

Р.Р. Ахмеров

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ АУТОЛОГИЧНОЙ КРОВИ ТЕХНОЛОГИЯ PLASMOLIFTING

2-е издание,
исправленное и дополненное



Москва — Франкфурт-на-Майне
Издательство «Литтерра»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.	6
Вступление.	7
Раздел I. История и теория	9
Глава 1. Истоки возникновения метода Plasmolifting.	11
Глава 2. Терапия плазмой аутологичной крови	21
Глава 3. Патогенетические механизмы действия плазмы аутологичной крови	34
3.1. Первая стадия: реакция сосудистой стенки.	34
3.2. Вторая стадия: адгезия тромбоцитов	35
3.3. Третья стадия: активация и дегрануляция тромбоцитов	37
3.4. Факторы роста и механизм их влияния на ткани.	39
3.5. Ингибиторы пролиферации и их влияние на клетки тканей	42
Глава 4. Теоретическое обоснование метода Plasmolifting.	47
Раздел II. Реальность и практика	57
Глава 5. Современные формы применения аутологичной плазмы и материально-техническое обеспечение метода Plasmolifting	59
Глава 6. Нативная аутологичная плазма, получаемая по методу Plasmolifting	62
6.1. Применение метода Plasmolifting в дерматокосметологии	62
6.2. Применение в стоматологии	80
6.3. Применение в ортопедии, травматологии и спортивной медицине.	93
6.4. Применение в гинекологии	127
6.5. Применение в урологии	131
6.6. Применение в комбустиологии и при длительно не заживающих ранах.	145
6.7. Применение в ветеринарии	159
Глава 7. Geltherapy: плазмогель, получаемый по методу Plasmolifting	173
7.1. Применение в стоматологии и косметологии	173
Глава 8. Plasmolifting Powder: плазмопорошок, получаемый по методу Plasmolifting. Применение в оториноларингологии, стоматологии и хирургии	188
8.1. Методика применения	189
Глава 9. Исследование физико-химических свойств термостатной и порошкообразной форм плазмы крови, полученных по технологии Plasmolifting	194
9.1. Цель исследования.	194
9.2. Материалы и методы.	194
9.3. Результаты исследования	196
Предметный указатель	203

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПЛАЗМЫ АУТОЛОГИЧНОЙ КРОВИ

В этой главе я бы хотел более подробно остановиться на патогенетических механизмах действия аутологичной плазмы.

Биологический аспект метода Plasmolifting указывает на схожесть патологического механизма с образованием артериального «белого» тромба. И в том и в другом случае морфологическим субстратом являются тромбоциты и лейкоциты. Однако метод Plasmolifting подразумевает минимальное присутствие лейкоцитов, особенно нейтрофилов. Приведенные ниже сведения, с нашей точки зрения, помогут понять более глубокий механизм действия аутологичной плазмы на ткани.

Сегодня применение аутологичной плазмы широко распространено в самых различных областях медицины. Чаще всего ее используют как средство борьбы с патологиями, характеризующимися наличием длительного воспаления, хроническое течение которого перемежается со вспышками обострения: к таким состояниям относятся, например, угревая сыпь, хронический генерализованный или локализованный пародонтит, гингивит, периимплантит, эндоцервицит и т.п. То есть речь идет о тканях экто- и эндодермального происхождения (эпидермальные и соединительные ткани) с застойными явлениями воспаления, характеризующихся формированием диффузной или очаговой мононуклеарной инфильтрации. Поскольку в таких тканях резервные силы ограничены, а местные механизмы иммунитета нарушены, в очаге воспаления происходит не эффективная клеточная пролиферация, завершающаяся репарацией тканей, а вторичное повреждение (альтерация) тканей, индуцированное клетками самого очага хронического воспаления. Таким образом создается порочный круг.

3.1. ПЕРВАЯ СТАДИЯ: РЕАКЦИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Воспаленные ткани обычно характеризуются поврежденным эндотелием, что, в свою очередь, становится причиной нарушения кровообращения. Реакция поврежденной сосудистой стенки выражается в вазоконстрикции, возникновение которой в крупных сосудах связано с нервно-рефлекторным механизмом, а в капиллярах — с сокращением миофибрилл эндотелиальных клеток. Сокращение сосудистой стенки может стимулироваться вазоактивными субстанциями, высвобождающимися из адгезированных к месту повреждения тромбоцитов: серотонином, адреналином и тромбоксаном А₂. В свою очередь, брадикинин, активирующий фактор XII, может способствовать усилению проницаемости капилляра и сдавлению его извне вышедшей жидкостью.

В реакциях поврежденной сосудистой стенки немаловажную роль играет также сам эндотелий, способный продуцировать как антитромбогенные, так и тромбогенные факторы.

3.2. ВТОРАЯ СТАДИЯ: АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Адгезия (прилипание) тромбоцитов к волокнам коллагена разрушенной сосудистой стенки происходит в первые секунды, следующие за повреждением. Этот процесс обусловлен прежде всего физиологическими механизмами реакции тромбоцитов на травму за счет рецепторов, выполняющих роль посредника между тромбоцитом и различными факторами внешней среды.

Большинство рецепторов, фиксированных на цитоплазматической мембране тромбоцита, являются гликопротеинами (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Рецепторы тромбоцитов и их агонисты

Мембранные рецепторы		Агонисты (лиганды)	Число рецепторов на 1 тромбоците
Рецепторы для высокомолекулярных белков	GP1b-V-IX	Фактор Виллебранда, тромбин	50 000
	GP1Ib-IIIa	Фибриноген, фактор Виллебранда, фибрин, фибронектин, витронектин, тромбоспондин	50 000
	GP1c-IIa	Фибронектин, ламинин	1000
	VN-R	Витронектин, тромбоспондин	100
	GP1a-IIa	Коллаген	1000
	GP1IIb	Тромбоспондин	
	GPVI	Коллаген	
Рецепторы для физиологических стимуляторов	P2-R	Аденозиндифосфат	Выс. афф. 600; низ. афф. 60 000
	A-adr-R	Адреналин	300
	5-HT-R	Серотонин	50
	H ₁ R	Гистамин	
	V-R	Вазопрессин	
	Thr-R (STDR)	Тромбин	1700–2000
	TP-R	Тромбоксан	1000–1700

Один конец молекулы рецепторных гликопротеинов находится во внеклеточном пространстве, а другой «пронизывает» мембрану и контактирует со структурами тромбоцита, расположенными на внутренней стороне цитоплазматической мембраны. На наружных частях гликопротеиновых молекул располагаются рецепторные локусы, специфичные для разных веществ (лигандов). После соединения рецепторных локусов с лигандами создается сигнал активации, передающийся к внутренним частям тромбоцитов.

3.3. ТРЕТЬЯ СТАДИЯ: АКТИВАЦИЯ И ДЕГРАДУЛЯЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Как уже было указано выше, активация тромбоцитов происходит посредством субэндотелиальных структур стенки сосуда (коллагеном и микрофибриллами) за счет адгезии, что приводит к изменению дисковидной формы тромбоцитов на сферическую и к образованию у них отростков (псевдоподий тромбоцитов). Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу и может составлять 5–7 мин.

Реакцией высвобождения называется избирательное выделение из агрегированных тромбоцитов определенных соединений, находящихся в гранулах, с сохранением целостности клетки. Характерно, что секреция содержимого гранул в плазму не сопровождается лизисом клетки, при котором разрушаются мембраны, и органеллы вместе со своим содержимым выходят в окружающую среду. При реакции высвобождения гранулы выбрасывают свое содержимое посредством сокращения микротубулярной системы, связанной с поверхностью клетки, при этом тромбоциты сохраняют целостность или во всяком случае способность к выполнению своих функций (рис. 3.3).

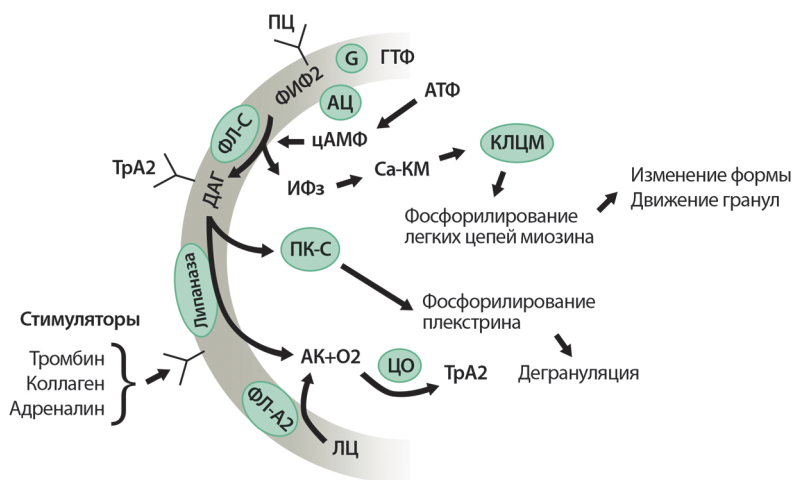


Рис. 3.3. Активация и дегрануляция тромбоцитов

Условно реакцию высвобождения разделяют на несколько стадий:

- 1) индукцию — влияние на мембрану различных соединений (коллагена, тромбина и других факторов), стимулирующих ее и приводящих к освобождению из нее Ca^{2+} ;
- 2) трансмиссию — проникновение Ca^{2+} в клетку.

В последние годы установлено, что Ca^{2+} играет ключевую роль в функциональной активности тромбоцитов. Существует ряд доказательств в пользу этого положения, прежде всего — аналогия с другими клетками, в отношении которых известно, что Ca^{2+} является возбудителем секреции и сокращения. К непрямым доказательствам относится известный факт, что адгезия и секретирование содержимого гранул тромбоцитов индуцируются катионным ионо-

фором A23187, причем ответ на действие этого соединения такой же, как и при действии других стимулов. И наконец, к прямым доказательствам можно отнести блокирование лекарственными средствами (некоторыми локальными анестетиками) функциональной активности кровяных пластинок наряду с ингибированием высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Несмотря на то что на экспериментальном уровне окончательно это не доказано, существуют предположения о том, что в регуляции функций тромбоцитов основную роль играют внутриклеточные ресурсы Ca^{2+} .

При увеличении концентрации Ca^{2+} в цитоплазме высвобождается Ca^{2+} из мембраны, что приводит к быстрому изменению формы тромбоцитов, затем везикулярные органеллы выделяют Ca^{2+} в цитоплазму и индуцируют реакцию высвобождения, при этом происходят секрета Ca^{2+} в окружающую среду и изменения в плазматической мембране, которые выражаются в увеличении проницаемости для Ca^{2+} . При высвобождении Ca^{2+} из плотных гранул мембрана этих органелл соединяется с плазматической мембраной или с мембраной канальцевой системы, связанной с поверхностью клетки, которая, сокращаясь, выталкивает Ca^{2+} и некоторые другие соединения в цитоплазму.

В связи с тем что регуляция уровня Ca^{2+} обеспечивает контрактильное состояние клетки, активность сократительного механизма, необходимого для агрегации, реакции высвобождения, ретракции кровяного сгустка, было проведено значительное количество исследований с целью выявления рецепторов для Ca^{2+} в тромбоцитах. К весьма существенным результатам этих исследований следует отнести выделение из лизатов тромбоцитов четырех белков (меченных- ^{32}P -АТР), связывающих Ca^{2+} (молекулярная масса 50 000, 28 000, 15 000 и 11 000 дальтон). Наибольшее включение метки обнаружено во фракции белка с молекулярной массой 11 000 дальтон, причем только этот белок из четырех рецепторов метился ^{32}P в неповрежденных тромбоцитах. Он локализован на поверхности клетки и связывает 1 моль Ca^{2+} на 1 моль фосфорилированного белка.

Результатом активации является высвобождение ряда веществ, служащих сильными стимуляторами тромбоцитов (аденозиндифосфат, серотонин, адреналин, нестабильные простагландины, тромбоксан A2, тромбоцит-активирующий фактор).

Адреналин, коллаген и тромбин, связываясь с мембранными рецепторами, активируют два мембранных фермента — фосфолипазу C и фосфолипазу A2. Эти ферменты катализируют расщепление двух мембранных фосфолипидов, фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата и лецитина, с образованием арахидоновой кислоты. Сначала небольшое количество арахидоновой кислоты превращается в тромбоксан A2, который, в свою очередь, активирует фосфолипазу C. Образование тромбоксана A2 из арахидоновой кислоты катализируется циклооксигеназой.

При гидролизе фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата образуются диацилглицерин и инозитол-1,4,5-трисфосфат. Инозитол-1,4,5-трисфосфат вызывает выброс кальция в цитоплазму, что запускает фосфорилирование легких цепей миозина. Взаимодействие миозина с актином обеспечивает перемещение гранул и изменение формы тромбоцита.

Диацилглицерин активирует протеинкиназу C, которая фосфорилирует ряд белков, в том числе киназу легких цепей миозина и плекстрин (белок мас-

сой 47 000). Предполагается, что фосфорилирование этих или других белков также регулирует дегрануляцию тромбоцитов.

Тромбоксан A2, образующийся из арахидоновой кислоты в тромбоцитах, стимулирует их активацию, а простаглицлин (простаглицлин I2), образующийся из той же кислоты в эндотелии, подавляет активацию тромбоцитов (за счет повышения уровня циклического аденозинмонофосфата).

Заключительной фазой реакции высвобождения является секреция, которая протекает в два этапа: выход содержимого из плотных телец (главным образом серотонина, аденозиндифосфата, Ca^{2+}) и секреция из α -гранул тромбоцитов факторов роста, способных запускать процессы регенерации, а также аденозинтрифосфата, фактора 4, способного присоединять и нейтрализовать гепарин, фактора III, катализирующего конечную стадию свертывания — образование фибрина, а также секреция Ca^{2+} , липидов и некоторых гидролаз в следовых количествах. Ферменты, находящиеся в цитоплазме, митохондриях и мембране, клеткой удерживаются.

Поэтому становится очевидным тот факт, что при введении аутологичной плазмы в определенную зону происходят те же процессы адгезии тромбоцитов и высвобождение соответствующих факторов роста из альфа-гранул, что и в норме.

3.4. ФАКТОРЫ РОСТА И МЕХАНИЗМ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТКАНИ

Факторы роста представляют собой белковые молекулы с определенным набором аминокислот. Основные факторы роста, содержащиеся в тромбоцитах, и их функции описаны в табл. 3.2.

Эпидермальный фактор роста — белковое соединение, полипептид с молекулярной массой 6000, молекула которого состоит из 53 аминокислотных остатков; был впервые выделен из слюнных желез мыши (рис. 3.4). В 1962 г. во время лабораторного эксперимента американский биохимик Стэнли Коэн (Cohen) случайно открыл фактор роста эпидермиса. Он представляет собой полипептид с небольшой молекулярной массой, который присутствует во многих тканях организма. Впоследствии он был найден во многих тканях организма. Доказанные и гипотетические функции эпидермального фактора роста можно классифицировать как эндокринные и паракринные. Эпидермальный фактор роста содержится в крови, моче, цереброспинальной жидкости, молоке, слюне, желудочном и панкреатическом соке.

Рецептор фактора эпидермального роста относится к семейству рецепторов тирозинкиназ, в которое также входят HER2/erbB2 и HER3/erbB3. Все они являются привлекательными мишенями для стратегий лечения раковых заболеваний. Рецептор фактора эпидермального роста — это сложная белковая молекула, которая закодирована в одном из генов. Механизм действия следующий: фактор присоединяется к специфическим внеклеточным рецепторам, две внеклеточные части соединяются, активируется тирозинкиназа, сигнальные молекулы взаимодействуют с тирозинкиназой и возникает сигнал к делению клетки (рис. 3.5).

Именно он подавляет работу гена, отвечающего за старение, стимулируя активность и рост клеток кожи. Он индуцирует образование молодых клеток кожи за счет ускорения процесса регенерации, в результате чего происходит

Таблица 3.2

Основные факторы роста и их функции

Белок	Функция
Инсулиноподобный фактор роста	Стимулирует дифференцирование стволовых клеток, усиливает метаболизм костной ткани и синтез коллагена
PDGF	Содержит сигнальные пептиды. Продуцируется тромбоцитами и макрофагами. Трансформирует клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Активирует пролиферацию и миграцию мезенхимальных (остеогенных) клеток. Стимулирует ангиогенез
Эпидермальный фактор роста	Стимулирует пролиферацию фибро- и остеобластов. Стимулирует синтез фибронектина
Фактор роста фибробластов	Продуцируется эндотелиальными клетками, макрофагами, остеобластами и тромбоцитами. Вызывает экспрессию в костной ткани, ангиогенез, оссификацию. Индуцирует продукцию TGF в остеобластных клетках
TGF- β («семейство» TGF)	Продуцируются тромбоцитами и остеобластами. В большом количестве содержатся в тромбоцитах. Содержат сигнальный пептид и 16 доменов, обладающих кальций-связывающими сайтами. Многофункциональные факторы, т.к. не только индуцируют дифференцирование мезенхимальных клеток, но и вызывают множество клеточных и межклеточных ответов, включая выработку других факторов роста. К TGF относятся костные морфогенетические белки, часть которых (костный морфогенетический белок-2, остеогенин или костные морфогенетические белки-3, -4, -5, -7, -8 и -9) являются выраженными остеоиндукторами
PDGF эндотелиальных клеток	Фермент, поддерживающий целостность кровеносных сосудов. Оказывает стимулирующее действие на эндотелиальные клетки и обладает ангиогенным эффектом. Имеет ген на 22-й хромосоме
VEGF, или ростовой фактор эндотелия сосудов	Имеются 4 вида фактора VEGF-A, -B, -C и -D. Участвуют в ангиогенезе, индуцируют пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов. Являются гепаринсвязывающими белками
Плацентарные ростовые факторы-1/-2	Потенцируют действие VEGF, повышают проницаемость сосудистой стенки
Тромбоспондин	Имеет 3 гена на 1-й, 6-й и 15-й хромосомах. Содержится в тромбоцитах, базальной мембране кровеносных сосудов. Синтезируется остеобластами и находится в остеоиде. Опосредует адгезию костных клеток
Остеонектин, «культуральный шоковый протеин»	Составляет 15% органического компонента костного матрикса. Ген локализуется на 5-й хромосоме. Содержится в остеобластах, одонтобластах, хондроцитах и тромбоцитах. Регулирует пролиферацию и взаимодействие клеток с матриксом. Биохимически связывается с β -цепью PDGF

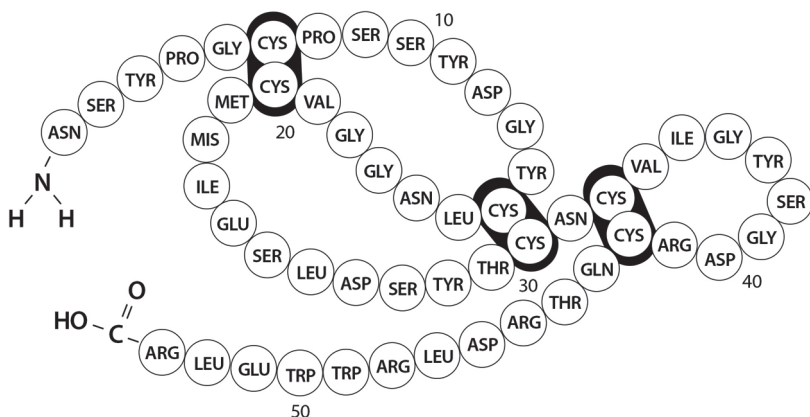


Рис. 3.4. Строение молекулы эпидермального фактора роста

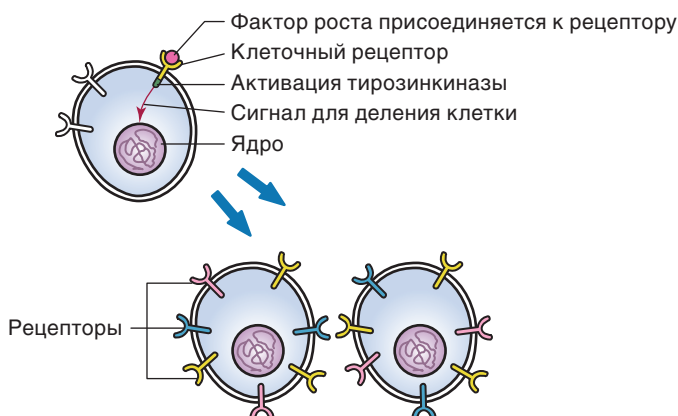


Рис. 3.5. Механизм передачи сигнала эпидермального фактора роста на ядро клетки

значительное сокращение глубины морщин, исчезают пигментные пятна, кожа приобретает молодой и свежий вид.

Он помогает бороться с возрастными изменениями:

- способствует удалению ороговевших клеток и разглаживанию морщин, делает кожу гладкой, упругой и нежной, оказывает омолаживающее воздействие на кожу;
- защищает кожу от повреждений и раздражений;
- усиливает действие гена *BCL-2*, задерживающего старение клеток, обладает ранозаживляющей способностью, уменьшает вредное воздействие ультрафиолетового излучения, низких температур, негативных последствий приема лекарств;
- устраняет ощущения сухости, стянутости, снимает раздражение, повышает способность эпидермиса удерживать влагу;
- улучшает цвет кожи;

- способствует метаболизму клеток, препятствует процессу пигментации, предупреждает образование темных пятен после приема солнечных процедур;
- усиливает и улучшает кровообращение эпидермиса, делает цвет кожи естественным и здоровым;
- кроме того, он является источником здоровья и красоты кожи, так как глубоко увлажняет ее и улучшает синтез макромолекулярных белков, обеспечивающих ее эластичность.

Обычно хронически воспаленные ткани характеризуются нарушением процесса ангиогенеза, обусловленным недостаточной выработкой факторов роста сосудов, либо увеличенной секрецией ингибиторов ангиогенеза (тромбоспондина, матриксных металлопротеаз и активаторов плазминогена, эндостатина и др.). Процесс ангиогенеза строго регулируется факторами роста во времени и пространстве. Основным стимулом к ангиогенезу при физиологических и патологических состояниях является недостаток кислорода (гипоксия или ишемия), который через активатор транскрипции факторов ангиогенеза — индуцируемый гипоксией фактор-1 вызывает экспрессию многих ангиогенных факторов и прежде всего основного регулятора ангиогенеза — VEGF и его рецепторов. VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, экспрессирующих рецепторы к нему, увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя пропотеванию белков плазмы в околососудистое пространство, необходимое для миграции эндотелиальных клеток, индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и образование NO, что способствует вазодилатации и стимулирует экспрессию протеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом, необходимую для направленной миграции клеток.

В процессе стабилизации и «взросления» вновь образованной незрелой сосудистой сети участвуют:

- 1) ангиопоэтин-1, подавляющий пролиферацию эндотелиальных клеток, уменьшающий сосудистую проницаемость и способствующий привлечению перицитов;
- 2) PDGF, привлекающий перициты и гладкомышечные клетки;
- 3) TGF- β 1, стимулирующий синтез белков матрикса.

Факторы роста фибробластов составляют семейство, в которое входят около 20 гомологичных полипептидных факторов со сходными свойствами. Наиболее изучен основной фактор роста (фактор роста фибробластов-2, 18 кД). Фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию и дифференцировку стромальных клеток мезодермального происхождения — фибробластов, остеобластов, хондробластов, миелобластов, эндотелиальных клеток.

3.5. ИНГИБИТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛЕТКИ ТКАНЕЙ

Размножение клеток в нужных масштабах определяется не только стимуляторами, но и ингибиторами пролиферации. К последним относятся кейлоны. Механизм действия этих веществ хорошо изучен на примере эпителия. Эти вещества синтезируются и депонируются в зрелых клетках, слушающихся с кожи. Когда число этих клеток уменьшается, становится меньше и число кей-

лонов, а значит, снижается эффект торможения, и деление клеток ускоряется. Воспалительный очаг характеризуется наличием малого числа зрелых клеток и, следовательно, низким содержанием кейлонов — депрессоров деления.

Один из механизмов торможения процессов пролиферации заложен в самих альфа-гранулах тромбоцитов и осуществляется за счет альфа-2-макроглобулина. Этот белок имеет широкий спектр действия, он является главным ингибитором кининообразующих ферментов крови, устраняющим их влияние — расширение и повышение проницаемости сосудов. Кроме того, он ингибирует большинство протеиназ из лейкоцитов, в том числе коллагеназу и эластазу, и тем самым предохраняет от разрушения элементы соединительной ткани. Наконец, макроглобулин может связываться с мембранами нейтрофилов и таким образом тормозить их реакцию на C3 и C5a (хемотаксис).

Следовательно, при введении аутологичной плазмы в зону травмы и воспаления концентрация тромбоцитов на этом участке повышается в несколько сотен раз по сравнению с естественной, что позволяет разорвать образовавшийся порочный круг хронического воспаления за счет искусственной стимуляции тканей к хемотаксису, пролиферации и дифференцировке клеток, а значит, к инициированию процессов регенерации.

СПРАВОЧНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н., Исаева М.Г., Алтыева А.Ф. Аутостимуляция регенеративных процессов в челюстно-лицевой хирургии и косметологии // Сборник тезисов X международного симпозиума по эстетической медицине. М., 2011. С. 16.
2. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Бочкова (Короткова) О.И., Рычкова И.Н. Аутостимуляция дермы при повышенном выпадении волос и алопеции // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2011. № 4. С. 36–40.
3. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Бочкова (Короткова) О.И., Рычкова И.Н. Плазмолифтинг (Plasmolifting) — лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой // Эстетическая медицина. 2011. Т. X. № 2. С. 181–187.
4. Биохимия мембран: учеб. пособие для биол. и мед. спец. вузов / под ред. А.А. Болдырева. М.: Высшая школа, 1986. Кн. 7: Кальций и биологические мембраны / Д.О. Левицкий. 1990. 124 с.
5. Биохимия человека: в 2 т. / Р. Марри, Д. Герннер, П. Мейес, В. Родуэлл; пер. с англ. М.Д. Гроздовой и др.; под ред. Л.М. Гиномдана, В.И. Кандрора. М.: 1993. Т. 2. 414 с.
6. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. Фибробласт-специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? // Цитология. 2010. Т. 52, № 2. С. 99–108.
7. Воробьева В.В., Меркушенкова Д.А., Эстрин Л.Г. Роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом 2 типа // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 3. С. 48–54.
8. Грештейн Е.С., Грицаенко Е.В., Щербаков М.Е. и др. Факторы роста эндотелия сосудов и компоненты системы активации плазминогена при раке и гиперплазии эндометрия // Вопросы онкологии: Научно-практический журнал. 2003. Т. 49, № 6. С. 725–729.
9. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Взаимосвязь экспрессии компонентов VEGF — сигнального пути и матричных металлопротеиназ в опухолях больных с новообразованиями яичников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 4. С. 431–435.
10. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Современные представления о механизмах передачи сигналов факторов роста как основа эффективной молекулярной направлен-

- ной противоопухолевой терапии // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. 2007. № 1. С. 4–9.
11. Грештейн Е.С., Щербаков А.М., Казьмин А.И. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибиторов PAI-1 при раке желудка // Вопросы онкологии: Научно-практический журнал. 2003. Т. 49, № 2. С. 165–169.
 12. Гистология (введение в патологию): учебник / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. 949 с.
 13. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Ч. 1. Общая характеристика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. № 4. С. 3–14.
 14. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей / Руководство по гистологии. Т. 1. СПб.: СпецЛит, 2011. 495 с.
 15. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза // Электронный журнал «Регенеративная хирургия». 2005. № 3.
 16. Иванов В.П. Полиморфизм Arg25Pro гена трансформирующего фактора роста-бета 1 и его роль в патогенезе гипертонической болезни в русской популяции Центрально-черноземного региона России // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144, № 7. С. 72–74.
 17. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984. 232 с.
 18. Кушлинский Д.Н. Факторы роста эндотелии сосудов и его рецепторы 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных новообразованиями яичника // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 10. С. 30–35.
 19. Махмутова А.Ф. Эффективность комплексного восстановительного лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 16 с.
 20. Миндукшев И.В., Рукояткина Н.И., Добрылко И.А., Скверчинская Е.А., Никитина Е.Р., Кривошлык В.В., Гамбарян С.П., Кривченко А.И. Особенности апоптоза безъядерных клеток: тромбоцитов и эритроцитов человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. Т. 99, № 1, 2013. С. 92–110.
 21. Омеляненко Н.П., Слущкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: Известия, 2009. 380 с.
 22. Патент 2494788. Медицинский гель для сепарации эритроцитов и лейкоцитов / Д.Ю. Лавров. № 2012133975; заяв. 07.08.13; зарегистрирован 10.10.13.
 23. Патологическая физиология: учебник для мед. вузов / под ред. А.Д. Адо, В.И. Пыцкого [и др.]. М.: Триада-Х, 2001. 574 с.
 24. Патологическая физиология: учебник для студ. мед. вузов / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. 3-е изд., М.: МЕДпресс-Информ, 2008. 635 с.
 25. Патофизиология: учебник для мед. вузов: в 2 т. / П.Ф. Литвицкий. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Т. 1. 2006. 751 с., Т. 2. 807 с.
 26. Повешенко А.Ф. Механизмы и факторы ангиогенеза [электронный ресурс] / А.Ф. Повешенко, В.И. Коненков; НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (Новосибирск) // Успехи физиологических наук. 2010. Т. 41, № 2. С. 68–89.
 27. Разрешение на применение новой медицинской технологии от 26.10.2010 ФС № 2010/380 «Аутостимуляция регенеративных процессов при лечении пародонтита и атрофических состояний мягких тканей средней зоны лица».
 28. Сабурова О.С., Творогова М.Г., Соболева Э.Л. Колонистимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов и фактор роста фибробластов в крови пациентов с гиперлипотеидемией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. С. 170–172.
 29. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981. 312 с.

30. Хабибьянов Р.Я., Ахмеров Ф.Р. Аутостимуляция регенеративных процессов при лечении артрозов крупных суставов нижних конечностей богатой тромбоцитами аутоплазмой. Казань, 2012.
31. Чернух А.М. Воспаление (очерки патологии и экспериментальной терапии). М.: Медицина. 1979.
32. Abe R., Donnelly S.C., Peng T., Bucala R., Metz C.N. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites // *J. Immunol.* 2001. No. 166. P. 7556–7562.
33. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1999. No. 14. P. 529–535.
34. Boxman I., Lowik C., Aarden L., Ponc M. Modulation of IL-6 production and IL-1 activity by keratinocyte-fibroblast interaction // *J. Invest. Dermatol.* 1993. No. 101. P. 316–324.
35. Bucala R., Spiegel L.A., Chesney J., Hogan M., Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulating that mediates tissue repair // *Mol.Med.* 1994. No. 1. P. 71–81.
36. Chesney J., Bucala R. Peripheral blood fibrocytes: novel fibroblast-like cells that present antigen and mediate tissue repair // *Biochem. Soc. Trans.* 1997. No. 25. P. 520–524.
37. Chesney J., Metz C., Stavitsky A., Bacher M., Bucala R. Regulated production of type 1 collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes // *J. Immunol.* 1998. No. 160. P. 419–425.
38. Davis J.C., Buckley C.J., Per-Olof B. Compromised soft tissue wounds: Correction of wound hypoxia // T.K. Hunt (ed.). *Problem Wounds: The Role of Oxygen.* New York: Elsevier, 1988. P. 143–152.
39. Froum S.J., Wallace S.S., Tarnow D.P., Cho S.C. Effects of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: Three bilateral case reports // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2002. No. 22. P. 45–53.
40. Gambaryan S., Geiger J., Schwarz U.R., Butt E., Begonja A., Obergfell A., Walter U. Potent inhibition of human platelets by cGMP analogs independent of cGMP-dependent protein kinase // *Blood.* 2004. № 103. P. 2593–2600.
41. Greenlough D.G. The role of growth factors in wound healing // *J. Trauma.* 1996. No. 41. P. 159–167.
42. Haynesworth S.E., Goshima O., Goldberg V.M., Caplan A.I. Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow // *Bone.* 1992. Vol. 13, No. 1. P. 81–84.
43. Johnson K., Hunt T.K., Mathes S.J. Oxygen as an isolated variable influences resistance to infection // *Ann. Surg.* 1988. No. 208. P. 783–787.
44. Kile B.T. The role of the intrinsic apoptosis pathway in platelet life and death // *J. Thromb. Haemost.* 7. 2009. No. 1. P. 214–217.
45. Knighton D., Silver I., Hunt T.K. Regulation of wound healing angiogenesis — Effect of oxygen gradients and inspired oxygen concentration // *Surgery.* 1981. No. 90. P. 262–270.
46. Kodama T., Takehara T., Hikita H., Shimizu S., Shigekawa M., LiW., Miyagi T., Hosui A., Tatsumi T., Ishida H., Kanto T., Hiramatsu N., Yin X.M., Hayashi N. BH3-only activator proteins Bid and Bim are dispensable for Bak/Bax-dependent thrombocyte apoptosis induced by Bcl-xL deficiency: molecular requisites for the mitochondrial pathway to apoptosis in platelets // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, No. 16. P. 13 905–13 913.
47. Lindbom L. Regulation of vascular permeability by neutrophils in acute inflammation // *Chem. Immunol. Allergy.* 2003. No. 83. P. 146–166.
48. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation // *Crit.Care Med.* 2010. No. 38. P. 26–34.
49. Leytin V., Allen D.J., Lyubimov E., Freedman J. Higher thrombin concentrations are required to induce platelet apoptosis than to induce platelet activation // *Br. J. Haematol.* 2007. No. 136. P. 762–764.
50. Marx R.E. Radiation injury to tissue // E.R. Kindwall (ed.). *Hyperbaric Medicine Practice.* Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, 1994. P. 447–504.
51. Mohan S., Baylink D.J. Bone growth factors // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991. No. 263. P. 30–43.

52. Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis // *Frontiers in bioscience*. 2006. No. 11. P. 59–80.
53. Webster N.R. Inflammation and the coagulation system // *Br. J. Anaesth.* 2002. Vol. 89, No. 2. P. 216–220.
54. Wergedal J.E., Mohan S., Lundy M., Baylink D.J. Skeletal growth factor and other factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells // *J. Bone Miner Res.* 1990. N 5. P. 179–186.