

Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии

Е.В. Федосеева¹Е.В. Ченцова¹Н.В. Боровкова²И.Б. Алексеева¹И.Ю. Романова¹

¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Садовая-Черногрозская ул., 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения города Москвы»
Большая Сухаревская пл., 3, стр. 21, Москва, 129090, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2018;15(4):388–393

Обзор посвящен актуальной проблеме лечения пациентов с повреждениями роговицы. В ней обобщается практический опыт применения в различных областях медицины и в офтальмологии, в частности, нового, развивающегося метода восстановления тканей с помощью богатой тромбоцитами плазмы, относящегося к области регенеративной медицины. В офтальмологии длительное время ведется поиск эффективного метода лечения пациентов с повреждениями роговицы. Известно, что аутологичная богатая тромбоцитами плазма (БотП, или platelet rich plasma — PRP) содержит большое количество факторов роста: тромбоцитарный, трансформирующий, инсулиноподобный, эпидермальный и др. И хотя механизмы их действия все еще недостаточно изучены, имеющийся положительный опыт применения БотП в различных отраслях медицины, особенно при ожогах и длительно не заживающих язвах тканей, свидетельствует о ключевой роли содержащихся в ней ростовых факторов в ускорении процессов восстановления тканей. Несмотря на то что офтальмологами данный метод лечения мало изучен, БотП, безусловно, представляет большой интерес для практикующих врачей, учитывая потенциальные возможности ее применения, терапевтическую эффективность, а также простоту получения и достаточно низкую себестоимость. Краткий обзор литературы касается описания морфологических особенностей тромбоцитов, выделяются и описываются характерные особенности богатой тромбоцитами плазмы и ее действие на регенерацию тканей, уделяется внимание истории открытия факторов роста в медико-биологической науке и анализ опубликованных данных использования БотП в офтальмологии.

Ключевые слова: роговица, плазма, тромбоциты, факторы роста, язва, ожог

Для цитирования: Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. *Офтальмология*. 2018;15(4):388–393. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Morphofunctional Peculiarities of Platelet Rich Plasma and Its Application in Ophthalmology

E.V. Fedoseeva¹, E.V. Chentsova¹, N.V. Borovkova², I.B. Alekseeva¹, I.Yu. Romanova¹

¹ Moscow Helmholtz's Research Institute of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, bldng 21, Moscow, 129090, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2018;15(4):388-393

This article is dedicated to the realistic, present-day problem in treating patients with a damaged cornea. It contains a general summary of the practical experience of treatments in various spheres of medicine and in ophthalmology in particular, concerning the new developing method of restoring tissue with the aid of platelet rich plasma. This is a branch of regenerative medicine. In ophthalmology an effective method has long been sought for treating patients with a damaged cornea. It is well-known that platelet rich plasma contains a high quantity of elements which contribute to growth: thrombocyte, transformation, insulin-like, epidermal etc. And although the mechanism of the parts their role has not been sufficiently studied, the positive results of the PRP use in various fields of surgical medicine and in particular in the treatment of burns and ulcers of the tissue, speak of the key role being played in the growth factor and the process of tissue restoration. Despite the fact that this method has not been fully studied by ophthalmologists, it is of great interest to practising doctors, considering its potential value due to it being therapeutically effective and both simple and economic to produce. Our aim here is to give a short overview of the literature which contains descriptions of the morphological qualities of thrombocytes, to note and describe the characteristics of PRP and its role in the regeneration of tissue, to make special note of the history of the discovery of the growth factor in medico-biological science and to analyze the publications which give details of the PRP use.

Keywords: cornea, plasma, platelets, ulcer, burn

For citation: Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Alekseeva I.B., Romanova I.Yu. Morphofunctional Peculiarities of Platelet Rich Plasma and Its Application in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2018;15(4):388-393. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned
There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема слепоты и слабовидения признана одной из важнейших социально-экономических и этических проблем современности. По данным ВОЗ (2006), роговичная слепота составляет 4–5 % среди всех причин слепоты во всем мире. По данным регионов Российской Федерации за 2010 год, роговичная слепота составляет 5,9 % от всех слепых и слабовидящих России. В структуре роговичной слепоты в РФ 9 % приходится на язвы роговицы, 21 % — на рубцы и помутнения роговицы, от 6 до 38,4 % — на ожоговую болезнь глаз среди всех глазных повреждений. Более 40 % пациентов, имеющих заболевания роговицы, становятся инвалидами по зрению.

В связи с этим остается по-прежнему актуальной проблема поиска идеальных средств, эффективных в лечении заболеваний роговицы: лекарственных препаратов, хирургических методов лечения, биотехнологических средств. Популярными становятся методы с использованием клеточных технологий — применение клеток букального эпителия [1], богатой тромбоцитами плазмы [2].

В литературе описаны способы применения аутологичных препаратов крови, содержащих факторы роста, для ускорения процессов репарации тканей глаза (цельная аутокровь, лейкоцитомассовая плазма, БотП). Наиболее перспективным, на наш взгляд, является применение обогащенной (или богатой) тромбоцитами плазмы (БотП, или platelet rich plasma — PRP).

На протяжении многих лет она успешно используется для ускорения регенерации тканей [3] и применяется в таких областях, как челюстно-лицевая хирургия, реконструктивная ортопедия, сердечно-сосудистая хирургия [4, 5]. Показана эффективность БотП при регенерации костной ткани в хирургии зубных имплантов [6, 7], при восстановлении суставов и сухожилий [8], в пластической хирургии, а также в лечении пациентов с длительно не заживающими ранами мягких тканей, в терапии тяжелых декубитальных язв [9].

Для стимуляции регенеративных процессов в тканях поврежденного органа при разных видах патологии используют следующие формы препаратов БотП: аутологичную плазму, богатую тромбоцитами, тромбоцитарный гель или тромболизат. Считается, что регенеративное действие тромбоцитов определяется содержанием в них индукторов репарации и ростовых факторов. Известно, что альфа-гранулы тромбоцитов содержат более 30 биоактивных протеинов, а также цитокины, которые инициируют и модулируют заживление ран, способствуют восстановлению тканей [10]. При этом использование препаратов из аутологичных тромбоцитов является безопасным, так как исключается возможность возникновения иммунных реакций.

Применение и воздействие БотП в клинике глазных болезней пока широко не изучено и находится на стадии исследования.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА

Факторы роста тромбоцитов впервые были обнаружены профессорами R. Levi-Montalcini и S. Cohen [11]. Ученые были награждены Нобелевской премией в 1986 году «в знак признания их открытий, имеющих фундаментальное значение для понимания механизмов регуляции роста клеток и органов».

Суть открытия, сделанного R. Levi-Montalcini в 1947 году, заключалась в стимуляции роста нервных клеток куриного эмбриона при пересадке в него клеток опухоли мышцы. Исследователем был сделан вывод, что на рост нервной ткани оказывает стимулирующее влияние вещество неизвестной, на тот период, природы, содержащееся в опухоли. В дальнейшем в культуре клеток чувствительных нервов куриного эмбриона при добавлении фрагментов опухоли мышцы в течение 12 часов наблюдали пролиферацию нервных клеток в направлении фрагментов опухоли. Выделенное из опухолевых клеток вещество белковой природы получило название фактора роста нервной ткани (NGF — nerve growth factor). В 1953 году R. Levi-Montalcini в соавторстве со S. Cohen, биохимиком Вашингтонского университета, установили, что NGF также содержится в змеином яде и слюнных железах самцов мышей, была также определена химическая структура вещества, получены антитела, тормозящие его действие. В дальнейшем S. Cohen открыл второе вещество, которое находилось в препаратах с NGF, и назвал его эпидермальным фактором роста (EGF — epidermal growth factor). Позже стали известны такие факторы роста, как тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, колоние-стимулирующие факторы, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2) и некоторые другие.

СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТОВ

В исходном, не активированном виде, тромбоциты представляют собой двояковыпуклые диски диаметром 2–3 мкм, не имеющие ядра. В них отсутствует синтез белка, и они не могут делиться и расти. За счет своего маленького размера тромбоциты свободно проходят сквозь стенки капилляров [12]. При активации форма тромбоцита меняется, становясь в большинстве случаев амебовидной (рис. 1). Образуются тромбоциты в костном мозге в процессе отшнуровывания от мегакариоцитов и циркулируют в кровотоке в течение 7–10 суток, затем разрушаются в селезенке [13].

В крови человека выделяют 4 морфологических типа тромбоцитов: 1) дискоциты — на них приходится 65 % от общего количества тромбоцитов, они содержат от 5 до 15 гранул на одну клетку; 2) большие круглые — 20 %, содержат более 10 гранул; 3) отростчатые — 10 %, не имеют гранул или содержат 1–2 мелкие гранулы; 4) дегенеративно измененные 5 % не имеют гранул, их цитоплазма часто имеет пузыревидные выпячивания [14].

Тромбоциты содержат альфа-гранулы, плотные гранулы и лизосомы [15]. Альфа-гранулы являются самыми многочисленными из органелл тромбоцитов, их диаметр — 200–500 нм, с высокоорганизованной внутренней субструктурой, разделенной на разные зоны. Они содержат различные молекулы адгезии, хемокины, факторы свертывания крови и фибринолиза, факторы роста и другие цитокины. При повреждении сосудов высвобождается секрет тромбоцитарных гранул, содержащий факторы свертывания крови. Кроме того, из гранул выделяются цитокины, индуцирующие экспрессию поверхностных молекул и облегчающие клеточную адгезию.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

Богатая тромбоцитами плазма представляет собой концентрат, содержащий до 1000×10^9 кл/л, т. е. в 3–4 раза больше, чем в неразбавленной крови. Наиболее востребованными в регенераторной медицине являются содержащиеся в альфа-гранулах тромбоцитов факторы роста, привлекающие в область повреждения прогениторные клетки и стимулирующие их пролиферативную активность.

Основную роль в процессах репарации и регенерации выполняет тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [16, 17], выделяющийся при активации или повреждении тромбоцитов [18, 19]. Кроме того, он является кофактором таких ростовых факторов, как фактор роста сосудов (VEGF), и стимулирует секреторную, миграционную и пролиферативную активность мезенхимальных клеток [20, 21]. PDGF — один из потенциальных митогенных полипептидов в крови человека. Он образован двумя цепями А- и В-, связанными сульфидными связями АА-, ВВ- и АВ-изоформы, которые отличаются по функциональным свойствам и по способу секреции. Формы АА- и АВ- достаточно быстро секретируются из клетки продуцента, форма ВВ- остается ассоциирован-

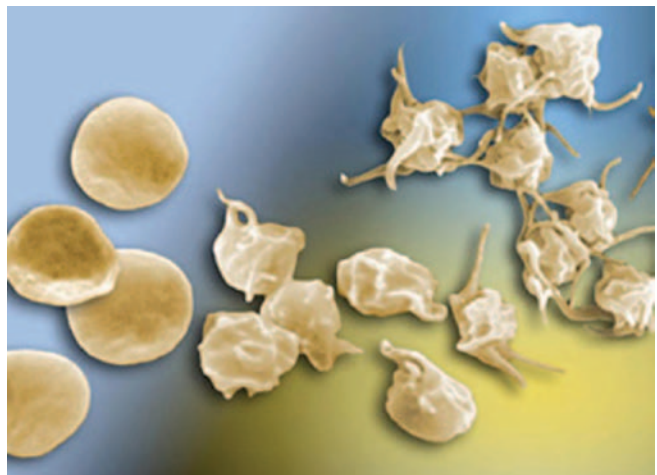


Рис. 1. Тромбоциты человека: слева — не активированные, справа — активированные

Fig. 1. Human platelets. Left — non-activated, right — activated

ной с продуцирующей клеткой. PDGF участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца, отвечает за клеточный рост, дифференциацию, секрецию цитокинов.

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β). Семейство TGF- β включает группу гомологичных гетеродимерных белков TGF β -1, -2, -3 и -4. TGF- β продуцируется многими типами клеток и тканей: активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, почками, плацентой, тромбоцитами. Фактор продуцируется в неактивной форме, содержащей, наряду с основным димером, фрагменты дополнительных цепей молекулы-предшественницы. Активация происходит в форме отщепления этих фрагментов с помощью протеиназ (плазмина, катепсина и др.). Мишенями TGF- β служат также разные клетки. Фактор подавляет гемопоэз, синтез провоспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, -4 и -7, формирование цитотоксических Т-клеток и NK. Помимо этого, он усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует заживлению ран, обладает анаболическим действием. Выключение гена TGF- β ведет к развитию генерализованной воспалительной патологии, основой которой служит аутоиммунный процесс. Таким образом, TGF- β является фактором обратной регуляции иммунного ответа и, прежде всего, воспалительной реакции. Кроме того, этот фактор, наряду с некоторыми другими, стимулирует ангиогенез.

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, IGF-II) образуется в печени и мышцах, является членом семейства пептидов, связанных с инсулином. Уровень IGF прямо пропорционально зависит от возраста человека, максимальных значений достигает в период полового созревания, представляет собой пептид, состоящий из 70 аминокислот. Подобно инсулину, IGF-I имеет цепи А и В, которые связаны между собой дисульфидными связями. Основной функцией IGF является воздействие на рост клеток, их дифференцировка, рекруитмент, синтез коллагена при участии PDGF, он действует на ткань кровеносных сосудов, костную ткань, кожу, фибробласты.

Фактор роста фибробластов (FGFb) представляет собой семейство, состоящее из 19 белков. Известны две формы: кислая (FGFa) и основная (FGFb). Основная форма имеется в альфа-гранулах тромбоцитов. Молекула представлена простой полипептидной цепью. FGF оказывает действие на кровеносные сосуды, гладкую мышечную ткань, кожу, фибробласты, усиливает клеточный рост, миграцию клеток, рост кровеносных сосудов.

Эпидермальный фактор роста (EGF) представляет собой белок, состоящий из 53 аминокислотных остатков, присутствует в крови, цереброспинальной жидкости, слюне, молоке, желудочном и панкреатическом соке. Основным местом синтеза EGF являются слюнные железы. EGF воздействует на внешние клетки кожи, клетки кровеносных сосудов, фибробласты, глиальные и другие типы клеток. В комбинации с другими факторами слу-

жит важным фактором, ускоряющим процесс заживления ран и ангиогенеза.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является гомодимером, сильным митогеном клеток эндотелия сосудов, но при этом не обладает митогенной активностью в отношении клеток других типов. Одним из важных свойств VEGF является повышение проницаемости сосудов [22]. VEGF стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток в сосудах, изолированных от артерий, вен, лимфатических узлов. Тромбоциты высвобождают VEGF при их агрегации.

Плотные гранулы тромбоцитов также содержат активные вещества, такие как гистамин, допамин, аденозин, серотонин и ионы кальция, АДФ, АТФ. Под действием гистамина повышается проницаемость капилляров, происходит привлечение и активация макрофагов. Действие серотонина приводит к вазоконстрикции, увеличению проницаемости капилляров, привлечению макрофагов в зону воспаления. Допамин регулирует частоту сердечных сокращений и кровяного давления, является нейромедиатором. АДФ индуцирует агрегацию тромбоцитов. АТФ участвует в реакции взаимодействия тромбоцитов с коллагеном. Кальций является кофактором для агрегации тромбоцитов и образования фибрина [23].

Лизосомы содержат гидролазы, способные устранить циркулирующий агрегат тромбоцитов.

Таким образом, БоТП является естественным депо факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов, основным эффектом которых является участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, процессов острого воспаления, регенерации и репарации поврежденных тканей. Эти свойства востребованы в регенераторной медицине и могут быть применены в лечении повреждений роговицы.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БОТП В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Применение БоТП в офтальмологии впервые упоминалось М. Raques при хирургическом лечении идиопатического макулярного отверстия [24]. В исследовании участвовали 110 человек с 3-й и 4-й стадией идиопатических макулярных отверстий. Пациентам проводили стандартную микроинвазивную витректомию, но в группе исследования во время операции интравитреально вводили БоТП. Анатомическую и функциональную оценку проводили через 1, 3, 6 месяцев после операции. По результатам исследования через месяц после операции показатель анатомического успеха в группе пациентов, которым вводили БоТП, составлял 98 %, в то время как в группе сравнения результат был достоверно хуже, а процент выздоровления составил 82 %. В других работах в таком же исследовании эти показатели составили, соответственно, 98 и 80 % [25, 26].

J. Alio были проведены исследования по лечению с помощью лизата БоТП таких заболеваний роговицы, как латентные язвы и синдром сухого глаза [27]. В данном исследовании после получения аутологичную БоТП

хранили при -20°C . Предварительное замораживание тромбоцитов способствовало высвобождению факторов роста, что обеспечивало их высокую концентрацию при инстиляции. У пациентов, которых лечили с использованием лизата БоТП в дозе, рассчитанной на 6-разовое закапывание в дополнение к классической терапии, наблюдали уменьшение диаметра и глубины язвы и улучшение остроты зрения с коррекцией. Кроме того, пациенты отмечали уменьшение боли и дискомфорта, а также ослабление гиперемии и отека конъюнктивы при его наличии. В 92 % случаев имело место значительное клиническое улучшение с полной эпителизацией язвенного дефекта у половины пациентов. Острота зрения также повысилась на 20 % в 31 % случаев, на 40–50 % — в 15 % и на 60 % и более — в 12 % случаев.

А.О. Лошкарева и Д.Ю. Майчук эффективность БоТП оценивали у пациентов с хроническими эрозиями роговицы на фоне перенесенного герпесвирусного кератита [28]. В исследовании участвовали 11 человек с длительными хроническими нарушениями эпителизации роговицы, которым длительно, наряду с противовирусной терапией, проводили массивную кератопротекторную терапию, которая не сопровождалась положительным эффектом. БоТП вводили субконъюнктивально 1 раз в неделю с последующей инстиляцией в течение четырех дней. Группой сравнения являлись те же пациенты до применения БоТП. Результаты исследования оказались достаточно обнадеживающими. После первой и второй процедуры была отмечена слабopоложительная динамика в виде постепенной эпителизации дефекта. Через три недели имела место полная эпителизация у 54 % пациентов, у 28 % — выраженная положительная динамика с постепенной эпителизацией эрозивных дефектов после 5–6-й процедуры. У 18 % пациентов реакция на введение БоТП отсутствовала.

В 2014 году J.H. Lee и соавт. была проведена сравнительная оценка влияния БоТП на глубину рецидивирующей эрозии роговицы и характер ее течения в группах исследования и сравнения [29]. В это ретроспективное ис-

следование были включены 47 пациентов: 20 человек с рецидивирующими эрозиями роговицы, лечение которых проводили с помощью кератопротекторов (группа стандартной терапии), и 27 пациентов — с помощью аутологичных глазных капель БоТП в дополнение к стандартной терапии. Большие и малые (авторское определение) рецидивы регистрировали и сравнивали между двумя группами. За 5 лет наблюдения из 27 случаев в группе, получавшей БоТП, наблюдалось семь больших рецидивов у 6 человек (22,2 %) и 10 малых рецидивов у 7 человек (25,9 %). В группе стандартной терапии у 16 пациентов (80 %) из 20 наблюдалось частые большие рецидивы, и у всех пациентов в этой группе отмечались малые рецидивы. Никаких побочных эффектов при применении БоТП не отмечено ни у одного из пациентов в течение периода наблюдения. В этом исследовании было показано, что использование глазных капель БоТП для лечения рецидивирующих эрозий роговицы является эффективным для снижения частоты рецидивов при отсутствии каких-либо осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на полученные обнадеживающие результаты в лечении пациентов с витреоретинальной патологией и дефектами роговицы различной этиологии, единый алгоритм применения БоТП в зависимости от этиологии, выраженности клинических проявлений пока не выработан. Использование препаратов БоТП в офтальмологии не имеет стандартизированных методик и носит эпизодический характер, что отражено в небольших сериях исследований с невысоким количеством пациентов. По существу, в настоящее время имеет место начало разработки клинического применения БоТП в офтальмологии, что открывает большие перспективы для дальнейшего глубокого изучения данной проблемы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Федосеева Е.В. — написание текста, поиск научного материала;
Ченцова Е.В. — научное редактирование;
Боровкова Н.В. — научное редактирование;
Алексеева И.Б. — техническое редактирование;
Романова И.Ю. — техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Egorova N.S., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Makarov M.S., Storozheva M.B. Репаративный эффект биоконструкции на основе коллагена I типа и клеток Buccal epithelium при лечении глубоких дефектов роговицы в эксперименте. *Трансплантология*. 2017;9(3):226–235 [Egorova N.S., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Makarov M.S., Storozheva M.B. Reparative effect of bioconstruction based on collagen I type and buccal epithelium cells in the treatment of deep corneal defects in the experiment. *Transplantology = Transplantologiya*. 2017;9(3):226–235 (In Russ.)]. DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-226-235
- Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract Proced Aesthet Dent*. 2001;13(6):487–493.
- Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–2272.
- Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259–2272.
- Intini G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy. *Biomaterials*. 2009;30(28):4956–4966.
- Anitua E., Orive G., Pla R., Roman P., Serrano V., Andia I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *Biomed Mater Res A*. 2009;91(1):158–165. DOI: 10.1002/jbm.a.32217
- Garg A.K., Gargene D., Pease I. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent Implantol Update*. 2000;11(6):41–44.
- Sanchez M., Anitua E., Azofra E., Aguirre J., Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):910–913.
- Оболонский В.Н., Ермолова Д.А. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012;(5):42–47 [Obolensky V.N., Ermolova D.A. Use of Platelet Enriched Plasma and Collagen-Containing Biopreparations in the Treatment of Patients with Chronic Wounds of Different Etiologies. *Surgery. Journal named N.I. Pirogov = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2012;(5):42–47 (In Russ.)].
- Nurden A.T., Nurden P., Sanchez M., Andia I., Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci*. 2008;13:3532–3548.
- Костюкович Н.Н. Первооткрыватель факторов роста и Нобелевский лауреат Стэнли Коэн. Вестник фонда фундаментальных исследований. 2011;4:112–144 [Kostyukovich N.N. Pioneer of growth factors and Nobel Prize winner Stanley Cohen. *Bulletin of the Foundation for Fundamental Research = Vestnik fonda fundamental'nykh issledovanij*. 2011;4:112–144 (In Russ.)].
- Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз. *Онкогематология*. 2014;2:65–73 [Pantelev M.A., Sveshnikova A.N. Platelets and hemostasis. *On-*

- cohematology = *Onkogematologiya*. 2014;2:65–73 (In Russ.]. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73
13. Martin J.F. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:672–679.
 14. Макаров М.С., Кобзева Е.Н., Высочин И.В., Боровкова Н.В., Хватов В.В. Морфофункциональный анализ тромбоцитов человека с помощью витального окрашивания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(9):391 [Makarov M.S., Kobzeva E.N., Vysochin I.V., Borovkova N.V., Khatov V.V. Morphofunctional analysis of human platelets with the help of vital staining. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine = Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. 2013;156(9):391 (In Russ.)].
 15. Reed G.L. Platelet secretion. In: Michelson A.D. (ed.) *Platelets*. San Diego, CA: Academic, 2002. P. 181–195.
 16. Caplan A.I., Correa D.J. PDGF in bone formation and regeneration: New insights into a novel mechanism involving MSCs. *J Orthop Res*. 2011;29(12):1795–1803.
 17. Heldin C.H., Westermark B. Platelet-derived growth factor: mechanism of action and possible in vivo function. *Cell Regul*. 1990;1(8):555–566.
 18. Мазуров А.В. Морфология и функции тромбоцитов. М., 2011 [Mazurov A.V. Morphology and functions of thrombocytes. Moscow, 2011 (In Russ.)].
 19. White J. EDTA-induced changes in platelet structure. *Platelets*. 2000;11(1):49–55.
 20. Delgado J.J., Sánchez E., Baro M., Reyes R., Evora C., Delgado A. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2012;29(8):1903–1912.
 21. Li J., Wei Y., Liu K., Yuan C., Tang Y., Quan Q., Chen P., Wang W., Hu H., Yang L. Synergistic effects of FGF-2 and PDGF-BB on angiogenesis and muscle regeneration in rabbit hindlimb ischemia model. *Microvasc Res*. 2010;80(1):10–17.
 22. Кузнецова О.М., Кушлинский Н.Е., Березов Т.Т. Фактор роста эндотелия сосудов: особенности секреции в костной ткани в норме и при патологии. *Био-медицинская химия*. 2003;49(4):360–373 [Kuznetsova O.M., Kushlinskiy N.E., Berезov T.T. Factor of vascular endothelial growth: features of secretion in bone tissue in normal and pathological conditions. *Biomedical Chemistry = Biomedicinskaya himiya*. 2003;49(4):360–373 (In Russ.)].
 23. Факторы роста. *Журнал БиоХимМак*. 39:392–400 [Growth Factors. *BioChemMak magazine*. 39:392–400 (In Russ.)]. <https://biochemmack.ru/upload/uf/d34/d34c859be8554012638d04aad2b67344.pdf>
 24. Paques M., Chastang C., Mathis A., Sahel J., Massin P., Dosquet C., Korobelnik J.F., Le Gargasson J.F., Gaudric A. Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole: results of a multicenter, double-masked, randomized trial. Platelets in Macular Hole Surgery Group. *Ophthalmology*. 1999 May;106(5):932–938.
 25. Blumenkranz M.S., Ohana E., Shaikh S., Chang S., Coll G., Morse L.S., De Bustros S. Adjuvant methods in macular hole surgery: intraoperative plasma-thrombin mixture and postoperative fluid-gas exchange. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2001;32(3):198–207.
 26. Konstantinidis A., Hero M., Nanos P., Panos G.D. Efficacy of autologous platelets in macular hole surgery. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:745–750. DOI: 10.2147/OPHT.S44440
 27. Alio J.L., Arnalich-Montiel F., Rodriguez A.E. The role of “eye platelet rich plasma” (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Jun;13(7):1257–1265.
 28. Лошкарёва А.О., Майчук Д.Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы у пациентов с хроническими эрозиями роговицы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;4:131–132 [Loshkareva A.O., Maychuk D.Yu. Use of Platelet-rich Plasma in Patients with Chronic Corneal Erosions. *Modern Technologies in Ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;4:131–132 (In Russ.)].
 29. Jun Hun Lee, Myung Jun Kim, Sang Won Ha, Hong Kyun Kim. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops in the Treatment of Recurrent Corneal Erosions. *Korean J Ophthalmol*. 2016 Apr;30(2):101–107.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федосеева Елена Викторовна
врач-офтальмолог
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ченцова Екатерина Валериановна
доктор медицинских наук, профессор
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
Боровкова Наталья Валерьевна
доктор медицинских наук
Большая Сухаревская пл., 3, стр. 21, Москва, 129090, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Алексева Ирина Борисовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмотравматолог
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Романова Ирина Юрьевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмотравматолог
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Helmholtz's Research Institute of Eye Diseases
Fedoseeva Elena V.
ophthalmologist
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Moscow Helmholtz's Research Institute of Eye Diseases
Chentsova Ekaterina V.
MD, professor
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
Borovkova Natalia V.
MD
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, bldng 21, Moscow, 129090, Russia

Moscow Helmholtz's Research Institute of Eye Diseases
Alekseeva Irina B.
PhD, ophthalmologist
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia

Moscow Helmholtz's Research Institute of Eye Diseases
Romanova Irina Yu.
PhD, ophthalmologist
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russia