

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):115–122.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):115–122.

Обзор литературы
УДК 617.735-007.281-089:611.018.54
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122>

Механизмы закрытия центральных и периферических разрывов сетчатки при использовании PRP плазмы

Сергей Сергеевич Шамкин¹✉, Серафима Николаевна Субботина²,
Армен Беникович Степанянц³

¹⁻² Центральная городская клиническая больница № 23, Екатеринбург, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
✉ SergeyShamkin87@yandex.ru

Аннотация

Введение. Последнее десятилетие в разных областях медицины проводятся исследования по использованию обогащенной тромбоцитами плазмы. В офтальмологии препараты аутологичной плазмы крови широко применяются при патологиях сетчатки, таких как макулярный разрыв, отслойка сетчатки, а также при воспалительных и дегенеративных заболеваниях роговицы. **Цель работы** – на основании современных данных о патогенетических механизмах работы обогащенной тромбоцитами плазмы доказать ее эффективность и безопасность в хирургии сетчатки, а также обосновать возможность применения при травмах глаза. **Материалы и методы.** Проведен поиск научной литературы и публикаций в базах данных и электронных библиотеках PubMed, CyberLeninka, eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста тромбоцитов, макулярный разрыв, отслойка сетчатки, витрэктомия; platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy. **Результаты и обсуждения.** Механизмы действия PRP плазмы в хирургии сетчатки обусловлены большой концентрацией тромбоцитов. Участвуя в гемостазе, эти форменные элементы крови запускают каскад реакций, приводящих к формированию фибриновой сетки, которая, сокращаясь, подтягивает края разрывов сетчатки друг к другу. Кроме того, богатый состав альфа гранул тромбоцитов после дегрануляции обеспечивает ткани пулом факторов роста, которые стимулируют и ускоряют регенерацию тканей. Наиболее изученные из них: PDGF, VEGF, TGF, IGF1, PF4, EGF, bFGF. **Заключение.** Препараты обогащенной тромбоцитами плазмы и их отдельные компоненты перспективны в лечении заболеваний сетчатки и безопасны, поскольку являются аутологичными. Проведенные исследования доказывают их эффективность в лечении разрывов сетчатки, что может быть использовано для закрытия дефектов травматической этиологии. **Ключевые слова:** обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста тромбоцитов, макулярный разрыв, отслойка сетчатки, витрэктомия

Для цитирования: Шамкин С.С., Субботина С.Н., Степанянц А.Б. Механизмы закрытия центральных и периферических разрывов сетчатки при использовании PRP плазмы. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):115–122. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122>

© Шамкин С. С., Субботина С. Н., Степанянц А. Б., 2023
© Shamkin S. S., Subbotina S. N., Stepanyants A. B., 2023

Mechanisms of closure of central and peripheral retinal tears using PRP plasmaSergey S. Shamkin^{1✉} Serafima N. Subbotina², Armen B. Stepanyants³¹⁻² Central City Clinical Hospital No. 23, Ekaterinburg, Russia³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ SergeyShamkin87@yandex.ru

Abstract

Introduction Research into the use of platelet-enriched plasma has been conducted in various fields of medicine over the last decade. In ophthalmology, autologous blood plasma products are widely used for retinal pathologies such as macular rupture, retinal detachment, and inflammatory and degenerative corneal diseases. **The aim of the work** was to prove on the basis of current data on the pathogenetic mechanisms of platelet-enriched plasma its effectiveness and safety in retinal surgery and to substantiate the possibility of its use in eye injuries. **Materials and methods** A search of scientific literature and publications in PubMed, CyberLeninka, eLibrary databases and electronic libraries was performed using the search words and phrases: platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy. **Results and discussion** The mechanisms of action of PRP plasma in retinal surgery are due to the high concentration of platelets. By participating in hemostasis, these blood cells trigger a cascade of reactions leading to the formation of a fibrin mesh, which, by contracting, pulls the edges of retinal tears together. In addition, the rich composition of platelet alpha granules after degranulation provides the tissue with a pool of growth factors that stimulate and accelerate tissue regeneration. The most studied of these are: PDGF, VEGF, TGF, IGF1, PF4, EGF, bFGF. **Conclusion** Platelet-enriched plasma preparations and their individual components are promising in the treatment of retinal diseases and are safe because they are autologous. Studies prove their efficacy in the treatment of retinal tears, which can be used to close defects of traumatic etiology.

Keywords: platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy

For citation: Shamkin SS, Subbotina SN, Stepanyants AB. Mechanisms of closure of central and peripheral retinal tears using PRP plasma. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):115–122. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122>

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие в современной медицине проводятся исследования по использованию ценных свойств и состава тромбоцитов в регенеративной медицине, ортопедии, офтальмологии, челюстно-лицевой хирургии, при лечении язв и ожогов.

Обогащенная тромбоцитами плазма (англ. Platelet Rich Plasma, PRP) – это концентрат аутологичных тромбоцитов в небольшом объеме плазмы, получаемый путем центрифугирования. В офтальмологии нашли широкое применение жидкие формы PRP в лечении макулярных разрывов [1–4]. Проводятся исследования применения аутологичных тромбоцитов при лечении отслоек сетчатки, в том числе с гигантскими разрывами и обширными отрывами от зубчатой линии, а также в рецидивирующих случаях [5–8]. В отечественной и зарубежной литературе описан позитивный опыт применения препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы при различной патологии роговицы, в том числе в случае ранений [9–12]. Благодаря высокой концентрации факторов роста данные препараты используются в качестве вспомогательной терапии при лечении ожогов глаз [13–15]. Препараты аутологичной плазмы крови являются абсолютно безопасными для пациента, поскольку получены из

тканей собственного организма и имеют высокий потенциал.

Важно изучить патогенетические механизмы действия PRP с целью улучшения получаемых свойств, а также расширения показаний для ее применения.

Цель работы – на основании современных данных о патогенетических механизмах работы обогащенной тромбоцитами плазмы доказать ее эффективность и безопасность в хирургии сетчатки, а также обосновать возможность применения при травмах глаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных публикаций был осуществлен в базах данных и электронных библиотеках PubMed, CyberLeninka, eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста тромбоцитов, макулярный разрыв, отслойка сетчатки, витрэктомия; platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy. Предпочтение отдавалось научным работам, опубликованным за последние 15 лет. Критерии включения: полнотекстовые одномоментные, ретроспективные, проспективные аналитические исследования, позволяющие составить представление о механизмах работы препа-

ратов плазмы, а также доказывающие эффективность и безопасность ее применения при разных патологиях глаз. Критерии исключения: работы, текст которых был недоступен в полном объеме, а также исследования, которые не объясняют принципов работы обогащенной тромбоцитами плазмы, а лишь представляют количественный отчет о результатах применения. Всего по поисковым словам в различных комбинациях было найдено 474 ссылки. Далее проведено исключение работ, не соответствовавших критериям включения. В результате в данный обзор были включены 60 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Предложено множество протоколов приготовления препаратов аутологичной плазмы с повышенным содержанием тромбоцитов различной концентрации и структурой компонентов. Согласно международной классификации все препараты PRP подразделяются на четыре типа:

- чистая обогащенная тромбоцитами плазма (англ. Pure Platelet Rich Plasma, P-PRP);
- плазма, обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами (англ. Leucocyte Platelet-Rich Plasma, L-PRP);
- чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (англ. Pure Platelet-Rich Fibrin, P-PRF);
- обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (англ. Leucocyte Platelet-Rich Fibrin, L-PRF).

Типы P-PRP- и L-PRP относятся к жидким формам, а P-PRF и L-PRF – к гелеобразным [16, 17].

Одним из важнейших компонентов PRP плазмы являются тромбоциты, мелкие форменные элементы крови, в норме циркулирующие в кровотоке в концентрации 180–320 тысяч клеток на 1 мкл. Инактивированные тромбоциты имеют дисковидную форму диаметром около 2–5 мкм, толщиной около 0,5 мкм, активированные образуют выступы клеточной мембраны, покрывающие их поверх-

ность. Тромбоциты лишены ядер, а внутри содержат эндоплазматический ретикулум, митохондрии и многочисленные гранулы в количестве 60–70 на каждую клетку [18–20] (рис. 1, 2).

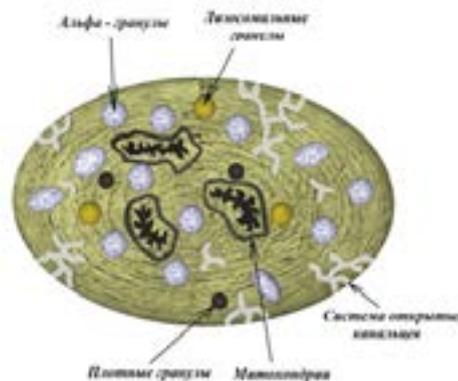


Рис. 1. Строение тромбоцита (авторская иллюстрация)



Рис. 2. Активированный тромбоцит (авторская иллюстрация)

Гранулы тромбоцитов представляют наибольший интерес для изучения и делятся на три типа: альфа гранулы, плотные гранулы и лизосомальные гранулы [21–23] (табл. 1).

Таблица 1

Структуре и содержанию гранул тромбоцитов

Характеристика	Альфа гранулы [18, 21, 23]	Плотные (дельта) гранулы [18, 19]	Лизосомальные (гамма) гранулы [18, 19]
Количество на 1 клетку	50–60	3–8	2–3
Размер, нм	200–400	150	150–200
Содержание	Около 300 видов различных белков, среди которых: - тромбоцитарные факторы свертывания (в т.ч. фактор V, фактор VIII, фибронектин, фибриноген); - факторы роста (PDGF, VEGF, EGF)	АДФ, АТФ, серотонин, ионы кальция	Лизосомальные ферменты (кислые гидролазы)
Функция	Адгезия, активация, агрегация тромбоцитов, а также воспаление, иммунный ответ, регенерация тканей	Сокращение стенки поврежденного сосуда, активация и агрегация тромбоцитов	Адгезия, вероятно разрушение остатков поврежденных клеток для лучшего прикрепления тромба, а также растворение образовавшегося тромба

Первая функция тромбоцитов – участие в гемостазе, который представляет собой сложный многофакторный и многоуровневый процесс. Согласно имеющимся данным, в гемостазе участвуют порядка 200 видов белков, многие из которых в настоящее время окончательно не изучены [20, 24, 25].

К основным механизмам гемостаза относятся сосудисто-тромбоцитарный (спазм и вазоконстрикция, активация и агрегация тромбоцитов с высвобождением содержимого гранул, механическая закупорка агрегированными тромбоцитами) и коагуляционный (образование фибриновой сетки, плотная закупорка фибриновым сгустком, с тромбоцитами и эритроцитами). Под тромбом происходит регенерация и пролиферация поврежденных тканей, далее тромб растворяется при участии различных ферментов [18–20].

Кроме участия в гемостазе тромбоциты играют немаловажную роль в регуляции локального воспалительного ответа, а также в регенеративных процессах поврежденных тканей благодаря составу гранул [26–32].

Среди изученных факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов, стоит отметить:

- тромбоцитарный фактор роста (*англ.* Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), который индуцирует деление клеток мезенхимального происхождения, включая фибробласты, гладкомышечные клетки и глиальные клетки, участвует в пролиферации и ангиогенезе, стимулирует образования грануляционной ткани [33–35];

- трансформирующий фактор роста β (*англ.* Transforming Growth Factor beta, TGF- β), контролирующий этапы клеточного цикла, в том числе клеточную дифференцировку и апоптоз [36, 37];

- инсулиноподобный фактор роста 1 (*англ.* Insulin-like Growth Factor 1, IGF1), осуществляющий эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов клеточного цикла, отвечающий за рост, развитие и дифференцировку тканей организма [36];

- тромбоцитарный фактор 4 (*англ.* Platelet Factor 4, PF4), который, являясь хемокином, стимулирует миграцию нейтрофилов и фибробластов, участвует в локальном воспалительном ответе [38, 39];

- эпидермальный фактор роста (*англ.* Epidermal Growth Factor, EGF), ускоряющий рост и деление эпителиальных и эпидермальных клеток, стимулирующий ангиогенез [40, 41];

- факторы роста эндотелия сосудов (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), стимулирующие васкулогенез (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенез (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе) [42–45];

- фактор роста фибробластов (*англ.* basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), способствующий пролиферации фибробластов, а также стимулирующий ангиогенез [25, 46, 47].

Также в PRP плазме обнаружен ряд цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-

15, IL-17, IL-23, TNF α и TNF β), играющих значимую роль в локальном воспалительном ответе [48, 49].

Патогенетические механизмы действия PRP в закрытии разрывов сетчатки

Выделяется два основных механизма действия PRP в закрытии центральных и периферических разрывов сетчатки. Первый представляет собой механическое стягивание краев фибриновой сеткой. После адгезии тромбоцитов к тканям и их агрегации, происходит выброс содержимого альфа-гранул и стимуляция гемостаза. В результате каскада реакций, которые отвечают за свертывание крови, формируются сети волокон фибрина, и происходит переход крови из жидкого состояния в желеобразное [50]. Разветвленные нити фибрина, сокращаясь, механически подтягивают края разрыва (рис. 3).



Рис. 3. Фибриновая сетка, заполняющая макулярный разрыв и направление сил натяжения (авторская иллюстрация)

Второй механизм работы PRP состоит в воздействии факторов роста. В результате регулируемого экзоцитоза альфа-гранул тромбоцитов и высвобождения их содержимого во внеклеточную среду, ткани обеспечиваются пулом факторов роста, которые, предположительно, стимулируют и ускоряют регенерацию тканей [51, 52]. После дегрануляции в тромбоцитах секреция факторов роста происходит до 3–5 дней, а активность проявляется в течение 7–10 дней [53], их влияние на нейротекцию и нейрогенез сетчатки в последние годы активно изучается.

Свежие исследования воздействия факторов роста, содержащихся в PRP плазме, на культуры клеток сетчатки *in vitro* проведены в 2021 г. Применялись иммунохимические методы окрашивания и флуоресцентная микроскопия культур нейронов и Мюллеровских клеток после воздействия PRP. В результате установлено, что комплекс факторов роста не увеличивает выживаемость нейронов сетчатки, однако при этом увеличивает количество глиальных клеток Мюллера [48, 54]. Увеличение плотности клеток Мюллера, вероятно, связано с такими факторами, как PDGF, IGF-1, FGF, мощными стимуляторами репликации и пролиферации клеток [55, 56].

Вероятно, пролиферация Мюллерглии играет важную роль в структурном восстановлении разрывов сетчатки после инстилляции PRP плазмы. Как известно, клетки Мюллера относятся к макроглии и выполняют опорную, буферную, трофическую

функции, а также участвуют в передаче световых импульсов. Структурно их комплекс похож на каркас сетчатки (рис. 4).

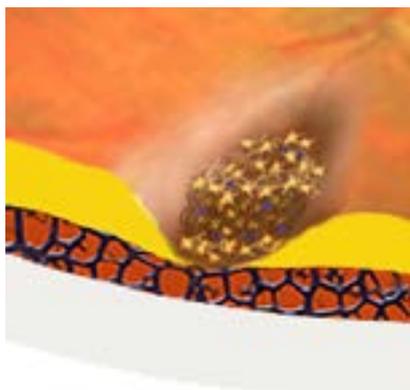


Рис. 4. Восстановление каркаса сетчатки за счет деления и пролиферации разветвленных клеток Мюллера (авторская иллюстрация)

Среди отдельных факторов роста, содержащихся в альфа гранулах, достаточно хорошо изучен белок VEGF. Установлено, что он участвует не только в ангиогенезе и усилении проницаемости сосудов, но и имеет нейропротективные функции. Группа исследователей под руководством Xin-min Ding в культуральной среде нейронов в условиях гипоксии вводили различные концентрации VEGF и определяли жизнеспособность клеток. Оказалось, что определенные концентрации VEGF увеличивали жизнеспособность нейронов на 25 % по сравнению с культурами без добавления данного белка [57]. Фактор роста эндотелия сосудов также поддерживает жизнеспособность клеток Мюллера. В исследованиях получены прямые доказательства стимуляции выработки нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) под действием VEGF, который также присутствует в сетчатке и поддерживает жизнеспособность клеток Мюллера [58].

Кроме того, VEGF, подобно ангиогенезу, участвует в нейрогенезе, стимулируя пролиферацию предшественников нейронов. Kunlin Jin с соавт. в 2002 г. после введения VEGF получили увеличение

количества нейронов и глиальных клеток в культурах *in vitro* на 20–30 %. Данный эффект был вызван увеличением клеточной пролиферации, а не уменьшением гибели клеток, что доказано маркировкой клеток бромдезоксифуридином. В исследовании *in vivo* клетки, полученные после обработки VEGF, включали незрелые и зрелые нейроны, глиальные и эндотелиальные клетки [59].

С другой стороны, PRP плазма, а именно обнаруженный в ней набор цитокинов (в частности IL-6, IL-12), активизирует микроглию, способствует ее миграции и трансформации в фагоциты, обуславливая умеренные признаки воспаления [54, 60]. Как известно, выраженная воспалительная реакция может приводить к гибели части нейронов сетчатки. Ряд авторов предлагает инактивацию провоспалительных компонентов PRP путем нагревания, а также добавления антител против цитокинов [48]. Данные приемы дискуссионны при использовании PRP для закрытия разрывов сетчатки, поскольку некоторые исследователи отмечают, что воспалительный компонент, вероятно, также способствует быстрому закрытию разрывов. В данном случае на наш взгляд, целесообразнее моделировать дозированное снижение воспалительной реакции путем применения различных препаратов, таких как глюкокортикостероиды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение PRP патогенетически обосновано. Но многие компоненты, факторы роста, содержащиеся в препаратах обогащенной тромбоцитами плазмы, до сих пор остаются малоизученными. Препараты PRP и их отдельные компоненты перспективны в лечении витреоретинальной патологии, они безопасны, поскольку являются аутологичными. Проведенные исследования доказывают их эффективность в лечении разрывов сетчатки, что может быть использовано для закрытия дефектов травматической этиологии. Научные работы и активные исследования в этом направлении продолжаются, их цель – получить хорошие анатомические и функциональные результаты.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Arias JD, Hoyos AT, Alcántara B et al. Plasma rich in growth factors for persistent macular hole: A pilot study. *Retin Cases Brief Rep.* 2022;16(2):155–160. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000957>.
2. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А. с соавт. Богатая тромбоцитами плазма крови в хирургическом лечении макулярных разрывов. Обзор литературы. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2016;16(5–6):88–93. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2016.05-6.88-93>.
3. Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Krupina EA et al. Platelet-rich blood plasma in surgical treatment of macular holes. Literature review. *Postgraduate Bulletin of the Volga Region.* 2016;16(5–6):88–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2016.05-6.88-93>.
4. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крупина Е.А. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия.* 2017;3:27–30. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-27-30>.
5. Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Krupina EA. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. *Ophthalmosurgery.* 2017;3:27–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-27-30>.
6. Чупров А.Д., Ломухина Е.А., Казеннов А.Н. Опыт хирургического лечения макулярных разрывов с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) (первые клинические результаты). *Практическая медицина.* 2017;2(9):247–249.
7. Chuprov AD, Lopukhina EA, Kazennov AN. Experience of surgical treatment of macular holes using platelet rich plasma (PRP) (first clinical results). *Practical Medicine.* 2017;2(9):247–249. (In Russ.).
8. Nadal J, López-Fortuny M, Sauvageot P, Pérez-Formigó D. Treatment of recurrent retinal detachment secondary to optic nerve coloboma with injection of autologous platelet concentrate. *J AAPOS.* 2012;16(1):100–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2011.10.007>.
9. Арсютов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным, парацентральным и периферическими разрывами. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019;15(2):422–425.
10. Arsyutov DG. The use of autologous conditioned plasma enriched with platelets in surgery of regmatogenic retinal detachment with central, paracentral and peripheral ruptures. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2019; 15(2):422–425. (In Russ.).
11. Арсютов Д.Г. Использование нового типа обогащенной тромбоцитами плазмы – аутологичной кондиционированной плазмы (АСП) в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с большими и множественными разрывами, отрывом от зубчатой линии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019;1:22–25. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-22-25>.
12. Arsyutov DG. The use of a new type of platelet-rich plasma – autologous conditioned plasma (ACP) in surgery of regmatogenic retinal detachment with large and multiple ruptures, separation from ora serrata. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2019;1:22–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-22-25>.
13. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Какунина С.А. с соавт. Применение богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018;21(3):39–42.
14. Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Kakunina SA et al. Application of platelet-rich blood plasma in surgery of regmatogenic retinal detachment complicated by macular hole. *Tauride Medico-Biological Bulletin.* 2018;21(3):39–42. (In Russ.).
15. Тарабрина В.А., Гаврилюк И.О., Чурашов С.В., Куликов А.Н. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при экспериментальной хронической эрозии роговицы. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020;3:83–84. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-3-83-84>.
16. Tarabrina VA, Gavrilyuk IO, Churashov SV, Kulikov AN. The use of platelet-rich plasma in experimental chronic corneal erosion. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020;3:83–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-3-83-84>.
17. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(6):544–550. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0175-y>.
18. Okumura Y, Inomata T, Fujimoto K et al. Biological effects of stored platelet-rich plasma eye-drops in corneal wound healing. *Br J Ophthalmol.* 2022;bjo–2022–322068. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322068>.
19. Choi SY, Kim S, Park KM. Initial healing effects of platelet-rich plasma (PRP) gel and platelet-rich fibrin (PRF) in the deep corneal wound in rabbits. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(8):405. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080405>.
20. Mallone F, Marengo M, Giustolisi R et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) to promote corneal healing in firework-related ocular burn and total limbal stem cell deficiency (LSCD). *Eur J Ophthalmol.* 2022;11206721221080004. <https://doi.org/10.1177/11206721221080004>.
21. Sharma N, Kaur M, Agarwal T et al. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(2):214–235. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.005>.
22. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. с соавт. Случай применения аутологичного тромбофибринового сгустка у пациента с послеожоговой персистирующей эрозией роговицы. *Трансплантология.* 2019;11(2):150–157.
23. Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV et al. The case of the use of an autologous thrombofibrin clot in a patient

- with post-burn persistent erosion of the cornea. *Transplantology*. 2019;11(2):150–157. (In Russ.).
24. Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1131–1137. <https://doi.org/10.2174/138920112800624328>.
 25. Попов Е.М., Куликов А.Н., Чурашов С.В. с соавт. Сравнение показателей получаемой разными способами аутоплазмы, используемой для лечения пациентов с макулярным разрывом. *Офтальмологические ведомости*. 2021;14(4):27–34. <https://doi.org/10.17816/OV89413>.
 26. Popov EM, Kulikov AN, Churashov SV et al. Comparison of indicators of autoplasm obtained by different methods used for the treatment of patients with macular hole. *Ophthalmological Statements*. 2021;14(4):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV89413>.
 27. Michelson A.D. Platelets. 4th version. Elsevier Science, 2019. 1268 p.
 28. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М : ГЭОТАР-Медиа ; 2011. С. 68–174.
 29. Mazurov AV. Physiology and pathology of platelets. Moscow : GEOTAR-Media ; 2011. pp. 68–174. (In Russ.).
 30. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-vessel wall interactions in hemostasis and thrombosis. San Rafael (CA) : Morgan & Claypool Life Sciences ; 2010. pp. 24–65.
 31. Italiano JE, Battinelli EM. Selective sorting of alpha-granule proteins. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):173–176. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03387.x>.
 32. Italiano JE, Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1174–1182. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00290.x>.
 33. Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK et al. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1945–1955. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02690.x>.
 34. Yip J, Shen Y, Berndt MC, Andrews RK. Primary platelet adhesion receptors. *IUBMB Life*. 2005;57(2):103–108. <https://doi.org/10.1080/15216540500078962>.
 35. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23(4):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>.
 36. Linke B, Schreiber Y, Picard-Willems B et al. Activated platelets induce an anti-inflammatory response of monocytes/macrophages through cross-regulation of PGE2 and cytokines. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1463216. <https://doi.org/10.1155/2017/1463216>.
 37. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 2:34–37. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70153-5).
 38. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>.
 39. Abraham J, Klagsbrun M. In: RA Clark, editor. The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed. New York : Plenum Press ; 1996.
 40. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *J Trauma*. 1996;41(1):159–167. <https://doi.org/10.1097/00005373-199607000-00029>.
 41. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1996;4(4):411–420. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x>.
 42. Robson MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1997;5(1):12–17. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1997.50106.x>.
 43. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(4):197–204. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.007>.
 44. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. *FEBS J*. 2005;272(22):5723–5741. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04989.x>.
 45. LaRochelle WJ, Jeffers M, McDonald WF et al. PDGF-D, a new protease-activated growth factor. *Nat Cell Biol*. 2001;3(5):517–521. <https://doi.org/10.1038/35074593>.
 46. Cecerska-Heryć E, Goszka M, Serwin N et al. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;64:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003>.
 47. Ong CH, Tham CL, Harith HH et al. TGF- β -induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol*. 2021;911:174510. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174510>.
 48. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatelopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154157. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.013>.
 49. Wirtz TH, Tillmann S, Strüßmann T et al. Platelet-derived MIF: a novel platelet chemokine with distinct recruitment properties. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.039>.
 50. Kiuru J, Viinikka L, Myllylä G et al. Cytoskeleton-dependent release of human platelet epidermal growth factor. *Life Sci*. 1991;49(26):1997–2003. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90642-o](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90642-o).
 51. Liao WJ, Wu MY, Peng CC et al. Epidermal growth factor-like repeats of SCUBE1 derived from platelets are critical for thrombus formation. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):193–201. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz036>.
 52. Salgado R, Benoy I, Bogers J et al. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional

- study. *Angiogenesis*. 2001;4(1):37–43. <https://doi.org/10.1023/a:1016611230747>.
53. Selheim F, Holmsen H, Vassbotn FS. Identification of functional VEGF receptors on human platelets. *FEBS Lett*. 2002;512(1–3):107–110. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)02232-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)02232-9)
 54. Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. *JHEP Rep*. 2021;3(3):100251. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100251>.
 55. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67–81. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.002>.
 56. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig*. 2016;20(9):2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>.
 57. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):97–102. <https://doi.org/10.1054/jcms.2002.0285>.
 58. Ruzafa N, Pereiro X, Fonollosa A et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) increases the number of retinal müller glia in culture but not the survival of retinal neurons. *Front Pharmacol*. 2021;12:606275. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.606275>.
 59. Mussano F, Genova T, Munaron L et al. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets*. 2016;27(5):467–471. <https://doi.org/10.3109/09537104.2016.1143922>.
 60. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1433–1446. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819bcc9c>.
 61. Anitua E, Prado R, Azkargorta M et al. High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret)-derived fibrin clot interactome. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;9(11):E1–E12. <https://doi.org/10.1002/term.1721>.
 62. Haaland HD, Holmsen H. Potentiation by adrenaline of agonist-induced responses in normal human platelets in vitro. *Platelets*. 2011;22(5):328–337. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.551949>.
 63. Dhurat R., Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(4):189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>.
 64. Ruzafa N, Pereiro X, Fonollosa A et al. The effect of plasma rich in growth factors on microglial migration, macroglial gliosis and proliferation, and neuronal survival. *Front Pharmacol*. 2021;12:606232. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.606232>.
 65. Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z. Effects of plasma rich in growth factors and platelet-rich fibrin on proliferation and viability of human gingival fibroblasts. *J Dent (Tehran)*. 2015;12(7):504–512.
 66. Zhang W, Jiang H, Kong Y. Exosomes derived from platelet-rich plasma activate YAP and promote the fibrogenic activity of Müller cells via the PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res*. 2020;193:107973. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107973>.
 67. Ding XM, Mao BY, Jiang S et al. Neuroprotective effect of exogenous vascular endothelial growth factor on rat spinal cord neurons in vitro hypoxia. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(19):1644–1650.
 68. Le YZ, Xu B, Chucair-Elliott AJ et al. VEGF mediates retinal Müller cell viability and neuroprotection through BDNF in diabetes. *Biomolecules*. 2021;11(5):712. <https://doi.org/10.3390/biom11050712>.
 69. Jin K, Zhu Y, Sun Y et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(18):11946–11950. <https://doi.org/10.1073/pnas.182296499>.
 70. Luo XG, Chen SD. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease. *Transl Neurodegener*. 2012;1(1):9. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-9>.

Сведения об авторах

С. С. Шамкин

врач офтальмолог,
SergeyShamkin87@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3504-8886>

С. Н. Субботина

врач офтальмолог,
<https://orcid.org/0000-0001-9284-6502>

А. Б. Степанянц

доктор медицинских наук,
профессор кафедры офтальмологии,
Stepanyants@okb1.ru

Information about the authors

S. S. Shamkin

Ophthalmologist,
SergeyShamkin87@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3504-8886>

S. N. Subbotina

Ophthalmologist,
<https://orcid.org/0000-0001-9284-6502>

A. B. Stepanyants

Doctor of Sciences (Medicine),
Professor in the Department of Ophthalmology,
Stepanyants@okb1.ru

Статья поступила в редакцию 07.02.2023;
одобрена после рецензирования 26.04.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 07.02.2023;
approved after reviewing 26.04.2023;
accepted for publication 08.09.2023.