



DOI

УДК 616.31-085.38: (612.115.1 + 612.111.7)

Ю.М. Мельничук, кандидат медичних наук, асистент, кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010, kaf_otfs@meduniv.lviv.ua

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ, ВИДОВА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ФІБРИНОВИХ ЗГУСТКІВ, ЗБАГАЧЕНИХ ТРОМБОЦИТАМИ (L-PRF) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вступ. У 2001 році J. Choukroun та співавтори запропонували новий вид фібринового згустку – багатий на лейкоцити та тромбоцити фібрин (L-PRF). Збагачений лейкоцитами і тромбоцитами фібрин застосовують у хірургічних втручаннях у хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії. **Мета дослідження.** Провести ретроспективний аналіз вітчизняних та закордонних джерел наукової літератури, у яких розглянуто історію винайдення, класифікацію, протоколи отримання та варіанти застосування методики лейкоцитарних фібринових згустків, збагачених тромбоцитами у клінічних умовах. **Матеріали та методи дослідження.** У викладеному ретроспективному аналізі фахових медичних публікацій було вивчено 26 фундаментальних закордонних літературних джерел із глибиною пошуку від 1970 по 2023 рік. **Результати.** Загальними спільними ознаками продуктів, отриманих із власної крові реципієнта, є: використання пробірок з антикоагулянтами і негайне центрифугування крові після її забору.

Основні переваги: простота технології приготування; економічна вигідність; біосумісність; здатність до пролонгованого вивільнення факторів росту; наявність протоколу методики у вільному доступі.

Відомі закордонні дослідження використання збагаченого лейкоцитами та тромбоцитами фібрину в ортодонтчному лікуванні для оптимізації ретракції ретендованих ікол верхньої щелепи; закриття перфорацій мембрани Шнайдера; лікування важких форм пародонтиту; виповнювання лунок нижніх третіх молярів; за негайного встановлення дентальних імплантатів після екстракції зубів та в лікуванні періімплантитів; у разі біфосфонатних остеонекрозів щелеп; лікування незрощень альвеолярного відростка верхньої щелепи в дітей. **Висновки.** Багаторічний досвід науковців і клініцистів із різних кутків планети доводить доцільність, дієвість і багатовекторність застосування L-PRF у лікуванні патологічних процесів щелепно-лицевої ділянки.

Ключові слова: фібринові згустки, збагачений лейкоцитами фібрин, тромбоцитарні концентрати, центрифугування, цитокіни, щелепно-лицева ділянка.

Y.M. Melnychuk, PhD, MD, Assistant Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str, Lviv, Ukraine, postal code 79010, Jurmelnichuk@gmail.com

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ, ВИДОВА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ФІБРИНОВИХ ЗГУСТКІВ, ЗБАГАЧЕНИХ ТРОМБОЦИТАМИ (L-PRF) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Introduction. In 2001, J. Choukroun et al. proposed a new type of fibrin clot - leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Fibrin enriched with leukocytes and platelets is used during surgical interventions in surgical dentistry and maxillofacial surgery. **The aim of the study.** To conduct a retrospective analysis of domestic and foreign sources of scientific literature, in which the history of the invention, classification, protocols of obtaining and variants of application of the technique of leukocyte fibrin clots enriched with platelets in clinical conditions are considered. **Research materials and methods.** In the presented retrospective analysis of professional medical publications, 26 fundamental foreign literary sources were studied with a depth of search from 1970 to 2023. **Results.** Common features of products obtained from the recipient's own blood are: the use of tubes with anticoagulants and immediate centrifugation of the blood after its collection.

Main advantages: simplicity of cooking technology; economic benefit; biocompatibility; ability to prolonged release of growth factors; the availability of the methodology protocol in free access.



There are well-known foreign studies on the use of fibrin enriched with leukocytes and platelets in orthodontic treatment to optimize the retraction of retained canines of the upper jaw; closure of Schneider's membrane perforations; treatment of severe forms of periodontitis; filling the holes of the lower third molars; in the case of immediate installation of dental implants after tooth extraction and in the treatment of peri-implantitis; with bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; treatment of non-unions of the alveolar process of the upper jaw in children. **Conclusion.** Long-term experience of scientists and clinicians from different parts of the world proves the expediency, effectiveness and multi-vector use of L-PRF in the treatment of pathological processes of the maxillofacial region.

Key words: fibrin clots, fibrin enriched with leukocytes, platelet concentrates, centrifugation, cytokines, maxillofacial area.

Вступ. Використання збагаченої тромбоцитами плазми (далі – PRP) є поширеним клінічним методом у сучасній медицині впродовж останніх трьох десятиліть. Історія методів отримання препаратів крові для покращення загоєння тканин почалася в 1970 р. з досліджень Н. Matras, полягала у використанні фібринового клею в експерименті. Згодом було створено аутологічний продукт, названий «суміш тромбоцитів, фібриногену та тромбіну», розроблений на основі фібринового клею, який мав значно більшу концентрацію тромбоцитів і полімеризацію фібрину [1].

У 1998 р. R.E. Marx та співавтори публікують статтю: “Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts”, де описують використання збагаченої тромбоцитами плазми для покращення загоєння кісток у щелепно-лицевій хірургії [2]. Уважається, що після публікації цього дослідження поняття “PRP” об'єднало єдиним терміном концентрати, що містять тромбоцити. Однак вони мали обмежений спектр застосування через рідку форму та короткий термін вивільнення факторів росту. Після цього були отримані щільніші згустки, які дістали назву «збагачені тромбоцитами фібринові матрикси» (далі – PRFM), які трансформувалися у збагачений тромбоцитами фібрин (далі – P-PRF).

У 2001 р. J. Choukroun та співавтори публікують свою фундаментальну роботу: “Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF”, у якій запропонували новий вид фібринового згустку – багатий на лейкоцити та тромбоцити фібрин (L-PRF), який вважається концентратом тромбоцитів «другого покоління» [3]. Збагачений лейкоцитами і тромбоцитами

фібрин (L-PRF) є одним із чотирьох основних різновидів тромбоцитарних концентратів, що застосовують у хірургічних втручаннях у хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Його використовують як допоміжний засіб для покращення загоєння та стимуляції тканинної регенерації [4; 5].

Мета дослідження. Провести ретроспективний аналіз вітчизняних і закордонних джерел наукової літератури, у яких розглянуто історію винайдення, класифікацію, протоколи отримання та варіанти застосування методики лейкоцитарних фібринових згустків, збагачених тромбоцитами у клінічних умовах.

Матеріали та методи дослідження. У викладеному ретроспективному аналізі фахових медичних публікацій було вивчено 26 фундаментальних закордонних літературних джерел із глибиною пошуку від 1970 по 2023 рік.

Результати дослідження. Загальновідомо, що методику отримання збагачених фібринових концентратів із крові за допомогою центрифугування у пробірках запропонував доктор Choukroun у 2001 р. Ним та співавторами був розроблений протокол одержання збагачених фібрином та факторами росту згустків. Спочатку вгорі пробірки під час центрифугування формується фібриноген, який потім перетворюється на фібриновий згусток у середній частині пробірки під ацелюлярною плазмою та над шаром еритроцитів. У структурі згустку PRF містяться фактори росту, адгезивні білки фібриноген, фібрoneктин, вітронектин і тромбоспондин-1 [3].

Уживання терміна “PRP” охоплювало безліч різноманітних методик, протоколів приго-



тування, видів центрифуг, отриманих продуктів, які не відповідали конкретним клінічним ознакам і реальним їхнім характеристикам. Це відбувалося через комерційні інтереси виробників обладнання – центрифуг, пробірок тощо. Загальними спільними ознаками продуктів, отриманих із власної крові реципієнта, є: використання пробірок з антикоагулянтами і негайне центрифугування крові після її забору; швидке приготування (менше 60 хвилин, зазвичай); розподіл крові на фракції внаслідок центрифугування; використання активаторів (тромбіну або хлориду кальцію). Dohan Eherenfest et al. (2009 р.) було запропоновано класифікацію для забезпечення об'єктивного підходу до диференціації PRP-терапії та її похідних. Зазвичай тромбоцитарні концентрати поділяють на дві великі групи: збагачена тромбоцитами плазма (Platelet Rich Plasma (PRP), рідка форма або суспензія); збагачений тромбоцитами фібрин (Platelet Rich Fibrin (PRF)) [6].

У 2009 р. т D.M.D. Ehrenfes і співавтори у своїй роботі “Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF)” описали класифікацію згустків, згідно з якою виділяють 4 категорії залежно від вмісту в них лейкоцитів та фібрину, як-от:

1) чиста збагачена тромбоцитами плазма крові (PPRP – Pure Platelet Richt Plasma) – препарат без лейкоцитів і з низькою щільністю волокон фібрину після активації. Препарати даної групи представлені в рідкій або активованій гелеподібній формі;

2) збагачена лейкоцитами та тромбоцитами плазма крові (LPRP – Leucocyte and Platelet Rich Plasma) – препарат із високим вмістом лейкоцитів та низькою щільністю мережі фібрину після активації;

3) чистий збагачений тромбоцитами фібрин (PPRF – Pure Platelet Rich Fibrin) – препарат без лейкоцитів і з високою щільністю мережі фібрину після активації. Дані препарати представлені як у гелевій формі, так і у твердій;

4) збагачений лейкоцитами та тромбоцитами фібрин (LPRF – Leucocyte and Platelet Rich Fibrin) – препарат із високим вмістом лейкоцитів та з високою щільністю фібрину після активації [6].

Існують також труднощі із правильною інтерпретацією власне методики та назви “L-PRF”. З огляду на те, що постачальники обладнання через комерційні інтереси диктують брендування та заохочення володіти спеціальними продуктами, включаючи центрифуги, протоколи та супутні матеріали, щоб отримати перевагу над конкурентами. Існувала поширена думка, що тромбоцитарні фібринові згустки збагачені лейкоцитами можна отримувати лише з використанням відповідної сертифікованої продукції, призначеної для виготовлення саме L-PRF. Зокрема, такою центрифугою вважали Intra-Lock, Boca Raton (Florida, USA). Однак застосування стандартного протоколу дозволяє отримати згустки відповідного розміру, зовнішнього вигляду та біологічних ознак, притаманних L-PRF.

Основними перевагами L-PRF у порівнянні з іншими фібриновими згустками є: дуже проста та порівняно бюджетна технологія виготовлення; здатність утворювати механічно міцні фібринові матриці з використанням більш товстих і добре зшитих волокон фібрину; краща здатність до утримання та пролонгованого вивільнення факторів росту; наявність протоколу методики у вільному доступі.

Особливу увагу варто звернути на складову частину L-PRF. У згустку, збагаченому тромбоцитами та лейкоцитами, активовані тромбоцити забезпечують стабільність полімеризованої фібринової матриці. Жорсткий фіброзний каркас діє як резервуар для лейкоцитів і їх тривалого вивільнення. L-PRF вивільняють цитокіни, які регулюють міграцію, розповсюдження та виживання мезенхімальних клітин, посилення позаклітинного матриксу, ремоделювання та стимулювання виробництва колагену, стимулюють ангиогенез у тканинах. Також вони є джерелом інтенсивного та пролонгованого (7 днів In vitro) вивільнення фак-



торів росту, що стимулюють проліферацію фібробластів, кератиноцитів, преадипоцитів, остеобластів [7; 8].

У згустках LPRF містяться більш ніж 30 факторів росту. Серед них можна виділити найважливіші: фактор росту ендотелію судин VEGF; тромбоцитарний фактор росту PDGF-aa, PDGF-bb, PDGF-ab; b-трансформуючий фактор росту TGF-1, TGF-2; епідермальний фактор росту EGF та інсуліноподібний фактор росту-1 IGF-1.

Трансформуючий фактор росту (TGF- β 1) стимулює проліферацію епідермальних і епітеліальних клітин, регенерацію ран, побічно пришвидшує ангиогенез, переважно стимулює вироблення колагену.

Фактор росту ендотелію судин (VEGF) стимулює проростання нових кровоносних судин та пришвидшує регенерацію тканин.

IGF-1 бере участь в ендокринному, аутокринному та паракринному регулюванні процесів регенерації тканин, стимулює формування міжклітинної речовини.

EGF стимулює відновлення та диференціювання епітеліального покриву завдяки своїм рецепторам. Епідермальний фактор росту зв'язується з рецептором на поверхні клітин, активуючи внутрішньоклітинну тирозинкіназу. Вищевказаний медіатор викликає зростання вмісту внутрішньоклітинного Са та посилення гліколізу, підвищує синтез білків і ДНК та загалом прискорення поділу клітин.

PDGF потужний стимулятор регенерації тканин, прискорює проліферацію фібробластів і клітин гладком'язової тканини, стимулює утворення сполучної тканини та бере участь в ангиогенезі [7; 9].

Згідно з даними закордонних авторів, зі згустків і мембран L-PRF вивільняється остеогенний білок BMP2, який бере активну участь у процесах остеогенезу. Вказаний білок вивільняється не із тромбоцитів, а з лейкоцитів, що є ще однією перевагою методики [7].

Відсутність антикоагулянту на внутрішній поверхні пробірок сприяє природному утворенню тромбіну, який послідовно активує

більшість тромбоцитів і водночас запускає утворення фібрину, що спрощує маніпуляції з L-PRF, уникаючи застосування будь-яких додаткових речовин, як-от бичачий тромбін або CaCl₂.

Окрім згустків, дуже активно використовують мембрани L-PRF. Вони є механічно стійкими, здатними витримувати навантаження, мають здатність до подвійного розтягнення та добре утримують хірургічні шви [10].

Існує декілька пропонованих різними авторами протоколів приготування лейкоцитарного PRF.

Серед них найбільш поширеними є такі варіанти: кров відбирають у пробірки по 9 мл без антикоагулянту та негайно центрифугують за 2 700 об./хв впродовж 12 хвилин. Середня фракція є власне згустком L-PRF, який можна використовувати для клінічних цілей. Існує також варіант, у якому забір відбувається так само, але центрифугування відбувається за такою схемою: 30 с із прискоренням, 2 хв за 2 700 об./хв, 4 хв за 2 400 об./хв, 3 хв за 3 000 об./хв і 36 с уповільнення і зупинка [3].

Відомі закордонні дослідження використання збагаченого лейкоцитами та тромбоцитами фібрину в ортодонтичному лікуванні для оптимізації ретракції ретенуваних ікол верхньої щелепи. Згустки L-PRF вносили в лунки в разі видалення перших премоларів. Результати показали збільшення швидкості переміщення ікол, зменшення запальної реакції під час загоєння післяекстракційних лунок і тканин періодонта [11; 12].

Методика L-PRF використовується для закриття перфорацій мембрани Шнайдера під час проведення операції синус-ліфтингу. Особливо доцільним є застосування мембран збагаченими лейкоцитами та тромбоцитами у разі великих (більше 2 см) перфорацій. Застосування таких мембран запобігає потраплянню кісткового графту у верхньощелеповий синус і сприяє успішному кінцевому результату операції [13; 14].

Методику L-PRF широко використовували для лікування важких форм пародонтиту



у формі згустків для виповнення дефектів ясенних кишень та у вигляді мембран. Результати було підтверджено рентгенологічно та біохімічно. Особливо було відмічено здатність поступового виділення факторів росту в середовищі у процесі загоєння [15].

Видалені лунки нижніх третіх молярів виповнювали даними концентратами. Було виявлено, що збільшення кісткового об'єму в них майже не спостерігалось, проте були повідомлення, що їх застосування забезпечило значне зменшення інфекційних ускладнень, порівняно із природним загоєнням [16; 17].

Застосування L-PRF також чудово проявило себе за негайного встановлення дентальних імплантатів після екстракції зубів і в лікуванні періімплантитів [18; 19].

Існують також публікації, які вказують на нейротрофічні властивості L-PRF. Ефективність секреції шванівськими клітинами нейротрофічних факторів визначали за допомогою експресії генів і експресії білка GDNF та NGF на різних середовищах, що використовується для супресії прозапальних цитокінів і лікування ятрогенних ушкоджень нижньощелепового нерва внаслідок дентальної імплантації [20].

Для зменшення післяопераційного болю та набряку і пришвидшення процесів загоєння вказану методику застосовували в разі наявності біфосфонатних остеонекрозів щелеп після курсу терапії золедроновією кислотою [21; 22].

Перспективним і малодослідженим виглядає напрям використання згустків лейкоцитарного фібрину збагаченими тромбоцитами для лікування незрощень альвеолярного відростка верхньої щелепи в дітей із вродженими вадами. Такі операції проводяться у віці 8–10 років, на

етапі прорізування верхнього ікла, потребують заміщення кісткового дефекту альвеолярного відростка [23–26].

Отже, перевагами методики L-PRF є: простота технології приготування; економічна вигідність, порівняно із застосуванням відомих кісткових замінників; абсолютна безпечність щодо загроз передачі захворювань або реакцій відторгнення, оскільки методика передбачає виготовлення аутологічного продукту. L-PRF не призводить до імунологічного відторгнення або запальної реакції, що робить його безпечним для клінічного використання.

Висновок. У результаті проведеного ретроспективного аналізу вітчизняної та закордонної літератури можна констатувати, що, окрім розмаїття видів плазми, збагаченої тромбоцитами, фібринових згустків чи інших похідних, існує широкий спектр чинників, які впливають на біологічні та клінічні властивості кінцевого продукту. Існує багато методів приготування, є значна варіативність у протоколах, зокрема у швидкості та часі, активаторах, інструментах, пробірках, не потрібно забувати, що збагачена плазма є аутологічним продуктом. Потрібно враховувати вік, стать, мінливість між різними людьми та власне людського організму (його стан і реактивність у різні часові проміжки), залежно від стану здоров'я, прийому ліків, дієти, стресу тощо. Від цих чинників також залежить якість отриманого зразка, його розміри, концентрація факторів росту, активність інших компонентів. Проте багаторічний досвід науковців і клініцистів із різних куточків планети доводить доцільність, дієвість і багатовекторність застосування L-PRF, зокрема й у лікуванні патологічних процесів щелепно-лицевої ділянки.

Література:

1. Matras H. Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Oster. Z. Stomatol.* 1970. Vol. 67. № 9. P. 338–359.
2. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx et al. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998. Vol. 85. № 6. P. 638–646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.
3. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF / J. Choukroun et al. *Implantodontie.* 2000. Vol. 42. P. 55–62.
4. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry :



- a systematic review / R.J. Miron et al. *Clin. Oral Investig.* 2017. Vol. 21. № 6. P. 1913–1927. DOI: 10.1007/s00784-017-2133-z.
5. Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing : a systematic review / R.J. Miron, et al. *Tissue Eng. Part. B Rev.* 2017. Vol. 23. № 1. P. 83–99. DOI: 10.1089/ten.TEB.2016.0233.
 6. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)/D.M. Dohan Ehrenfest et al. *Trends Biotechnol.* 2009. Vol. 27. № 3. P. 158–167. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
 7. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane / D.M. Dohan Ehrenfest et al. *Platelets.* 2018. Vol. 29. № 2. P. 171–184. DOI: 10.1080/09537104.2017.1293812.
 8. Bielecki T., Dohan Ehrenfest D.M. Leukocyte- and platelet-rich Plasma (L-PRP)/fibrin (L-PRF) in medicine – past, present, future. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012. Vol. 13. № 7. P. i-ii. DOI: 10.2174/138920112800624274.
 9. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions / M.A. Zumstein et al. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012. Vol. 13. № 7. P. 1196–206. DOI: 10.2174/138920112800624337.
 10. Secretome Profile of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membranes / L. Hermida-Nogueira et al. *Methods Mol. Biol.* 2023. Vol. 2628. P. 207–219. DOI: 10.1007/978-1-0716-2978-9_14.
 11. Does leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) cause long term acceleration in the rate of canine retraction? A split-mouth, two-arm parallel group, randomized control trial / S. Gupta et al. *Dent. Press. J. Orthod.* 2023. Vol. 28. № 5. P. e232388. DOI: 10.1590/2177-6709.28.5.e232388.oar.
 12. Effect of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) on the rate of orthodontic tooth movement and expression of various biomarkers in gingival crevicular fluid / V.B. Krishna et al. *Clin. Oral Investig.* 2023. Vol. 27. № 5. P. 2311–2319. DOI: 10.1007/s00784-023-05026-x.
 13. Successful Use of Leukocyte Platelet-Rich Fibrin in the Healing of Sinus Membrane Perforation : A Case Report / G.D.D.S. Pinto et al. *Implant. Dent.* 2018. Vol. 27. № 3. P. 375–380. DOI: 10.1097/ID.0000000000000731.
 14. The Effectiveness of L-PRF in the Treatment of Schneiderian Membrane Large Perforations: Long-Term Follow-Up of a Case Series / C.M. de Almeida Malzoni et al. *J. Oral Implantol.* 2021. Vol. 47. № 1. P. 31–35. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-20-00044.
 15. Adjunctive effect of collagen membrane coverage to L-PRF in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized controlled clinical trial with biochemical assessment / R. Mubarak et al. *BMC Oral Health.* 2023. Vol. 23. № 1. P. 631. DOI: 10.1186/s12903-023-03332-0.
 16. Bone regeneration in extraction sockets with autologous platelet rich fibrin gel / S. Girish Rao et al. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2013. Vol. 12. № 1. P. 11–16. DOI: 10.1007/s12663-012-0370-x.
 17. Hoaglin D.R., Lines G.K. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int. J. Dent.* 2013. Vol. 2013. P. 875380. DOI: 10.1155/2013/875380.
 18. Biomimetic Implant Surface Functionalization with Liquid L-PRF Products: In Vitro Study / M. Lollobrigida et al. *Biomed. Res. Int.* 2018. Vol. 2018. P. 9031435. DOI: 10.1155/2018/9031435.
 19. Effect of leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) on stability of dental implants. A systematic review and meta-analysis / V. Lyris et al. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021. Vol. 59. № 10. P. 1130–1139. DOI: 10.1016/j.bjoms.2021.01.001.
 20. The Effects of Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) on Suppression of the Expressions of the Pro-Inflammatory Cytokines, and Proliferation of Schwann Cell, and Neurotrophic Factors / Z. Wang et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. № 1. P. 2421. DOI: 10.1038/s41598-020-59319-2.
 21. Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid-case-control study / G.K. Parise et al. *Oral Maxillofac. Surg.* 2023. Vol. 27. № 3. P. 507–512. DOI: 10.1007/s10006-022-01094-7.
 22. Effect of Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) on Tissue Regeneration and Proliferation of Human Gingival Fibroblast Cells Cultured Using a Modified Method / M. Mudalal et al. *Tissue Eng. Regen. Med.* 2021. Vol. 18. № 5. P. 895–904. DOI: 10.1007/s13770-021-00360-1.
 23. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin Combined with Autogenous Bone Graft in the Quality and Quantity of Maxillary Alveolar Cleft Reconstruction / M. Omidkhoda et al. *Iran. J. Otorhinolaryngol.* 2018. Vol. 30. № 101. P. 329–334.
 24. The effectiveness of using platelet-rich concentrate with iliac bone graft in the repair of alveolar cleft: a meta-analysis of randomized controlled trials / T. Li. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2023. Vol. 52. № 10. P. 1049–1056. DOI: 10.1016/j.ijom.2023.01.021.
 25. Evaluation of the Effectiveness of Using Platelet Rich Fibrin (PRF) With Bone Graft in the Reconstruction of Alveolar Cleft, A Prospective Study / A.H. Al-Mahdi et al. *J. Craniofac. Surg.*



2021. Vol. 32. № 6. P. 2139–2143. DOI: 10.1097/SCS.00000000000007486.

26. A comparative evaluation of iliac crest bone graft with and without injectable and advanced platelet rich fibrin in secondary alveolar bone

grafting for cleft alveolus in unilateral cleft lip and palate patients : A randomized prospective study / J.K. Dayashankara Rao et al. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* 2021. Vol. 122. № 3. P. 241–247. DOI: 10.1016/j.jormas.2020.07.007.

References:

1. Matras, H. (1970). Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin. *Oster. Z. Stomatol.*, (67, 9), 338–359.
2. Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E., & Georgeff, K.R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, (85, 6), 638–646. DOI: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.
3. Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C., & Vervelle A. (2000). Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*, (42), 55–62.
4. Miron, R.J., Zucchelli, G., Pikos, M.A., Salama, M., Lee, S., Guillemette, V., & Choukroun, J. (2017). Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin. Oral Investig.*, (21, 6), 1913–1927. DOI: 10.1007/s00784-017-2133-z.
5. Miron, R.J., Fujioka-Kobayashi, M., Bishara, M., Zhang, Y., Hernandez, M., & Choukroun, J. (2017). Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng. Part. B Rev.*, (23, 1), 83–99. DOI: 10.1089/ten.TEB.2016.0233.
6. Dohan Ehrenfest, D.M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.*, (27, 3), 158–167. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
7. Dohan Ehrenfest, D.M., Pinto, N.R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M.D., Kang, B.S., & Quirynen, M. (2018). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets.*, (29, 2), 171–184. DOI: 10.1080/09537104.2017.1293812.
8. Bielecki, T., & Dohan Ehrenfest, D.M. (2012). Leukocyte- and platelet-rich Plasma (L-PRP)/fibrin (L-PRF) in medicine – past, present, future. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, (13, 7), i-ii. DOI: 10.2174/138920112800624274.
9. Zumstein, M.A., Berger, S., Schober, M., Boileau, P., Nyffeler, R.W., Horn, M., & Dahinden, C.A. (2012). Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, (13, 7), 1196–206. DOI: 10.2174/138920112800624337.
10. Hermida-Nogueira, L., Blanco, J., & García, Á. (2023). Secretome Profile of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) Membranes. *Methods Mol. Biol.*, (2628), 207–219. DOI: 10.1007/978-1-0716-2978-9_14.
11. Gupta, S., Bhambri, E., Sharma, M., Shaikh, M.A., Zope, A., Thoke, B., & Sorokhaibam, M. (2023). Does leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) cause long term acceleration in the rate of canine retraction? A split-mouth, two-arm parallel group, randomized control trial. *Dental. Press. J. Orthod.*, (28, 5), e232388. DOI: 10.1590/2177-6709.28.5.e232388.oar.
12. Krishna, V.B., Duggal, I., Sharan, J., Mangaraj, M., Duggal, R., & Jena, A.K. (2023). Effect of leukocyte-platelet-rich fibrin (L-PRF) on the rate of orthodontic tooth movement and expression of various biomarkers in gingival crevicular fluid. *Clin. Oral Investig.*, (27, 5), 2311–2319. DOI: 10.1007/s00784-023-05026-x.
13. Pinto, G.D.D.S., Pigossi, S.C., Pessoa, T., Nicoli, L.G., Araújo, R.F.S.B., Marcantonio, C., & Marcantonio, E. (2018). Jr. Successful Use of Leukocyte Platelet-Rich Fibrin in the Healing of Sinus Membrane Perforation: A Case Report. *Implant. Dent.*, (27, 3), 375–380. DOI: 10.1097/ID.0000000000000731.
14. de Almeida Malzoni, C.M., Nicoli, L.G., da Col Dos Santos Pinto, G., Pigossi, S.C., Zotesso, V.A., Verzola, M.H.A., & Marcantonio, E. (2021). The Effectiveness of L-PRF in the Treatment of Schneiderian Membrane Large Perforations: Long-Term Follow-Up of a Case Series. *J. Oral Implantol.*, (47, 1), 31–35. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-20-00044.
15. Mubarak, R., Adel-Khattab, D., Abdel-Ghaffar, K.A., & Gamal, A.Y. (2023). Adjunctive effect of collagen membrane coverage to L-PRF in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized controlled clinical trial with biochemical assessment. *BMC Oral Health.*, (23, 1), 631. DOI: 10.1186/s12903-023-03332-0.
16. Girish Rao, S., Bhat, P., Nagesh, K.S., Rao, G.H., Mirle, B., Kharbhari, L., & Gangaprasad, B. (2013). Bone regeneration in extraction



- sockets with autologous platelet rich fibrin gel. *J. Maxillofac. Oral Surg.*, (12, 1), 11–16. DOI: 10.1007/s12663-012-0370-x.
17. Hoaglin, D.R., & Lines, G.K. (2013). Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int. J. Dent.*, (2013), 875380. DOI: 10.1155/2013/875380.
 18. Lollobrigida, M., Maritato, M., Bozzuto, G., Formisano, G., Molinari, A., & De Biase, A. (2018). Biomimetic Implant Surface Functionalization with Liquid L-PRF Products: In Vitro Study. *Biomed. Res. Int.*, (2018), 9031435. DOI: 10.1155/2018/9031435.
 19. Lyris, V., Millen, C., Besi, E., & Pace-Balzan, A. (2021). Effect of leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) on stability of dental implants. A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, (59, 10), 1130–1139. DOI: 10.1016/j.bjoms.2021.01.001.
 20. Wang, Z., Mudalal, M., Sun, Y., Liu, Y., Wang, J., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). The Effects of Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) on Suppression of the Expressions of the Pro-Inflammatory Cytokines, and Proliferation of Schwann Cell, and Neurotrophic Factors. *Sci. Rep.*, (10, 1), 2421. DOI: 10.1038/s41598-020-59319-2.
 21. Parise, G.K., Costa, B.N., Nogueira, M.L., Sassi, L.M., & Schussel, J.L. (2023). Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid-case-control study. *Oral Maxillofac. Surg.*, (27, 3), 507–512. DOI: 10.1007/s10006-022-01094-7.
 22. Mudalal, M., Wang, Z., Mustafa, S., Liu, Y., Wang, Y., Yu, J., & Zhou, Y. (2021). Effect of Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) on Tissue Regeneration and Proliferation of Human Gingival Fibroblast Cells Cultured Using a Modified Method. *Tissue Eng. Regen. Med.*, (18, 5), 895–904. DOI: 10.1007/s13770-021-00360-1.
 23. Omidkhoda, M., Jahnabin, A., Khoshandam, F., Eslami, F., Hosseini Zarch, S.H., Tavakol Afshari, J., & Kermani, H. (2018). Efficacy of Platelet-Rich Fibrin Combined with Autogenous Bone Graft in the Quality and Quantity of Maxillary Alveolar Cleft Reconstruction. *Iran. J. Otorhinolaryngol.*, (30, 101), 329–334.
 24. Li, T., Wang, Y.Y., & Liu, C. (2023). The effectiveness of using platelet-rich concentrate with iliac bone graft in the repair of alveolar cleft: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, (52, 10), 1049–1056. DOI: 10.1016/j.ijom.2023.01.021.
 25. Al-Mahdi, A.H., Abdulrahman, M.S., & Al-Jumaily, H.A.H. (2021). Evaluation of the Effectiveness of Using Platelet Rich Fibrin (PRF) With Bone Graft in the Reconstruction of Alveolar Cleft, A Prospective Study. *J. Craniofac. Surg.*, (32, 6), 2139–2143. DOI: 10.1097/SCS.00000000000007486.
 26. Dayashankara Rao, J.K., Bhatnagar, A., Pandey, R., Arya, V., Arora, G., Kumar, J., & Devi, W.N. (2021). A comparative evaluation of iliac crest bone graft with and without injectable and advanced platelet rich fibrin in secondary alveolar bone grafting for cleft alveolus in unilateral cleft lip and palate patients: A randomized prospective study. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.*, (122, 3), 241–247. DOI: 10.1016/j.jormas.2020.07.007.