



**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РОЛИ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ
В БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЕ
(обзор литературы)**

Д.Ю. МУХАМЕДОВ*, В.А. БОЧАРОВ*, А.И. КУНЕИС**, О.В. ЕРМИЛОВ**,**

*ООО «Неврологическая клиника», Белгородский пр-т, д. 40А, г. Белгород, 308001, Россия

**ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
ул. Некрасова, д. 8/9 г, г. Белгород, 308007, Россия

***ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
ул. Некрасова, д. 8/9 г, г. Белгород, 308007, Россия, тел.: +7 (4722) 50-42-32, e-mail: neglect@mail.ru

Аннотация. Использование плазмы, богатой тромбоцитами – это относительно новый метод тканевой инженерии и клеточной терапии, основанный на использовании аутологичной плазмы крови. Эффективность такой методики до сих пор остается спорной, так как ее молекулярные механизмы и влияющие на них факторы находятся на стадии изучения и обсуждения. Кроме этого, требуется уточнение уже имеющихся практических руководств по использованию такого варианта лечения. В частности, выбор в конкретной клинической ситуации типа активации тромбоцитов и времени их экспозиции остается четко не определенным. Методология подготовки пациента к проведению такого варианта лечения с учетом его индивидуальных особенностей также не решена окончательно, как и не в полной мере раскрыто влияние на его результат внешних и внутренних факторов. Более того, спорным остается сравнительная эффективность такого метода по сравнению с более «традиционными» вариантами лечения. В данном литературном обзоре обсуждены некоторые сведения о возможных механизмах развития эффектов богатой тромбоцитами плазмы в контексте содержащихся в ней цитокинов. Рассмотрена физиологическая роль таких ростовых факторов в норме и при патологии.

Ключевые слова: богатая тромбоцитами плазма, PRP-терапия, тромбоциты, ростовые факторы

**SOME ROLE ASPECTS OF GROWTH FACTORS IN PLATELET-RICH PLASMA
(literature review)**

D. Yu. MUKHAMEDOV*, V.A. BOCHAROV*, A.I. KUNEIS**, O.V. YERMILOV**,**

*Neurologic Clinics, Belgorodsky av., 40A, Belgorod, 308001, Russia

**Belgorod State Research University, Nekrasova st., 8/9 g, Belgorod, 308007, Russia

***Saint Joasaph Belgorod Region Clinical Hospital, Nekrasova st., 8/9 g, Belgorod, 308007, Russia,
+7 (4722) 50-42-32, e-mail: neglect@mail.ru

Abstract. Use of platelet-rich plasma is a relatively new method of tissue engineering and cell therapy based on autologous blood plasma usage. The effectiveness of this method is still controversial as its molecular mechanics and the affecting factors are still being studied and discussed. Moreover, the already existing guidelines on this treatment option still need refinement. In particular, the choice of platelet activation type and their exposure time have not been specified yet. The methodology of preparing the patient for such a treatment option, taking into account their individual characteristics, has not been chosen yet as well as the influence of external and internal factors on the therapy result has not been fully disclosed. In addition, the relative effectiveness of such a method is controversial, compared with more “traditional” treatment options. The given literature review discusses some information about potential platelet-rich plasma effect development mechanisms in the context of contained cytokines. Physiological role of such growth factors in normal and pathological conditions is also reviewed.

Key words: platelet-rich plasma, PRP therapy, platelets, growth factors.

PRP(platelet-rich plasma, богатая тромбоцитами плазма)-терапия представляет собой относительно новый, требующий более глубокого изучения, метод тканевой инженерии и клеточной терапии. В его основе лежит использование аутологичной плазмы крови, содержащей в одном ее микролитре около 1 миллиона тромбоцитов [73]. В целом, PRP-терапия считается безопасным методом лечения, поскольку тромбоконцентрат получается путем центрифугирования аутологичной крови пациента. Это, в первую очередь, исключает риск развития иммунных реакций. Однако, существуют известные ненулевые шансы

развития инфекционных осложнений, некрозов кровотечений, связанных с инъекциями в соответствующие анатомические области [4, 103].

Ранее вопрос об оптимальной концентрации этих клеточных элементов не был решен окончательно [29]. Предлагаемый диапазон степени обогащения плазмы варьировался с 2 до 8 раз от исходного уровня [30, 32, 55, 72, 74, 92]. В итоге, максимальный терапевтический эффект достигался при средней концентрации тромбоцитов 1 млн/мкл с объемом плазмы равным 6 мл, что и стало некоторым стандартом *PRP*-терапии [31, 74]. При меньшей концентрации клеток использование плазмы не оказывало желаемого воздействия, а наличие их более высоких концентраций не сопровождалось пропорциональным увеличением такого стимулирующего эффекта [4, 29].

Изначально, содержащиеся в гранулах тромбоцитов молекулы находятся в неактивном состоянии. В ходе активации происходит их трансформация, придающая им необходимые свойства [72]. Такими активаторами, применяющимися в *PRP*-терапии, являются хлорид кальция, тромбин или коллаген I типа [20, 41, 69]. При добавлении этих агентов к тромбоконцентрату получают тромбоцитарный гель [20, 41, 60, 69]. Тромбин является «быстрым» активатором тромбоцитов (способствует их дегрануляции в течение 1 часа), в то время как ионы кальция развивают более отсроченный эффект (в среднем, в течение 7 дней) [20]. Помимо этих агентов аналогичными активирующими свойствами обладают аденозиндифосфат, адреналин и др. [2, 88] Было показано, что не только метод активации *PRP* влияет на скорость дегрануляции тромбоцитов, качественный и количественный состав высвобождаемых ими факторов роста [21]. Эти клеточные элементы способны подвергаться спонтанной активации путем адгезии к матричным белкам и коллагену, присутствующим плазме [91].

Тромбоциты представляют собой безъядерные производные мегакариоцитов, образующиеся путем отпочкования их цитоплазматических мембран [2, 88]. На своей поверхности они имеют большое количество рецепторов, а находящиеся в них гранулы содержат порядка 4000 уникальных белков. Плотные гранулы содержат ионы кальция, серотонин и аденозин, α -гранулы – множество цитокинов и хемокинов, факторы роста, протеолитические ферменты, гистамин и др., лизосомы – гидролитические ферменты [92].

Непосредственная функция тромбоцитов заключается в участии в процессе свертывании крови через адгезию и агрегацию [2], создавая условия для конвертации протромбина в тромбин [88]. Выраженные тромбоцитарные аномалии сопровождаются значимыми клиническими состояниями, такими как кровотечения [2]. При этом указывается, что данные клетки могут быть вовлечены и в патогенез аутоиммунных нарушений [68]. В частности, активированные тромбоциты могут взаимодействовать с циркулирующими нейтрофилами, которые обладают мощной способностью реализовывать свой иммунный ответ посредством формирования *нейтрофильных внеклеточных ловушек* (НВЛ) – относительно недавно обнаруженной способности большого количества клеток.

НВЛ представляют собой крупные внеклеточные паутинообразные структуры, или трехмерные сетки, из деконденсированного хроматина, гистонов и цитозольных белков, фиксирующие на себе патогены [17, 79]. Воздействие на интактные нейтрофилы богатой тромбоцитами плазмой больных *COVID-19* приводило к интенсификации процесса формирования НВЛ, активации эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. Ингибирование тромбина и синтеза НВЛ, как и блокада *C5a* рецепторов комплемента 1 типа (*C5aR1*) тормозило НВЛ-обусловленную коагуляцию. Неуправляемый синтез ловушек связан с рядом патологических состояний, в частности, острым респираторным дистресс-синдромом и коллагенозами [95].

В процессе формирования НВЛ могут фиксировать на себе новые тромбоциты [36]. Они служат удобным каркасом и мощным активатором коагуляции посредством разных механизмов: нейтрофильная эластаза осуществляет это путем деградации ингибитора тканевого фактора и антитромбина *III*, тромбоциты за счет высвобождения на их поверхности неорганического полифосфата [76, 79]. Гистоны, входящие в состав НВЛ интенсифицируют образование фибрина, в то время как внутренний (контактный) путь инициируется за счет активации фактора *XII* через электростатические взаимодействия между отрицательно заряженными нитями хроматина и фосфолипидами тромбоцитов [76, 79]. Кроме того, показано, что основные связанные с повреждением молекулярные паттерны, высвобождаемые тромбоцитами, модифицируются нейтрофилами и стимулирует тромбообразование, синтез НВЛ и тромбина [100]. В частности, в экспериментальной модели септицемии у мышей продемонстрированы интраваскулярные микротромбы, сформированные структурами хроматина [51].

В рамках *PRP* методики в соответствующую область инъекции поступают высокие концентрации различных цитокинов. К таковым относят изоформы *тромбоцитарного фактора роста* (ТФР) - ТФР-АА, ТФР-АВ, ТФР-ВВ, ТФР-СС и ТФР-ДД [1, 23, 40, 41, 71, 92, 118], *трансформирующего фактора роста* (ТрФР) - ТрФР- β 1, ТрФР- β 2 [23, 41, 63, 71, 92], *фактора роста эндотелия сосудов* (ФРЭС) [19, 23, 41, 63, 73 92], *эпидермального (эпителиального) фактора роста* (ЭФР) [23, 41, 63, 71, 73, 92], *фактора роста гепатоцитов* (ФРГ) [19, 23, 71, 92], *фактора роста фибробластов* (ФРФ) [19, 23, 71, 104,

112], инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [19, 23, 41, 92, 112], фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) [71, 90].

Состав получаемой плазмы зависит от многих условий. В этой ситуации необходимо учитывать физиологический статус пациента, технологию активации тромбоцитов и механизма обогащения тромбоконцентрата, типа используемого антикоагулянта, клинические ситуации, при которых используется *PRP*-терапия [92, 104, 111]. Содержание соответствующих факторов роста в *PRP* также зависит от наличия в ней других форменных элементов, например, лейкоцитов [28].

Taniguchi Y. et al. определяли с помощью иммуноферментного анализа активность ТФР-*BB*, ТрФР- β 1, ФРЭС, ЭФР, ФРФ, ИФР-1 и ФРГ. Уровни ЭФР, ФРГ, ТФР-*BB* и ТрФР- β 1 положительно коррелировали с количеством тромбоцитов. Значения ТФР-*BB* в сыворотке снижались с возрастом испытуемых [103]. *Weibrich, G., et al.* получали тромбоконцентрат, содержащий в 5 раз большее количество клеток по сравнению с исходными их значениями. ТФР-*AB*, ТрФР- β 1, ИФР-1 были обнаружены в высоких концентрациях. Уровни ТФР-*BB* и ТрФР- β 2 здесь хоть и были высокими, но не достигали статистической значимости. При этом, только показатель концентрации ИФР-1 демонстрировал зависимость от пола и возраста [111].

Wen, Y.-H. et al. получали *PRP*, богатую лейкоцитами и тромбоцитами плазму (*leukocyte and platelet-rich plasma, L-PRP*). По сравнению с цельной кровью, концентрация тромбоцитов, ФРЭС, ФРФ, ТФР-*AB*, ЭФР и ТрФР- β 1 в *PRP/L-PRP* была значительно выше. Одновременно, уровни ФРГ, ИФР-1 в *L-PRP* оставались на исходном уровне. После 7-недельной экспозиции число тромбоцитов, уровни ФРФ и ТрФР- β 1 не изменялись. В то же время значения концентрации ФРЭС, ФРГ, ИФР-1, ТФР-*AB* и ЭФР в *L-PRP* увеличивались. Подобные находки явились основанием для рекомендации по использованию не свежего концентрата, а выдержанного [112].

Ростовые факторы способствуют клеточной сопротивляемости внешним повреждающим факторам. *Veltmann M, et al.* определяли экспрессии генов в активированных *T*-клетках в условиях гиперосмолярности среды, гипоксии и искусственного оксидативного стресса. Гиперосмолярность индуцировала активацию транскрипции генов основного фактора роста фибробластов или ФРФ-2, гепарин-связывающего ЭФР-подобного фактора роста (ГС-ЭФР) и ФРЭС, в то время как экспрессия ЭФР, ТФР-*A*, ТрФР- β 1, ФРГ и фактора дифференцировки из пигментного эпителия, оставалась прежней или изменялась незначительно. Гипоксия и окислительный стресс индуцировали экспрессию гена ГС-ЭФР. Гипоксия также обуславливала повышенную экспрессию генов ГС-ЭФР, ЭФР, ТФР-*A*, ТрФР- β 1 и ФРЭС [107].

Подобные переменные приводят к более чем 10-кратной разнице в качественном и количественном составе применяемой плазмы и эффективности ее использования [60]. Соответственно, обоснованным является необходимость индивидуализации соответствующей схемы *PRP*-терапии, учитывающей не только антропометрические характеристики пациента, но и наличие сопутствующих хронических заболеваний, характер патологии, к которой применяется данная методика, ее клинический вариант с особенностями ее течения [111]. В частности, Измайлова Т. А. предлагает концепцию 3-этапного алгоритма подготовки пациента к такой процедуре, подразумевающую первичный скрининг факторов риска развития и исключения/подтверждения сопутствующих хронических нозологий, лабораторную диагностику тромбоцитов с анализом их морфофункциональных характеристик и, наконец, возможную предварительную коррекцию выявленных нарушений [5].

Отмечается, что факторы роста обычно секретируются тромбоцитами в течение 1 часа после активации за счет дегрануляции. При этом, также показана их способность к дополнительному синтезу цитокинов и хемокинов в *PRP* на протяжении периода жизни (обычно около 7 дней) [74]. Таким образом, происходит увеличение концентраций ТФР-*BB*, ТрФР- β 1, ЭФР и ФРЭС в *PRP* по сравнению с цельной кровью в 4-6 раз [92], причем способ активации в большей степени определяет конечную концентрацию биологически активных молекул, чем изначальное количество клеточных элементов [61].

Возможные механизмы терапевтического воздействия *PRP*-терапии многообразны и обусловлены тем мощным потенциалом содержащейся в ней упомянутых выше субстанций. Большинство из них представляют собой глубококонсервативные в эволюционном плане молекулы, обладающие выраженными паракринными и аутокринными свойствами [5, 25, 34, 35, 49, 63].

ТФР активно экспрессируется тромбоцитами, макрофагами, гладкомышечными миоцитами, эндотелиальными клетками. Он способствует коллагеногенезу, клеточной пролиферации, хемотаксису фибробластов и активации макрофагов [47]. Семейство ТФР включает несколько его изоформ [1], которые посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами (ТФР- α и ТФР- β) [105] инициируют митоген-активируемый протеинкиназный (МАПК) и ТФР/ТФР сигнальные пути [47, 105].

МАПК представляют собой серин/треонин-специфичные протеин-киназы, регулирующие клеточную активность (экспрессия генов, митоз, дифференциация, апоптоз) и активизируемые внеклеточными стимулами - митогенами [10]. Ряд молекул связывается со специфическими участками соответствующего внутриклеточного домена ТФР и опосредует передачу сигнала внутрь клетки. Сигнальный путь

ТФР/ТФР β играет важную роль в процессах опухолевого роста, метастазировании остеосарком [115] и других форм рака [40], ангиогенезе, в основном за счет активизации перицитов и гладкомышечных клеток сосудов [1]. Подобная связь между гиперактивностью ТФР и злокачественными опухолями явилась основанием для разработки различных его ингибиторов, представляющих собой моноклональные антитела [105].

Во время эмбрионального развития изоформы ТФР продуцируются эпителиальными и эндотелиальными клетками и действуют паракринным образом на соседние мезенхимальные клетки, такие как фибробласты, перициты и гладкомышечные клетки [40]. В животной модели нокаут или мутация генов по ТФР приводили к снижению активности перицитов и нарушению целостности сосудистой стенки из-за дефектов развития гладких миоцитов, приводящих к кровотечениям [64], дефициту перицитов и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера [14].

ТрФР- β широко экспрессируется моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, тромбоцитами, эндотелиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, тучными клетками и гладкомышечными клетками, кератиноцитами, а также клетками разных злокачественных опухолей [47, 64]. Молекула этого ростового фактора принадлежит к семейству димерных полипептидов и существует в виде 5 изоформ, три из которых (ТрФР- β 1, ТрФР- β 2, ТрФР- β 3) экспрессируются в тканях млекопитающих. ТрФР- β 1 имеет наибольшее значение [7].

Рецепторы ТрФР- β обладают МАПК активностью и фосфорилируют некоторые *Smad*-белки (*Smad and mad related proteins*) – их основные передатчики сигналов. Связывание ТрФР- β с соответствующим рецептором способствует трансформации последнего, накоплению промежуточных сигнальных молекул, которые потенцируют сигнал и образуют комплексы *Smad4*, накапливающиеся в ядре, где они прямо или косвенно связываются со специфической промоторной областью генов-мишеней [50].

ТрФР- β 1 обладает выраженным иммунорегуляторным (стимулирует рост и хетаксис различных иммунных клеток), антипролиферативным (ингибирует пролиферацию макрофагов и лимфоцитов, а также остеокластов, тем самым препятствует резорбции костной ткани), регенерирующим действием (регулирует синтез коллагена I типа) [7, 47].

ТрФР- β 1 активизирует фибробласты, индуцируя в них синтез матриксных белков и гликопротеинов, и препятствует деградации коллагена путем индукции ингибиторов соответствующих протеаз [47, 113]. Было показано, что ТрФР- β 1 играет ключевую роль в развитии идиопатического легочного фиброза. Повышенная экспрессия ТрФР- β 1 была обнаружена в легочной ткани пациентов с этим заболеванием [56], а также в животной модели блеомицин-индуцированного фиброза легких [94]. Данный фактор вносит важный вклад в процессы фиброобразования в миокарде. *Salvarani, N. et al.* изучали его влияние на культуру миоцитов и миофибробластов желудочков новорожденных крыс. Было показано изменение электрохимической активности таких клеток, формирование более мощных межклеточных соединений, что отражалось повышенными транскриптами коннексина 43 (политопный интегральный мембранный белок) и консортин (рецептор, участвующий в транспорте между сетью Гольджи и плазматической мембраной). В модели фиброза миокарда отмечалась сниженная электрическая проводимость и эктопическая активность клеток [93].

Геренг Е. А. и соавт. указывают, что интенсификация высвобождения ТрФР- β 1 из клеток бронхиального эпителия способствует утолщению базальной мембраны за счет повышения продукции лаброцитами коллагена I, III, VIII типов и компонентов основного вещества (фибронектина, тенасцина). Это обстоятельство также может объяснять существование фенотипа «астмы с фиксированной ограничением воздушного потока», при котором определяется существенное повышение содержания данного ростового фактора в эпителиальных клетках дыхательных путей [3].

Было показано, что ТрФР- β 1 может как стимулировать выработку коллагена в коже, синовиальных оболочках и сухожилиях, так и угнетать его синтез. Предполагается, что подобный двойственный эффект зависит от конкретной концентрации тромбоцитов в *PRP* [63].

ТрФР- β 1, как ИФР-1 и ЭФР в условиях онкогенеза посредством сигнальных путей МАПК и фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИЗК), способствуют метаплазии эпителиальных клеток в фенотип, внешне имеющий веретенообразную форму. Такая трансформация характеризуется пониженной эпителиальной экспрессией Е-кадгерина и окклюдина с потерей прочности межклеточной связи. Параллельно, мезенхимальные маркеры, такие как виментин и N-кадгерин, показывают повышенную свою активность. Запуск МАПК и ФИЗК сигнальных путей индуцирует экспрессию так называемых транскрипционных факторов эпителиально-мезенхимального перехода (*Snail, Twist* и др.) [84].

ФРЭС – представляет собой гликопротеин, отвечающий за ревазуляризацию и ангиогенез [18, 44, 47]. Экспрессируется тромбоцитами, эндотелиальными клетками, макрофагами, кератиноцитами и др. Помимо ангиогенеза, обеспечивает хемотаксис макрофагов и нейтрофилов, миграцию и митоз эндотелиальных клеток, повышает проницаемость кровеносных сосудов [47, 77]. Данный фактор обладает антиапоптотическим воздействием на эндотелиальные клетки [77]. Он обнаруживается в высоких концентрациях в хорошо васкуляризованных опухолях [1].

В мышинной модели искусственной ишемии сетчатки даже однократное интравитреальное введение ингибиторов ФРЭС (ФРЭС-нейтрализующих IgG-химерных белков) практически полностью тормозило ангиогенез. При гистологическом исследовании отмечалось значительное (более 50%) снижение числа точек неоваскуляризации с одновременным отсутствием признаков повреждения сетчатки [11]. Благодаря таким эффектам он активно участвует в регуляции ангиогенеза, как в физиологически нормальных процессах, так и в условиях патологии [77].

ФРЭС связывается с рецепторами тирозинкиназы, что вызывает каскад реакций в некоторой степени схожий с эффектами воздействия ТФР на соответствующие рецепторы, т. е. обладает МАПК активностью. Существует три типа рецепторов ФРЭС: ФРЭС-1, ФРЭС-2 и ФРЭС-3 [85, 117]. Семейство ФРЭС также может взаимодействовать с другими белками, такими как нейропилины (экспрессируются нейронами), интегрины (универсальные межклеточные трансмиттеры), кадгеринины (молекулы межклеточной адгезии) [77]. В эндотелиальных клетках (моноцитах, макрофагах, гемопоэтических стволовых клетках) активация ФРЭС-1 при патологических состояниях (опухоль, воспаление, ишемия и т.д.) играет важную роль в хемотаксисе и миграции клеток [16, 22, 26]. Главным активирующим фактором ФРЭС-1 в клетках воспалительного каскада, по-видимому, является ФИЗК (часть сигнального пути ФИЗК-АКТ/*mTOR*) [77].

Показано, что активированный эндотелий регулирует экспрессию фактора Виллебранда и молекул адгезии, включая молекулы межклеточной адгезин-1, интегрин $\alpha_v\beta_3$, P- и E-селектины [13, 52], что приводит к дополнительному рекрутированию новых тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов, а также активации комплемента [75, 76, 98]. В свою очередь, активация комплемента потенцирует высвобождение вышеуказанных субстанций, в том числе за счет выработки тканевого фактора (запускается внешний путь активации факторов свертывания) эндотелием и моноцитами [76], а также интенсификации синтеза эндотелием провоспалительных цитокинов (*интерлейкин* (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, *RANTES-regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*) [45].

ФРЭС-А и ТФР-АА в опухоли может отображать исходный уровень ее неоангиогенеза. Богомолова И. А. и соавт. оценивали экспрессию ТФР-АА и ФРЭС-А в опухолевой ткани колоректального рака на II–III стадиях. Было показано, что вне зависимости от стадии заболевания клеточные элементы такой опухоли экспрессируют факторы ФРЭС-А и ТФР-АА в 92% случаев, а в линии ее резекции – в 37%. По сравнению с образцами, имевшими сниженную продукцию этих факторов, кумулятивный риск рецидива заболевания в течение 1 года после оперативного лечения при гиперэкспрессии ФРЭС-А+ТФР-АА увеличивался в 4,9 раза [1].

Известна важная роль сосудистых факторов роста в регенерации костной ткани и участие в трансформации хрящевой в костную при образовании дистракционного регенерата [101]. Рахматулина А.А. и соавт. изучали концентрации ангиопоэтина-2, ЭФР и ФРЭС у лиц с травмами, полученными в результате действия высокой кинетической энергии. Сывороточная концентрация ЭФР у пострадавших с гнойными осложнениями была в 1,6 раза выше концентрации у испытуемых, их не имевших. При этом уровни ТФР-*ab*, ТФР-*bb* в двух группах не различались [9].

ЭФР — белок, способствующий высвобождению цитокинов мезенхимальными и эпителиальными клетками, стимулирует пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами (ЭФР) [47, 48].

Как в физиологических условиях, так и в эксперименте на культивируемых клетках развивается стимулируемая этим фактором активность сигнального пути *ERK* (extracellular signal-regulated kinases, регулируемые внеклеточными стимулами киназы), одного из ключевых и наиболее хорошо изученных компонентов МАПК [97].

ЭФР посредством взаимодействия с ЭФР помимо МАПК и ФИЗК/АКТ способствует активации еще *PLC- γ /PKC* и *STATS* сигнальных путей. Рядом исследований показана ключевая роль этого фактора в развитии и корректном функционировании кишечника [102, 110].

Сигнальный путь *notch* является консервативным путём внутри- и межклеточной трансмиссии [18]. Все классические лиганды *notch* пути являются трансмембранными белками, которые имеют в значительной степени сходную структуру с внеклеточным доменом, состоящим из множества повторов ЭФР. Взаимодействие с этими рецепторами запускает сложный каскад реакций, что в конечном итоге активизирует трансляцию ядерной ДНК [20].

ЭФР, помимо регуляции и дифференцировки эпителиального покрова, в синергизме с ФРЭС содействует неоангиогенезу. У пациентов с гнойно-септическими состояниями отмечен рост концентрации этого фактора в периферической крови, что на фоне обедненного микрососудистого роста в очаге воспаления и в прилежащих к нему мягких тканях предполагает компенсаторный характер такой его динамики [9].

Inoue H, et al. изучали способность к репарации поврежденных эпителиальных клеток респираторного эпителия пациентов с бронхиальной астмой. *In vitro* клетки таких лиц показали замедленную репарацию после повреждения. Селективный ингибитор тирозинкиназы *ErbB2* (трансмембранный рецептор

ЭФР), мубритиниб, не нарушал клеточное восстановление и экспрессию *CCND1* (маркер клеточной пролиферации) клеток респираторного эпителия здоровых лиц и тормозил аналогичные процессы основной клеточной культуры. Т.е. дефект механизма внутриклеточной передачи, в котором участвует ЭФР, был нарушен при бронхиальной астме [48].

Wen, H.-J., et al. в мышинной модели панкреатита, индуцированного церулеином – стимулятором желудочной и панкреатической секреции, анализировали влияние ГС-ЭФР на потенциал репарации. Макрофаги, инфильтрирующие поджелудочную железу при экспериментальном панкреатите, вырабатывали высокие уровни ГС-ЭФР. Ингибирование этого фактора задерживало клеточную репарацию, усугубляло повреждение ядерной ДНК эпителиальных клеток, что в конечном итоге приводило к их гибели. В присутствии растворимого ГС-ЭФР из миелоидных клеток посредством ЭФР происходила нормализация внутриклеточной сигнализации в ядро и восстановление функции ацинарных клеток поджелудочной железы *in vitro*. Экстракция ЭФР из эпителиальных клеток поджелудочной железы *in vivo* в восстановительном периоде приводила к накоплению поврежденных ДНК. Таким образом, ГС-ЭФР в эксперименте индуцировал пролиферацию эпителиальных клеток и ЭФР-зависимую репарацию ДНК, способствуя нормализации архитектоники паренхимы поджелудочной железы [97].

Фактор роста гепатоцитов относится к цитокинам ФРГ/*SF* – «рассеивающий фактор» (*scatter factor, SF*). Активно экспрессируется тромбоцитами и мезенхимальными клетками [34, 48]. Этот гликопротеин является сильным митогеном для гепатоцитов и участвует в регенерации печени. В частности, ФРГ через сигнальный путь ФИЗК/*AKT/NF-κB* активизирует гепараназу, способствующую высвобождению ряда цитокинов, ассоциированных с некоторыми типами опухолей [39, 46]. Была обнаружена его способность оказывать аналогичное действие на другие типы клеток благодаря взаимодействию с рецептором тирозинкиназы (*c-met*). ФРГ, по сути, является фактором аутокринной стимуляции плазматических клеток и ангиогенеза [19].

Сигнальный путь, в котором участвует ФРГ (ФРГ-*MET*), имеет важное значение развитию и функционированию иммунной системы. В присутствии других гемопоэтических факторов роста ФРГ способствует развитию клеток эритроидного, миелоидного и лимфоидного ростков. В моноцитах и макрофагах, реагирующих на воспалительные стимулы, индукция аутокринной передачи сигналов ФРГ-*MET* может способствовать восстановлению тканей посредством стимуляции продукции противовоспалительных цитокинов. Передача сигналов ФРГ-*MET* также может модулировать адаптивный иммунный ответ, способствуя клеточной миграции в лимфатических узлах [46].

Он тормозит остеобластическую дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, даже в присутствии морфогенетических белков кости – основных ее индукторов. Это приводит к тому, что незрелые остеобласты, будучи еще неспособны к синтезу костной ткани, преждевременно начинают экспрессировать на своей поверхности *RANKL* – белок, стимулирующий остеокласты [47, 99]. Считается, что подобный патогенетический механизм может лежать в основе развития множественной миеломы.

ФРГ также обладает нейротрофическими воздействиями. Yamane, K. et al. в животной модели компрессионной травмы спинного мозга изучали эффекты модифицированного ФРГ. Модификация ФРГ состояла в комбинации его с *коллаген-связывающим доменом* (КСД), полученным из фибронектина (КСД-ФРГ). КСД-ФРГ получал способность связываться с коллагеновыми матрицами. В качестве такой матрицы здесь выступал гидрогель фурфуриламина (5-членный гетероциклический углеводород, широко используемый в органическом синтезе). КСД-ФРГ сохранял свою активность в течение 7 дней, тогда как ФРГ разрушался уже через 1 сутки. Однократное введение КСД-ФРГ улучшало репарацию нейронов, что подтверждалось восстановлением двигательной активности и данными электрофизиологического тестирования с иммуногистохимическим анализом [116].

Подобные нейротропные влияния ФРГ продемонстрированы и в отношении периферических нервов. В условиях повреждения седалищного нерва у мышей уровень ФРГ и экспрессия *c-met* значительно повышались в поврежденных тканях. При внесении в среду ингибитора *c-met* толщина миелиновой оболочки и рост аксонов снижались, а внутримышечная инъекция плазмидной ДНК, экспрессирующей ФРГ человека, увеличивала толщину миелина и диаметр аксонов в поврежденных нейронах [59].

ФРГ, секретруемый мезенхимальными стволовыми клетками, является ключевым фактором, связанным с проницаемостью эндотелия легочных сосудов [24]. В эксперименте Wang, H., et al. изучали способность ФРГ, содержащегося в микровезикулах мезенхимальных стволовых клеток, стабилизировать мембраны эндотелиоцитов легочных капилляров в среде раствора липополисахаридов. Помещение эндотелиоцитов в такую среду способствовало их повреждению и увеличивало трансмембранную и межклеточную проницаемость. В присутствии мезенхимальных стволовых клеток происходила значимая стабилизация клеточных мембран и нормализация их проницаемости. Также обнаруживался рост экспрессии белков эндотелиальных межклеточных соединений *VE*-кадгерина и окклюдина, снижение интенсивности эндотелиального апоптоза и активизация пролиферации эндотелиоцитов. Эти эффекты мезенхимальных стволовых клеток подавлялись нокдауном гена ФРГ [109].

ФРФ экспрессируются практически во всех тканях [86], в частности, тромбоцитами, мезенхимальными клетками, хондроцитами, остеобластами и макрофагами [47]. Семейство ФРФ млекопитающих состоит из восемнадцати секретируемых белков, которые взаимодействуют с четырьмя сигнальными тирозинкиназными рецепторами ФРФ. Взаимодействие ФРФ с их рецепторами регулируется белковыми и протеогликановыми кофакторами и внеклеточными связывающими белками. Активированные рецепторы индуцируют внутриклеточную передачу по сигнальным путям МАПК, ФИЗК-АКТ и др., которые начинают играть важную роль на самых ранних стадиях эмбрионального развития [86]. ФРФ способствует развитию, пролиферации и дифференцировке хондроцитов и остеобластов, увеличивает пролиферацию мезенхимальных клеток, а также является мощным хемоаттрактантом [47]. В целом, функционирует как аутокринные и паракринные факторы, а также осуществляет эндокринную функцию. В постнатальном периоде этот ростовой фактор участвует в регуляции углеводного, липидного обменов [34, 35, 49], имеет крайне важное значение в реакции поврежденной ткани на травму и ее репарации [81]. В частности, в условиях ишемии способствует кардиопротекции миокарда [66], а при блеомицин-индуцированном повреждении – восстановлению респираторного эпителия [38], гомеостазу хрящевой ткани суставов в условиях развивающегося остеоартрита [114]. Показана важная роль ФРФ в процессах репарации эпителия и неоваскуляризации при заживлении ран кожи [78]. Его активность также связана с процессами возрастного старения последней за счет регуляции синтеза коллагена и эластина [33].

Мутации генов рецепторов ФРФ могут приводить к развитию и прогрессированию некоторых типов рака. ФРФ также, как и ТФР, являются объектом таргетной терапии [70, 87, 96]. В животных моделях с мутациями нейронных и глиальных ФРФ-рецепторов было показано нарушение процессов восстановления аксонов и пролиферации глии с преобладанием в них дегенеративных изменений [58].

ИФР-1 – это полипептидный гормон, сходный с проинсулином. Экспрессируется тромбоцитами, фибробластами, плазматическими клетками, остеобластами, эндотелиоцитами, остеоцитами. Он способствует хемотаксису фибробластов и интенсифицирует синтез ими коллагенов, а также активирует остеогенез за счет пролиферации и дифференцировки остеобластов [47]. Этот фактор – важный медиатор анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях, обладающий пара- и аутокринным действием [6]. Последний является мощным фактором внутриутробного роста нейронов, который сохраняет свою интенсивную экспрессию и в постнатальном периоде [82].

ИФР-1 неотъемлемая часть многих анаболических процессов. Синергическое действие инсулина и ИФР-1 через их соответствующие рецепторы посредством влияния на фактор транскрипции *FOXO1* в миоцитах, играющего важную роль в регуляции глюконеогенеза и гликогенолиза, поддерживает мышечную массу [37]. Также показана способность ИФР-1 активировать различные внутриклеточные сигнальные пути, такие как *ФИЗК-АКТ/mTORC* и *Raf/МАПК*, инициировать работу транспортеров глюкозы и ферментов гликолиза. Подобная избыточная активность наблюдается в условиях aberrантной экспрессии онкогенов в условиях колоректального рака [53]. Считается, что у млекопитающих этот полипептидный гормон также принимает участие в суточном цикле синтеза инсулина [27].

ИФР-1 является важным звеном гуморальной регуляции функции печени, 90% которого в ней и синтезируется. Курабекова Р. М. и соавт. определяли его концентрацию и уровни гормона роста в крови детей-реципиентов после трансплантации печени. Было показано, что при терминальной стадии печеночной недостаточности уровни гормона роста были значительно выше, а данного фактора существенно уступали контрольным значениям, и зависели от тяжести фиброза и этиологии заболевания печени. Трансплантация последней сопровождалась нормализацией уровней этих субстанций [99].

Повышение уровня ИФР-1 характерно для артериальной гипертензии, а его снижение ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых событий, таких как, фибрилляции предсердий, повышенной летальностью после перенесенного инфаркта миокарда [8, 27, 43]. В эксперименте на животных отмечены антиатерогенные его эффекты [53].

На мышинных экспериментальных моделях обнаружено, что в условиях черепно-мозговой травмы рост значений ИФР-1 в гиппокампе обеспечивал интенсификацию процессов репарации нейронов и был ассоциирован с улучшением когнитивных функций [67], способствовал выживанию вновь формирующихся нервных клеток и их отростков [15].

В условиях гриппа *H1N1* обнаружено, что ИФР-1 играет важную роль в регуляции процессов инфламации. *Li G, et al.* на животной модели выявили что повышение экспрессии ИФР-1 в условиях инфицирования вирусом гриппа А усугубляло воспалительный ответ и легочное повреждение, тогда как ингибирование рецептора ИФР-1 его уменьшало. Происходило фосфорилирование это рецептора, запускающее сигнальные пути *ФИЗК-АКТ* и *МАПК* [65].

ФРСТ, также известный как *CCN2*, представляет собой богатый цистеином белок, участвующий в клеточной пролиферации, дифференцировке, адгезии и ангиогенезе [106, 108]. Показана его роль в развитии некоторых видов опухолей и участие в процессах фиброзировании [90, 108]. Считается, в условиях канцерогенеза ФРСТ отвечает за нарушение межклеточной адгезии и способствует метастазированию при некоторых видах рака [12, 54, 57].

Он относится к семейству регуляторных белков внеклеточного матрикса [42, 90, 106] и может непосредственно связываться с различными цитокинами, регулируя их доступность и активность. ФРСТ способен взаимодействовать ФРЭС, ФРФ, морфогенетическими белками кости, ТрФР и ТФР [80, 83, 89]. Взаимодействие с ФРСТ инициирует передачу сигнала с поверхности клетки по соответствующим сигнальным путям. Последующие эффекты зависят от условий, в которых находится ФРСТ [90]. Такая регуляторная функция ФРСТ определяет его участие во множестве биологических процессов. В мышинной модели нокаута гена ФРСТ внутриутробное развитие характеризовалось большим количеством врожденных пороков [62].

В везикулах тромбоцитов также содержатся микрофрагменты РНК, участвующие в регенерации мезенхимы. Предполагается, что некоторые из них, такие как митохондриальная РНК 23b и 210 непосредственно участвуют в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в хондроциты [32].

Таким образом, на основании данного краткого обзора литературы можно видеть, что терапевтические эффекты PRP будут определяться тем мощным биологическим потенциалом содержащихся в ней цитокинов. Отражением этого является расширение клинической практики PRP-терапии, происходящее последние 10 лет. Данный метод находит свое применение в стоматологии, травматологии, неврологии, дерматологии и в других направлениях медицины. PRP представляет собой весьма привлекательное дополнение к уже существующим и устоявшимся методам лечения. Однако, возможности использования такой альтернативной методики, многие аспекты ее применения остаются неуточненными. Это требует дальнейших изысканий, которые позволят осуществить более глубокое научное обоснование, систематизацию и стандартизацию соответствующих рекомендаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: написание работы не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Богомолова И.А., Долгова Д.Р., Антонева, И. И., Генинг, Т. П., Кузнецова, Т. И. Экспрессия васкулоэндотелиального и тромбоцитарного факторов роста в первичной опухоли колоректального рака как фактор прогноза раннего рецидива // Ульяновский медико-биологический журнал. 2020. №4. С. 74-86.
2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Карабудагова З.К. Структура и функции тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. 2010. Т.55. №5. С. 4-10.
3. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Мильто И.В., Букреева Е.Б., Кобякова О.С., Селиванова П.А., Кремис И.С. Роль трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в структурных изменениях бронхиальной стенки при различных вариантах воспаления в бронхах // Сибирский научный медицинский журнал. 2012. Т.32. № 5. С. 28-32.
4. Гуров А.В., Ельчанинов А.В., Мурзаханова З.В. Применение плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, при экспериментальной перфорации барабанной перепонки // Медицинский совет. 2019. №20. С.108-114. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-20-108-114.
5. Измайлова Т.А. Персонализированная PRP-терапия: алгоритм подготовки пациента. Инъекционные методы в косметологии. 2016. №2ю С.76-81.
6. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Пашкова И.Е., Макарова Л.В., Можейко Н.П., Монахов А.Р., Шевченко О.П. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т.30. №4. С.44-51.
7. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. №2. С. 206-216.
8. Разин В.А., Низамова Л.Т., Гноевых В.В., Разина И.В., Жданова М.О., Бочкова Е.Г., Полянская О.И., Курганова Ю.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии // Ульяновский медико-биологический журнал. 2021. №4. С. 6-17. DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17
9. Рахматулина А.А., Лунева С.Н., Накоскина Н.В., Ключин Н.М., Люлин С.В., Долганова Т.И., Меньщикова Т.И., Леончук Д.С. Содержание некоторых сосудистых факторов роста в сыворотке крови больных с гнойными осложнениями высокоэнергетической травмы // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 3. С. 325-330. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-3-325-330
10. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Градина Г.Б. Роль тар-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т.89. №6. 36-40.

11. Aiello L.P., Pierce E.A., Foley E.D., Takagi H., Chen H., Riddle L., Ferrara N., King G.L., Smith L.E. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995. Vol.92(23). P.10457–10461. DOI:10.1073/pnas.92.23.10457
12. Aguiar D., de Farias G, de Sousa E, de Mattos Coelho-Aguiar J, Lobo J, Casado P, Duarte M, Abreu, J. New strategy to control cell migration and metastasis regulated by CCN2/CTGF // *Cancer Cell International*. 2014. Vol.14(1). P.61. doi:10.1186/1475-2867-14-61
13. Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome // *Blood*. 2003. Vol.101. P.3765–3777. doi: 10.1182/blood-2002-06-1887
14. Arts F.A., Velghe AI, Stevens M, Renauld JC, Essaghiri A, Demoulin JB. Idiopathic basal ganglia calcification-associated PDGFRB mutations impair the receptor signalling // *J Cell Mol Med*. 2015. Vol.19. P.239-248.
15. Baker N.L., Carlo Russo V, Bernard O, D'Ercole AJ, Werther GA. Interactions between Bcl-2 and the IGF system control apoptosis in the developing mouse brain // *Developmental Brain Research*. 1999. Vol.118(1-2). P.109–118. doi:10.1016/s0165-3806(99)00136-4
16. Barleon B., Sozzani, S., Zhou, D., Weich, H., Mantovani, A., & Marme, D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1 // *Blood*. 1996. Vol.87(8). P.3336–3343. doi:10.1182/blood.v87.8.3336.bloodjournal8783336
17. Barnes B.J., Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Daßler-Plenker J, Guerci P, Huynh C, Knight JS, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps // *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol.217(6). P.e20200652.
18. Blanco R., Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2013. Vol.3(1). P.a006569. DOI: 10.1101/cshperspect.a006569
19. Børset M., Standal T, Waage A, Sundan A. Hepatocyte growth factor (HGF) in the pathogenesis of multiple myeloma // *Cellular Therapy and Transplantation*. 2008. Vol.1(1). P.57-60. doi: 10.3205/ctt2008-05-23-001-en
20. Bray S. Notch signalling in context // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016. Vol.17. P.722–735. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.94>
21. Cavallo C., Roffi A, Grigolo B, Mariani E, Pratelli L, Merli G, Kon E, Marcacci M, Filardo G. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules // *BioMed Research International*. 2016. Vol.6591717. P.1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6591717>
22. Cébe-Suarez S., Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006. Vol.63(5). P.601–615. doi:10.1007/s00018-005-5426-3
23. Cecerska-Heryć E., Goszka M, Serwin N, Roszak M, Grygorcewicz B, Heryć R, Dołęgowska B. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2021. Vol.64. P.84-94.
24. Chen Q-H., Liu A-R, Qiu H-B, Yang Y. Interaction between mesenchymal stem cells and endothelial cells restores endothelial permeability via paracrine hepatocyte growth factor in vitro // *Stem Cell Research & Therapy*. 2015. Vol.6(1). doi:10.1186/s13287-015-0025-1
25. Chen R., Jin G, Li W, McIntyre TM. Epidermal Growth Factor (EGF) Autocrine Activation of Human Platelets Promotes EGF Receptor–Dependent Oral Squamous Cell Carcinoma Invasion, Migration, and Epithelial Mesenchymal Transition // *The Journal of Immunology*. 2018. Vol.201(7). P.2154–2164. doi:10.4049/jimmunol.1800124
26. Clauss M., Weich H, Breier G, Knies U, Röckl W, Waltenberger J, Risau W. The Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Flt-1 Mediates Biological Activities // *Journal of Biological Chemistry*. 1996. Vol.271(30). P.17629–17634. doi:10.1074/jbc.271.30.17629
27. Crosby P., Hamnett R, Putker M, Hoyle NP, Reed M, Karam CJ, Maywood ES, Stangherlin A, Chesham JE, Hayter EA, Rosenbrier-Ribeiro L, Newham P, Clevers H, Bechtold DA, O'Neill JS. Insulin/IGF-1 Drives PERIOD Synthesis to Entrain Circadian Rhythms with Feeding Time // *Cell*. 2019. Vol.177(4). P.896-909.e20 doi:10.1016/j.cell.2019.02.017
28. Degen R.M., Bernard JA, Oliver KS, Dines JS. Commercial Separation Systems Designed for Preparation of Platelet-Rich Plasma Yield Differences in Cellular Composition // *HSS Journal: The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*. 2016. Vol.13(1). P.75–80. doi:10.1007/s11420-016-9519-3
29. Eppley B.L., Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. Vol.118(6). P.147e–159e. doi:10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf

30. Eppley B.L., Woodell JE, Higgins J. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing // *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004. P.1502–1508. Doi:10.1097/01.prs.0000138251.07040.51
31. Gentile P., Garcovich S. Systematic Review—The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol.21(16). P.5702. <https://doi.org/10.3390/ijms21165702>
32. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: Background and process // *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2002. Vol.22(6). P.547–557.
33. De Araújo R., Lôbo M, Trindade K, Silva DF, Pereira N. Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging // *Skin Pharmacology and Physiology*. 2019. P.1–8. doi:10.1159/000501145
34. Dorey K., Amaya E. FGF signalling: diverse roles during early vertebrate embryogenesis // *Development*. 2010. Vol.137(22). P.3731–3742. doi:10.1242/dev.037689
35. Fon Tacer K., Bookout AL, Ding X, Kurosu H, John GB, Wang L, Goetz R, Mohammadi M, Kuroo M, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Research Resource: Comprehensive Expression Atlas of the Fibroblast Growth Factor System in Adult Mouse // *Molecular Endocrinology*. 2010. Vol.24(10). P.2050–2064. doi:10.1210/me.2010-0142,
36. Fuchs T.A., Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010. Vol.107. P.15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
37. Bhardwaj G., Penniman CM, Jena J, Suarez Beltran PA, Foster C, Poro K, Junck TL, Hinton AO Jr, Souvenir R, Fuqua JD, Morales PE, Bravo-Sagua R, Sivitz WI, Vitor LA, Dale Abel E, O'Neilland BT. Insulin and IGF-1 receptors regulate complex I-dependent mitochondrial bioenergetics and supercomplexes via FoxOs in muscle // *J Clin Invest*. 2021. Vol.131(18). P.e146415. <https://doi.org/10.1172/JCI146415>.
38. Guzy R.D., Stoilov I, Elton TJ, Mecham RP, Ornitz DM. Fibroblast Growth Factor 2 Is Required for Epithelial Recovery, but Not for Pulmonary Fibrosis, in Response to Bleomycin // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2015. Vol.52(1). P.116–128. doi:10.1165/rcmb.2014-0184oc
39. Hao N-B., Tang B, Wang G-Z, Xie R, Hu C-J, Wang S-M, Wu Y-Y, Liu E, Xie X, Yang S-M. Hepatocyte growth factor (HGF) upregulates heparanase expression via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway for gastric cancer metastasis // *Cancer Letters*. 2015. Vol.361(1). P.57–66. doi:10.1016/j.canlet.2015.02.043
40. Heldin C-H., Lennartsson J, Westermark B. Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis (Review) // *J Intern Med*. 2018. Vol.283. P.16–44
41. Hersant B., La Padula S, SidAhmed-Mezi M, Rodriguez AM, Meningaud JP. Use of platelet-rich plasma (PRP) in microsurgery // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017. Vol.118(4). P.236–237. DOI:10.1016/j.jormas.2017.05.009
42. Higashi Y., Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease // *Growth Hormone & IGF Research*. 2019. Vol.45. P.6–16. doi:10.1016/j.ghir.2019.01.002
43. Holbourn K.H., Acharya KR, Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships // *Trends Biochem Sci*. 2008. Vol.33. P.461–473. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.07.006>
44. Houck K.A., Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms // *Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol.267(36). P.26031–26037. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)35712-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)35712-0)
45. Huang C., Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol.395. P.497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
46. Ilangumaran S., Villalobos-Hernandez A, Bobbala D, Ramanathan S. The hepatocyte growth factor (HGF)–MET receptor tyrosine kinase signaling pathway: Diverse roles in modulating immune cell functions // *Cytokine*. 2016. Vol.82. P.125–139. doi:10.1016/j.cyto.2015.12.013
47. Imam S.S., Al-Abbasi FA, Hosawi S, Afzal M, Nadeem MS, Ghoneim MM, Alshehri S, Alzarea SI, Alquraini A, Gupta G, Kazmi I. Role of platelet rich plasma mediated repair and regeneration of cell in early stage of cardiac injury // *Regenerative Therapy*. 2022. Vol.19. P.144–153.
48. Inoue H., Hattori T, Zhou X, Etling EB, Modena BD, Trudeau JB, Holguin F, Wenzel SE. Dysfunctional ErbB2, an EGF receptor family member, hinders repair of airway epithelial cells from asthmatic patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol.143(6). P.2075–2085.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.046.
49. Itoh N. Hormone-like (endocrine) Fgfs: their evolutionary history and roles in development, metabolism, and disease // *Cell and Tissue Research*. 2010. Vol.342(1). P.1–11. doi:10.1007/s00441-010-1024-2
50. Itoh S., ten Dijke, P. Negative regulation of TGF- β receptor/Smad signal transduction // *Current Opinion in Cell Biology*. 2007. Vol.19(2). P.176–184. doi:10.1016/j.ceb.2007.02.015

51. Jimenez-Alcazar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, Bilyy R, Krenn V, Renne C, Renn T. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps // *Science*. 2017. Vol.358. P.1202–1206. <https://doi.org/10.1126/science.aam8897>
52. Kayal S., Jaïs JP, Aguiñi N, Chaudière J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol.157. P.776–784. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9705034
53. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol.22(12). P.6434. <https://doi.org/10.3390/ijms22126434>
54. Kato S., Yokoyama S, Hayakawa Y, Li L, Iwakami Y, Sakurai H, Saiki I. P38 pathway as a key downstream signal of connective tissue growth factor to regulate metastatic potential in non-small-cell lung cancer // *Cancer Science*. 2016. Vol.107(10). P.1416–1421. doi:10.1111/cas.13009
55. Kevy S.V., Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel // *Journal of ExtraCorporeal Technology*. 2004. Vol.36(1). P.28-35.
56. Khalil N., O'Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, Berezney OH, Greenberg AH. Increased Production and Immunohistochemical Localization of Transforming Growth Factor- α in Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1991. Vol.5(2). P.155–162. DOI:10.1165/ajrcmb/5.2.155
57. Kim B., Kim H, Jung S, Moon A, Noh D-Y, Lee ZH, Kim HJ, Kim H-H. A CTGF-RUNX2-RANKL Axis in Breast and Prostate Cancer Cells Promotes Tumor Progression in Bone // *J Bone Miner Res*. 2020. Vol.35. P.155-166.
58. Klimaschewski L., Claus P. Fibroblast Growth Factor Signalling in the Diseased Nervous System // *Molecular Neurobiology*. 2021. Vol.58(8). P.3884–3902. doi:10.1007/s12035-021-02367-0
59. Ko K.R., Lee J, Lee D, Nho B, Kim S. Hepatocyte Growth Factor (HGF) Promotes Peripheral Nerve Regeneration by Activating Repair Schwann Cells // *Sci Rep*. 2018. Vol.8. P.8316 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26704-x>
60. Kuffler D. Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief // *Journal of Pain Research*. 2018. Vol.12. P.109–116. doi:10.2147/jpr.s190065
61. Lacoste E., Martineau I, Gagnon G. Platelet Concentrates: Effects of Calcium and Thrombin on Endothelial Cell Proliferation and Growth Factor Release // *Journal of Periodontology*. 2003. Vol.74(10). P.1498–1507. doi:10.1902/jop.2003.74.10.1498
62. Lambi A.G., Pankratz TL, Mundy C, Gannon M, Barbe MF, Richtsmeier JT, Popoff SN. The Skeletal site-specific role of connective tissue growth factor in prenatal osteogenesis // *Developmental Dynamics*. 2012. Vol.241(12). P.1944–1959. doi:10.1002/dvdy.23888
63. Laver L., Marom N, Dnyanesh L, Mei-Dan O, Espregueira-Mendes J, Gobbi A. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies // *Cartilage*. 2016. Vol.8(4). P.341–364. doi:10.1177/1947603516670709
64. Leveen P., Pekny M, Gebre-Medhin S, Swolin B, Larsson E, Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal, cardio-vascular, and hematological abnormalities // *Genes & Dev*. 1994. Vol.8. P.1875–1887. doi: 10.1101/gad.8.16.1875
65. Li G., Zhou L, Zhang C, Shi Y, Dong D, Bai M, Wang R and Zhang C. Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection // *Front. Microbiol*. 2019. Vol.10. P.2541. doi: 10.3389/fmicb.2019.02541
66. Liao S., Porter D, Scott A, Newman G, Doetschman T, Schultz JEJ. The cardioprotective effect of the low molecular weight isoform of fibroblast growth factor-2: The role of JNK signaling // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2007. Vol.42(1). P.106–120. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.10.005
67. Littlejohn E.L., Scott D, Saatman KE. Insulin-like growth factor-1 overexpression increases long-term survival of posttrauma-born hippocampal neurons while inhibiting ectopic migration following traumatic brain injury // *Acta Neuropathologica Communications*. 2020. Vol.8. P46. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00925-6>,
68. Łukasik Z.M., Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders // *Rheumatology International*. 2018. Vol.38(6). P.959–974. doi:10.1007/s00296-018-4001-9
69. Maisel-Campbell A.L., Ismail A, Reynolds KA, Poon E, Serrano L, Grushchak S, Farid C, West DP, Alam M. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging // *Arch Dermatol Res*. 2020. Vol.312. P.301–315. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01999-6>
70. Malchers F., Dietlein F, Schottle J, Lu X, Nogova L, Albus K, Malchers F, Dietlein F, Schöttle J, Lu X, Nogova L, Albus K, Fernandez-Cuesta L, Heuckmann JM, Gautschi O, Diebold J, Plenker D, Gardizi M, Scheffler M, Bos M, Seidel D, Leenders F, Richters A, Peifer M, Florin A, Mainkar PS, Karre N, Chandrasekhar S, George J, Silling S, Rauh D, Zander T, Ullrich RT, Reinhardt HC, Ringeisen F, Büttner R, Heukamp LC, Jür-

- gen W, Thomas RK. Cell-Autonomous and Non-Cell-Autonomous Mechanisms of Transformation by Amplified FGFR1 in Lung Cancer // *Cancer Discovery*. 2013. Vol.4(2). P.246–257. doi:10.1158/2159-8290.cd-13-0323
- 71.Marmotti A., Rossi R, Castoldi F, Roveda E, Michielon G, Peretti GM. PRP and Articular Cartilage: A Clinical Update // *BioMed Research International*. 2015. P.1–19. doi:10.1155/2015/542502
- 72.Marx R.E., Carlson ER, Eichstaedt R M, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998. Vol.85(6). P.638-646. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
- 73.Marx R.E. DDS. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? // *Implant Dentistry*. 2001. Vol.10(4). P.225-228.
- 74.Marx R.E. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use // *J. Oral Maxillofac.* 2004. Vol.62. P.489.
- 75.Massberg S., Enders G, Leiderer R, Eisenmenger S, Vestweber D, Krombach F, Messmer K. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin // *Blood*. 1998. Vol.92. P.507–515.
- 76.McFadyen J.D., Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications // *Circulation research*. 2020. Vol.127(4). P.571-587.
- 77.Melincovici C.S., Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis // *Rom J Morphol Embryol*. 2018. Vol. 59(2). P.455-467.
- 78.Meyer M., Muller AK, Yang J, Moik D, Ponzio G, Ornitz DM, Grose R, Werner S. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin // *J Cell Sci*. 2012. Vol.125. P.5690–5701. DOI:10.1242/jcs.108167
- 79.Middleton E.A., He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, Mostyka M, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk AC, Loda M, Cody MJ, Manne BK, Portier I, Harris ES, Petrey AC, Beswick EJ, Caulin AF, Iovino A, Abegglen LM, Weyrich AS, Rondina MT, Egeblad M, Schiffman JD, Yos CC. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020; 136(10):1169-1179.
- 80.Montford J.R., Furgeson SB. A new CTGF target in renal fibrosis // *Kidney International*. 2017. Vol.92(4). P.784–786. doi:10.1016/j.kint.2017.04.042
- 81.Müller A-K., Meyer M, Werner S. The roles of receptor tyrosine kinases and their ligands in the wound repair process // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2012. Vol.23(9). P.963–970. doi:10.1016/j.semcdb.2012.09.015
- 82.Nieto-Estévez V., Defterali Ç and Vicario-Abejón C. IGF-I: A Key Growth Factor that Regulates Neurogenesis and Synaptogenesis from Embryonic to Adult Stages of the Brain // *Front. Neurosci.* 2016. Vol.10. P.52. doi: 10.3389/fnins.2016.00052
- 83.Nishida T., Kubota S, Aoyama E, Janune D, Maeda A, Takigawa M. Effect of CCN2 on FGF2-induced proliferation and MMP9 and MMP13 productions by chondrocytes // *Endocrinology*. 2011. Vol.152(11). P.4232–4241. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0234>
- 84.Odero-Marah V., Hawsawi O, Henderson V, Sweeney J. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Prostate Cancer // *Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018. Vol.1095. P.101–110. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-95693-0_6
- 85.Olsson A-K., Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling in control of vascular function // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006. Vol.7(5). P.359–371. doi:10.1038/nrm1911
- 86.Ornitz D.M., Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2015. Vol.4(3). P.215-266.
- 87.Parker B.C., Engels M, Annala M, Zhang W. Emergence of FGFR family gene fusions as therapeutic targets in a wide spectrum of solid tumours // *The Journal of Pathology*. 2013. Vol.232(1):4–15. doi:10.1002/path.4297
- 88.Patel S.R. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets // *Journal of Clinical Investigation*. 2005. Vol.115(12). P.3348–3354. DOI:10.1172/jci26891
- 89.Pi L., Shenoy AK, Liu J, Kim S, Nelson N, Xia H, Hauswirth WW, Petersen BE, Schultz GS, Scott EW. CCN2/CTGF regulates neovessel formation via targeting structurally conserved cystine knot motifs in multiple angiogenic regulators // *FASEB J*. 2012. Vol.26(8). P.3365-3379. doi: 10.1096/fj.11-200154
- 90.Ramazani Y., Knops N, Elmonem MA, Nguyen TQ, Arcolino FO, van den Heuvel, Levtschenko E, Kuypers D, Goldschmeding R. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics // *Matrix Biology*. 2018. Vol.68-69. P.44–66. doi:10.1016/j.matbio.2018.03.007
- 91.Ruggeri Z.M., Mendolicchio GL. Adhesion Mechanisms in Platelet Function // *Circulation Research*. 2007. Vol.100(12). P.1673–1685. doi:10.1161/01.res.0000267878.97021.ab
- 92.Sadick N.S. (Ed.). Platelet-Rich Plasma in Dermatologic Practice. 2021. Springer, Cham.

93. Salvarani N., Maguy A, De Simone SA, Miragoli M, Jousset F, Rohr S. TGF- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1) Plays a Pivotal Role in Cardiac Myofibroblast Arrhythmogenicity // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017. Vol.10(5). P.e004567. DOI:10.1161/circep.116.004567
94. Santana A., Saxena B, Noble NA, Gold LI, Marshall BC. Increased expression of transforming growth factor beta isoforms (beta 1, beta 2, beta 3) in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1995. Vol.13(1). P.34–44. DOI:10.1165/ajrcmb.13.1.7541221
95. Schönrich G., Raftery MJ. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral // *Front. Immunol*. 2016. Vol.7. P.366. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00366
96. Schultheis A.M., Bos M, Schmitz K, Wilsberg L, Binot E, Wolf J, Büttner R, Schildhaus H-U. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer // *Modern Pathology*. 2013. Vol.27(2). P.214–221. doi:10.1038/modpathol.2013.141
97. Sparta B., Pargett M, Minguet M, Distor K, Bell G, Albeck JG. Receptor Level Mechanisms Are Required for Epidermal Growth Factor (EGF)-stimulated Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) Activity Pulses // *Journal of Biological Chemistry*. 2015. Vol.290(41). P.24784–24792. DOI:10.1074/jbc.m115.662247
98. Springer T.A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm // *Cell*. 1994. Vol.76. P.301–314. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90337-9
99. Standal T., Abildgaard N, Fagerli U-M, Stordal B, Hjertner O, Borset M, Sundan A. HGF inhibits BMP-induced osteoblastogenesis: possible implications for the bone disease of multiple myeloma // *Blood*. 2007. Vol.109(7). P.3024–3030. DOI:10.1182/blood-2006-07-034884
100. Stark K., Philippi V, Stockhausen S, Busse J, Antonelli A, Miller M, Schubert I, Hoseinpour P, Chandraratne S, von Brühl ML, Gaertner F, Lorenz M, Agresti A, Coletti R, Antoine DJ, Heermann R, Jung K, Reese S, Laitinen I, Schwaiger M, Walch A, Sperandio M, Nawroth PP, Reinhardt C, Jäckel S, Bianchi ME, Massberg S. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice // *Blood*. 2016. Vol.128. P.2435–2449. doi: 10.1182/blood-2016-04-710632
101. Stogov M.V., Luneva SN, Novikov KI. Growth factors in human serum during operative tibial lengthening with the Ilizarov method // *J. Orthop. Res*. 2013. Vol.31(12). P.1966-1970. DOI 10.1002/jor.22454
102. Tang X., Liu H, Yang S, Li Z, Zhong J, Fang R. Epidermal Growth Factor and Intestinal Barrier Function // *Mediators of Inflammation*. 2016. P.1–9. doi:10.1155/2016/1927348
103. Taniguchi Y., Yoshioka T, Sugaya H, Goshō M, Aoto K, Kanamori A, Yamazaki M. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population // *J EXP ORTOP*. 2019. Vol.6. P.4. <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0175-73>.
104. Taniguchi Y., Yoshioka T, Kanamori A, Aoto K, Sugaya H, Yamazaki M. Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial // *Nagoya J Med Sci*. 2018. Vol.80(1). P.39–51. <https://doi.org/10.18999/nagjms.80.1.39>
105. Tian Z., Niu X and Yao W. Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? // *Front. Oncol*. 2020. Vol.10. P.1642. doi: 10.3389/fonc.2020.01642
106. Ungvari Z., Valcarcel-Ares MN, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Fülöp GA, Kiss T, Csiszar A. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies // *GeroScience*. 2017. Vol.39(5-6). P.491–498. doi:10.1007/s11357-017-9995-5
107. Veltmann M., Hollborn M, Reichenbach A, Wiedemann P, Kohen L, Bringmann A. Osmotic Induction of Angiogenic Growth Factor Expression in Human Retinal Pigment Epithelial Cells // *PLoS ONE*. 2016, Vol.11(1). P.e0147312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147312>
108. Wang X., Cui H, Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia // *European Journal of Pharmacology*. 2019. Vol.860. P.172588. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172588
109. Wang H., Zheng R, Chen Q, Shao J, Yu J, Hu S. Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF) // *Stem Cell Res Ther*. 2017. Vol.8. P.211
110. Wen H-J, Gao S, Wang Y, Ray M, Magnuson MA, Wright CVE, Magliano MPD, Frankel TL, Crawford HC. Myeloid cell-derived HB-EGF Drives Tissue Recovery After Pancreatitis // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol.8(2). P.173-192. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.05.006
111. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2002. Vol.30(2). P.97–102. doi:10.1054/jcms.2002.0285
112. Wen Y-H., Lin W-Y, Lin C-J, Sun Y-C, Chang P-Y, Wang H-Y, Lu J-J, Yeh W-L, Chiueh, T.-S. Sustained or higher levels of growth factors in platelet-rich plasma during 7-day storage // *Clinica Chimica Acta*. 2018. Vol.483. P.89-93. doi:10.1016/j.cca.2018.04.027
113. Xaubet A., Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, Rodriguez-Becerra E, Rodriguez-Arias JM, Iñigo P, Sanz S, Campistol JM, Mullol J, Picado C. Transforming Growth Factor- β 1 Gene Polymorphisms Are Associated with Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis // *American*

Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003. Vol.168(4). P.431–435. doi:10.1164/rccm.200210-1165oc

114.Xie Y., Zinkle A, Chen L, Mohammadi M. Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair // Nature Reviews Rheumatology. 2020. Vol.16. P.547–564. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0469-2>

115.Xu J., Xie L, Guo W. PDGF/PDGFR effects in osteosarcoma and the “add-on” strategy // Clinical Sarcoma Research. 2018. Vol.8(15). doi:10.1186/s13569-018-0102-1

116.Yamane K., Mazaki T, Shiozaki Y, Yoshida A, Shinohara K, Nakamura M, Yoshida Y, Zhou D, Kitajima T, Tanaka M, Ito Y, Ozaki T, Matsukawa A. Collagen-Binding Hepatocyte Growth Factor (HGF) alone or with a Gelatin- furfurylamine Hydrogel Enhances Functional Recovery in Mice after Spinal Cord Injury // Scientific Reports. 2018. Vol.8. P.917. doi:10.1038/s41598-018-19316-y

117.Yamazaki Y., Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors // Molecular Diversity. 2006. Vol.10(4). P.515–527. doi:10.1007/s11030-006-9027-3

118.Zao T., Duan H. Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion // Zhonghua fu chan ke za zhi. 2012. Vol.47(10). P.734-737.

References

1.Bogomolova IA, Dolgova DR, Antoneeva II, Gening TP, Kuznecova TI. Ekspressiya vaskuloendotelial'nogo i trombocitarnogo faktorov rosta v pervichnoj opuholi kolorektal'nogo raka kak faktor prognoza rannego recidiva [Expression of vasoendothelial and platelet derived growth factors in primary colorectal cancer tumors as a prognostic factor for early relapse]. Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2020;4:74-86. Russian.

2.Vasil'ev SA, Vinogradov VL, Karabudagova ZK. Struktura i funkcii trombocitov [Platelet structure and function]. Gematologiya i transfuziologiya. 2010;55(5):4-10. Russian.

3.Gereng EA, Suhodolo IV, Pleshko RI, Ogorodova LM, Mil'to IV, Bukreeva EB, Kobayakova OS, Selivanova PA, Kremis IS. Rol' transformiruyushchego faktora rosta $\beta 1$ v strukturnykh izmeneniyah bronhial'noj stenki pri razlichnykh variantah vospaleniya v bronhah [The role of transforming growth factor $\beta 1$ in the structural changes of the bronchial wall in various types of inflammation in the bronchi] Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2012;32(5):28-32. Russian.

4.Gurov AV, El'chaninov AV, Murzakhanova ZV. Primenenie plazmy krovi, obogashchennoj trombocitarnymi faktorami rosta, pri eksperimental'noj perforacii barabannoj pereponki [Application of blood plasma enriched with platelet derived growth factors during experimental perforation of the tympanic membrane] // Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(20):108-114. doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-108-114. Russian.

5.Izmajlova TA. Personalizirovannaya PRP-terapiya: algoritm podgotovki pacienta [Personalized PRP therapy: patient's preparation algorithm]. In'ekcionnye metody v kosmetologii. 2016;2:76-81. Russian.

6.Kurabekova RM, Cirul'nikova OM, Pashkova IE, Makarova LV, Mozhejko NP, Monahov AR, SHEvchenko OP. Svyaz' urovnej gormona rosta i insulinopodobnogo faktora rosta 1 (IFR-1) s funkciej pecheni i kratkosrochnoj vyzhivaemost'yu detej-recipientov pecheni [Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020;30(4):44–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51> Russian.

7.Moskalyov AV, Rudoj AS, Apchel AV, Zueva VO, Kazymova OE. Osobennosti biologii transformiruyushchego rostovogo faktora β i immunopatologiya [The biological features of transforming growth factor β and immunopathology]. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2016;2:206-216. Russian.

8.Razin VA, Nizamova LT, Gnoevyh VV, Razina IV, ZHDanova MO, Bochkova EG, Polyanskaya OI, Kurganova YuN. Insulinopodobnyj faktor rosta-1: rol' v prognoze serdechno-sosudistoj patologii [Insulin-like growth factor-1: role in the prognosis of cardiovascular pathology]. Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2021;4:6-17. DOI 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17 Russian.

9.Rakhmatulina AA, Luneva SN, Nakoskina NV, Kliushin NM, Lyulin SV, Dolganova TI, Menshchikova TI, Leonchuk DS. Soderzhanie nekotorykh sosudistyh faktorov rosta v syvorotke krovi bol'nyh s gnojnymi oslozheniyami vysokoenergeticheskoy travmy [The serum vascular endothelial growth factor levels in patients with high-energy trauma complicated with infection]. Genij ortopedii. 2021;27(3):325-330. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-3-325-330 Russian.

10.Shurygina IA, Shurygin MG, Zelenin NV, Granina GB. Rol' map-kinaznyh mekhanizmov v regulyacii kletchnogo rosta (obzor literatury) [The role of map-kinase mechanisms in the regulation of cell growth (literature review)]. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2009;89(6):36-40. Russian

11.Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, Ferrara N, King GL, Smith LE. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995;92(23):10457–10461. doi:10.1073/pnas.92.23.10457

12. Aguiar D, de Farias G, de Sousa E, de Mattos Coelho-Aguiar J, Lobo J, Casado P, Duarte M, Abreu J. New strategy to control cell migration and metastasis regulated by CCN2/CTGF. *Cancer Cell International*. 2014;14(1):61. doi:10.1186/1475-2867-14-61
13. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003;101:3765–3777. doi: 10.1182/blood-2002-06-1887
14. Arts FA, Velghe AI, Stevens M, Renaud JC, Essaghir A, Demoulin JB. Idiopathic basal ganglia calcification-associated PDGFRB mutations impair the receptor signalling. *J Cell Mol Med*. 2015;19:239-248.
15. Baker NL, Carlo Russo V, Bernard O, D'Ercole AJ, Werther GA. Interactions between Bcl-2 and the IGF system control apoptosis in the developing mouse brain. *Developmental Brain Research*. 1999;118(1-2):109–118. doi:10.1016/s0165-3806(99)00136-4
16. Barleon B., Sozzani, S., Zhou, D., Weich, H., Mantovani, A., & Marme, D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*. 1996;87(8):3336–3343. doi:10.1182/blood.v87.8.3336.bloodjournal8783336
17. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Daßler-Plenker J, Guerci P, Huynh C, Knight JS, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(6): e20200652. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
18. Blanco R, Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. 2013;3(1):a006569. DOI: 10.1101/cshperspect.a006569
19. Børset M, Standal T, Waage A, Sundan A. Hepatocyte growth factor (HGF) in the pathogenesis of multiple myeloma. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2008;1(1):57-60. doi: 10.3205/ctt2008-05-23-001-en
20. Bray S. Notch signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17:722–735. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.94>
21. Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, Mariani E, Pratelli L, Merli G, Kon E, Marcacci M, Filardo G. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *BioMed Research International*. 2016; 6591717:1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6591717>
22. Cébe-Suarez S, Zehnder-Fjällman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006; 63(5):601–615. doi:10.1007/s00018-005-5426-3
23. Cecerska-Heryć E, Goszka M, Serwin N, Roszak M, Grygorcewicz B, Heryć R, Dołęgowska B. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2021;64:84-94. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003>
24. Chen Q-H, Liu A-R, Qiu H-B, Yang Y. Interaction between mesenchymal stem cells and endothelial cells restores endothelial permeability via paracrine hepatocyte growth factor in vitro. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015;6(1). doi:10.1186/s13287-015-0025-1
25. Chen R, Jin G, Li W, McIntyre TM. Epidermal Growth Factor (EGF) Autocrine Activation of Human Platelets Promotes EGF Receptor–Dependent Oral Squamous Cell Carcinoma Invasion, Migration, and Epithelial Mesenchymal Transition. *The Journal of Immunology*. 2018;201(7):2154–2164. doi:10.4049/jimmunol.1800124
26. Clauss M, Weich H, Breier G, Knies U, Röckl W, Waltenberger J, Risau W. The Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Flt-1 Mediates Biological Activities. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(30):17629–17634. doi:10.1074/jbc.271.30.17629
27. Crosby P, Hamnett R, Putker M, Hoyle NP, Reed M, Karam CJ, Maywood ES, Stangherlin A, Chesham JE, Hayter EA, Rosenbrier-Ribeiro L, Newham P, Clevers H, Bechtold DA, O'Neill JS. Insulin/IGF-1 Drives PERIOD Synthesis to Entrain Circadian Rhythms with Feeding Time. *Cell*. 2019;177(4): 896-909. doi:10.1016/j.cell.2019.02.017
28. Degen RM, Bernard JA, Oliver KS, Dines JS. Commercial Separation Systems Designed for Preparation of Platelet-Rich Plasma Yield Differences in Cellular Composition. *HSS Journal: The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery*. 2016;13(1):75–80. doi:10.1007/s11420-016-9519-3
29. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(6):147e–159e. doi:10.1097/01.prs.0000239606.92676.cf
30. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004:1502–1508. doi:10.1097/01.prs.0000138251.07040.51
31. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review—The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5702. <https://doi.org/10.3390/ijms21165702>
32. Gonshor A. Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: Background and process. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2002;22(6): 547-557
33. De Araújo R, Lôbo M, Trindade K, Silva DF, Pereira N. Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2019:1–8. doi:10.1159/000501145

34. Dorey K, Amaya E. FGF signalling: diverse roles during early vertebrate embryogenesis. *Development*. 2010;137(22):3731–3742. doi:10.1242/dev.037689
35. Fon Tacer K, Bookout AL, Ding X, Kurosu H, John GB, Wang L, Goetz R, Mohammadi M, Kuroo M, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Research Resource: Comprehensive Expression Atlas of the Fibroblast Growth Factor System in Adult Mouse. *Molecular Endocrinology*. 2010;24(10):2050–2064. doi:10.1210/me.2010-0142,
36. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:15880–15885. doi: 10.1073/pnas.1005743107
37. Bhardwaj G, Penniman CM, Jena J, Suarez Beltran PA, Foster C, Poro K, Junck TL, Hinton AO Jr, Souvenir R, Fuqua JD, Morales PE, Bravo-Sagua R, Sivitz WI, Vitor LA, Dale Abel E, O'Neilland BT. Insulin and IGF-1 receptors regulate complex I-dependent mitochondrial bioenergetics and supercomplexes via FoxOs in muscle. *J Clin Invest*. 2021;131(18):e146415. <https://doi.org/10.1172/JCI146415>.
38. Guzy RD, Stoilov I, Elton TJ, Mecham RP, Ornitz DM. Fibroblast Growth Factor 2 Is Required for Epithelial Recovery, but Not for Pulmonary Fibrosis, in Response to Bleomycin. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2015;52(1):116–128. doi:10.1165/rcmb.2014-0184oc
39. Hao N-B, Tang B, Wang G-Z, Xie R, Hu C-J, Wang S-M, Wu Y-Y, Liu E, Xie X, Yang S-M. Hepatocyte growth factor (HGF) upregulates heparanase expression via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway for gastric cancer metastasis. *Cancer Letters*. 2015;361(1):57–66. doi:10.1016/j.canlet.2015.02.043
40. Heldin C-H, Lennartsson J, Westermark B. Involvement of platelet-derived growth factor ligands and receptors in tumorigenesis (Review). *J Intern Med*. 2018;283:16–44
41. Hersant B, La Padula S, SidAhmed-Mezi M, Rodriguez AM, Meningaud JP. Use of platelet-rich plasma (PRP) in microsurgery. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;118(4):236–237. doi:10.1016/j.jormas.2017.05.009
42. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone & IGF Research*. 2019;45:6–16. doi:10.1016/j.ghir.2019.01.002
43. Holbourn KH, Acharya KR, Perbal B. The CCN family of proteins: structure-function relationships. *Trends Biochem Sci*. 2008;33:461–473. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2008.07.006>
44. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(36):26031–26037. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)35712-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)35712-0)
45. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
46. Ilangumaran S, Villalobos-Hernandez A, Bobbala D, Ramanathan S. The hepatocyte growth factor (HGF)–MET receptor tyrosine kinase signaling pathway: Diverse roles in modulating immune cell functions. *Cytokine*. 2016;82:125–139. doi:10.1016/j.cyto.2015.12.013
47. Imam SS, Al-Abbasi FA, Hosawi S, Afzal M, Nadeem MS, Ghoneim MM, Alshehri S, Alzarea SI, Alquraini A, Gupta G, Kazmi I. Role of platelet rich plasma mediated repair and regeneration of cell in early stage of cardiac injury. *Regenerative Therapy*. 2022;19:144–153. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.01.006>
48. Inoue H, Hattori T, Zhou X, Etling EB, Modena BD, Trudeau JB, Holguin F, Wenzel SE. Dysfunctional ErbB2, an EGF receptor family member, hinders repair of airway epithelial cells from asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2075–2085.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.046.
49. Itoh N. Hormone-like (endocrine) Fgfs: their evolutionary history and roles in development, metabolism, and disease. *Cell and Tissue Research*. 2010;342(1):1–11. doi:10.1007/s00441-010-1024-2
50. Itoh S, ten Dijke P. Negative regulation of TGF- β receptor/Smad signal transduction. *Current Opinion in Cell Biology*. 2007;19(2):176–184. doi:10.1016/j.ceb.2007.02.015
51. Jimenez-Alcazar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, Bilyy R, Krenn V, Renne C, Renn T. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*. 2017;358:1202–1206. <https://doi.org/10.1126/science.aam8897>
52. Kayal S, Jaïs JP, Aguin N, Chaudière J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:776–784. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9705034
53. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(12):6434. <https://doi.org/10.3390/ijms22126434>
54. Kato S, Yokoyama S, Hayakawa Y, Li L, Iwakami Y, Sakurai H, Saiki I. P38 pathway as a key downstream signal of connective tissue growth factor to regulate metastatic potential in non-small-cell lung cancer. *Cancer Science*. 2016;107(10): 1416–1421. doi:10.1111/cas.13009
55. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *Journal of ExtraCorporeal Technology*. 2004;36(1):28–35.
56. Khalil N, O'Connor RN, Unruh HW, Warren PW, Flanders KC, Kemp A, Bereznavy OH, Greenberg AH. Increased Production and Immunohistochemical Localization of Transforming Growth Factor- α in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1991;5(2):155–162. doi:10.1165/ajrcmb/5.2.155

57. Kim B, Kim H, Jung S, Moon A, Noh D-Y, Lee ZH, Kim HJ, Kim H-H. A CTGF-RUNX2-RANKL Axis in Breast and Prostate Cancer Cells Promotes Tumor Progression in Bone. *J Bone Miner Res.* 2020;35:155-166. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3869>
58. Klimaschewski L, Claus P. Fibroblast Growth Factor Signalling in the Diseased Nervous System. *Molecular Neurobiology.* 2021;58(8):3884–3902. doi:10.1007/s12035-021-02367-0
59. Ko KR, Lee J, Lee D, Nho B, Kim S. Hepatocyte Growth Factor (HGF) Promotes Peripheral Nerve Regeneration by Activating Repair Schwann Cells. *Sci Rep.* 2018;8:8316 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26704-x>
60. Kuffler D. Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief. *Journal of Pain Research.* 2018;12:109–116. doi:10.2147/jpr.s190065
61. Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet Concentrates: Effects of Calcium and Thrombin on Endothelial Cell Proliferation and Growth Factor Release. *Journal of Periodontology.* 2003;74(10):1498–1507. doi:10.1902/jop.2003.74.10.1498
62. Lambi AG, Pankratz TL, Mundy C, Gannon M, Barbe MF, Richtsmeier JT, Popoff SN. The Skeletal site-specific role of connective tissue growth factor in prenatal osteogenesis. *Developmental Dynamics.* 2012;241(12):1944–1959. doi:10.1002/dvdy.23888
63. Laver L, Marom N, Dnyanesh L, Mei-Dan O, Espregueira-Mendes J, Gobbi A. PRP for Degenerative Cartilage Disease: A Systematic Review of Clinical Studies. *Cartilage.* 2016;8(4):341–364. doi:10.1177/1947603516670709
64. Leveen P, Pekny M, Gebre-Medhin S, Swolin B, Larsson E, Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal, cardio-vascular, and hematological abnormalities. *Genes & Dev.* 1994;8:1875–1887. doi:10.1101/gad.8.16.1875
65. Li G, Zhou L, Zhang C, Shi Y, Dong D, Bai M, Wang R and Zhang C. Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection. *Front. Microbiol.* 2019;10:2541. doi: 10.3389/fmicb.2019.02541
66. Liao S, Porter D, Scott A, Newman G, Doetschman T, Schultz JEJ. The cardioprotective effect of the low molecular weight isoform of fibroblast growth factor-2: The role of JNK signaling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2007;42(1):106–120. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.10.005
67. Littlejohn EL, Scott D, Saatman KE. Insulin-like growth factor-1 overexpression increases long-term survival of posttrauma-born hippocampal neurons while inhibiting ectopic migration following traumatic brain injury. *Acta Neuropathologica Communications.* 2020;8:46. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00925-6>,
68. Łukasik ZM, Makowski M, Makowska JS. From blood coagulation to innate and adaptive immunity: the role of platelets in the physiology and pathology of autoimmune disorders. *Rheumatology International.* 2018;38(6):959–974. doi:10.1007/s00296-018-4001-9
69. Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, Poon E, Serrano L, Grushchak S, Farid C, West DP, Alam M. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:301–315. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01999-6>
70. Malchers F, Dietlein F, Schottle J, Lu X, Nogova L, Albus K, Malchers F, Dietlein F, Schöttle J, Lu X, Nogova L, Albus K, Fernandez-Cuesta L, Heuckmann JM, Gautschi O, Diebold J, Plenker D, Gardizi M, Scheffler M, Bos M, Seidel D, Leenders F, Richters A, Peifer M, Florin A, Mainkar PS, Karre N, Chandrasekhar S, George J, Silling S, Rauh D, Zander T, Ullrich RT, Reinhardt HC, Ringeisen F, Büttner R, Heukamp LC, Jürgen W, Thomas RK. Cell-Autonomous and Non-Cell-Autonomous Mechanisms of Transformation by Amplified FGFR1 in Lung Cancer. *Cancer Discovery.* 2013;4(2): 246–257. doi:10.1158/2159-8290.cd-13-0323
71. Marmotti A, Rossi R, Castoldi F, Roveda E, Michielon G, Peretti GM. PRP and Articular Cartilage: A Clinical Update. *BioMed Research International.* 2015:1–19. doi:10.1155/2015/542502
72. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt R M, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1998;85(6):638-646. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
73. Marx RE. DDS. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dentistry.* 2001;10(4):225-228.
74. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac.* 2004;62:489.
75. Massberg S, Enders G, Leiderer R, Eisenmenger S, Vestweber D, Krombach F, Messmer K. Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin. *Blood.* 1998;92:507–515.
76. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circulation research.* 2020;127(4): 571-587.
77. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, Moldovan IM, Roman AL, Mişu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(2). 455-467.
78. Meyer M, Muller AK, Yang J, Moik D, Ponzio G, Ornitz DM, Grose R, Werner S. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin. *J Cell Sci.* 2012;125:5690–5701. doi:10.1242/jcs.108167
79. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, Mostyka M, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk AC, Loda M, Cody MJ, Manne BK, Portier I, Harris ES, Petrey AC, Beswick EJ, Caulin AF, Iovino A, Abegglen LM, Weyrich AS, Rondina MT, Egeblad M, Schiffman JD, Yos CC. Neutrophil extracellular traps

contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020; 136(10):1169-1179. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>

80.Montford JR, Furgeson SB. A new CTGF target in renal fibrosis. *Kidney International*. 2017;92(4):784–786. doi:10.1016/j.kint.2017.04.042

81.Müller A-K, Meyer M, Werner S. The roles of receptor tyrosine kinases and their ligands in the wound repair process. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2012;23(9):963–970. doi:10.1016/j.semcdb.2012.09.015

82.Nieto-Estévez V, Defterali Ç and Vicario-Abejón C. IGF-I: A Key Growth Factor that Regulates Neurogenesis and Synaptogenesis from Embryonic to Adult Stages of the Brain. *Front. Neurosci*. 2016;10:52. doi: 10.3389/fnins.2016.00052

83.Nishida T, Kubota S, Aoyama E, Janune D, Maeda A, Takigawa M. Effect of CCN2 on FGF2-induced proliferation and MMP9 and MMP13 productions by chondrocytes. *Endocrinology*. 2011;152(11):4232–4241. <https://doi.org/10.1210/en.2011-0234>

84.Odero-Marah V, Hawsawi O, Henderson V, Sweeney J. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Prostate Cancer. *Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1095:101–110. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-95693-0_6

85.Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling ? in control of vascular function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(5):359–371. doi:10.1038/nrm1911

86.Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2015;4(3):215-266.

87.Parker BC, Engels M, Annala M, Zhang W. Emergence of FGFR family gene fusions as therapeutic targets in a wide spectrum of solid tumours. *The Journal of Pathology*. 2013;232(1):4–15. doi:10.1002/path.4297

88.Patel SR. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(12):3348–3354. doi:10.1172/jci26891

89.Pi L, Shenoy AK, Liu J, Kim S, Nelson N, Xia H, Hauswirth WW, Petersen BE, Schultz GS, Scott EW. CCN2/CTGF regulates neovessel formation via targeting structurally conserved cystine knot motifs in multiple angiogenic regulators. *FASEB J*. 2012;26(8):3365-3379. doi: 10.1096/fj.11-200154

90.Ramazani Y, Knops N, Elmonem MA, Nguyen TQ, Arcolino FO, van den Heuvel, Levchenko E, Kuypers D, Goldschmeding R. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics. *Matrix Biology*. 2018;68-69:44–66. doi:10.1016/j.matbio.2018.03.007

91.Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion Mechanisms in Platelet Function. *Circulation Research*. 2007;100(12): 1673–1685. doi:10.1161/01.res.0000267878.97021.ab

92.Sadick NS. (Ed.). *Platelet-Rich Plasma in Dermatologic Practice*. 2021. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-66230-1_1

93.Salvarani N, Maguy A, De Simone SA, Miragoli M, Jousset F, Rohr S. TGF-β1(Transforming Growth Factor-β1) Plays a Pivotal Role in Cardiac Myofibroblast Arrhythmogenicity. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10(5):e004567. doi:10.1161/circep.116.004567

94.Santana A, Saxena B, Noble NA, Gold LI, Marshall BC. Increased expression of transforming growth factor beta isoforms (beta 1, beta 2, beta 3) in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1995;13(1):34–44. doi:10.1165/ajrcmb.13.1.7541221

95.Schönrich G,Raftery MJ. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front. Immunol*. 2016;7:366. doi: 10.3389/fimmu.2016.00366

96.Schultheis AM, Bos M, Schmitz K, Wilsberg L, Binot E, Wolf J, Büttner R, Schildhaus H-U. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer. *Modern Pathology*. 2013;27(2): 214–221. doi:10.1038/modpathol.2013.141

97.Sparta B, Pargett M, Minguet M, Distor K, Bell G, Albeck JG. Receptor Level Mechanisms Are Required for Epidermal Growth Factor (EGF)-stimulated Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) Activity Pulses. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(41):24784–24792. doi:10.1074/jbc.m115.662247

98.Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 1994;76:301–314. doi: 10.1016/0092-8674(94)90337-9

99.Standal T, Abildgaard N, Fagerli U-M, Stordal B, Hjertner O, Borset M, Sundan A. HGF inhibits BMP-induced osteoblastogenesis: possible implications for the bone disease of multiple myeloma. *Blood*. 2007;109(7):3024–3030. doi:10.1182/blood-2006-07-034884

100.Stark K, Philippi V, Stockhausen S, Busse J, Antonelli A, Miller M, Schubert I, Hoseinpour P, Chandraratne S, von Brühl ML, Gaertner F, Lorenz M, Agresti A, Coletti R, Antoine DJ, Heermann R, Jung K, Reese S, Laitinen I, Schwaiger M, Walch A, Sperandio M, Nawroth PP, Reinhardt C, Jäckel S, Bianchi ME, Massberg S. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice. *Blood*. 2016;128:2435–2449. doi: 10.1182/blood-2016-04-710632

101.Stogov MV, Luneva SN, Novikov KI. Growth factors in human serum during operative tibial lengthening with the Ilizarov method. *J. Orthop. Res*. 2013;31(12):1966-1970. DOI 10.1002/jor.22454

102.Tang X, Liu H, Yang S, Li Z, Zhong J, Fang R. Epidermal Growth Factor and Intestinal Barrier Function. *Mediators of Inflammation*. 2016;1–9. doi:10.1155/2016/1927348

103. Taniguchi Y, Yoshioka T, Sugaya H, Goshō M, Aoto K, Kanamori A, Yamazaki M. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population. *J EXP ORTOP*. 2019;6:4. <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0175-73>.

104. Taniguchi Y, Yoshioka T, Kanamori A, Aoto K, Sugaya H, Yamazaki M. Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial. *Nagoya J Med Sci*. 2018;80(1):39–51. <https://doi.org/10.18999/nagjms.80.1.39>

105. Tian Z, Niu X and Yao W. Receptor Tyrosine Kinases in Osteosarcoma Treatment: Which Is the Key Target? *Front. Oncol*. 2020;10:1642. doi: 10.3389/fonc.2020.01642

106. Ungvari Z, Valcarcel-Ares MN, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Fülöp GA, Kiss T, Csiszar A. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies. *GeroScience*. 2017;39(5-6):491–498. doi:10.1007/s11357-017-9995-5

107. Veltmann M, Hollborn M, Reichenbach A, Wiedemann P, Kohen L, Bringmann A. Osmotic Induction of Angiogenic Growth Factor Expression in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147312>

108. Wang X, Cui H, Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pharmacology*. 2019;860:172588. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172588

109. Wang H, Zheng R, Chen Q, Shao J, Yu J, Hu S. Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF). *Stem Cell Res Ther*. 2017;8:211. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0662-7>

110. Wen H-J, Gao S, Wang Y, Ray M, Magnuson MA, Wright CVE, Magliano MPD, Frankel TL, Crawford HC. Myeloid cell-derived HB-EGF Drives Tissue Recovery After Pancreatitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2019;8(2):173-192. doi:10.1016/j.jcmgh.2019.05.006

111. Weibrich G, Kleis WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2002;30(2):97–102. doi:10.1054/jcms.2002.0285

112. Wen Y-H, Lin W-Y, Lin C-J, Sun Y-C, Chang P-Y, Wang H-Y, Lu J-J, Yeh W-L, Chiueh, T.-S. Sustained or higher levels of growth factors in platelet-rich plasma during 7-day storage. *Clinica Chimica Acta*. 2018;483:89-93. doi:10.1016/j.cca.2018.04.027

113. Xaubert A, Marin-Arguedas A, Lario S, Ancochea J, Morell F, Ruiz-Manzano J, Rodriguez-Becerra E, Rodriguez-Arias JM, Iñigo P, Sanz S, Campistol JM, Mullol J, Picado C. Transforming Growth Factor-β1 Gene Polymorphisms Are Associated with Disease Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168(4):431–435. doi:10.1164/rccm.200210-1165oc

114. Xie Y, Zinkle A, Chen L, Mohammadi M. Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16:547–564. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0469-2>

115. Xu J, Xie L, Guo W. PDGF/PDGFR effects in osteosarcoma and the “add-on” strategy. *Clinical Sarcoma Research*. 2018; 8(15). doi:10.1186/s13569-018-0102-1

116. Yamane K, Mazaki T, Shiozaki Y, Yoshida A, Shinohara K, Nakamura M, Yoshida Y, Zhou D, Kitajima T, Tanaka M, Ito Y, Ozaki T, Matsukawa A. Collagen-Binding Hepatocyte Growth Factor (HGF) alone or with a Gelatin- furfurylamine Hydrogel Enhances Functional Recovery in Mice after Spinal Cord Injury. *Scientific Reports*. 2018;8:917. doi:10.1038/s41598-018-19316-y

117. Yamazaki Y, Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Molecular Diversity*. 2006;10(4):515–527. doi:10.1007/s11030-006-9027-3,

118. Zao T, Duan H. Expression of adhesion-related cytokines in the uterine fluid after transcervical resection of adhesion. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2012;47(10): 734-737.

Библиографическая ссылка:

Мухамедов Д.Ю., Бочаров В.А., Кунеис А.И., Ермилов О.В. Некоторые аспекты роли ростовых факторов, содержащихся в богатой тромбоцитами плазме (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №5. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-5/1-7.pdf> (дата обращения: 05.10.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-5-1-7. EDN NLNNBU*

Bibliographic reference:

Mukhamedov DYU, Bocharov VA, Kuneis AI, Yermilov OV. Nekotorye aspekty roli rostovykh faktorov, sodержashhihsja v bogatoj trombocitami plazme (obzor literatury) [Some role aspects of growth factors in platelet-rich plasma (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 Oct 05];5 [about 19 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-5/1-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-5-1-7. EDN NLNNBU

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-5/e2023-5.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY