

DOI: 10.15690/vramn932

А.П. Лыков^{1, 2}, М.А. Суровцева^{1, 2}, О.В. Повещенко^{1, 2}, О.М. Станишевская³,
Д.В. Черных³, Н.С. Арбеньева³, В.И. Братко³

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

² «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Новосибирск, Российская Федерация

³ Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова», Новосибирск, Российская Федерация

Лечение идиопатической возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов: проспективное исследование

Обоснование. Плазма, обогащенная ростовыми факторами, широко используется в медицинской практике. Однако клиническая эффективность ее использования в лечении возрастных нарушений целостности сетчатки глаза исследована недостаточно. **Цель исследования** — оценка клинической эффективности лечения возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов. **Методы.** Использованы трехпортовая субтотальная трансконъюнктивальная витрэктомия, введение аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов. Аутологичную плазму, обогащенную лизатом тромбоцитов, получали из венозной крови. Оценивали остроту зрения, внутриглазное давление, проводили оптическую когерентную томографию глаза на стороне патологического процесса. **Результаты.** Показано, что сочетание стандартной трехпортовой субтотальной трансконъюнктивальной витрэктомии с последующей тампонадой области разрыва аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов, и ее инъекциями в область крылонобной ямки на стороне оперированного глаза статистически значимо способствует восстановлению остроты зрения как в раннем послеоперационном (15 сут), так и в отдаленном (90 сут) периоде по сравнению с группой больных, получивших только оперативное лечение ($p \leq 0,05$). Введение аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, в схему лечения увеличивает частоту закрытия разрывов сетчатки глаза в макулярной области до 62,5%, тогда как только оперативное лечение приводит к закрытию дефекта сетчатки глаза в 37,5% случаев. Показано, что в аутологичной плазме, обогащенной лизатом тромбоцитов, содержатся цитокины, ростовые факторы и оксид азота, которые вовлечены в процесс регенерации/репарации сетчатки глаза. **Заключение.** Дополнительное введение аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, в схему лечения разрывов сетчатки глаза не только ускоряет закрытие дефектов, но и повышает остроту зрения.

Ключевые слова: аутологичная плазма, обогащенная лизатом тромбоцитов; возрастная макулярная дегенерация, острота зрения, оптическая когерентная томография.

(Для цитирования): Лыков А.П., Суровцева М.А., Повещенко О.В., Станишевская О.М., Черных Д.В., Арбеньева Н.С., Братко В.И. Лечение идиопатической возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов: проспективное исследование. *Вестник РАМН.* 2018;73(1):40–48. doi: 10.15690/vramn932)

Обоснование

Возрастная макулярная дегенерация характеризуется разрушением пигментного эпителия сетчатки, мембраны Бруха и хориокапиллярного слоя. Возрастная макулярная дегенерация является одной из ведущих причин необратимой потери зрения и слепоты среди населения развитых стран мира в возрасте от 50 лет [1, 2]. «Золотым стандартом» лечения идиопатических разрывов сетчатки глаза является эндовитреальная хирургия: удаление внутренней пограничной мембраны с последующей тампонадой витреальной полости воздухом или газозооной смесью [3]. Однако не всегда удается добиться полного закрытия макулярного разрыва, что может привести к увеличению размера разрыва и катастрофическому падению остроты зрения. Поэтому интенсивно ведется поиск новых способов лечения макулодистрофий, в том числе с использованием аутологичной плазмы [4–6]. Перспективным направлением в лечении разрывов сетчатки глаза стало использование биологического клея на основе аутологич-

ной сыворотки или плазмы с целью блокировки дефекта. Так, в патенте RU 2193377 С1 предлагается после проведения субтотальной витрэктомии и заполнения витреальной полости воздухом на область макулярного отверстия вводить гемостатическую губку, пропитанную аутологичной сывороткой крови, что способствует формированию механической тампонады разрыва сетчатки и формированию прочных хориоретинальных спаек по его краю [7]. Кроме этого, применяется способ лечения макулярного разрыва комбинацией фибринового клея Tissucol и субретинальной инъекции аутологичной суспензии клеток пигментного эпителия через макулярный разрыв [8]. Возможна блокировка макулярного разрыва путем нанесения на поврежденный участок биологического клея на основе аутологичной тромбоцитарной массы [9]. Существенным недостатком использования такого биомедицинского продукта является наличие в нем клеток (тромбоцитов), которые могут инициировать активацию воспалительного процесса в месте их введения в органы и ткани.

Цель исследования — оценка эффективности использования аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, в лечении возрастной макулярной дегенерации.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерием включения больных в исследование были наличие возрастной макулярной дегенерации, осложненной разрывом сетчатки по данным оптической когерентной томографии, с показанием для оперативного вмешательства, а также возраст старше 55 лет и лично подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения

Наличие в анамнезе заболеваний вирусным гепатитом*.

Условия проведения

Исследование проведено на базе лаборатории клеточных технологий Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — фили-

ал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» и на базе Новосибирского филиала Федерального государственного автономного учреждения Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» МЗ РФ. Взятие периферической венозной крови проводили на базе Новосибирского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России (Новосибирск) в специализированные герметичные пробирки для плазмолифтинга (Plasmolifting, Китай), содержащие натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем, и в течение 2 ч транспортировали в лабораторию в герметичном стерильном термоконтейнере с фризером. Дальнейшие манипуляции с образцами проводились в условиях специализированной лаборатории клеточных технологий, в помещении класса А, с соблюдением всех правил асептики. После получения плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, образцы разливали по стерильным стеклянным флаконам в объеме 1 мл, пробковали, вальцевали и далее в герметичном стерильном термоконтейнере с фризером доставляли в Новосибирский филиал ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова МЗ РФ, где хранили при -20 °С до момента использования. Перед применением плазму, обогащенную

* Вирусный гепатит, характерный для людей, перенесших данное заболевание, был единственным критерием невключения пациента в исследование с целью предотвращения риска инфицирования биологическим материалом лиц, работающих с компонентами крови.

A.P. Lykov^{1, 2}, O.V. Poveschenko^{1, 2}, M.A. Surovtseva^{1, 2}, O.M. Stanishevskaya³,
D.V. Chernykh³, N.S. Arben'eva³, V.I. Bratko³

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health Care of Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

³ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Novosibirsk, Russian Federation

Autologous Plasma Enriched with Platelet Lysate for the Treatment of Idiopathic Age-Related Macular Degeneration: A Prospective Study

Background: Plasma enriched in growth factors is widely used in medical practice. However, the clinical efficacy of its application in the treatment of age-related retinal integrity violations is investigated insufficiently. **Aims:** The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of autologous plasma enriched with platelet lysate for treating age-related macular degeneration. **Materials and methods:** A three-port subtotal transconjunctival vitrectomy was performed and administration of the autologous plasma enriched with platelet lysate was indicated. Autologous plasma enriched with platelet lysate was received from the peripheral blood. We assessed visual acuity, intraocular pressure; conducted optical coherent tomography examination of the eye on the side of the pathological process. **Results:** The study demonstrated that the combination of a standard 3-port transconjunctival subtotal vitrectomy followed by tamponade of the gap using the autologous plasma enriched with platelet lysate with the injections of the autologous plasma enriched with platelet lysate in the area of pterygopalatine fossa on the side of the operated eyes statistically significantly promoted recovery of the visual acuity in the early postoperative period (15 days) and late period (90 days) if compared with patients who received only surgical treatment ($p \leq 0.05$). Use of the autologous plasma enriched with platelet lysate in the treatment increased the closing rate of the tearing of the retina in the macular region up to 62,5%, while only surgical treatment leads to the closure of the defect of the retina in 37.5% of cases. The study showed that autologous plasma enriched with platelet lysate contains cytokines, growth factors, and nitric oxide which are involved in the regeneration/repairment of the retina. **Conclusions:** Additional administration of the autologous plasma enriched with platelet lysate in the scheme of treatment patients with age-related macular degeneration is accelerating the closure of retinal tears of the eye and improves visual acuity.

Key words: autologous plasma enriched with platelet lysate, age-related macular degeneration, visual acuity, optical coherence tomography.

(**For citation:** Lykov AP, Poveschenko OV, Surovtseva MA, Stanishevskaya OM, Chernykh DV, Arben'eva NS, Bratko VI. Autologous Plasma Enriched with Platelet Lysate for the Treatment of Idiopathic Age-Related Macular Degeneration: A Prospective Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(1):40–48. doi: 10.15690/vramn932)

лизатом тромбоцитов, размораживали в термостате при температуре 37 °С в течение 30 мин и далее использовали по назначению.

Образцы аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, разливали по аликвотам и хранили при -70 °С до одномоментного проведения твердофазного иммуноферментного анализа.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в 2017 г. Исследование остроты зрения проводили до лечения, через 7, 15, 30 и 90 дней после лечения. Внутриглазное давление исследовали до и после лечения. Оптическую когерентную томографию проводили до и после лечения. Аутологичную плазму, обогащенную лизатом тромбоцитов, готовили в день забора венозной крови за 2–3 дня до оперативного вмешательства. Все исследования проводили в первой половине дня (с 8.00 до 13.00).

Описание медицинского вмешательства

Оперативное лечение проводили под местной анестезией Chirocaine (Takeda Nycomed, AS, Норвегия). В контрольной группе больным проводили субтотальную трансконъюнктивальную бесшовную трехпортовую 25–27G витректомию. Для этого в 4 мм от лимба в проекции плоской части цилиарного тела производили установку 3 портов: 1 — для инфузионной подачи, 2 — для рабочих инструментов. Удаляли центральный и периферический отдел стекловидного тела, для контрастирования задней гиалоидной мембраны вводили Кеналог 40 (ООО «КРКА-РУС», Россия), далее отделяли ее от сетчатки и удаляли. Внутреннюю пограничную мембрану контрастировали Membrane Blue (Dorc, Нидерланды), удаляли остатки красителя из витреальной полости, проводили пилинг внутренней пограничной мембраны. Меняли жидкость в витреальной полости на воздух, выжидали 5–7 мин (подсушивали), стекшую жидкость в область проекции диска зрительного нерва отсасывали, канюлей с силиконовым наконечником проводили механическое сближение краев разрыва макулы, удаляли порты. В случаях недостаточной герметизации послеоперационных склеротомий накладывали единичные узловые швы из шовного материала Викрил 7.0 (Ethicon, США), в витреальной полости оставляли воздушную смесь. Субконъюнктивально вводили гентамицин сульфат (ВИФИТЕХ, Россия), предписывали постельный режим «лицом вниз». На 3–5-е сут после оперативного вмешательства на 2/3 витреальной полости проводили оптическую когерентную томографию для визуализации закрытия макулярного разрыва. В случае полного закрытия краев разрыва больного выписывали на амбулаторное лечение. В случае остаточного диастаза больному проводили повторное оперативное вмешательство. При этом витреальную полость заполняли перфторорганическим соединением (Перфтордиалин; Dorc, Нидерланды). Далее проводили замену перфтордиалина на силиконовое масло Охане вязкостью 1300 cSt (Baush&Lomb, США). Сближали края разрывов, накладывали швы, субконъюнктивально вводили антибиотик и предписывали положение «лицом вниз».

В основной группе больных также проводили субтотальную трансконъюнктивальную бесшовную трехпортовую 25–27G витректомию, включая удаление задней глиальной мембраны, удаление (пилинг) внутренней пограничной мембраны сетчатки и тампонаду стекловидной полости газом, для чего выполняли замену ранее введенного ирригационного раствора на воздушную смесь в ви-

треальной полости; после этого заполняли дефект макулы аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов, в объеме 0,3–0,4 мл и далее заменяли воздух на газовую смесь. После 30-минутного положения больного на спине рекомендован постельный режим до утра следующего дня, лежа на неоперированной стороне или лицом вниз. Спустя 72 ч больным вводили аутологичную плазму, обогащенную лизатом тромбоцитов, путем выполнения крылонебных инъекций на стороне пораженного глаза в дозе 3–4 мл в область крылонебной ямки, расположенной под скуловой дугой, курсом 3–4 процедуры с интервалом 72–96 ч.

Лекарственное ведение после процедуры субтотальной трансконъюнктивальной витректоми

В послеоперационном периоде больным назначали следующие препараты:

- глазные капли: 0,5% Сигницеф (Промед Экспорте Pvt. Лтд., Индия); 0,1% дексаметазон (Белмедпрепараты, Россия); 0,1% Дикло-Ф (Промед Экспорте Pvt. Лтд., Индия); Мидримакс (Промед Экспорте Pvt. Лтд., Индия) по 3 раза в день в течение 7 дней;
- Дексазон (GALENKA, a.d., Сербия и Черногория) 1 раз в день субконъюнктивально в течение 5 дней.

Приготовление аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов

Периферическую венозную кровь, забранную в пробирку для плазмолифтинга, центрифугировали при 3700–3800 об./мин в течение 6–7 мин на центрифуге ЕВА 200 (Hettich, Германия). Далее в ламинарном боксе собирали плазму в стерильную коническую пробирку объемом до 50 мл, центрифугировали при 3500–3600 об./мин в течение 12–15 мин, аккуратно удаляли плазму в другую стерильную коническую пробирку; осевшие тромбоциты ресуспендировали в 1 мл плазмы, подсчитывали количество выделенных тромбоцитов в камере Горяева. Доводили количество тромбоцитов до концентрации не менее 10⁶ клеток/мл и подвергали их циклу заморозки/разморозки. Для этого помещали пробирки с плазмой, обогащенной тромбоцитами, сначала в жидкий азот (-196 °С) до полной заморозки и далее для быстрой разморозки — в водяную баню (+37 °С) до полного оттаивания плазмы. Процедуру повторяли дважды. В ходе циклов заморозки/разморозки происходит деструкция мембраны тромбоцитов и высвобождение содержимого цитоплазмы тромбоцитов в плазму. Для удаления обломков мембраны тромбоцитов образцы пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и смешивали с оставшейся частью плазмы. Далее часть плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, отдавали для транспортировки в Новосибирский филиал ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова МЗ РФ, где ее хранили при -20 °С до использования, а другую часть хранили в лаборатории при -70 °С до проведения иммуноферментного анализа.

Исходы исследования

Основной исход исследования:

- восстановление остроты зрения в раннем послеоперационном периоде на 7-е и 15-е сут, через 1 и 3 мес;
- определить, насколько влияет оперативное вмешательство на внутриглазное дно;
- закрытие макулярного разрыва.

Дополнительные исходы исследования

В группе, получившей дополнительное введение аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов,

исследовали уровни цитокинов, ростовых факторов и оксида азота в плазме.

Анализ в подгруппах

С учетом пола и возраста пациентов анализировали диастаз краев макулярного разрыва.

Методы регистрации исходов

Визометрию больным проводили с помощью таблицы Сивцева–Головина. По результатам исследования определяли остроту зрения.

Прямую офтальмоскопию больным проводили с использованием электрического бинокулярного офтальмоскопа Скепенса (Heine, Германия). По результатам исследования судили о состоянии глазного дна, сосудов сетчатки глаза и структуры глаза.

Бесконтактную тонометрию больным проводили на оборудовании NHT-7000 (Huvtz, Южная Корея). По результатам исследования судили о внутриглазном давлении до и после оперативного лечения.

Оптическую когерентную томографию больным проводили на аппаратуре RTVue-100 (Optovue, США). По результатам исследования определяли макулярную дегенерацию, диастаз краев разрыва, закрытие краев разрыва сетчатки в динамике на 7-е и 15-е сут, а также через 1 и 3 мес.

В плазме, обогащенной лизатом тромбоцитов, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов для IL1β, TNFα, IL6, IL8, IL10, Еро (Вектор-Бест, Новосибирск), а также с использованием коммерческих наборов для PDGF-AB, IGFI, TGFβ1 (Sigma-Aldrich, США) на спектрофотометре Stat Fax 2100 исследовали уровни данных цитокинов. Уровни стойких метаболитов оксида азота (NO) в плазме, обогащенной лизатом тромбоцитов, исследовали спектрофотометрически с использованием реактива Грисса (Sigma-Aldrich, США).

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Новосибирского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова МЗ РФ (№ 2 от 25.05.2017). До включения в исследование от всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие о процедуре лечения и возможных осложнениях.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку полученных данных проводили в пакете программы Statistica 10 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли по w-критерию Шапиро–Уилка, полученные данные представлены средней и стандартным отклонением; статистическую значимость различий (p) проверяли с использованием U-критерия Манна–Уитни и принимали при значении ≤0,05. Для сравнения данных двух групп с разными временными сроками применяли дисперсионный анализ (Analysis of Variance, ANOVA). Наличие взаимосвязей между исследуемыми параметрами оценивали с помощью ранговой корреляции по Спирмену (Rs).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 16 пациентов с идиопатической возрастной макулярной дегенерацией — 10 женщин и 6 мужчин. Больные были разделены на 2 группы по типу выполненного лечения: в основную группу вошли пациенты, которым проведена субтотальная трансконъюнктивальная витрэктомия с дополнительным введением аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов (n=8; 5 женщин и 3 мужчин), в группу сравнения — только субтотальная трансконъюнктивальная витрэктомия (n=8; 5 женщин и 3 мужчин). Средний возраст в основной группе больных составил 69,75±6,82 года, в группе сравнения — 64,1±4,01 года. Диастаз краев макулярного разрыва по данным оптической когерентной томографии в основной группе больных составил 547,5±118,77 мкм, в группе сравнения — 498,5±216,64 мкм. Острота зрения до лечения по данным визометрии в основной группе была 0,1±0,12, в группе сравнения — 0,05±0,06.

Основные результаты исследования

По результатам лечения (табл. 1) нами показано, что сочетание оперативного вмешательства больным по поводу возрастной макулярной дегенерации, осложненной разрывами сетчатки глаза в макулярной области, с последующей тампонадой области разрыва аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов, и ее инъекциями в область крылонобной ямки на стороне оперированного глаза статистически значимо способствует восстановлению остроты зрения как в раннем послеоперационном (15 сут), так и в отдаленном (90 сут) периоде по сравнению с группой больных, получивших только оперативное лечение. Необходимо отметить тот факт, что уже через 7 сут в основной группе больных возрастной макулярной дегенерацией отмечена тенденция к улучшению

Таблица 1. Динамика изменения остроты зрения в сравниваемых группах больных возрастной макулярной дегенерацией через 7, 15, 30 и 90 дней после проведенного лечения (M±SD)

Параметры остроты зрения	Группы больных с учетом вида лечения	
	Только оперативное вмешательство (группа сравнения, n=8)	Сочетание оперативного вмешательства с лечением аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов (основная группа, n=8)
Базисная	0,05±0,06	0,1±0,12
Через 7 сут	0,08±0,06	0,16±0,11
Через 15 сут	0,06±0,05	0,26±0,18*
Через 30 сут	0,08±0,08	0,29±0,2
Через 90 сут	0,09±0,12	0,36±0,26*

Примечание.* — достоверность различий по ANOVA: p<0,05.

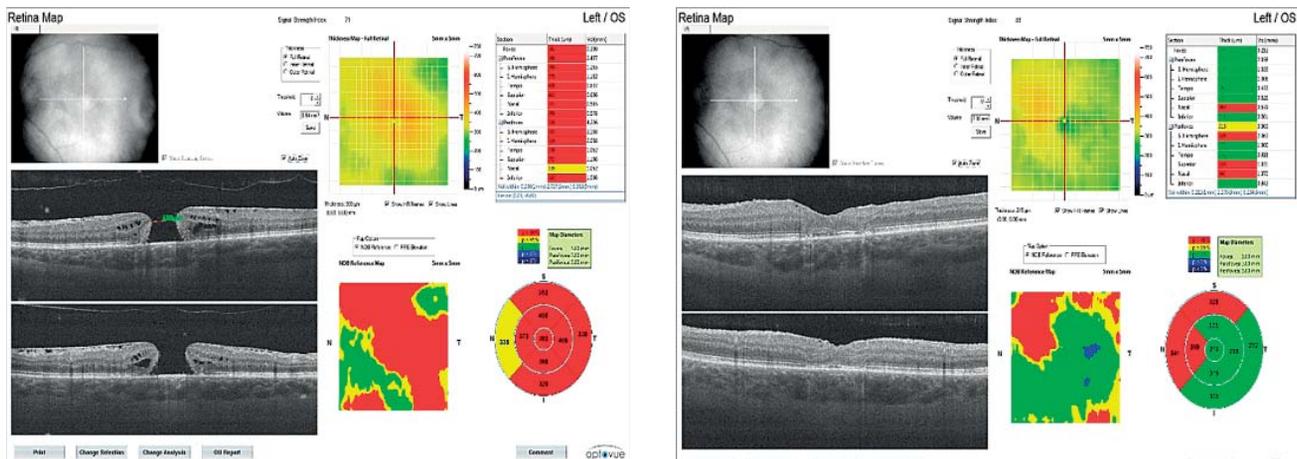


Рис. 1. Эффект лечения возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов, по данным оптической когерентной томографии

Примечание. На левом слайде: полный разрыв сетчатки глаза, диастаз между краями разрыва сетчатки глаза в макулярной области достигает 489 мкм. На правом слайде: разрыва сетчатки глаза не выявлено.

остроты зрения (статистически незначимое). Кроме этого, следует указать, что в обеих группах пациентов не отмечено существенного изменения внутриглазного давления, что указывает на сохранность целостности структур глаза ($17,87 \pm 2,8$ и $16,0 \pm 2,75$ до оперативного вмешательства и $17,87 \pm 2,23$ и $18,3 \pm 2,11$ после лечения в основной группе и группе сравнения соответственно; $p \geq 0,05$).

Частота закрытия разрывов сетчатки глаза в основной группе больных возрастной макулярной дегенерацией после лечения составила 62,5% (в 5 случаях из 8) (рис. 1), а в группе сравнения — только 37,5% случаев (у 3 из 8) (рис. 2).

При корреляционном анализе показателей пациентов основной группы нами выявлена взаимозависимость между возрастом и остротой зрения до лечения ($R_s=0,88$, $p < 0,05$), а также через 15 ($R_s=0,85$, $p < 0,05$), 30 ($R_s=0,74$, $p < 0,05$) и 90 сут ($R_s=0,80$, $p < 0,05$): чем старше возраст больного, тем ниже острота зрения и хуже результат лечения в отдаленном периоде. Кроме этого, нами установлено, что у пациентов основной группы между исходной остротой зрения и остротой зрения после лечения также

имеется прямая и сильная взаимосвязь ($R_s=0,86$, $p < 0,05$; $R_s=0,96$, $p < 0,05$, $R_s=0,90$, $p < 0,05$ и $R_s=0,85$, $p < 0,05$ на 7, 15, 30 и 90-е сут после лечения соответственно). Более того, показано, что положительная динамика восстановления остроты зрения на ранних этапах послеоперационного периода обуславливает лучшие результаты в отдаленные сроки ($p < 0,05$). Также в основной группе больных возрастной макулярной дегенерацией выявлена сопряженность исходного значения внутриглазного давления с показателем после лечения ($R_s=0,78$, $p < 0,05$), что косвенно указывает на безвредность внутриглазных манипуляций.

В то же время в группе сравнения выявлена обратная и сильная взаимосвязь диастаза краев разрыва макулы с параметрами остроты зрения на 7-е сут после оперативного вмешательства ($R_s=-0,75$, $p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о менее выраженной динамике заживления разрыва сетчатки глаза. Кроме этого, в группе сравнения показана прямая и сильная сопряженность восстановления остроты зрения после лечения на 7-е сут с аналогичными параметрами на 15-е и 90-е сут ($R_s=0,90$,

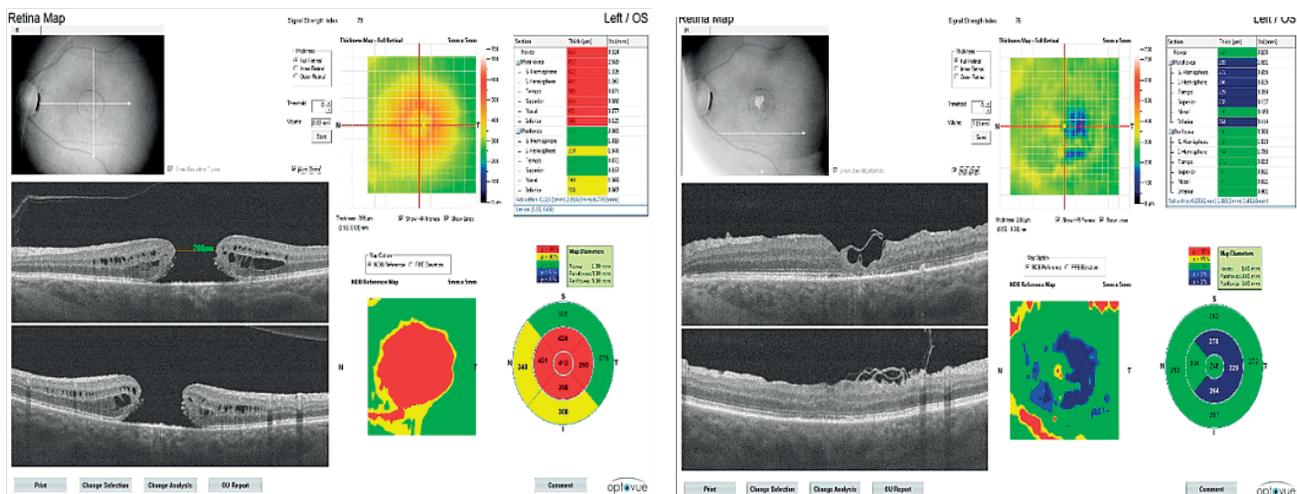


Рис. 2. Эффект лечения возрастной макулярной дегенерации путем стандартной субтотальной трансконъюнктивной витрэктомии, по данным оптической когерентной томографии

Примечание. На левом слайде: полный разрыв сетчатки глаза, диастаз между краями разрыва сетчатки глаза в макулярной области достигает 766 мкм. На правом слайде: на месте разрыва сетчатки глаза в макулярной области сформирован тонкий неровный слой сетчатки.

$p < 0,05$ и $R_s = 0,72$, $p < 0,05$ соответственно), а также между острой зрения на 15-е и 90-е сут ($R_s = 0,80$, $p < 0,05$), что может быть следствием выраженности дегенеративных процессов в сетчатке глаза.

Дополнительные результаты исследования

С учетом того факта, что на исход лечения в основной группе больных возрастной макулярной дегенерацией могут оказывать существенное влияние уровни цитокинов, ростовых факторов и оксида азота, нами проведено исследование биологически активных веществ в аутологичной плазме, обогащенной лизатом тромбоцитов (табл. 2). Так, в достаточно больших концентрациях были выявлены как провоспалительные (IL1 β , TNF α , IL6, IL8), так и противовоспалительные (IL10) цитокины, ростовые факторы (Epo, PDGF-AB, IGFI, TGF β 1) и оксид азота (NO).

Уровни IL6 и IL8 в плазме, обогащенной лизатом тромбоцитов, находились в прямой и сильной связи ($R_s = 0,66$, $p < 0,05$), что указывает на преобладание провоспалительного цитокинового профиля плазмы, и как следствие, стимуляцию процессов репарации/регенерации поврежденных тканей.

Между уровнями IL6 и IL8 (факторов, вовлеченных в реализацию воспалительной реакции в месте повреждения) выявлена прямая и сильная взаимосвязь ($R_s = 0,66$, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о провоспалительном потенциале плазмы, то есть способности стимулировать репарацию/регенерацию поврежденных тканей. В то же время уровни эритропоэтина (Epo) и ростового фактора тромбоцитов (PDGF-AB) находились в обратной и сильной зависимости ($R_s = -0,78$, $p < 0,05$), что указывало на сопряженность их антиапоптотического эффекта.

Кроме этого, нами выявлена обратная и высокая корреляция количества тромбоцитов у пациентов в зависимости от возраста ($R_s = -0,77$, $p < 0,05$), что, скорее всего, обусловлено возрастными изменениями гемопоеза. Так, уровни Epo находились в обратной и сильной ($R_s = -0,71$, $p < 0,05$), а уровни PDGF-AB — в прямой

Таблица 2. Уровни биологически активных веществ в плазме, обогащенной лизатом тромбоцитов, больных возрастной макулярной дегенерацией (M \pm SD)

Параметры	Уровни
IL1 β , пг/мл	0,47 \pm 1,0
TNF α , пг/мл	0,59 \pm 0,9
IL6, пг/мл	6,89 \pm 9,06
IL8, пг/мл	136,38 \pm 57,73
IL10, пг/мл	2,71 \pm 0,1
Epo, мМЕ/мл	133,14 \pm 60,91
PDGF-AB, пг/мл	708,3 \pm 258,24
IGFI, пг/мл	0,57 \pm 0,17
TGF β 1, пг/мл	27,44 \pm 33,42
NO, μ M/мл	25,11 \pm 16,85

Примечание. IL — интерлейкин, TNF α — фактор некроза опухоли альфа, Epo — эритропоэтин, PDGF-AB — тромбоцитарный фактор роста AB, IGFI — инсулиноподобный фактор роста-1, TGF β 1 — трансформирующий ростовой фактор бета-1, NO — оксид азота.

и сильной ($R_s = 0,74$, $p < 0,05$) взаимосвязи с диастазом. Необходимо отметить, что у пациентов основной группы на 7, 30 и 90-е сут ($R_s = 0,81$, $p < 0,05$; $R_s = 0,78$, $p < 0,05$ и $R_s = 0,9$, $p < 0,05$ соответственно) установлена прямая и сильная взаимосвязимость между количеством выделенных из плазмы тромбоцитов и остротой зрения, что косвенно указывает на вовлеченность данных клеток, а точнее, продуктов, содержащихся в цитоплазме клеток, в лечебный эффект плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов.

Нежелательные явления

В исследовании не выявлено нежелательных явлений ни в основной группе больных возрастной макулярной дегенерацией, ни в группе сравнения на протяжении пребывания в стационаре и при амбулаторном лечении.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Сочетание стандартной трехпортовой субтотальной трансконъюнктивальной витректомии с дополнительным введением аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, позволило улучшить процессы заживления разрывов сетчатки глаза в макулярной области у больных возрастной макулярной дегенерацией и увеличить остроту зрения в 62,5% случаев по сравнению с группой пациентов, получивших только оперативное вмешательство и имевших улучшение клинической картины только в 37,5% случаев.

Обсуждение основного результата исследования

Производные продукты крови усиливают выздоровление и стимулируют регенерацию различных тканей опосредованно через ростовые факторы и биоактивные протеины [10–14]. Так, плазма, обогащенная тромбоцитами, нашла широкое применение в лечении больных с ортопедической патологией и при спортивных травмах [15]. Кроме этого, имеются данные об эффективности использования капель на основе аутологичных тромбоцитов для лечения патологии глаз при развитии реакции «трансплантат против хозяина» [16, 17]. Клинический эффект плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении воспалительно-дегенеративных процессов в органах и тканях связывают с активацией процессов репарации/регенерации биоактивными веществами в ее составе [18]. В офтальмологии используют плазму, обогащенную тромбоцитами, для лечения ожогов глаз с целью ускорения процессов заживления дефектов конъюнктивы и роговицы, вводя ее субконъюнктивально [19]. В работе С. Ronci и соавт. [20] проведено сравнительное исследование эффективности лечения патологии роговицы различного генеза плазмой, обогащенной тромбоцитами (менее 10⁶ кл./мкл), и лечения патологии роговицы, индуцированной реакцией «трансплантат против хозяина», плазмой, обогащенной тромбоцитами (10⁶ и более кл./мкл). Показано, что в плазме после нескольких циклов заморозки/разморозки определяются высокие уровни тромбоцитарных факторов роста (PDGF-AA и PDGF-BB), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста эпителиоцитов (EGF), что и способствует процессам заживления роговицы. О сравнимых уровнях TGF β 1, TGF β 2, EGF, витамина А и фибронектина в плазме, обогащенной тромбоцитами, и сыворотке крови, а также о вкладе данных биоактивных молекул в репарацию эпителия роговицы сообщается в работе К. Kim и соавт. [21].

Необходимо отметить тот факт, что полученные нами результаты лечения разрывов макулярной области при возрастной макулярной дегенерации согласуются с литературными данными. Так, в работах А. Konstantinidis и соавт. [22] и Н. Koh и соавт. [23] использование аутологичных тромбоцитов ускоряло процесс закрытия разрывов макулы. Более того, показано, что применение аутологичного концентрата тромбоцитов для лечения разрывов сетчатки глаза ускоряет ее заживление в 78%, а улучшение остроты зрения — в 59% случаев у больных с идиопатической возрастной макулярной дегенерацией по сравнению с 59 и 44% соответственно в группе больных без лечения тромбоцитами [24]. В работах М. Figueoa и соавт. [5] и В. Todorich и соавт. [6] наблюдалось улучшение остроты зрения, а также более тесное взаимодействие со стекловидным телом и интра-ретинальным/субретинальным пространством в области ямки зрительного диска.

Лечебный эффект компонентов крови, в том числе и плазмы, связан с наличием в них ростовых факторов и биоактивных протеинов, которые стимулируют репаративные/регенеративные процессы в органах и тканях [10]. Показано, что плазма, обогащенная ростовыми факторами, усиливает пролиферацию, миграцию эпителиальных клеток роговицы, кератиноцитов и фибробластов конъюнктивы [25].

В то же время уровни биологически активных веществ в плазме, обогащенной тромбоцитами, зависят от пола и возраста человека: так, уровни эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1), тромбоцитарного фактора роста АВ (PDGF-AB), тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGFβ1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) более высоки у женщин моложе 25 лет [26].

Использование в нашем исследовании аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, обусловлено тем фактом, что при фильтрации лизата тромбоцитов их обломки не проникают через миллиметровые фильтры, сохраняя тем самым все свойства плазмы. Так, при гибели тромбоцитов в месте их введения возникает риск активации воспалительной реакции, обусловленной привлечением моноцитов/макрофагов и поглощением обломков мембраны тромбоцитов, что в свою очередь ведет к стимуляции моноцитов/макрофагов и запуску иммунного ответа. Излишняя воспалительная реакция в месте повреждения сетчатки глаза нежелательна. В то же время аутологичная плазма, обогащенная лизатом тромбоцитов, не теряет стимулирующего влияния на процессы пролиферации и миграции клеток. В отдельных работах показано, что лизат тромбоцитов стимулирует миграцию мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани человека и обеспечивает

репарацию дефекта монослоя фибробластов человека и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток *in vitro* в сходных с эмбриональной телячьей сывороткой концентрациях (5–10%) [27, 28]. Лизат тромбоцитов из богатой тромбоцитами плазмы крови крыс стимулирует заживление кожного дефекта у животных за счет ускорения эпителизации и формирования грануляционной ткани. Регенерирующие свойства лизата тромбоцитов *in vivo* усиливаются с увеличением его концентрации [27]. В работе G. Sandri и соавт. [28] показано, что лизат тромбоцитов содержит большое количество ростовых факторов и эффективно ускоряет регенерацию эпителия роговицы.

Ограничения исследования

Поскольку в исследовании было включено малое число пациентов с идиопатической возрастной макулярной дегенерацией в возрасте старше 55 лет, полученные данные не могут быть экстраполированы на больных с другими патологиями глаз и пациентов с идиопатической возрастной макулярной дегенерацией младше 55 лет, так как требуется дополнительное исследование эффективности плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, в этих группах пациентов.

Заключение

Использование аутологичной плазмы, обогащенной лизатом тромбоцитов, в дополнение к стандартной трехпортовой субтотальной трансконъюнктивальной витректомии у больных идиопатической возрастной макулодистрофией способствовало заживлению дефектов сетчатки глаза и усилению остроты зрения за счет содержащихся в плазме биологически активных веществ, улучшая тем самым качество жизни пациентов. О перспективности такого способа лечения можно будет судить на большей выборке исследования и при более длительном периоде наблюдения за пациентами с анализом частоты повторных разрывов сетчатки в контрольной и опытной группе и отсутствия побочных эффектов введения плазмы в отдаленном периоде наблюдения.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров Е.А. Некоторые аспекты патогенеза и лечения возрастной макулярной дегенерации // *Русский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. — 2016. — №1 — С. 46–49. [Egorov EA. Nekotorye aspekty patogeneza i lecheniya vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2016;(1):46–49. (In Russ).]
2. who.int [Internet]. Global data on visual impairments 2010 [cited 2018 Jan 15]. Available from: <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>.
3. Фихман О.З., Трофимова С.В. Современная тактика лечения возрастной макулодистрофии // *Успехи геронтологии*. — 2004. — Т.15. — №15 — С. 115–118. [Fikhman OZ, Trofimova SV. Current tactics of age-related macular degeneration treatment. *Adv Gerontol*. 2004;15(15):115–118. (In Russ).]
4. Муха А.И., Лысенко В.С., Галилеева В.В. и др. Гемоконпонентная терапия центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии // *Вестник офтальмологии*. — 1998. — Т.114. — №1 — С. 28–31. [Mukha AI, Lysenko VS, Galileeva VV,

- et al. Hemocomponent therapy of central involution chorioretinal dystrophy. *Vestn Oftalmol.* 1998;114(1):28–31. (In Russ.)]
5. Figueroa MS, Nadal J, Contreras I. A rescue therapy for persistent optic disk pit maculopathy in previously vitrectomized eyes. *Retin Cases Brief Rep.* 2018;12(1):68–74. doi: 10.1097/ICB.0000000000000416.
 6. Todorich B, Sharma S, Vajzovic L. Successful repair of recurrent optic disk pit maculopathy with autologous platelet rich plasma: report of a surgical technique. *Retin Cases Brief Rep.* 2017;11(1):15–17. doi: 10.1097/ICB.0000000000000276.
 7. Захаров В.Д., Айрапетова Л.Э. Способ хирургического лечения отслоек сетчатки с макулярным разрывом. Патент RU 2103377 C1. Опубл. 27.11.2002. [Patent RUS 2103377 C1/ 27.11.02. Zakharov VD, Airapetova LE. Sposob khirurgicheskogo lecheniya otsloek setchatki s makulyarnym razryvom. (In Russ.)]
 8. Бибков М.М., Алтынбаев У.Р., Абсаликов А.В. Способ лечения макулярного разрыва, осложненного отслойкой сетчатки и центральной хориоретинальной дегенерацией. Патент RU 2367391 C1. Опубл. 20.09.2009. [Patent RUS 2367391 C1/ 20.09.09. Bibkov MM, Altynbaev UR, Absalikov AV. Sposob lecheniya makulyarnogo razryva, oslozhnennogo otsloikoï setchatki i tsentral'noi khorioretinal'noi degeneratsiei. (In Russ.)]
 9. Уласевич О.А. Способ хирургического лечения макулярных разрывов. Патент RU 2391953 C1. Опубл. 20.06.2010. [Patent RUS 2391953 C1/ 20.06.10. Ulasevich OA. Sposob khirurgicheskogo lecheniya makulyarnykh razryvov. (In Russ.)]
 10. Alio JL, Arnalich-Montiel F, Rodriguez AE. The role of “eye platelet rich plasma” (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1257–1265. doi: 10.2174/138920112800624355.
 11. Limoli PG, Limoli C, Vingolo EM, et al. Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. *Oncotarget.* 2016;7(30):46913–46923. doi: 10.18632/oncotarget.10442.
 12. Geremicca W, Fonte C, Vecchio S. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfusion.* 2010;8(2):107–112.
 13. Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Суровцева М.А., и др. Сравнительный эффект обогащенной тромбоцитами плазмы, лизата тромбоцитов и эмбриональной телячьей сыворотки на мезенхимные стволовые клетки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2017. — Т.163. — №6 — С. 722–725. [Lykov AP, Bondarenko NA, Surovtseva MA, et al. Comparative effects of platelet-rich plasma, platelet lysate, and fetal calf serum on mesenchymal stem cells. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163(6):757–760. (In Russ.)]
 14. Lykov AP, Bondarenko NA, Poveshchenko OV, et al. Biomedical cellular product for wound healing. *Integr Obesity Diabetes.* 2015;2(1):176–179. doi: 10.15761/ioid.1000139.
 15. Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci.* 2016;21(5):683–689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009.
 16. Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, et al. Autologous platelet lysate for treatment of refractory ocular GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(12):1558–1563. doi: 10.1038/bmt.2012.64.
 17. Valentini CG, Nuzzolo ER, Orlando N, et al. Cytokine profile of autologous platelet-derived eye drops in patients with ocular chronic graft-versus-host disease. *Vox Sang.* 2016;110(2):189–192. doi: 10.1111/vox.12325.
 18. Anitua E, Troya M, Zalduendo M, Orive G. Personalized plasma-based medicine to treat age-related diseases. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;74:459–464. doi: 10.1016/j.msec.2016.12.040.
 19. Márquez-de-Aracena R, Montero-de-Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. [Subconjunctival application of plasmaplatelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results. (In Spanish).] *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2007;82(8):475–481.
 20. Ronci C, Ferraro AS, Lanti A, et al. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfus Apher Sci.* 2015;52(3):300–304. doi: 10.1016/j.transci.2014.12.027.
 21. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(6):544–550. doi: 10.1007/s10384-012-0175-y.
 22. Konstantinidis A, Hero M, Nanos P, Panos GD. Efficacy of autologous platelets in macular hole surgery. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:745–750. doi: 10.2147/OPHTH.S44440.
 23. Koh HH, Murray IJ, Nolan D, et al. Plasma and macular response to lutein supplement in subjects with and without age-related maculopathy: a pilot study. *Exp Eye Res.* 2004;79(1):21–27. doi: 10.1016/j.exer.2004.03.001.
 24. Karel I, Kalvodova B, Dotrelova D, et al. Vitrectomy and autologous thrombocyte concentrate in the treatment of idiopathic macular holes. *Cesk Slov Oftalmol.* 1999;55(4):191–202.
 25. Anitua E, Muruzabal F, De la Fuente M, et al. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp Eye Res.* 2014;119:27–34. doi: 10.1016/j.exer.2013.12.005.
 26. Evanson JR, Guyton MK, Oliver DL, et al. Gender and age differences in growth factor concentrations from platelet-rich plasma in adults. *Mil Med.* 2014;179(7):799–805. doi: 10.7205/milmed-d-13-00336.
 27. Sergeeva NS, Shanskii YD, Sviridova IK, et al. Analysis of reparative activity of platelet lysate: effect on cell monolayer recovery in vitro and skin wound healing in vivo. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162(1):138–145. doi: 10.1007/s10517-016-3563-3.
 28. Sandri G, Bonferoni MC, Rossi S, et al. Thermosensitive eye drops containing platelet lysate for the treatment of corneal ulcers. *Int J Pharm.* 2012 Apr 15;426(1–2):1–6. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.12.059.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лыков Александр Петрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, **e-mail:** aplykov2@mail.ru, **SPIN-код:** 4883-0887, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-4897-8676>

Суровцева Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, **e-mail:** mfelde@ngs.ru, **SPIN-код:** 5597-4170, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-4752-988X>

Повешченко Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, **e-mail:** poveshchenkoo@yandex.ru, **SPIN-код:** 1451-4467, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-9956-0056>

Бондаренко Наталья Анатольевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, **e-mail:** bond80288@yandex.ru, **SPIN-код:** 5722-7157, **ORCID iD:** <http://orcid.org/0000-0002-8443-656X>

Ким Ирина Иннокентьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий Центра новых технологий «СФБИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, **e-mail:** kii5@mail.ru, **SPIN-код:** 2887-2821, **ORCID iD:** <http://orcid.org/0000-0002-7380-2763>

Станишевская Ольга Михайловна, врач-офтальмолог 4-го офтальмологического отделения (лазерной хирургии) Новосибирского филиала ФГАУ «МНТК» Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России
Адрес: 610071, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10, **тел.:** +7 (383) 209-00-44, **e-mail:** stanishevskaya.olya@gmail.com, **SPIN-код:** 5561-7516, **ORCID iD:** <http://orcid.org/0000-0002-4149-3767>

Черных Дмитрий Валерьевич, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог 5-го офтальмологического отделения (витреоретинальной патологии) Новосибирского филиала ФГАУ «МНТК» Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России
Адрес: 610071, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10, **тел.:** +7 (383) 209-00-44, **e-mail:** nfmntk.dima@gmail.com, **ORCID iD:** <https://orcid.org/0000-0003-0151-2596>

Арбеньева Наталья Сергеевна, врач-офтальмолог 8-го офтальмологического отделения (консервативного лечения) Новосибирского филиала ФГАУ «МНТК» Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России
Адрес: 610071, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10, **тел.:** +7 (383) 209-00-44, **e-mail:** daisy5555@yandex.ru, **SPIN-код:** 5739-8270, **ORCID iD:** <http://orcid.org/0000-0003-1066-0339>

Братко Владимир Иванович, доктор медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог высшей категории отделения анестезиологии-реанимации Новосибирского филиала ФГАУ «МНТК» Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России
Адрес: 610071, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10, **тел.:** +7 (383) 209-00-44, **e-mail:** anest0592@gmail.com, **SPIN-код:** 7999-7699, **ORCID iD:** <http://orcid.org/0000-0002-1705-9944>