, δ -гранулы — это связанные с лизосомами органеллы, уникальные для тромбоцитов [21] и играющие центральную роль в их агрегации [22]. Эти гранулы содержат мембранные белки (CD63-гранулофизин, LAMP2, GPIb, aIIb β 3); нуклеотиды (ATP, GDP, ADP, GTP); биологически активные амины (серотонин, гистамин); белки-переносчики (MRP4, VNUT, VMAT2), а также ионы (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} , полифосфат, пиррофосфат) [23].

Тромбоциты являются основой PRP — насыщенной аутологичными тромбоцитами плазмы крови, в состав которой входят различные факторы роста, высвобождающиеся в процессе активации содержимого α -гранул и участвующие в каскаде процессов регенерации [24]. Многочисленные исследования показывают, что для репаративных процессов наиболее значимыми являются тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста α (TGF α), VEGF, инсулиноподобный фактор роста (IGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [25, 26]. Факторы роста участвуют в восстановлении тканей и противодействуют катаболическому влиянию цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ1. Они также участвуют в стимуляции ангиогенеза и защищают эндотелиальные клетки от апоптоза, что обеспечивает достаточный приток крови к поврежденной ткани для инициации процессов репарации.

Способы получения PRP

Существует несколько способов синтеза PRP с целевыми уровнями необходимых факторов роста. При этом описанные в литературе методы получения PRP имеют общие



Состав и функциональные категории α-гранул тромбоцитов [20]
Composition and functional categories of platelet alpha-granules [20]

черты: сбор образцов периферической крови в присутствии антикоагулянта и их последующее центрифугирование. Влияние на состав PRP оказывает изменение отдельных динамических параметров: времени центрифугирования, величины центробежной силы, способов аспирации концентрата тромбоцитов (аспирация тромбоцитарной плазмы, различающейся по скорости оседания при центрифугировании), а также активации препарата с помощью различных доз хлорида кальция или тромбина. Сочетание этих параметров приводит к различиям в составе PRP [27].

Классификация препаратов PRP

С целью стандартизации препаратов PRP было предложено несколько способов их классификации. Так, в 2009 г. разработана классификация тромбоцитарных продуктов, предусматривающая их разделение на четыре группы в зависимости от содержания лейкоцитов и фибриногена: чистая обогащенная тромбоцитами плазма (P-PRP); обогащенная тромбоцитами плазма с лейкоцитами (L-PRP); чистый богатый тромбоцитами фибрин (P-PRF) и богатый тромбоцитами фибрин с лейкоцитами (L-PRF) [28].

В дальнейшем J. Magalon и соавт. [29] была создана классификация DEPA (Dose of injected platelets, Efficiency of production, Purity of the PRP, Activation of the PRP – Доза вводимых тромбоцитов, Эффективность продукции, Чистота PRP и Активация PRP). В этой классификации были впервые использованы новые параметры – доза тромбоцитов в инъекции и относительный состав PRP. Данная классификация может быть полезна для оценки клинической эффективности PRP определенного состава.

Недавно появилась классификация MARSPILL (M: Method, A: activation, R: red blood cells, S: spin, P: platelets, I: image guidance, L: leukocytes, L: light activation), которая ос-

нована на соотношении тромбоцитов и мононуклеарных клеток периферической крови [30]. Эта классификация учитывает метод получения плазмы, наличие и способ ее активации, концентрацию эритроцитов и лейкоцитов, способы осаждения клеток, число тромбоцитов и наличие визуального контроля.

Для прогнозирования скорости восстановления тромбоцитов и лейкоцитов в процессе центробежного разделения цельной крови в пробирке с целью получения PRP L. Piao и соавт. [31] предложили теоретическую модель многофазного потока. Эта модель допускает, что оптимальное количество интактных тромбоцитов образуется при центрифугировании 9 мл цельной крови в течение 5, 10 и 15 мин с ускорением 1000, 500 и 350 g соответственно.

Предполагаемые механизмы действия PRP

Известно, что тромбоцитарные продукты, полученные различными способами, содержат разные концентрации факторов роста и цитокинов [32]. Поэтому терапия конкретного больного должна основываться на получении PRP с заданными свойствами. Так, стандартный способ получения PRP, который включает два осаждения центрифугированием при небольшой скорости (6 мин – 1000 об/мин и 8 мин – 800 об/мин), позволяет высвободить большое количество таких факторов роста, как PDGF и RANTES (цитокин, являющийся селективным Т-лимфоцитарным аттрактантом, принадлежащим к суперсемейству ИЛ8) [33], вероятно, вследствие максимального содержания тромбоцитов в препарате и активации PRP тромбином и кальцием, что усиливает дегрануляцию тромбоцитов. Этот метод получения PRP может быть востребован, если основной целью терапии является восстановление связок, менисков в месте инъекции.

Для активации ангиогенеза и улучшения заживления раны используются инъекции обогащенного тромбоцитами фибрина (PRF, который получают путем однократного центрифугирования крови с ускорением 400 g в течение 10–12 мин), что позволяет повысить выход нескольких факторов роста (основного фактора роста фибробластов — bFGF, — VEGF, TGF β 1) и цитокинов, которые локализуются в белых кровяных тельцах и, возможно, в циркулирующих клетках-предшественниках, находящихся в фибриновом сгустке.

В ряде исследований показано, что при синовите содержание во внутрисуставной жидкости эндогенного ФНО α и ИЛ6 повышается при снижении уровней VEGF и ИЛ10. В этих случаях локальное введение PRGF (Plasma Rich in Growth Factors — плазма крови, богатая факторами роста) и PRF позволяет уменьшить концентрацию ФНО α и ИЛ1 β , так как PRGF и PRF способны ингибировать высвобождение провоспалительных цитокинов [34]. Более того, использование разных тромбоцитарных продуктов, таких как PRF и PRP, помогает достигать более высокой концентрации цитокинов, участвующих в процессах регенерации тканей (например, в PRF можно получить 20-кратное увеличение концентрации VEGF) [35].

В исследовании A. Mishra и соавт. [36] было установлено, что инактивированная 10% PRP значительно усиливает пролиферацию фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток (MSC) *in vitro*. Кроме того, PRP в зависимости от уровня pH при ее получении может избирательно стимулировать хондрогенную дифференциацию MSC, которая влияет на продукцию различных цитокинов. J.P. Krüger и соавт. [37] обнаружили, что PRP, стимулируя миграцию и хондрогенную дифференцировку субхондральных MSC-предшественников, эффективно индуцирует образование хрящевого матрикса, богатого протеогликанами и коллагеном II типа, способствуя восстановлению поврежденной хрящевой ткани. Результаты приведенных выше исследований могут быть использованы для создания PRP с заданными свойствами.

Таким образом, метод получения тромбоцитарного продукта имеет большое значение для достижения конкретного терапевтического результата при использовании препарата PRP.

Разнонаправленный характер действия PRP при РА

Препараты PRP способны не только участвовать в процессах регенерации тканей, но и специфически воздействовать на клинические проявления некоторых заболеваний. Поскольку для РА характерен воспалительный процесс в суставах, связанный с гиперплазией синовиальной оболочки и ее инвазией в прилежащие костные и хрящевые структуры, предполагается, что PRP может способствовать ослаблению воспалительного процесса в суставе и замедлению дальнейшего разрушения хрящевой и костной ткани путем изменения скорости пролиферации и дифференцировки синовиальных клеток, а также ингибирования катаболических процессов в суставном хряще. Следует отметить, что PRP является аутологичным продуктом, поэтому функциональные нарушения тромбоцитов, связанные с их системной активацией при РЗ, могут оказывать как позитивное, так и негативное влияние на процессы, регулируемые PRP. Например, в ряде исследований наблюдали как повреждающее, так и защитное действие тромбоцитов, которое связы-

вают с их одновременным участием в процессах гемостаза, воспаления, врожденного и адаптивного иммунитета, регенерации тканей и др. [38–40].

Разнонаправленный характер действия препаратов PRP объясняется тем, что реактивность тромбоцитов при короткой продолжительности их жизни (8–10 дней) определяется мегакариопозом, который количественно регулируется тромбопоэтином. При этом любое химическое соединение, направленное на созревание предшественников тромбоцитов в костном мозге, прямо или косвенно может изменять тромбоцитический, иммунный и воспалительный потенциал циркулирующих тромбоцитов. А.У. Gasparyan и соавт. [41] показали, что при большинстве системных нарушений тромбоциты циркулируют в активированном состоянии и имеют тенденцию образовывать комплексы с другими воспалительными и иммунными клетками. Так, у больных РА с повышенным количеством тромбоцитов в крови ($>400 \cdot 10^9/\text{л}$), наблюдалось более значимое снижение активности заболевания в ответ на введение тоцилизумаба по сравнению с теми, кто имел нормальный уровень тромбоцитов ($<400 \cdot 10^9/\text{л}$) [42]. Взаимодействуя с Т-лимфоцитами, опосредовано через Р-селектин, тромбоциты подавляют пролиферацию лимфоцитов и снижают за счет этого уровень провоспалительных цитокинов в крови [43]. В ряде работ было показано, что применение ГИБП, в частности иФНО α , ограничивает способность тромбоцитов связываться с лейкоцитами и активировать их при РА, что ведет к ослаблению иммунного воспаления [44]. Тромбоцитические и воспалительные агенты, высвобождаемые тромбоцитами, могут вызывать специфические осложнения. В то же время известно, что некоторые широко используемые противоревматические препараты подавляют тромбопоэз и активность тромбоцитов [45]. В настоящее время неизвестны способы предотвращения повреждающего действия тромбоцитов или наделения их защитной и регенерирующей функциями, но исследования в этом направлении проводятся.

Опыт применения PRP в терапии РА

На сегодня PRP-терапия показала хорошую эффективность при лечении остеоартрита, а также других заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как синовит, эпикондилит, травмы скелетных мышц и тендинопатии [46–50]. Однако ее применение при РА изучено недостаточно.

Способность PRP подавлять действие провоспалительных факторов и уменьшать клинические проявления РА некоторые исследователи связывают с регуляцией сигнального пути фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/протеинкиназы В (AKT) [51]. Также имеются данные о том, что содержащийся в α -гранулах тромбоцитов белок TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) участвует в регуляции воспаления у больных РА путем стимуляции апоптоза в синовиоцитах и инфильтрирующих лимфоцитах [52–54]. Результаты ряда исследований продемонстрировали способность TRAIL подавлять воспаление в суставах и ингибировать активацию Т-лимфоцитов посредством регуляции сигнального пути независимого от апоптоза [55].

В исследованиях на модели РА у свиней установлено значительное снижение гипертрофии синовиоцитов и ее лейкоцитарной инфильтрации в образцах синовиальной ткани

после введения PRP по сравнению с контролем, не получавшим лечение. Снижение содержания VEGF, ИЛ6, ИЛ1 β и IGF1 в синовиальной и хрящевой тканях, а также ФНО α в хрящевой ткани после внутрисуставного введения PRP свидетельствует об эффективности данного метода лечения для восстановления хряща [56]. Введение PRP крысам с адъювант-индуцированным РА значительно снижало уровни малонового диальдегида — маркера окислительного стресса, — ИЛ1 β и ФНО α , а также повышало концентрации глутатиона и глутатион пероксидазы в сыворотке крови животных, что подтверждает антиоксидантное действие PRP [57].

Данные о применении PRP у больных РА малочисленны и противоречивы. Н. Badsha и соавт. [58] применяли PRP-терапию у 4 больных РА с неадекватной реакцией и стойким воспалением после внутрисуставного введения ГК. Через 4 и 8 нед PRP-терапии у всех пациентов отмечено снижение боли по визуальной аналоговой шкале, активности заболевания по индексу DAS28 и уменьшение воспаления по данным УЗИ суставов. При этом нежелательных явлений ни у одного пациента не зарегистрировано.

В другом исследовании введение PRP пациенту с РА сопровождалось развитием аллергической реакции, которая могла быть вызвана цитратом кальция, использованным для активации PRP [59].

Следует отметить, что PRP может способствовать миграции и инвазии FLS у больных РА, поэтому регулирование данных процессов должно учитываться при использовании препаратов PRP у больных РА с целью предотвращения структурного прогрессирования заболевания [60].

Заключение

Таким образом, PRP-терапия — эффективный метод купирования воспаления и стимуляции локальных репаративных процессов, а удобство и безопасность благодаря использованию аутологичного материала расширяют возможности ее применения при РЗ. Однако в настоящее время роль PRP-терапии при РА недостаточно изучена. Вместе с тем накопленные теоретические знания и небольшой, но успешный опыт практического применения дают основания для дальнейшей оценки этого метода и формирования протокола PRP-терапии у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synovocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):233-55. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00859.x.
- Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):463-75. doi:10.1038/nrrheum.2017.115. Epub 2017 Jul 13.
- Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis.* 2015 Oct;18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2. Epub 2015 Jul 22.
- Fang Q, Ou J, Nandakumar KS. Autoantibodies as Diagnostic Markers and Mediator of Joint Inflammation in Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2019 Oct 27;2019:6363086. doi: 10.1155/2019/6363086. eCollection 2019.
- Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* 2015 Jan;27(1):55-62. doi: 10.1093/intimm/idx102. Epub 2014 Nov 19.
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017;55(4):409-19. (In Russ.)].
- Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Apr;104(4):276-84. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x. Epub 2009 Feb 18.
- Dayer JM, Feige U, Edwards CK 3rd, et al. Anti-interleukin-1 therapy in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 May;13(3):170-6. doi: 10.1097/00002281-200105000-00004.
- Насонов ЕЛ. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний — ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17. Современная ревматология. 2013;7(3):5-14. [Nasonov EL. New areas of the pharmacotherapy of rheumatic diseases are inhibition of interleukin-6 and interleukin-17. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2013;7(3):5-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-04
- Олюнин ЮА. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2015;9(1):78-83. [Olyunin YuA. Intra-articular drug injections in the combination treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):78-83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-78-83
- Af Klint E, Grundtman C, Engström M, et al. Intraarticular glucocorticoid treatment reduces inflammation in synovial cell infiltrations more efficiently than in synovial blood vessels. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3880-89. doi: 10.1002/art.21488
- Gheorghe KR, Korotkova M, Catrina AI, et al. Expression of 5-lipoxygenase and 15-lipoxygenase in rheumatoid arthritis synovium and effects of intraarticular glucocorticoids. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):R83. doi: 10.1186/ar2717. Epub 2009 Jun 4.
- Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, et al. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan;63(1):102-3. doi: 10.1136/ard.2003.006981
- Zhang F, Ma C. Comparison of the effectiveness on intra-articular and subcutaneous TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2018 Jan;37(1):199-204. doi: 10.1007/s10067-017-3806-3. Epub 2017 Sep 4.
- Mortada MA, Abdelwhab SM, Elgawish MH. Intra-articular methotrexate versus corticosteroid injections in medium-sized joints of rheumatoid arthritis patients—an intervention study. *Clin Rheumatol.* 2018 Feb;37(2):331-7. doi: 10.1007/s10067-017-3843-y. Epub 2017 Sep 30.
- Saito S, Kotake S. Is there evidence in support of the use of intra-articular hyaluronate in treating rheumatoid arthritis of the knee? A meta-analysis of the published literature. *Mod Rheumatol.* 2009;19(5):493-501. doi: 10.1007/s10165-009-0189-6. Epub 2009 Jun 23.
- Васильев СА, Берковский АЛ, Мелкумян АЛ. Пособие по изучению функции тромбоцитов. Норма и патология. Москва; 2017. С. 9-12.

- [Vasil'ev SA, Berkovskii AL, Melkumyan AL. Posobie po izucheniiyu funktsii trombotsitov. *Norma i patologiya* [Manual for the study of platelet function. Norm and pathology]. Moscow; 2017. P. 9-12].
19. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol*. 2015 Oct;8(5):555-7. doi: 10.1586/17474086.2015.1069703. Epub 2015 Jul 15.
20. Nurden A. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2011 May;105 Suppl 1:S13-33. doi: 10.1160/THS10-11-0720. Epub 2011 Apr 11.
21. Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-related organelles: driving post-Golgi compartments into specialisation. *Curr Opin Cell Biol*. 2007 Aug;19:394-401 doi: 10.1016/j.ceb.2007.05.001. Epub 2007 Jul 12.
22. Ambrosio AL, Di Pietro SM. Storage pool diseases illuminate platelet dense granule biogenesis. *Platelets*. 2017 Mar;28(2):138-146. doi: 10.1080/09537104.2016.1243789. Epub 2016 Nov 16.
23. Flaumenhaft R, Koseoglu S. Platelet Contents. In: Schulze H, Italiano J, editors. *Molecular and Cellular Biology of Platelet Formation*. Cham: Springer; 2016.
24. Scully D, Naseem KM, Matsakas A. Platelet biology in regenerative medicine of skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018 Jul;223(3):e13071. doi: 10.1111/apha.13071. Epub 2018 Apr 19.
25. Akhundov K, Pietramaggiore G, Waselle L, et al. Development of a cost-effective method for platelet-rich plasma (PRP) preparation for topical wound healing. *Ann Burns Fire Disasters*. 2012 Dec 31;25(4):207-13.
26. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huin In't Veld R, et al. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature. *Am J Sports Med*. 2019 Feb;47(2):479-87. doi: 10.1177/0363546517746112. Epub 2018 Jan 16.
27. Samra DJ, Orchard JW. Patterns of platelet-rich plasma use among Australasian sports physicians. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2015 Nov 9;1(1):e000054. doi: 10.1136/bmjsem-2015-000054. eCollection 2015.
28. Dohan Ehrenfest DM, Rasmussen L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. Epub 2009 Jan 31.
29. Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, et al. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc. Med*. 2016 Feb;2(1):e000060. doi: 10.1136/bmjsem-2015-000060. eCollection 2016.
30. Lana JFSD, Purita J, Paulus C, et al. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen Med*. 2017 Jul;12(5):565-74. doi: 10.2217/rme-2017-0042. Epub 2017 Jul 31.
31. Piao L, Park H, Jo CH. Theoretical prediction and validation of cell recovery rates in preparing platelet-rich plasma through a centrifugation. *PLoS One*. 2017 Nov 2;12(11):e0187509. doi: 10.1371/journal.pone.0187509. eCollection 2017.
32. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, et al. Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: a comparison of seven commercial separation systems. *J Artif Organs*. 2014 Jun;17(2):186-92. doi: 10.1007/s10047-014-0761-5. Epub 2014 Apr 20.
33. Kameyoshi Y, Dörschner A, Mallet AI, et al. Cytokine RANTES released by thrombin-stimulated platelets is a potent attractant for human eosinophils. *J Exp Med*. 1992 Aug 1;176(2):587-92. doi: 10.1084/jem.176.2.587
34. Tohidnezhad M, Bayer A, Rasuo B, et al. Platelet-Released Growth Factors Modulate the Secretion of Cytokines in Synovocytes under Inflammatory Joint Disease. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1046438. doi: 10.1155/2017/1046438. Epub 2017 Nov 19.
35. Passaretti F, Tia M, D'Esposito V, et al. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets*. 2014;25(4):252-6. doi: 10.3109/09537104.2013.809060. Epub 2013 Jul 15.
36. Mishra A, Tummala P, King A, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009 Sep;15(3):431-5 doi: 10.1089/ten.tec.2008.0534
37. Krüger JP, Hondke S, Endres M, et al. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res*. 2012 Jun;30(6):845-52. doi: 10.1002/jor.22005. Epub 2011 Nov 4.
38. Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Lafarge S, et al. Human platelets can activate peripheral blood B cells and increase production of immunoglobulins. *Exp Hematol*. 2007 Sep;35(9):1376-87. doi: 10.1016/j.exphem.2007.05.021. Epub 2007 Jul 25.
39. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circ Res*. 2018 Jan 19;122(2):337-51. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
40. Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):526-48. doi: 10.1124/pr.117.014530
41. Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Pretorius E. Platelets in rheumatic diseases: friend or foe? *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):552-66. doi: 10.2174/138161282004140213143843.
42. Matsuno H. Remarkable efficacy of tocilizumab for treating rheumatoid arthritis in patients with high platelet counts. *Mod Rheumatol*. 2015 Jan;25(1):38-42. doi: 10.3109/14397595.2014.915073.
43. Zamora C, Canto E, Nieto JC, et al. Binding of Platelets to Lymphocytes: A Potential Anti-Inflammatory Therapy in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol*. 2017 Apr 15;198(8):3099-108. doi: 10.4049/jimmunol.1601708. Epub 2017 Mar 1.
44. Gasparyan AY, Ayyavazyan L, Mukanova U, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul;39(4):345-57. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345
45. Franck H, Rau R, Herborn G. Thrombocytopenia in patients with rheumatoid arthritis on long-term treatment with low dose methotrexate. *Clin Rheumatol*. 1996 May;15(3):266-70. doi: 10.1007/BF02229705
46. Alsousou J, Thompson M, Harrison P, et al. Effect of platelet-rich plasma on healing tissues in acute ruptured Achilles tendon: a human immunohistochemistry study. *Lancet*. 2015 Feb 26;385 Suppl 1:S19. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60334-8
47. Braun HJ, Wasterlain AS, Dragoo JL. The use of PRP in ligament and meniscal healing. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013 Dec;21(4):206-12. doi: 10.1097/JSA.0000000000000005
48. Zhou Y, Wang JH. PRP Treatment Efficacy for Tendinopathy: A Review of Basic Science Studies. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9103792. doi: 10.1155/2016/9103792. Epub 2016 Aug 16.
49. Kim SJ, Yeo SM, Noh SJ, et al. Effect of platelet-rich plasma on the degenerative rotator cuff tendinopathy according to the compositions. *J Orthop Surg Res*. 2019 Dec;14(1):408. doi: 10.1186/s13018-019-1406-4
50. Lim W, Park SH, Kim B, et al. Relationship of cytokine levels and clinical effect on platelet-rich plasma-treated lateral epicondylitis. *J Orthop Res*. 2018 Mar;36(3):913-20. doi: 10.1002/jor.23714. Epub 2017 Sep 20.
51. Shichao T, Ji L, Changqing Z. Platelet-rich plasma inhibits inflammatory factors and represses rheumatoid fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2017 Nov;17(4):441-9. doi: 10.1007/s10238-017-0449-2. Epub 2017 Jan 24.
52. Jin CH, Chae SY, Kim TH, et al. Effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand on the reduction of joint inflammation in experimental rheumatoid arthritis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Mar;332(3):858-65. doi: 10.1124/jpet.109.159517. Epub 2009 Nov 20.
53. Yao Q, Seol DW, Mi Z, et al. Intra-articular injection of recombinant TRAIL induces synovial apoptosis and reduces inflammation in a rabbit knee model of arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R16. doi: 10.1186/ar1867.
54. Ichikawa K, Liu W, Fleck M, et al. TRAIL-R2 (DR5) mediates apoptosis of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2003 Jul 15;171(2):1061-9. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.1061

55. Chyuan IT, Tsai HF, Liao HJ, et al. An apoptosis-independent role of TRAIL in suppressing joint inflammation and inhibiting T-cell activation in inflammatory arthritis. *Cell Mol Immunol*. 2018 Sep;15(9):846-57. doi: 10.1038/cmi.2017.2. Epub 2017 Apr 10.
56. Lippross S, Moeller B, Haas H, et al. Intraarticular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a pig model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3344-53. doi: 10.1002/art.30547
57. Nadia A, Asmaa M. Anti-arthritis Effects of Platelets Rich Plasma and Hyaluronic Acid on Adjuvant-induced Arthritis in Rats. *International Journal of Pharmacology*. 2020;16:33-46; doi: 10.3923/ijp.2020.33.46
58. Badsha H, Harifi G, Murrell WD. Platelet Rich Plasma for Treatment of Rheumatoid Arthritis: Case Series and Review of Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2020 Jan 31;2020:8761485. doi: 10.1155/2020/8761485. eCollection 2020.
59. Latalski M, Walczyk A, Fatyga M, et al. Allergic reaction to platelet-rich plasma (PRP): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(10):e14702. doi: 10.1097/MD.00000000000014702
60. Shanshan Y, BinZhou Y, Chen S. Platelet-rich plasma promotes the migration and invasion of synovial fibroblasts in patients with rheumatoid arthritis. *Mol Med Rep*. 2016 Sep;14(3):2269-75. doi: 10.3892/mmr.2016.5500. Epub 2016 Jul 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.11.2020/27.12.2020/29.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Маглеваний С.В. <https://orcid.org/0000-0001-8027-8624>

Нарышкин Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7622-9678>

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-56267404>