

## Перспективи використання аутологічного біоматеріалу в офтальмології

Васюта В. А.<sup>1</sup>, д-р мед. наук, старший дослідник; Олексенко Н. П.<sup>1</sup>,  
Медведовська Н. В.<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор

<sup>1</sup> ДУ «Інститут  
нейрохірургії ім. акад.  
А. П. Ромоданова НАМН  
України»

<sup>2</sup> Національна Академія  
Медицини України  
Київ (Україна)

### Ключові слова:

збагачена тромбоцитами плазма,  
фібриновий матрикс, аутологічні  
стовбурові клітини, макулярна  
дегенерація, рецидивуюча  
макулопатія, оптична нейропатія,  
відшарування сітківки, зоровий  
нерв, сітківка

*В сучасній медичній практиці, поряд із використанням фармакологічних засобів, активно розвиваються біотехнологічні, серед яких важливе місце посідають використання стовбурових клітин, матриксів на основі біополімерів та їх поєднання. Особливо перспективним, з нашої точки зору, є локальне застосування аутологічних біоматеріалів пацієнта, що можуть значно посилити репаративні процеси в зоні ушкодження. При цьому повністю виключається ризик інфікування, імунного конфлікту, неконтрольованої біодеградації, і, крім того, відсутні етичні проблеми. Такий підхід є універсальним для багатьох галузей медичної практики. Станом на сьогодні активно досліджується потенціал біоматеріалів пацієнта в неврології, зокрема в нейроофтальмології. У низці досліджень показано, що застосування PRP (platelets rich plasma) та матриксів на її основі, як безклітинних, так і збагачених стовбуровими та прогеніторними клітинами, здатне стимулювати нейрорепарацію, запобігаючи втраті функцій зорового нерва.*

*Зокрема, застосування PRP-похідних аутологічних матриксів стимулює регенераторні процеси при пошкодженнях нейронів сітківки та зорового нерва різної етіології. При цьому зберігається життєздатність нервових клітин, стійкість до токсичних впливів, покращується васкуляризація. Збагачення матриксів власними стовбуровими та прогеніторними клітинами ще більше розширює потенціал репаративної дії за рахунок їх спрямованого диференціювання, виконання замісних функцій та синтезу широкого спектру біологічно-активних речовин безпосередньо в зоні ураження.*

*Отже, наведені нами дані переконливо доводять перспективність застосування аутологічних біоматеріалів в сучасній нейроофтальмології та необхідність розробки стандартизованих протоколів лікування згідно з поставленими діагнозами.*

**Вступ.** Донедавна клінічне застосування власних безклітинних біоматеріалів пацієнта, похідних плазми крові, здебільшого обмежувалося косметологією. Зараз ми бачимо активні спроби використання PRP (platelet rich plasma) та матриксів на його основі, як безклітинних, так і збагачених стовбуровими та прогеніторними клітинами, в різних сферах медичної практики, зокрема в неврології. Науково доведено, що трансплантати або ін'єкції біологічних матеріалів, які можуть бути отримані із тканин самого пацієнта, у багатьох випадках сприяють нейрорепарації, запобігаючи втраті функцій периферійного нерву [1-8].

На користь застосування аутологічного клітинного та безклітинного біоматеріалу свідчать численні переваги у порівнянні із матеріалами різного походження: біобезпека, відсутність етичних проблем, імунної відповіді на їх присутність в організмі, контрольована біодеградація, що не має небажаних побічних наслідків.

Однією з найважливіших функцій людини, втрата якої суттєво впливає на якість життя, є зорова. Слід зазначити, що застосування аутологічних біоматеріалів

для відновлення зорового нерва має свою специфіку, залежно від ступеня ушкодження, терміну захворювання, віку пацієнта, супутніх патологій та викликаних ними ускладнень (наприклад, порушення васкуляризації) тощо. Саме тому виникла необхідність створити такий огляд для систематизації і порівняння різних підходів по застосуванню PRP, PRF (platelet rich fibrin) та їх поєднань із активними речовинами, а також стовбуровими та прогеніторними клітинами з метою відновлення зору у пацієнта.

В роботі ми пропонуємо розглянути загальні підходи до нейрорепаративних функцій вищезгаданих матеріалів, надаємо ряд пояснень стосовно того, яким чином вони працюють, і перейти до розгляду конкретних клінічних випадків успішного застосування їх при ушкодженнях зорового нерва та сітківки ока різної етіології. Така робота допоможе узагальнити наявні дані для подальшої стандартизації та вдосконалення

клінічних методів із застосуванням аутологічних біоматеріалів в офтальмології.

### Основна частина

Обмежене застосування аутологічного біоматеріалу у вигляді PRP, PRF та їхніх поєднань зі стовбуровими та прогеніторними клітинами в неврологічній практиці пояснюється поширеною думкою, що це сприятиме розвитку фіброзу замість нервової тканини. Проте, дослідження останніх років переконливо доводять, що такий біологічний матеріал як PRP, а також стовбурові та прогеніторні клітини мають універсальний репараційний вплив на різні системи організму, в тому числі і на нервову. Так, PRP та похідний від неї PRF-матрикс містять цілий комплекс трофічних факторів, що попереджають апоптоз нервових клітин, стимулюють аксональну регенерацію, покращують трофіку, запобігаючи утворенню гліальних рубців та сприяють ревазуляризації пошкодженої ділянки, стимулюють проліферацію шваннівських клітин та мієлінізацію нервового волокна [5, 9-16]. Також доведено, що власні стовбурові клітини організму, насамперед це BMSC (bone marrow stem cells) та ADSC (adipose derived stem cells), синтезують нейротрофіни, мають потенціал нейрогенного диференціювання, стимулюють проліферацію власних шваннівських клітин [17-23].

Полімеризований PRF має м'яку гелеподібну структуру, що дозволяє обгорнути зону ушкодження, створюючи мікрооточення, сприятливе для регенерації [24]. Його щільність можливо регулювати за рахунок зміни концентрації фібриногену, вмісту тромбоцитів, а також впливу на умови полімеризації [17, 25-27].

Значною перевагою використання PRF в клінічній практиці є те, що він може бути введений ін'єкційно в рідкому стані, полімеризуючись в зоні ушкодження [28]. Малоінвазивний спосіб введення дозволяє уникати зайвих ускладнень, а також підтримувати 3D структуру ушкодженої тканини, уникаючи подальшої деформації нерва, і при цьому забезпечувати трофічну підтримку, стимулюючи процеси регенерації.

Трофічна підтримка забезпечується присутністю в PRP та PRF численних трофічних факторів, серед яких NGF (Nerve growth factor), BDNF (Brain derived neurotrophic factor), EGF (Epidermal growth factor), FGF (Fibroblast growth factor), IGF-1 (Insulin-like growth factor), PDGF (Platelets derived growth factor), VEGF (Vascular endothelial growth factor) та ін. [29]. Фактори росту стимулюють ангіогенез, клітинну проліферацію, диференціацію та утворення екстраклітинного матриксу, тобто здійснюють комплексну репараційно-стимулюючу дію, що також має значний нейротрофічний потенціал. Крім цього, існує можливість додаткового збагачення фібринового матриксу нейротрофічними та нейроіндуктивними речовинами, наприклад RA (retinoic acid), що значно збільшує нейропротекторний та нейрорегенеративний ефект [30-32].

Показано, що застосування PRP та PRF попереджує апоптоз нервових клітин та навколишньої тканини, що

покращує трофіку та умови регенерації. З високою вірогідністю можна стверджувати, що свій внесок здійснюють нейротрофіни прямої дії — NGF та BDNF, але інші фактори, що присутні в них, також відіграють важливу роль.

Показано, що PRP та PRF попереджають апоптоз нервових клітин та поліпшують трофіку нерву, що сприяє регенерації. З високою вірогідністю можна стверджувати, що присутні в PRP та PRF нейротрофіни прямої дії NGF та BDNF запобігають загибелі нейронів, а інші фактори, наявні в цих субстратах, здійснюють трофічну підтримку.

Ozturk A. M. (2018) із співавторами показали, що EGF запобігає посттравматичному апоптозу нервових клітин, значно знижуючи експресію гену Bax та підвищуючи експресію Bcl-2, а також активує антиоксидантні ферменти — каталазу, супероксид дисмутази та глутатіон пероксидази [33]. Завдяки наявності в складі PRP та PRF фактора IGF-1 активуються антиапоптичні метаболічні шляхи PI3K/Akt та MARK/Erk [34, 35]. PDGF та IGF-1 здійснюють нейропротекторну функцію після травми шляхом стимуляції нейропластичного потенціалу, підсилюючи нейрогенез [12, 34-36].

Крім цього, наявність VEGF у складі PRP та PRF забезпечує ангіогенний ефект, що особливо важливо у випадках, коли пошкодження нерва має ішемічне походження [5, 11].

Багатьма дослідниками підтверджена протизапальна дія PRP та PRF, якій вони завдячують присутності цитокіна TGFβ (Transforming growth factor), що здійснює супресію транскрипційного фактора NF-κB в зоні ураження [35, 38-40]. Зменшення набряку тканини, безперечно, сприяє покращенню трофічних умов для регенерації.

Таким чином, застосування PRP та матриксів на його основі, як безклітинних так і збагачених стовбуровими та прогеніторними клітинами, створює сприятливі умови для відновлення нервових клітин та волокон. Ця їх властивість може бути використана для регенерації будь-якого з периферичних нервів. В останні роки з'явився ряд публікацій щодо результатів застосування цих аутологічних біоматеріалів для покращення зорових функцій.

У випадках пігментного ретиніту 0,2 мл аутологічної PRP вводили в супрахоріоїдальний простір, а 0,5 мл PRP вводили в субтеноновий простір ока. Ін'єкції повторювали з інтервалом у 15 днів до 3 ін'єкцій. Показано статистично значуще покращення гостроти зору та мультифокальної електроретинографії (mfERG). Покращення було відзначено в латентності амплітудної щільності та коефіцієнті кільця mfERG. Спостерігалось значне покращення гостроти зору з найкращою корекцією (BCVA) [41].

Успішне застосування PRP було здійснено у випадку рецидивуючого відшарування сітківки, при наявності ямки зорового нерва [42]. Попередньо проведена вітректомія і застосування лазера в перипапільній ді-

лянці не призвело до стійкого покращення — відбулося повторне погіршення зору через рецидив серозного відшарування сітківки. PRP наносили безпосередньо в зону ямки зорового нерва з подальшою довготривалою газовою тампонадою. Таке поєднання хірургічного втручання із засобами плазмотерапії виявилось успішним. За 8 місяців відбулося відновлення зору пацієнта з 20/100 до 20/50 [42].

Ще однією поширеною патологією, при якій можуть застосовуватися продукти плазми, є діабетична мікроангіопатія, що супроводжується змінами капілярів сітківки ока та втратою перичитів. Як було показано в експерименті, застосування в таких випадках PRP і навіть звичайної сироватки крові стимулює інкорпорацію [3H] тимідину в перичити та клітини ендотелію капілярів сітківки в доз-залежний спосіб. Це є безперечним доказом синтезу ДНК та високої мітотичної активності клітин. Таким чином відбувається регенерація капілярів і поліпшення судинної трофіки тканин ока, зокрема сітківки. Основну роль в цьому процесі автори надають FGF-a, FGE-b та IGF-1, тобто факторам, які присутні у складі PRP [43].

Сучасним напрямком розвитку плазматичних технологій є отримання фракції PRP, яка містить найбільшу концентрацію ростових факторів, так звану GFRP (growth factor-rich plasma) [44]. В експерименті на тваринах показано, що застосування такої активної фракції PRP допомагає подолати наслідки оксидативного стресу, викликаного експозицією синього спектра на пігментний епітелій сітківки. Достовірно встановлено, що при цьому зберігається життєздатність клітин, відбувається зниження рівня токсичних оксиген-специфічних продуктів, підтримання мітохондріальної активності. Експериментальні дані переконливо доводять зниження рівня ферментів оксидативного стресу та апоптозу. При цьому спостерігалася висока експресія VEGF — фактору, який сприяє відновленню судин [44].

Таким чином, застосування PRP та її активних фракцій при пошкодженнях клітин сітківки ока різної етіології сприяє:

- збереженню життєздатності клітин;
- нівелюванню токсичного впливу, зокрема оксидативного;
- покращенню трофіки за рахунок відновлення судин.

Як наслідок, у більшості пацієнтів, крім випадків незворотних пошкоджень, відбувається відновлення або покращення зору.

Враховуючи наведене вище, перспективним виглядає також застосування фібринового матриксу, який є похідною від PRP і являє собою 3-вимірну структуру, збагачену трофічними факторами плазми. Такий матрикс може бути закріплений в зоні ураження і за рахунок цього здійснювати пролонгований вплив на ушкоджену тканину. В такий спосіб Arias J.D. (2022) із співавторами досягли повного закриття макулярного

розриву у двох пацієнтів протягом 12 місяців [45]. Великий терапевтичний потенціал фібринового матриксу полягає в тому, що його застосування здійснює не лише анатомічне, а й функціональне відновлення тканини сітківки за рахунок стимуляції регенерації.

Додатковою перевагою PRF порівняно з іншими матриксами є те, що одночасно із каркасною функцією він може бути середовищем для іммобілізації та трофічної підтримки стовбурових та прогеніторних клітин. Це значно збільшує можливості репараційного впливу. Тривимірна структура, наявність пор, амінокислотний склад роблять PRF сприятливим середовищем для життєдіяльності клітин [46]. Інкorporація у фібриновому матриксі надає можливість іммобілізації клітинної популяції, що є дуже важливим для закріплення її в зоні ураження.

Аутологічним клітинним матеріалом, перспективним з точки зору придатності до нейрорепарації, є клітинні популяції MSC (Mesenchymal stem cells), отримані із кісткового мозку та жирової тканини. Нейрорепаративні властивості BMSC визначаються їх властивістю до нейрогенного диференціювання та синтезу нейротрофічних факторів [17-20, 46]. Нейрорепаративні властивості ADSC обумовлені їх здатністю диференціюватися у шванівські клітини та експресією нейротрофінів BDNF та GDNF (Glial derived neurotrophic factor) [21-23, 46].

Отримані позитивні результати при застосуванні цих типів MSC при дегенеративних захворюваннях сітківки — віковій макулярній дегенерації, пігментних ретинітах, діабетичній ретинопатії, глаукомі [47]. Автори вважають, що основними чинниками ефективності впливу при застосуванні аутологічних MSC при цих патологіях є замісна терапія, що здійснюється за рахунок нейрогенного диференціювання MSC, а також антиапоптична і протизапальна дія внаслідок синтезу ними біологічно-активних речовин [47]. Одночасний вплив всіх вищевказаних чинників призводить до підтримки життєздатності клітин сітківки, покращення трофіки, а також, можливо, утворення нових клітинних елементів на місці втрачених [47].

Також в іншому клінічному дослідженні було проведено успішне лікування глаукомної оптичної нейропатії за допомогою супрахоріоїдальної аутоотрансплантації MSC. Через шість місяців покращення зору підтверджено стандартними тестами, продемонстровані достовірні відмінності від контрольної групи [48]. Автори також вважають основним регенеративним чинником продукцію MSC ростових факторів безпосередньо в хоріоїдальний простір.

Перспективним напрямком застосування стовбурових клітин є лікування погіршення зору, пов'язаного зі старінням. Підтверджено успішне застосування аутологічних клітин кісткового мозку при ішемічній оптичній нейропатії неартерійного походження [49]. Середній вік пацієнтів в групі становив 69,8 року. Введення клітин проводили різними способами — ретро-



бульбарно, субтенозово, внутрішньовенно. Статистично достовірне підтвердження покращення зору за бінокулярною шкалою Shellen було отримано у 80% пацієнтів і спостерігалось не пізніше ніж через шість місяців після процедури. У 20% пацієнтів було досягнуто стабілізації зорових функцій. На думку авторів цього дослідження, можливими механізмами покращення щодо зору є паракринна секреція протеїнів і гомонів трансплантованими стовбуровими клітинами, трансфер мітохондрій, секреція мРНК або других сполук через екзосоми і мікровезикули, а також нейрогенне диференціювання MSC.

Наразі діють дві лікувальні програми — Stem Cells Ophthalmology Treatment Study (SCOTS-1 та SCOTS-2) по клінічному дослідженню ефективності використання власних BMSC пацієнтів в лікуванні зорового нерву та сітківки [49].

Отже, згідно з наведеними вище експериментальними та клінічними даними, застосування стовбурових та прогеніторних клітин, інкорпорованих у біоматрикс, значно розширює його регенеративний потенціал за рахунок активної життєдіяльності стовбурових клітин, що закріплені в зоні ураження. Застосування біоматриксів на основі PRP, збагачених інкорпорованими стовбуровими та прогеніторними клітинами, при пошкодженнях зору забезпечує наступні ефекти:

- зменшення запальних процесів за рахунок імуномодуючих речовин;
- синтез ростових і нейротрофічних факторів;
- покращення трофіки ураженої зони за рахунок ре-васкуляризації;
- антиапоптічна дія;
- зменшення чутливості до оксидативного впливу завдяки активації ферментів антиоксидантної системи;
- замісна терапія за рахунок диференціювання MSC.

**Заключення.** Наведені вище експериментальні і клінічні дані свідчать, що застосування PRP-похідних аутологічних матеріалів стимулює регенераторні процеси при пошкодженнях нейронів сітківки та зорового нерва різної етіології. При цьому зберігається життєздатність нервових клітин, стійкість до токсичних впливів, покращується васкуляризація.

Збагачення матриксів стовбуровими та прогеніторними клітинами ще більше розширює потенціал репаративної дії за рахунок їх спрямованого диференціювання, виконання замісних функцій та синтезу широкого спектру біологічно-активних речовин, що відбувається безпосередньо в зоні ураження.

Слід відзначити також, що застосування аутологічних матеріалів в лікуванні позбавляє ризиків, пов'язаних із біобезпекою, потенційним імунологічним конфліктом та віддаленими наслідками неконтрольованої біодеградації.

Попри те, що наведені клінічні дані безперечно свідчать про позитивний вплив вищезгаданих біома-

теріалів, вони є дуже різноманітними щодо діагнозів, вікових груп, ступеня ураження та іншого і поки що не вкладаються в єдину систему. Отже, сучасна офтальмологія потребує подальших клінічних досліджень в цьому напрямку, а також накопичення та аналізу отриманих даних стосовно ефективності застосування аутологічних біоматеріалів в конкретних випадках для розробки протоколів лікування згідно з поставленими діагнозами.

## Література

1. **Kuffler DP, Reyes O, Sosa U, Santiago-Figueroa J.** Neurological recovery across a 12-cm-long ulnar nerve gap repaired 3.25 year post trauma: case report. *Neurosurgery*. 2011 Dec 1;69(6):E1321-6. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31822a9fd2
2. **Malahias MA, Johnson EO, Babis GC, Nikolaou VS.** Single injection of platelet-rich plasma as a novel treatment of carpal tunnel syndrome. *Neural Regen Res*. 2015 Nov;10(11):1856-9. DOI: 10.4103/1673-5374.165322
3. **Scala M, Mereu P, Spagnolo F, Massa M, Barla A, Mosci S et al.** The use of platelet-rich plasma gel in patients with mixed tumor undergoing superficial parotidectomy: a randomized study. *In vivo*. 2014 Jan;28(1):121-4.
4. **Anjayani S, Wirohadidjojo YW, Adam AM, Suwandi D, Seweng A, Amiruddin MD.** Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int J Dermatol*. 2014 Jan;53(1):109-113. doi: 10.1111/ijd.12162
5. **Hall H.** Modified fibrin hydrogel matrices: both, 3D-scaffolds and local and controlled release systems to stimulate angiogenesis. *Curr Pharm Des*. 2007;13(35):3597-3607. doi: 10.2174/138161207782794158.
6. **Цимбалюк ВІ, Васильєва ІГ.** Перспективи застосування в нейрогенеративній хірургії збагаченого тромбоцитами фібринового матриксу. *Клінічна хірургія*. 2019;86(2):74-78. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.02.74
7. **Jessen KR, Mirsky R, Lloyd AC.** Schwann cells: development and role in nerve repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 May 8;7(7):a020487 doi: 10.1101/cshperspect.a020487.
8. **Lichtenfels M, Colomé L, Sebben AD, Braga-Silva J.** Effect of Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery*. 2013 Jul;33(5):383-390 doi: 10.1002/micr.22105.
9. **Ye F, Li H, Qiao G, Chen F, Tao H, Ji A, et al.** Platelet-rich plasma gel in combination with Schwann cells for repair of sciatic nerve injury. *Neural Regen Res*. 2012 Oct 15;7(29):2286-2292 doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.29.007
10. **Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, Park JS, Han JY, et al.** Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope*. 2010 May;120(5):907-913. doi: 10.1002/lary.20860
11. **Borselli C, Storrie H, Benesch-Lee F, Shvartsman D, Cezar C, Lichtman JW, et al.** Functional muscle regeneration with combined delivery of angiogenesis and myogenesis factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Feb 23;107(8):3287-3292 doi: 10.1073/pnas.0903875106
12. **Takeuchi M, Kamei N, Shinomiya R, Sunagawa T, Suzuki O, Kamoda H, et al.** Human platelet-rich plasma

- promotes axon growth in brain-spinal cord coculture. *Neuroreport*. 2012 Aug 22;23(12):712–716 doi: 10.1097/WNR.0b013e3283567196.
13. **Zheng C, Zhu Q, Liu X, Huang X, He C, Jiang L et al.** Improved peripheral nerve regeneration using acellular nerve allografts loaded with platelet-rich plasma. *Tissue Eng Part A*. 2014 Dec;20(23-24):3228–3240. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0729
  14. **Anitua E, Pelacho B, Prado R, Aguirre JJ, Sánchez M, Padilla S, et al.** Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release*. 2015 Mar 28;202:31–39 doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.029. Epub 2015 Jan 24.
  15. **Giannessi E, Coli A, Stornelli MR, Miragliotta V, Pirone A, Lenzi C, et al.** An autologously generated platelet-rich plasma sutureable membrane may enhance peripheral nerve regeneration after neurotomy in an acute injury model of sciatic nerve neurotomy. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Nov;30(9):617–626 doi: 10.1055/s-0034-1372483.
  16. **Carriel V, Garrido-Gomez J, Hernandez-Cortes P, Garzón I, García-García S, Sáez-Moreno JA.** Combination of fibrin-agarose hydrogels and adipose-derived mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration. *J Neural Eng*. 2013 Apr;10(2):026022 doi: 10.1088/1741-2560/10/2/026022
  17. **Yasuda H, Kuroda S, Shichinohe H, Kamei S, Kawamura R, Iwasaki Y.** Effect of biodegradable fibrin scaffold on survival, migration and differentiation of transplanted bone marrow stromal cells after cortical injury in rats. *J Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):336–44 doi: 10.3171/2009.2.JNS08495
  18. **Fathi SS, Zaminy A.** Stem cell therapy for nerve injury. *World J Stem Cells*. 2017 Sep 26;9(9):144–151 doi: 10.4252/wjsc.v9.i9.144.
  19. **Chen CJ, Ou YC, Liao SL, Chen SY, Wu CW, Wang CC, et al.** Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair. *Exp. Neurol*. 2007 Mar;204(1):443–53 doi: 10.1016/j.expneurol.2006.12.004.
  20. **Wang J, Ding F, Gu Y, Gu X.** Bone marrow mesenchymal stem cells promote cell proliferation and neurotrophic function of Schwann cells in vitro and in vivo. *Brain Res*. 2009 Mar 25;1262:7–15 doi: 10.1016/j.brainres.2009.01.056.
  21. **Kingham PJ, Kalbermatten DF, Mathay D, Armstrong SJ, Wiberg M, Terenghi G.** Adipose-derived stem cells differentiate into Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol*. Oct;2007(2):267–74 doi: 10.1016/j.expneurol.2007.06.029
  22. **di Summa PG, Kingham PJ, Raffoul W, Wiberg M, Terenghi G, Kalbermatten DF.** Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010.Sep;63(9):1544–52 doi: 10.1016/j.bjps.2009.09.012.
  23. **Widgerow AD., Salibian AA., Lalezari S, Evans GR.** Neuromodulatory nerve regeneration: adipose tissue-derived stem cells and neurotrophic mediation in peripheral nerve regeneration. *J. Neurosci Res*. 2013 Dec;91(12):1517–24 DOI: 10.1002/jnr.23284
  24. **Sanchez M, Anitua E, Delgado D, Prado R, Sánchez P, Fiz N, et al.** Ultrasound-guided plasma rich in growth factors injections and scaffolds hasten motor nerve functional recovery in an ovine model of nerve crush injury. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 May; 11(5):1619–29 doi: 10.1002/term.2079.
  25. **Man AJ, Davis HE, Itoh A, Leach JK, Bannerman P.** Neurite outgrowth in fibrin gels is regulated by substrate stiffness. *Tissue Eng Part A*. 2011 Dec;17(23-24):2931–42 doi: 10.1089/ten.tea.2011.0030.
  26. **Yao S, Liu X, Shukui Y., Xiumei W, Shuming Z, Oiong W, et al.** Co-effects of matrix low elasticity and aligned topography on stem cell neurogenic differentiation and rapid neurite outgrowth. *Nanoscale*. 2016 May 21;8(19):10252–65. doi: 10.1039/c6nr01169a.
  27. **Schuh CM, Morton TJ, Banerjee A, Grasl C, Schima H, Schmidhammer R, et al.** Activation of schwann cell-like cells on aligned fibrin-poly (lactic-co-glycolic acid) structures: a novel construct for application in peripheral nerve regeneration. *Cell Tissue Organs*. 2015;200(5):287–99. doi: 10.1159/000437091.
  28. **de Almeida CF, Mourão B, Valiense H, Melo ER, Belmock N, Mourão MF, et al.** Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note *Rev Col Bras Cir*. 2015 Nov-Dec;42(6):421–3. doi: 10.1590/0100-69912015006013.
  29. **Zheng C, Zhu Q, Liu X, Huang X, He C, Jiang L, Quan D.** Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10:428–436. doi: 10.1002/term.1756.
  30. **Robinson J, Lu P.** Optimization of trophic support for stem cell graft in sites of spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2017 May;291:87–97. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.02.007.
  31. **Lu P, Grahman L, Wang Y, Wu D, Tuszynski M.** Promotion of survival and differentiation of neural stem cells with fibrin and growth factor cocktails after severe spinal cord injury. *J Vis Exp*. 2014 Jul 27;(89):e50641. doi: 10.3791/50641.
  32. **Silva J, Bento AR, Barros D, Laundos TL, Sousa SR, Quelhas P et al.** Fibrin functionalization with synthetic adhesive ligands interacting with  $\alpha 6 \beta 1$  integrin receptor enhance neurite outgrowth of embryonic stem cell-derived neural stem/progenitors. *Acta Biomater*. 2017 Sep 1;59:243–256. doi: 10.1016/j.actbio.2017.07.013
  33. **Ozturk AM, Sozbilen MC, Sevgili E, Dagci T, Özyalcin H, Armagan G.** Epidermal growth factor regulate apoptosis and oxidative stress in a rat model of spinal cord injury. *Injury*. 2018 Jun;49(6):1038–1045. doi: 10.1016/j.injury.2018.03.021.
  34. **Wang Y, Zhang D, Zhang Y, Ni N, Tang Z, Bai Z, et al.** Insulin-like growth factor-1 regulation of retinal progenitor cell proliferation and differentiation. *Cell Cycle*. 2018;17(4):515–526. doi: 10.1080/15384101.2018.1431594.
  35. **Anitua E, Pascual C, Antequera D, Bolos M, Padilla S, Orive G, Carro E.** Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) reduces neuropathologic hallmarks and improves cognitive functions in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging*. 2014;35:1582–1595. doi: 10.1080/15384101.2018.1431594.
  36. **Carlson SW, Saatman KE.** Central infusion of IGF-1 increases hippocampal neurogenesis and improves neurobehavioral function following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2018 Jul 1;35(13):1467–1480. doi: 10.1089/neu.2017.5374.
  37. **Li JA, Zhao CF, Li SJ, Zhang J, Li Z, Zhang Q, et al.** Modified insulin-like growth factor 1 containing collagen-binding domain for nerve regeneration. *Neural Regen Res*. 2018. Mar 16;13(2):298–303. doi: 10.4103/1673-5374.226400

38. Anitua E, Pascual C, Pérez-Gonzalez R, Orive G, Carro E. Intranasal PRGF-Endoret enhances neuronal survival and attenuates NF-kappaB-dependent inflammation process in a mouse model of Parkinson's disease. *J Control Release*. 2015 Apr 10;203:170–180. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.02.030.
39. Anitua E, Zalduendo MM, Prado R, Alkhraisat MH, Orive G. Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: evaluation of the effect of leukocyte inclusion. *J Biomed Mater Res A*. 2015 Mar;103(3):1011–1020. doi: 10.1002/jbm.a.35244.
40. Glannakopoulou A, Grigoriadis N, Polyzoidou E, Lourbopoulos A, Michaloudi E, Papadopoulos GC. Time-dependent fate of transplanted neural precursor cells in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *Exp Neurol*. 2011 Jul;230(1):16–26. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.04.011.
41. Jin X, Fu J, Lv R, Hao X, Wang S, Sun M, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective cohort study. *Front Med*. 2024;11:1344107. doi:10.3389/fmed.2024.1344107.
42. Todorich B, Sharma S, Vajzovic L. Successful repair of recurrent optic disk pit maculopathy with autologous platelet rich plasma: report of surgical technique. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(1):15–17. doi: 10.17116/oftalma20231390216.
43. Dosso AA, Brooks RA, Beltramo E, Molinatti PA, Kanse SM, Kohner EM, et al. A study of the effects of human blood derivatives and individual growth factors on [3H] thymidine uptake in bovine retinal pericytes and endothelial cells. *Acta Diabetol* 1993;30(4):207–13. doi: 10.17116/oftalma20231390216.
44. Anitua E, de la Fuente M, Olmo-Aguado SD, Suarez-Barrio C, Merayo-Llodes J, Muruzabal F. Plasma rich in growth factors reduces blue-light induced oxidative damage on retinal pigment epithelial cells and restores their homeostasis by modulation vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor expression. *Clin Exp Ophthalmol* 2020 Aug;48(6):830–838. doi: 10.1111/ceo.13767.
45. Arias JD, Hoyos AT, Alcantara B, Sanchez-Avila RM, Arango FJ, Virgilio Galvis V. Plasma rich in growth factors for persistent macular hole: a pilot study. *Retin Cases Brief Rep*. 2022 Mar 1;16(2):155–160. doi: 10.1097/ICB.0000000000000957.
46. Олексенко Н.П. Фібриновий біоматрикс, як середовище для підтримки життєдіяльності, направлено-го диференціювання та трансплантації нейрогенних прогеніторних клітин різного походження (огляд). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019;105(3):16–22. doi: 10.22141/2224-0713.3.105.2019.169913.
47. Holan V, Palacka K, Hermankova B. Mesenchymal stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases: experimental models and clinical trials. *Cells*. 2021 Mar 7;10(3):588. doi: 10.3390/cells10030588.
48. Limoli PG, Limoli C, Vingolo EM, Franzese F, Nebbioso M. Mesenchymal stem and non-stem surgery, rescue, and regeneration in glaucomatous optic neuropathy. *Stem Cell Res Ther*. 2021 May 6;12(1):275. doi: 10.1186/s13287-021-02351-4.
49. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem cell ophthalmology treatment study: bone marrow derived stem cells in the treatment of non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). *Stem Cell Investig*. 2017 Nov 23; 4:94. doi: 10.21037/sci.2017.11.05.

#### **Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Олексенко Н. П. – [N.oleksenko@gmail.com](mailto:N.oleksenko@gmail.com)

**Внесок кожного автора в роботу.** Васюта В. А. – концепція, методологія, рецензування та редагування; Олексенко Н. П. – аналіз даних, створення проекту, написання; Медведовська Н.В. – рецензування та редагування. Усі автори проаналізували результати та схвалили остаточний варіант рукопису.

**Джерела підтримки.** Відсутні.

**Конфлікт інтересів.** Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в цьому рукописі.

**Заява про доступність даних.** Усі дані, використані у цьому дослідженні, включені до статті та її додаткових матеріалів.

**Список скорочень.** PRP (platelet rich plasma) – збагачена тромбоцитами плазма; PRF (platelet rich fibrin) – збагачений тромбоцитами фібрин; BMSC (bone marrow stem cells) – стовбурові клітини кісткового мозку; ADSC (adipose derived stem cells) – стовбурові клітини жирової тканини; NGF (Nerve growth factor) – фактор росту нервів; BDNF (Brain derived neurotrophic factor) – фактор росту мозкового походження; EGF (Epidermal growth factor) – фактор росту епідермісу; FGF (Fibroblast growth factor) – фактор росту фібробластів; IGF-1 (Insulin-like growth factor) – інсуліноподібний фактор росту; PDGF (Platelets derived growth factor) – фактор росту тромбоцитарного походження; VEGF (Vascular endothelial growth factor) – фактор росту ендотелію судин; TGFβ (Transforming growth factor) – трансформуючий фактор росту; MSC (Mesenchymal stem cells) – мезенхімальні стовбурові клітини.

Надійшла 17.08.2025