



СПОСОБ МОДИФИКАЦИИ ПЛАЗМЫ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ

В.И. ХРЯЧКОВ, И.В. СТЕПАНОВ, В.А. ЖИХАРЕВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Актуальность. Разработка эффективных способов лечения деструктивных форм остеомиелита челюстей остается актуальным направлением в челюстно-лицевой хирургии. В последние десятилетия как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе появилось большое количество публикаций, посвященных применению обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (*platelet rich plasma*), обладающей мощным репаративным потенциалом. Разработаны новые концентраты тромбоцитов - обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами (*Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin*), и улучшенный фибрин, богатый тромбоцитами (*Advanced Platelet-Rich Fibrin*), которые продемонстрировали наилучшие показатели заживления ран в клинической практике за счет высокой способности высвобождать высокие концентрации различных факторов роста. При этом, остаточная микробная флора в очаге воспаления, а также микробиота полости рта при применении фибриновых сгустков может привести к ранним послеоперационным осложнениям, что значительно снижает полезные свойства последнего. Требуется дальнейшее изучение и усовершенствование методики фибринового сгустка для улучшения результатов лечения остеомиелита челюстей. **Цель исследования** – изучение противомикробной активности фибринового сгустка (*A-PRF*), модифицированного антибактериальным препаратом в лечении одонтогенного остеомиелита нижней челюсти. **Материалы и методы исследования.** На базе бактериологической лаборатории БУЗ ВО ВОКБ №1 было проведено исследование модифицированных *A-PRF*-сгустков на антибактериальную чувствительность к *St. aureus*. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проводилось определение достаточной концентрации антибактериального препарата, который не нарушал основных свойств фибринового сгустка. На втором этапе определялась антибактериальная активность фибринового сгустка во всех соотношениях титранта к титрируемому веществу. Модифицированные фибриновые сгустки размещались на стерильных чашках Петри со средой засеянной взвесью *St. aureus*, по стандартному разведению при помощи денситометра. Результат исследования учитывался по зоне задержки роста. Положительным считался результат с зоной отсутствия роста не менее 20 мм. **Результаты и их обсуждение.** Полученный результат эксперимента доказывает эффективность модификации *A-PRF*-сгустка антибактериальным препаратом в жидкой форме. Мы выяснили, что при малой дозе антибактериального препарата уменьшалась зона отсутствия роста микрофлоры. Это свидетельствует о малой чувствительности в связи с недостаточным объемом препарата, что в дальнейшем может вызвать резистентность флоры к препаратам группы фторхинолонов. Высокая концентрация антибактериального препарата в жидкой форме приводила к уменьшению объема полученного сгустка, при этом зона задержки роста не увеличивалась. **Выводы.** Модифицирование фибринового сгустка антибактериальным препаратом позволяет расширить возможность применения обогащенного тромбоцитами фибрина в условиях инфицированной костной раны. При сохранении стимулирующих репарацию свойств фибринового сгустка появилось противомикробное действие. В связи с этим целесообразно применять модифицированную обогащенную фибрином плазму в лечении воспалительных заболеваний челюстей, инфицированных околокорневых кист, профилактике воспалительных осложнений при экстракции зубов.

Ключевые слова: остеомиелит, обогащенная тромбоцитами плазма (*PRP*), улучшенный фибрин богатый тромбоцитами (*A-PRF*)

METHOD FOR MODIFYING PLATELET-RICH PLASMA WITH USING THE ANTIBACTERIAL DRUG

V.I. KHRYACHKOV, I.V. STEPANOV, V.A. ZHIKHAREV

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia*

Abstract. Introduction. The development of an effective treatment for destructive forms of osteomyelitis of the jaw remains relevant in maxillofacial surgery. In recent studies, both in Russian and foreign scientific lit-

erature, a large number of publications have been identified on the use of platelet rich plasma, which has a reparative potential. New platelet concentrations have been developed - leukocyte- and platelet-rich fibrin, and advanced platelet-rich fibrin increased levels of platelets, which have demonstrated the best wound healing rates in clinical practice due to the high ability to release high rates of various growth factors. At the same time, the residual microbial flora in the focus of inflammation, as well as the microbiota in the oral cavity, when using fibrin clots, can manifest itself in early postoperative complications. Further study and improvement of the fibrin clot technique is required to achieve the result of the treatment of osteomyelitis of the jaws. **The aim** is to study the antimicrobial activity of the A-PRF clot modified with an antibacterial drug in the treatment of odontogenic osteomyelitis of the mandible. **Materials and methods.** On the basis of the bacteriological laboratory of the SHI VO VRH No.1, a study of modified A-PRF clots for antibacterial sensitivity to *St. aureus*. The study was conducted in 2 stages. At the first stage, a sufficient concentration of an antibacterial drug was determined, which didn't violate the main properties of the fibrin clot. At the second stage, the antibacterial activity of the fibrin clot was determined in all ratios of the titrant to the titrated substance. Modified fibrin clots were placed on sterile Petri dishes with medium inoculated with *St. aureus*, by standard dilution using a densitometer-device. The result of the study was taken into account in the zone of growth retardation. A result with a zone of no growth of at least 20 mm was considered as positive. **Results.** The obtained result of the experiment proves the effectiveness of the modification of the A-PRF with an antibacterial drug in liquid form. We found that at a low dose of an antibacterial drug, the zone of absence of microflora growth decreased. This indicates a low sensitivity due to insufficient volume of the drug, which in the future may cause resistance of the flora to drugs of the fluoroquinolone antibiotic group. A high concentration of an antibacterial drug in liquid form led to a decrease in the volume of the resulting clot, while the zone of growth inhibition didn't increase. **Conclusion.** Modification of a fibrin clot with an antibacterial drug makes it possible to expand the possibility of using platelet-rich fibrin in an infected bone wound. While maintaining the repair-stimulating properties of the fibrin clot, an antimicrobial effect appeared. In this regard, it is advisable to use modified fibrin-rich plasma in the treatment of inflammatory diseases of the jaws, infected periradicular cysts, and the prevention of inflammatory complications during tooth extraction.

Keywords: osteomyelitis, platelet-rich plasma (PRP), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF)

Актуальность. Среди патологии челюстно-лицевой области, заболевания одонтогенной этиологии составляют до 55-65% от их общего числа, при это отмечается тенденция к их увеличению [4]. Следствие этого, поиск эффективных способов лечения деструктивных форм остеомиелита челюстей остается актуальным направлением в челюстно-лицевой хирургии. В последние десятилетия как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе появилось большое количество публикаций, посвященных применению *PRP (platelet rich plasma)*, *обогащенной тромбоцитами аутоплазмы*, обладающей мощным репаративным потенциалом, являющимся продуктом собственной крови пациента, что обеспечивает безопасность ее применения [1-3, 5, 10].

Однако, для получения богатой тромбоцитами плазмы (*PRP*) при проведении двойного центрифугирования добавляют антикоагулянты, блокирующие образование фибрина, что, в свою очередь, ингибирует процесс заживления ран. По этим причинам разработаны новые концентраты тромбоцитов без добавок с использованием более низких скоростей центрифугирования - *обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами (L-PRF) (Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin)*, и *улучшенный фибрин, богатый тромбоцитами (A-PRF) (Advanced Platelet-Rich Fibrin)*, которые продемонстрировали наилучшие показатели заживления ран в клинической практике за счет высокой способности высвобождать высокие концентрации различных факторов роста. Известно, что фибрин, обогащенный тромбоцитами, *PRF* по сравнению с традиционным *PRP* индуцирует достоверное 2-кратное увеличение миграции остеобластов [8].

Данное обстоятельство позволяет предположить, что использование *A-PRF*-сгустка может использоваться в лечении воспалительных осложнений костной ткани, в том числе, остеонекрозов челюстных костей. Однако, остаточная микробная флора в очаге воспаления, а также микробиота полости рта при применении *A-PRF* может привести к ранним послеоперационным осложнениям, что значительно снижает полезные свойства последнего.

Микробиота полости рта характеризуется большим разнообразием аутофлоры и условно патогенных микроорганизмов, которая при наличии очага воспаления проявляет себя крайне агрессивно и является первичным источником инфицирования. Чаще всего патогенетической трансформации подвергаются стафилококки (в первую очередь *St. Aureus* частота встречаемости в некоторых случаях достигает 55%), стрептококки, энтерококки, палочки и микробные ассоциации [6].

Другими факторами, препятствующими системным способом воздействия на воспалительный очаг, инфицированный патогенной микрофлорой, является пиогенная мембрана и нарушение микроциркуляции вследствие выделения медиаторов воспаления. Эти два фактора препятствует доставке антибактериального препарата в очаг инфекции на ранних этапах системного воздействия [7, 9].

Цель исследования – изучение противомикробной активности *A-PRF*-сгустка, модифицированного антибактериальным препаратом в лечении одонтогенного остеомиелита нижней челюсти.

Материалы и методы исследования. На базе бактериологической лаборатории БУЗ ВО ВОКБ №1 было проведено исследование модифицированных *A-PRF*-сгустков на антибактериальную чувствительность к *St. aureus*. Так как частота встречаемости последнего самая высокая и в 50-55 % случаев отмечается микробные ассоциации. Для модификации был выбран антибактериальный препарат широкого спектра действия группы фторхинолонов – ципрофлоксацин.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проводилось определение достаточной концентрации антибактериального препарата, который не нарушал основных свойств фибринового сгустка. Формирование фибринового сгустка менее 50% от общего объема полученного раствора считалось недостаточным. С помощью титриметрического анализа определялось количество титранта (ципрофлоксацина) на количество нативной крови (титруемое вещество). Высчитывалось соотношение титранта и титруемого вещества от 9:1 до 1:9. Для частоты эксперимента для каждого соотношения было проведено 10 исследований. Наилучшим соотношением считалось максимальное количество антибактериального препарата при формировании 50 % объема фибринового сгустка от общего объема полученного раствора.

На втором этапе определялась антибактериальная активность фибринового сгустка во всех соотношениях титранта к титруемому веществу.

Использовалось 3 способа модификации *A-PRF*-сгустка антибактериальным препаратом (ципрофлоксацин). Первый способ заключался в добавлении антибактериального препарата в нативную кровь пациента сразу после ее забора в виде сухого порошка из расчета 1 миллиграмм (мг) препарата в 2 миллилитрах (мл) нативной крови пациента. При втором способе за час до взятия крови больному проводилось внутривенное введение препарата. Так как максимальная концентрация препарата, согласно инструкции по использованию ципрофлоксацина, наступает через 60 минут после введения, проводилось взятие цельной крови в специальные пробирки для проведения центрифугирования. Третий способ включал в себя применение раствора ципрофлоксацина вводимого в цельную кровь в соотношении на 2 мл крови 1 мг антибактериального препарата. Затем производилось центрифугирование всех пробирок по протоколу получения *A-PRF*. В дальнейшем полученные *A-PRF* сгустки размещались на стерильных чашках Петри со средой *MUELLER HINTON AGAR*, засеянной взвесью *St. aureus*, по стандартному разведению при помощи денситометра *DEN-1*. Чувствительность определялась диско-диффузионным методом. Инкубация проводилась при температуре 37 °С, в течении 24 часов. Результат учитывался по зоне задержки роста. Положительным считался результат с зоной отсутствия роста не менее 20 миллиметров (мм). При этом исследовали как фибриновый сгусток, так и жидкую фракцию плазмы пациента.

На рис. 1 в трех чашках Петри со средой помещены фибриновые сгустки, модифицированные антибиотиком, полученные по трем разными методикам. В чашке №1 в верхней половине расположен сгусток с добавлением антибиотика в порошковой форме. В той же чашке внизу контрольный диск с ципрофлоксацином в стандартной концентрации препарата. В чашке № 2 сверху сгусток, полученный путем введения антибактериального препарата в кровь пациента за час до взятия крови. Внизу жидкая часть плазмы, взятая из той же пробирки. В чашке №3 в верхней половине расположен сгусток с добавлением антибиотика в жидкой форме по рассчитанной концентрации. Внизу жидкая часть плазмы, взятая из той же пробирки.

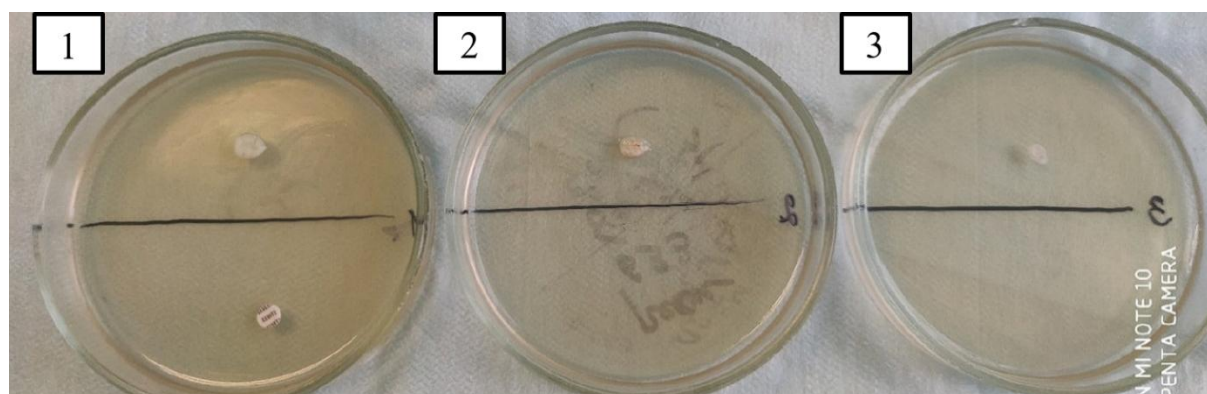


Рис. 1. Лабораторное определение чувствительности микрофлоры к модифицированному *A-PRF*-сгустку антибактериальным препаратом (ципрофлоксацин)

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы *Statistica 10.0*. Рассчитаны средняя величина (M), ошибка средней арифметической (m), геометрическая прогрессия ($b_n = b_1 \times q^n$)

¹⁾ Для расчета различий между средними величинами применяли t-критерий Стьюдента. Различия показателей при $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты представлены на рисунке 2. В первой чашке в нижней половине диск с ципрофлоксацином, где имеется зона отсутствия роста 23 мм. В верхней половине чашки A-PRF-сгусток, обогащенный антибактериальным препаратом в форме порошка, зона роста отсутствует. Во второй чашке в верхней половине фибриновый сгусток, обогащенный путем введения препарата внутривенно в кровь за час до забора. В третьей чашке в верхней половине A-PRF-сгусток, обогащенный антибактериальным препаратом (ципрофлоксацин), в нижней жидкая часть плазмы, модифицированная тем же препаратом. В обоих случаях имеется зона отсутствия роста микрофлоры. Зона отсутствия роста в контрольной чашке 23 мм, в чашке №3 вверху 22 мм, внизу 21 мм. Полученный результат эксперимента доказывает эффективность модификации A-PRF-сгустка антибактериальным препаратом в жидкой форме.

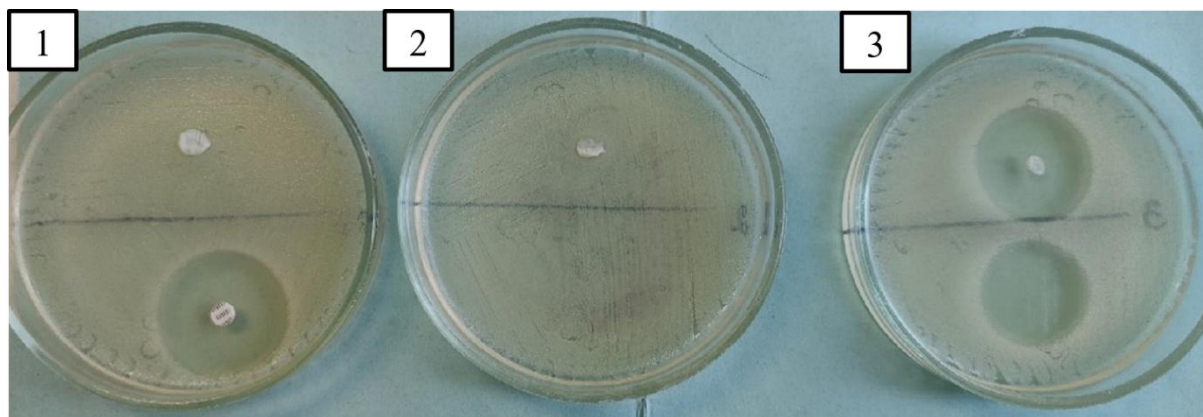


Рис. 2. Лабораторное определение чувствительности микрофлоры к модифицированному A-PRF-сгустку антибактериальным препаратом (ципрофлоксацин). (Результат)

Результат расчета объема антибактериального (ципрофлоксацин) препарата для модификации A-PRF-сгустка представлен в табл..

Таблица

Расчет объема вводимого антибактериального препарата для формирования фибринового сгустка

Зона задержки роста микрофлоры, мм	26		25	24		23		22	10
	1:9	2:8	3:7	4:6	5:5	6:4	7:3	8:2	9:1
Пробирка №1	1,22	2,22	3,71	6,48	10,85	18,42	31,46	53,14	90,64
Пробирка №2	1,31	2,19	3,83	6,46	10,84	18,36	31,32	53,34	90,59
Пробирка №3	1,31	2,2	3,81	6,31	10,85	18,43	31,3	53,28	90,7
Пробирка №4	1,32	2,17	3,76	6,32	10,8	18,48	31,4	53,42	90,58
Пробирка №5	1,26	2,3	3,69	6,31	10,84	18,53	31,36	53,24	90,66
Пробирка №6	1,2	2,22	3,69	6,36	10,85	18,36	31,37	53,36	90,69
Пробирка №7	1,35	2,25	3,78	6,29	10,89	18,43	31,35	53,41	90,77
Пробирка №8	1,39	2,18	3,79	6,46	10,85	18,53	31,36	53,43	90,72
Пробирка №9	1,26	2,18	3,66	6,4	10,84	18,43	31,4	53,37	90,73
Пробирка №10	1,37	2,21	3,73	6,44	10,92	18,53	31,36	53,44	90,71

Мы выяснили, что при малой дозе антибактериального препарата уменьшалась зона отсутствия роста микрофлоры. Это свидетельствует о малой чувствительности в связи с недостаточным объемом препарата, что в дальнейшем может вызвать резистентность флоры к препаратам группы фторхинолонов. Высокая концентрация антибактериального препарата в жидкой форме приводила к уменьшению объема полученного сгустка, при этом зона задержки роста не увеличивалась. Методом серийных разведений было подобрано соотношение антибактериального препарата к объему цельной крови, что составило 1 мг ципрофлоксацина к 2 мл цельной крови пациента.

Кроме того, определили, что увеличение скорости центрифугирования более 2000 об/мин, формировало фракцию жидкой части плазмы с повышенным содержанием антибактериального препарата. Отсутствие антибиотика во 2 фракции (A-PRF-сгусток) и его максимальная концентрация в 3 фракции (жидкой части плазмы) говорит об эффективности использования способа только при низкой скорости центрифугирования. Проведя анализ полученных результатов, можно сделать следующий вывод. Увеличение объема сгустка напрямую зависит от количества цельной крови пациента (титруемое вещество), при этом незначительное увеличение объема крови увеличивает объем сгустка на значительную величину.

При соотношении 9:1 зона задержки роста 26 мм при этом средняя величина (M) фибринового сгустка составила 1,3; ошибка средней (m) составила 0,02 ($p < 0,0001$). При 2:8 зона задержки роста 26 мм, $M=2,21$; $m=0,01$ ($p < 0,0001$). При 3:7 зона задержки роста 25 мм, $M=3,75$; $m=0,02$ ($p < 0,0001$). При 4:6 зона задержки роста 24 мм, $M=6,38$; $m=0,02$ ($p < 0,0001$). При 5:5 зона задержки роста 24 мм, $M=10,85$; $m=0,01$ ($p < 0,0001$). При 6:4 зона задержки роста 23 мм, $M=18,45$; $m=0,02$ ($p < 0,0001$). При 7:3 зона задержки роста 23 мм, $M=31,37$; $m=0,01$ ($p < 0,0001$). При 8:2 зона задержки роста 22 мм, $M=53,34$; $m=0,03$ ($p < 0,0001$). При 9:1 зона задержки роста 10 мм, $M=90,68$; $m=0,02$ ($p < 0,0001$). Поделив каждое последующее значение на предыдущее, получалось одинаковое число с незначительной погрешностью $\approx 1,7$. После чего рассчитав все полученные значения по формуле геометрической прогрессии $b_n = b_1 \times q^{n-1}$, был сделан следующий вывод. Соотношение антибактериального препарата к объему цельной крови подчиняется закону геометрической прогрессии со знаменателем прогрессии 1,7. Наилучшим соотношением является 1 мг ципрофлоксацина к 2 мл цельной крови пациента, введенные до центрифугирования.

Выводы. Модифицирование фибринового сгустка антибактериальным препаратом позволяет расширить возможность применения обогащенного тромбоцитами фибрина в условиях инфицированной костной раны. При сохранении стимулирующих репарацию свойств фибринового сгустка появилось противомикробное действие. В связи с этим целесообразно применять модифицированную обогащенную фибрином плазму в лечении воспалительных заболеваний челюстей, инфицированных околокорневых кист, профилактике воспалительных осложнений при экстракции зубов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов между авторами отсутствует

Литература

1. Андреев А.А., Степанов И.В., Хрячков В.И. Применение обогащенного тромбоцитами фибрина у пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Прикладные информационные аспекты медицины. 2020. Т. 23. №3. С. 14–19.
2. Гарифов А.Ф., Гарифов И.Ф., Дюмеев Р.М. Методы регенеративной медицины на основе аутологичной плазмы. Материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума «Инновационные технологии в стоматологии». 2017. №1. С. 94–96.
3. Демьяненко С.А., Тофан Ю.В. Лечение апикального периодонтита с применением обогащенной тромбоцитами плазмы крови // Эндодонтия Today. 2017. № 4. С. 43–46.
4. Сипкин А.М., Давыдов И.А., Ахтямов Д.В. Одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: современный взгляд на лечение и реабилитацию // Клиническая стоматология. 2018. № 2 (86). С. 66–69.
5. Yüce E., Kömerik N. Potential effects of advanced platelet rich fibrin as a wound-healing accelerator in the management of alveolar osteitis: A randomized clinical trial // Nigerian journal of clinical practice. 2019. №22(9). P. 1189–1195. DOI: 10.4103/njcp.njcp_27_19.
6. Choukroun J., Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept // European journal of trauma and emergency surgery. 2018. №44(1). P. 87–95.
7. Ghanaati S., Herrera-Vizcaino C., Al-Maawi S. Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? // The Journal of oral implantology. 2018. №44(6). P. 471–492. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-17-00179.
8. Abd El Raouf M., Wang X., Miusi S. Injectable-platelet rich fibrin using the low speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma // Platelets. 2019. №30(2). P. 213–221. DOI: 10.1080/09537104.2017.1401058.
9. Wend S., Kubesch A., Orłowska A. Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices // Journal of materials science. Materials in medicine. 2017. №28(12). P.188. DOI: 10.1007/s10856-017-5992-6.
10. Miron R.J., Zucchelli G., Pikos M.A. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review // Clinical oral investigations. 2017. №21(6). P. 1913–1927. DOI: 10.1007/s00784-017-2133-z.

References

1. Andreev AA, Stepanov IV, Hryachkov VI. Primenenie obogashhennogo trombocitami fibrina u pacientov s vospalitel'nymi zabolevanijami cheljustno-licevoj oblasti [The use of platelet-enriched fibrin in patients with inflammatory diseases of the maxillofacial region]. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny*. 2020;23(3):14-9. Russian.
2. Garifov AF, Garifov IF, Djumeev RM. Metody regenerativnoj mediciny na osnove autologichnoj plazmy [Methods of regenerative medicine based on autologous plasma]. *Materialy XXIV Mezhdunarodnogo jubilejnogo simpoziuma «Innovacionnye tehnologii v stomatologii»*. 2017;1:94-6. Russian.
3. Dem'janenko SA, Tofan JuV. Lechenie apikal'nogo periodontita s primeneniem obogoshhennoj trombocitami plazmy krovi [Treatment of apical periodontitis using platelet-rich blood plasma]. *Jendodontija Today*. 2017;4:43-6. Russian.
4. Sipkin AM, Davydov IA, Ahtjamov DV. Odontogennye gnojno-vospalitel'nye zabolevanija cheljustno-licevoj oblasti: sovremennyy vzgljad na lechenie i rehabilitaciju [Odontogenic purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region: a modern view of treatment and rehabilitation]. *Klinicheskaja stomatologija*. 2018;2(86):66-9. Russian.
5. Yüce E, Kömerik N. Potential effects of advanced platelet rich fibrin as a wound-healing accelerator in the management of alveolar osteitis: A randomized clinical trial. *Nigerian journal of clinical practice*. 2019;22(9):1189-95. DOI: 10.4103/njcp.njcp_27_19.
6. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2018;44(1):87-95.
7. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S. Fifteen Years of Platelet Rich Fibrin in Dentistry and Oromaxillofacial Surgery: How High is the Level of Scientific Evidence? *The Journal of oral implantology*. 2018;44(6):471-92. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-17-00179.
8. Abd El Raouf M, Wang X, Miusi S. Injectable-platelet rich fibrin using the low speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2019;30(2):213-21. DOI: 10.1080/09537104.2017.1401058.
9. Wend S, Kubesch A, Orlowska A. Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices. *Journal of materials science. Materials in medicine*. 2017;28(12):188. DOI: 10.1007/s10856-017-5992-6.
10. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2017;21(6):1913-27. DOI: 10.1007/s00784-017-2133-z.

Библиографическая ссылка:

Хрячков В.И., Степанов И.В., Жихарев В.А. Способ модификации плазмы обогащенной тромбоцитами антибактериальным препаратом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №3. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/1-6.pdf> (дата обращения: 17.05.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-1-6. EDN EFINHK*

Bibliographic reference:

Khryachkov VI, Stepanov IV, Zhikharev VA. Sposob modifikacii plazmy obogashhennoj trombocitami antibakterial'nym preparatom [Method for modifying platelet-rich plasma with using the antibacterial drug]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 May 17];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-3-1-6. EDN EFINHK

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-3/e2023-3.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY