

УДК [611.018.52:57.032]:[612.841:616-002.44-003.9]

Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко, Э.А. Майлян, Н.И. Костецкая

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ ЕЕ ПОРАЖЕНИИ

Тромбоцит представляет собой небольшую безъядерную клетку, предшественником которой является мегакариоцит. Это систематический и регулируемый процесс, который, как полагают, происходит либо в костном мозге, либо, как было показано недавно, в легких [1].

Тромбоциты содержат три типа гранул. Первый тип известен как плотные гранулы (бета-гранулы). Считается, что в каждом тромбоците находятся примерно 4-6 плотных гранул. Плотная гранула содержит более 200 небольших молекул, включая кальций, АТФ, АДФ, 5-НТ и адреналин, вызывающие прежде всего сосудистые реакции и агрегацию тромбоцитов. Второй тип гранул известен как альфа-гранулы, и сообщалось, что каждый тромбоцит содержит от 60 до 80 таких гранул. Альфа-гранула содержит ряд более крупных белков, которые высвобождаются либо на поверхность тромбоцитов, либо в кровотоки после секреции гранул. Третий тип гранул, содержащихся в тромбоцитах, – это лизосомальные гранулы, играющие важную роль в расщеплении белка [4].

Долгое время считалось, что основная роль тромбоцитов в кровообращении заключается в поддержании первичного гемостаза и кровотока в сосуде [2, 3].

Тромбоциты представляют собой потенциальный источник множества аутологических факторов роста и белков, участвующих в регенерации тканей [5, 8]. Факторы роста тромбоцитов впервые были обнаружены учеными R. Levi-Montalcini и S. Cohen в 1986 году [9]. В последнее время показана способность комплексной регуляции факторами роста структуры ткани и реакции на её повреждение, отмечена важная роль и эффективность использования факторов роста для восстановления поврежденных тканей [10].

Особенности морфологии и функции структур роговицы определяют длительность и специфичность заживления раневого дефекта. Роговица является одной из наиболее иннервируемых и наиболее чувствительных тканей ор-

ганизма, что обеспечивает защиту глаз. Также хорошая иннервация способствует быстрому заживлению различных повреждений. Нервные волокна проникают в роговицу и образуют субэпителиальное сплетение [34], следовательно, при язвенном поражении роговицы нарушается и ее чувствительность.

Медицина быстро продвигается к разработке менее инвазивных процедур и ускоренных методов лечения, которые в целом снижают заболеваемость и улучшают функциональное восстановление [5].

В последние годы внимание многих врачей привлекает технология, связанная с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) [13-17]. Тромбоциты способны секретировать разнообразные факторы роста: тромбоцитарный фактор роста PDGF (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1, TGF- β 2), инсулиноподобный фактор роста (IGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста нервов (NGF) [19-23]. Активация рецепторов факторов роста может стимулировать рост и дифференцировку клеток, ангиогенез, апоптоз или продукцию компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, ОТП содержит лейкоциты (WBC), которые могут способствовать заживлению ран, особенно в профилактике инфекции.

Существует множество методик получения ОТП, но, несмотря на положительные эффекты, описанные различными авторами, не существует единого подхода и единого протокола по изготовлению ОТП [24-28].

Основную роль в процессах репарации и регенерации выполняет тромбоцитарный фактор роста (PDGF), выделяющийся при активации или повреждении тромбоцитов. Кроме того, он сти-

мулирует секреторную, миграционную и пролиферативную активность мезенхимальных клеток [18, 31]. PDGF участвует в регуляции процессов острого воспаления, заживления ран и образования рубца, отвечает за клеточный рост, дифференцировку, секрецию цитокинов [11, 12].

Роль различных изоформ PDGF, несомненно, важна, однако эта область остается относительно неизученной.

PDGF-BB и PDGFR β участвуют в производстве коллагена [7]. По этой причине рекомбинантный человеческий PDGF-BB использовался в клинических исследованиях.

Слезы – это доступные и неинвазивные источники, из которых можно получить биомаркеры. При заболеваниях глаза состав слезной жидкости может значительно изменяться. Исследование иммунного статуса слезной жидкости (СЖ) при воспалительной офтальмопатологии является перспективным и в то же время малоизученным направлением для прогнозирования течения заболевания и оценки проведенного лечения.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние PDGF-BB на скорость регенерации роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в отделении микрохирургии глаза ДОКТМО находились 129 человек (129 глаз, 72 мужчины, 57 женщин) в возрасте от 18-ти до 55-ти лет с язвой роговой оболочки. Все больные были разделены на 3 группы (по 43 пациента) методом простой (случайной) рандомизации по дате обращения в клинику. Всем пациентам был проведен подробный информационный инструктаж относительно характера лечения, потенциальных осложнений и альтернативных вариантов лечения. У всех пациентов было получено информированное согласие на лечение.

Всем пациентам проводили следующие клинико-лабораторные исследования: общий анализ крови (особое внимание уделялось гематокриту, общему количеству тромбоцитов, среднему объему тромбоцитов), глюкоза крови натощак, коагулограмма, определение PDGF-BB в СЖ.

Визуальный осмотр больных проводили с применением биомикроскопии (ЩЛ-2Б), офтальмоскопии глазного дна (прямой налбный офтальмоскоп «SIGMA 100»). Чувствительность роговицы определяли с помощью тонкого волокна из ваты с подсчетом времени мигательного рефлекса по методике Faulkner W. J., 1997 г.

Пациентов распределили на три группы.

1-я группа – 43 (33,3%) пациента, которые получали традиционное лечение по стандартным схемам (цефуроксим внутривенно (в/в), субконъюнктивально (с/к), метрогил в/в, солкосерил с/к, диклоберл в/м; местно: левофлоксацин, диклофенак, солкосериловый глазной гель, масло облепихи, глазная мазь флоксал).

2-я группа – 43 (33,3%) пациента, которым наряду с традиционным лечением вводили антибиотик в строму роговицы (декларационный патент на корисну модель від 24.04.14 г № 8755/ЗУ/14).

3-я группа – 43 (33,3%) пациента, которые на фоне традиционного лечения получали сочетание интрастромального введения антибиотика в строму роговицы с инстилляцией ОТП, произведенной по методике Geerling G. и соавт. [33].

Инстиллюция плазмы производилась со 2-го дня после интрастромального введения антибиотика. Определяя день, когда к лечению присоединяли ОТП, мы ориентировались на уменьшение клинических признаков воспаления [8]. Полученную плазму инстиллировали непосредственно на язвенный дефект роговицы и выдерживали 30 секунд по 1 капле 6 р/день.

Для каждого эксперимента одну пробирку Vacutainer использовали для определения исходного значения тромбоцитов в цельной крови.

Изучив литературные данные, мы выяснили, что среднее содержание тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB в слезной жидкости у пациентов без какой-либо глазной патологии составляет $76,5 \pm 24,4$ пг/мл [28]. Клиническими исследованиями доказано, что концентрация PDGF-BB в СЖ у пациентов, перенесших эксимерлазерную фоторефракционную кератэктомию, возрастала на 2-е сутки после операции и сохранялась, но уже в меньшей концентрации, до 7-го дня после оперативного лечения [30].

Концентрацию PDGF-BB в слезной жидкости определяли у пациентов всех трех групп при поступлении, на 3-и, 7-е, 14-е сутки лечения и через 1 и 6 месяцев после лечения методом ИФА с использованием твердофазного сэндвича-ELISA. Для этого использовали иммуноферментные тест-системы Human PDGF-BB Quantikine (США).

Так же концентрацию PDGF-BB в слезной жидкости определяли у 32-х пациентов, не имеющих какой-либо глазной патологии.

Слезную жидкость набирали в утренние часы до инстиллюции каких-либо препаратов. Слезотечение стимулировали поднесенным к носу комочком ваты, смоченным 10-процентным раствором нашатырного спирта. Слезу набирали из нижнего конъюнктивального свода одного глаза микрокапилляром в объеме 100 мкл и помещали в сухую герметичную пробирку. Сразу после

забора пробы СЖ замораживали при температуре -18°C . По данным литературы, свойства слезной жидкости после размораживания не меняются [32].

Плазму хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в стерильном флаконе.

Эффективность лечения оценивали по соотношению содержания PDGF-BB в СЖ и срокам эпителизации язв роговицы, а также по степени восстановления чувствительности роговицы. Сроки наблюдения пациентов – 6 месяцев.

При статистической обработке материала, учитывая нормальное распределение показателей, использовали параметрические статистические методы. Рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибку среднего (m), коэффициент парной корреляции Пирсона (r). Для проверки гипотезы о равенстве средних значений двух несвязанных (независимых) выборок использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента, связанных выборок – парный t-критерий Стьюдента. При множественных сравнениях применяли метод Шеффе. При анализе частоты признака рассчитывали процент и ошибку репрезентативности. Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным лабораторных исследований, количество тромбоцитов в крови у всех пациентов

в среднем составило $251,6 \pm 17,2$ Г/л. Содержание тромбоцитов после центрифугирования равнялось $820 \pm 29,4$ Г/л. Среднее значение гематокрита в общем анализе крови соответствовало уровню $41,7 \pm 4,3$ %. Показатели коагулограммы у всех пациентов были в пределах нормы (табл. 1.).

PDGF-BB в слезной жидкости определялся как в контрольной группе, так и у пациентов трех групп, имеющих язву роговой оболочки, но в различной концентрации (табл. 2.). При поступлении статистически значимой разницы между тремя группами больных и контрольной группой по уровням PDGF-BB выявлено не было ($p > 0,05$). Однако у пациентов третьей группы, которые получали инстилляцию ОТП, уровень PDGF-BB в СЖ на 3-и сутки лечения был существенно выше ($p < 0,05$), чем у больных первой и второй групп. Необходимо указать, что эти данные сохранялись и при анализе результатов определения PDGF-BB на 7-е сутки лечения. Выявленная особенность пациентов на фоне инстилляций ОТП была нивелирована на 14-е сутки наблюдения. Также не было выявлено различий по уровню тромбоцитарного фактора роста в СЖ между группами и через 1 месяц и 6 месяцев.

Полученные данные сопоставимы со сроками эпителизации язвенного дефекта роговицы. Так, пик начала эпителизации у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп приходился на 7-е сутки лече-

Таблица 1.

Показатели коагулограммы (M \pm m)

Наименование	1 группа n=43	2 группа n=43	3 группа n=43	Норма
Протромбиновое время, сек	15,8 \pm 0,3	16,6 \pm 0,4	16,7 \pm 0,3	14-18
Протромбиновый индекс (по Квику), %	97,0 \pm 1,0	99,0 \pm 0,9	99,0 \pm 0,9	90-105
Тромбиновое время, сек	12,2 \pm 0,4	11,2 \pm 0,3	10,7 \pm 0,3	10-13

Таблица 2.

Уровень PDGF-BB в слезной жидкости, пг/мл

Сроки лечения	Группы			
	Контроль n=32	1 n=43	2 n=43	3 n=43
При поступлении	119,9 \pm 15,5)	157,9 \pm 10,4	152,7 \pm 10,3	159,7 \pm 11,0
3 сутки	-	141,3 \pm 11,3	138,0 \pm 9,8	183,9 \pm 11,7 *
7 сутки	-	123,4 \pm 10,7	120,6 \pm 11,3	169,1 \pm 8,6 **
14 сутки	-	128,7 \pm 11,1	121,7 \pm 10,3	157,8 \pm 10,3
1 месяц	-	121,3 \pm 12,1	121,3 \pm 10,4	137,8 \pm 10,9
6 месяцев	-	119,9 \pm 15,3	119,9 \pm 15,2	122,1 \pm 11,0

Примечание: * и ** – $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с группами 1 и 2.

ния (44,2%; 51,2%; 62,8% случаев соответственно), однако у пациентов третьей группы уже на вторые сутки лечения (после добавления ОТП) в 27,9% (12 глаз) случаев наблюдалось начало эпителизации язвенного дефекта.

Также следует отметить, что у пациентов первой группы сроки полной эпителизации язвы роговицы наблюдались и на 43-и сутки лечения (два пациента), у пациентов второй группы – на 31-е сутки лечения (один пациент), тогда как у трех пациентов третьей группы самый поздний срок полной эпителизации составил 25-е сутки лечения.

Что касается чувствительности роговой оболочки, то при поступлении у пациентов всех групп большой статистической разницы в степени ее снижения не было. На 14-е сутки лечения у пациентов третьей группы в 32,6±7,1% случаев (14 глаз) наблюдается восстановление чувствительности роговой оболочки.

Следует отметить, что на 21-е сутки лечения у пациентов первой и второй групп отмечаются высокие показатели снижения чувствительности роговицы, тогда как у пациентов третьей группы наблюдается выраженная положительная динамика, а именно: в 76,7±6,4% случаев (33 глаза) отмечается полное восстановление чувствительности, что практически в 7 раз больше, чем у пациентов первой группы, и в 6 раз больше, чем у пациентов второй группы.

Через 6 месяцев после окончания лечения у пациентов первой и второй групп чувствительность роговой оболочки все еще оставалась сниженной и только в 9,8±4,6% случаев (4 глаза) и в 14,0±5,3% случаев (6 глаз) соответственно чувствительность роговицы восстановилась до нормы. У пациентов третьей группы в 86,04±5,3%

случаев (37 глаз) определялась нормальная чувствительность роговицы, что в 6 раз превышает показатель пациентов второй группы и в 8 раз – пациентов первой группы. Следует также отметить, что в третьей группе уже с 21-х суток лечения отсутствовали пациенты с показателем «Отсутствие чувствительности».

Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов третьей группы на фоне повышения уровня PDGF-BB в СЖ происходит более быстрое восстановление не только анатомической целостности слоев роговицы, но и более полное восстановление физиологической целостности роговой оболочки по сравнению с традиционным методом лечения. Это свидетельствует о роли тромбоцитарного фактора роста BB в репарации роговицы. Уровень PDGF-BB в слезной жидкости прямо пропорционален срокам эпителизации роговицы.

ВЫВОДЫ

PDGF-BB является индуцируемым компонентом слезной жидкости. На фоне гиперсекреции слезной жидкости, вызванной язвой роговицы, отмечаются более высокие концентрации PDGF-BB у пациентов 3-й группы, получавших ОТП, на этапе эпителизации язвы роговицы – 3-и ($p < 0,05$) и 7-е сутки ($p < 0,01$) лечения.

Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами в сочетании с интрастромальным введением антибиотика, позволяет повысить эффективность лечения язв роговой оболочки путем ускорения сроков эпителизации на 11,6% по сравнению с пациентами 2-й группы и на 18,6% по сравнению с пациентами 1-й группы, а также восстановить чувствительность роговицы уже на 14-е сутки лечения в 32,6±7,1% случаев.

Т.В. Олейник, Е.А. Михальченко, Э.А. Майлян, Н.И. Костецкая

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В РОГОВОЙ ОБОЛОЧКЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ ЕЕ ПОРАЖЕНИИ

Тромбоциты представляют собой потенциальный источник множества аутологических факторов роста и белков, участвующих в регенерации тканей. Особенности морфологии и функции структур роговицы предопределяют длительность и специфичность заживления раневого дефекта. Активированные тромбоциты являются главным источником тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB, который индуцирует хемотаксис лейкоцитов, макрофагов, фибробластов.

Цель: изучение влияния PDGF-BB на скорость регенерации роговицы.

Под наблюдением находились 129 пациентов (129 глаз) с язвой роговой оболочки. Первая группа боль-

ных (по 43 пациента в каждой группе) получала традиционное лечение. Второй группе пациентов к традиционному лечению добавлено интрастромальное введение антибиотика в роговицу. Третья группа больных получала комплексное лечение с добавлением инстилляций плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Результаты исследования показали, что применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в сочетании с интрастромальным введением антибиотика позволяет повысить эффективность лечения язв роговой оболочки путем ускорения сроков эпителизации на 11,6% по сравнению с пациентами 2-й группы

и на 18,6% по сравнению с пациентами 1-й группы, а также восстановить чувствительность роговицы уже на 14-е сутки лечения в 32,6±7,1% случаев.

Уровень тромбоцитарного фактора роста-BB в слезной жидкости прямо пропорционален срокам

эпителизации роговицы.

Ключевые слова: обогащенная тромбоцитами плазма, интрастромальное введение антибиотика, PDGF-BB, язва роговицы.

T.V. Oleinik, E.A. Mikhalchenko, E.A. Maylyan, N.I. Kostetskaya

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

THE INFLUENCE OF PLATELET GROWTH FACTOR ON REPARATIVE PROCESSES IN THE CORNEA IN CASE OF ULCERATIVE LESIONS.

Platelets represent a potential source of many autologous growth factors and proteins involved in tissue regeneration. Features of the morphology and function of corneal structures predetermine the duration and specificity of wound healing. Activated platelets are the main source of platelet growth factor PDGF-BB, which induces chemotaxis of leukocytes, macrophages, and fibroblasts.

Purpose: to study the effect of PDGF-BB on the rate of corneal regeneration.

The study included 129 patients (129 eyes) with corneal ulcers. The first group of patients (43 patients in each group) received traditional treatment. In the second group of patients, intrastromal administration of an antibiotic into the cornea was added to the traditional treatment. The third group of patients received complex treatment with the addition of platelet-rich plasma instillations.

The results of the study showed that the use of platelet-enriched plasma in combination with intrastromal administration of an antibiotic can increase the effectiveness of the treatment of corneal ulcers by accelerating the epithelialization time by 11.6% compared with group 2 patients and by 18.6% compared with for patients of the 1st group, it also allows to restore the sensitivity of the cornea already on the 14th day of treatment in 32.6 ± 7.1% of cases.

The level of platelet-derived growth factor-BB in the lacrimal fluid is directly proportional to the timing of corneal epithelialization.

Key words: platelet-rich plasma, intrastromal antibiotic administration, PDGF-BB, corneal ulcer.

ЛИТЕРАТУРА

- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F, Sayah D.M. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017; 544 (7648): 105-109.
- Tomaiuolo M, Brass L.F, Stalker T.J. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Intervention Cardiology Clinics*. 2017; 6 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.001.
- Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17 (11): 1423-1436. doi: 10.1038/nm.2515.
- Michael H. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (2): 195-198.
- Anitua E., Sánchez M., Orive G., Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007; 28 (31): 4551-4560.
- Po-Han Chen, Xiaoyan Chen, Xiaolin He. Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1834 (10): 2176-2186.
- Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney W.C., Rudolph R., Robson M.C., Vande Berg J, Reid P. et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1336-1350.
- Конторщикова К.Н., Шахова К.А., Янченко О.С., Тихомирова Ю.Р., Булат В.В., Булат А.В.. Определение тромбоцитарных факторов роста в небогатой тромбоцитами плазме. *Медицинский Альманах*. 2018; 2 (53): 41-44.
- Костюкович Н.Н. Первооткрыватель факторов роста и Нобелевский лауреат Стэнли Коэн. *Вестник фонда*

REFERENCES

- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F, Sayah D.M. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017; 544 (7648): 105-109.
- Tomaiuolo M, Brass L.F, Stalker T.J. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Intervention Cardiology Clinics*. 2017; 6 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.iccl.2016.08.001.
- Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nature Medicine*. 2011; 17 (11): 1423-1436. doi: 10.1038/nm.2515.
- Michael H. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (2): 195-198.
- Anitua E., Sánchez M., Orive G., Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007; 28 (31): 4551-4560.
- Po-Han Chen, Xiaoyan Chen, Xiaolin He. Platelet-derived growth factors and their receptors: structural and functional perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1834 (10): 2176-2186.
- Pierce G.F., Tarpley J.E., Tseng J., Bready J., Chang D., Kenney W.C., Rudolph R., Robson M.C., Vande Berg J, Reid P. et al. Detection of platelet-derived growth factor (PDGF)-AA in actively healing human wounds treated with recombinant PDGF-BB and absence of PDGF in chronic nonhealing wounds. *J Clin Invest*. 1995; 96: 1336-1350.
- Kontorshchikova K.N., Shakhova K.A., Yanchenko O.S., Tikhomirova Yu.R., Bulat V.V., Bulat A.V.. Opredelenie trombotsitarnykh faktorov rosta v neobogashchennoi trombotsitami plazme. *Meditinskii Al'manakh*. 2018; 2 (53): 41-44 (in Russian).
- Kostyukovich N.N. Pervootkryvatel' faktorov rosta i Nobel'skii laureat Stenli Koen. *Vestnik fonda fun-damental'nykh*

- фундаментальных исследований. 2011; 4: 112-144.
10. Pujol J.P., Chadjichristos C., Legendre F. et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res.* 2008; 49: 293-297.
 11. Eren G., Gürkan A., Atmaca H., Dönmez A., Atila G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets.* 2016; 27 (5): 427-432. doi: 10.3109/09537104.2015.1131253
 12. Sundman E.A., Cole B.J., Fortier L.A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011; 39 (10): 2135-2140. doi: 10.1177/0363546511417792.
 13. Arshdeep K., Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 5-14.
 14. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И. с соавт. Плазмолifting (Plasmolifting). Лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой. *Эстетическая медицина.* 2011; 2: 181-187.
 15. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А. с соавт. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. *Биомедицина.* 2013; 4: 46-59.
 16. Dragonas P., Katsaros T., Avila-Ortiz G. et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (LPRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surgery.* 2019; V. 48, 2: 250-262.
 17. Soldatova L., Campbell R.G., Elkhatib A.H. et al. Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction. *J Neurol Surgery Skull Base.* 2017; V. 78, 1: 59-62.
 18. Weibrich G., Kleis W.K.G., Hafner G., Hitzler W.E. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002; V. 30, 2: 97-102.
 19. Attisano L., Wrana J.L. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science.* 2002; 296 (5573): 1646-1647. doi: 10.1126/science.1071809
 20. Park J.B., Matsuura M., Han K.Y. et al. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 1995; 66 (6): 462-477. doi: 10.1902/jop.1995.66.6.462
 21. Wang J.-Y., Xie L.-X., Song X.-S., Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol.* 2011; 4 (5): 492-497.
 22. Oladigbolu K., Rafindadi A., Abah E., Samaila E. Corneal ulcers in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2013; 12 (3): 165-170.
 23. 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.
 24. Yamada Ch., King K.E., Ness P.M. Autologous serum eye drops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion.* 2008; 48: 1245-1255.
 25. Lambiase A. Topical treatment with Nerve Growth Factor for Corneal Neurotrophic Ulcers. *Ar. J. Ophthalmol.* 1998; 388: 1174-1180.
 26. Lopez-Plandolit S. Plasma Rich in Growth Factors as a Therapeutic Agent for Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea.* 2010; 29: 843-848.
 27. Quinto G.G., Campos M., Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq. Bras.Oftalmol.* 2008; 71: 1-6.
 28. Kojima T., Higuchi A., Goto E. et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea.* 2008; V. 27, Suppl. 1: 25-30.
 29. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А. Известные и малоизученные гемопоэтические и вазоактивные факторы роста при капиллярной гемангиоме сетчатки. *Медицинская иммунология.* 2020; T. 22, 5: 943-956.
 - issledovanii. 2011; 4: 112-144 (in Russian).
 10. Pujol J.P., Chadjichristos C., Legendre F. et al. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect Tissue Res.* 2008; 49: 293-297.
 11. Eren G., Gürkan A., Atmaca H., Dönmez A., Atila G. Effect of centrifugation time on growth factor and MMP release of an experimental platelet-rich fibrin-type product. *Platelets.* 2016; 27 (5): 427-432. doi: 10.3109/09537104.2015.1131253
 12. Sundman E.A., Cole B.J., Fortier L.A. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2011; 39 (10): 2135-2140. doi: 10.1177/0363546511417792.
 13. Arshdeep K., Kumaran M. Platelet-rich plasma in dermatology: Boon or a bane? *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 5-14.
 14. Akhmerov R., Zarudii R., Rychkova I. s soavt. Plasmolifting (Plasmolifting). Lechenie vozrastnoi atrofii kozhi bogatoi trombositami autoplazmoi. *Esteticheskaya meditsina.* 2011; 2: 181-187 (in Russian).
 15. Achkasov E.E., Bezuglov E.N., Ulyanov A.A. s soavt. Primenenie autoplazmy, obogashchennoi trombositami, v klinicheskoi praktike. *Biomeditsina.* 2013; 4: 46-59 (in Russian).
 16. Dragonas P., Katsaros T., Avila-Ortiz G. et al. Effects of leukocyte-platelet-rich fibrin (LPRF) in different intraoral bone grafting procedures: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surgery.* 2019; V. 48, 2: 250-262.
 17. Soldatova L., Campbell R.G., Elkhatib A.H. et al. Role of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin in Endoscopic Endonasal Skull Base Surgery Defect Reconstruction. *J Neurol Surgery Skull Base.* 2017; V. 78, 1: 59-62.
 18. Weibrich G., Kleis W.K.G., Hafner G., Hitzler W.E. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2002; V. 30, 2: 97-102.
 19. Attisano L., Wrana J.L. Signal transduction by the TGF-beta superfamily. *Science.* 2002; 296 (5573): 1646-1647. doi: 10.1126/science.1071809
 20. Park J.B., Matsuura M., Han K.Y. et al. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 1995; 66 (6): 462-477. doi: 10.1902/jop.1995.66.6.462
 21. Wang J.-Y., Xie L.-X., Song X.-S., Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol.* 2011; 4 (5): 492-497.
 22. Oladigbolu K., Rafindadi A., Abah E., Samaila E. Corneal ulcers in a tertiary hospital in Northern Nigeria. *Ann Afr Med.* 2013; 12 (3): 165-170.
 23. Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Alekseeva I.B., Romanova I.Yu. Morfofunktsional'nye osobennosti plazmy, bogatoi trombositami, i ee primeneniye v oftal'mologii. *Oftal'mologiya.* 2018; 15 (4): 388-393 (in Russian).
 24. Yamada Ch., King K.E., Ness P.M. Autologous serum eye drops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion.* 2008; 48: 1245-1255.
 25. Lambiase A. Topical treatment with Nerve Growth Factor for Corneal Neurotrophic Ulcers. *Ar. J. Ophthalmol.* 1998; 388: 1174-1180.
 26. Lopez-Plandolit S. Plasma Rich in Growth Factors as a Therapeutic Agent for Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea.* 2010; 29: 843-848.
 27. Quinto G.G., Campos M., Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq. Bras.Oftalmol.* 2008; 71: 1-6.
 28. Kojima T., Higuchi A., Goto E. et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea.* 2008; V. 27, Suppl. 1: 25-30.
 29. Neroyev V.V., Balatskaya N.V., Novikova A.Yu., Ryabina M.V., Ilyukhin P.A. Izvestnye i maloizuchennye gemopoeiticheskie i vazoaktivnye fakory rosta pri kapillyarnoi gemangiome setchatki. *Meditsinskaya immunologiya.* 2020; T. 22, 5: 943-956.

30. Vesaluoma M., Teppo A.-M., Grönhagen-Riska C., Tervo T. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in tear fluid: a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy. *Current Eye Research*. 2009; 16: 825-831.
31. Заволока О.В., Бездітко П.А. Ефективність використання аутологічної сироватки крові у комплексному лікуванні бактеріальних виразок рогівки у хворих на цукровий діабет. *Офтальмологічний журнал*. 2020; 5 (496): 29-35.
32. Wandel D., Bernasconi L., Egger R. Stability and sterility of autologous serum eye-drops after long term storage. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017; 24 (Suppl 1): A205.1-A205. doi:10.1136/ejhpharm-2017-000640.455.
33. Geerling G., MacLennan S., Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1467-1474. doi: 10.1136/bjo.2004.044347.
34. Иомдина Е.Н., Петров С.Ю., Антонов А.А., Новиков И.А., Пахомова И.А. Корнеосклеральная оболочка глаза: анализ структурно биомеханических особенностей в возрастном аспекте. *Офтальмология*. 2016; Т. 13, : 10-19. doi: 10.18008/1816-5095-2016-10-19.
- T. 22, 5: 943-956 (in Russian).
30. Vesaluoma M., Teppo A.-M., Grönhagen-Riska C., Tervo T. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) in tear fluid: a potential modulator of corneal wound healing following photorefractive keratectomy. *Current Eye Research*. 2009; 16: 825-831.
31. Zavaloka O.V., Bezditko P.A. Efektivnist' vikoristannya autologichnoi sirovatki krovi u kompleksnomu liku-vanni bakterial'nikh virazok rogivki u khvorikh na tsukrovii diabet. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2020; 5 (496): 29-35 (in Ukrainian).
32. Wandel D., Bernasconi L., Egger R. Stability and sterility of autologous serum eye-drops after long term storage. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017; 24 (Suppl 1): A205.1-A205. doi:10.1136/ejhpharm-2017-000640.455.
33. Geerling G., MacLennan S., Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1467-1474. doi: 10.1136/bjo.2004.044347.
34. Iomdina E.N., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Novikov I.A., Pakhomova I.A. Korneoskleral'naya obolochka glaza: analiz strukturno biomekhanicheskikh osobennostei v vozrastnom aspekte. *Oftal'mologiya*. 2016; T. 13, : 10-19. doi: 10.18008/1816 5095 2016-10-19 (in Russian).