

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-84-88>



Оценка концентрации тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ первого типа в различных тромбоцитарных препаратах

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова^{2, 3}, К.В. Сироткина¹ ✉, О.В. Безнос¹,
М.С. Макаров², И.Н. Пономарев², М.В. Сторожева²

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Цель работы — оценить содержание тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ первого типа (ТИМП-1) в тромбоцитарных препаратах, полученных разными способами. **Материал и методы.** Из крови 10 доноров-добровольцев выделяли богатую тромбоцитами плазму (БоТП), бедную тромбоцитами плазму, суспензию тромбоцитов, отмытых от плазмы (ОтмТр), проводили морфофункциональный анализ тромбоцитов. После этого из БоТП, ОтмТр и бедной тромбоцитами плазмы готовили лизат тромбоцитов. Концентрацию ТИМП-1 в лизатах определяли с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Уровень ТИМП-1 в лизатах БоТП и ОтмТр достоверно не различался, в бедной тромбоцитами плазме уровень ТИМП-1 был достоверно ниже, чем в лизатах БоТП и ОтмТр ($p = 0,003$). Во всех типах препаратов концентрация ТИМП-1 в 2–4 раза превышала аналогичные значения в сыворотке крови здоровых людей, приводимые в других исследованиях. Выявлена слабая корреляция между концентрацией ТИМП-1 и количеством тромбоцитов в БоТП, корреляционная связь между содержанием тромбоцитов с гранулами и уровнем ТИМП-1 в лизатах отсутствовала. Присутствие лейкоцитов в исходной БоТП также не влияло на уровень ТИМП в конечных лизатах. Выявлена сильная корреляционная связь между концентрацией ТИМП-1 в лизате ОтмТр и в бедной тромбоцитами плазме, а также прямая корреляция между общим содержанием тромбоцитов и уровнем ТИМП-1 в лизате БоТП. **Заключение.** Препараты с высокими концентрациями ТИМП-1 могут быть получены как из концентрированных суспензий тромбоцитов, так и из бедной тромбоцитами плазмы. Для оптимизации методики необходимо исследование эффекта тромбоцитарных препаратов с ТИМП на различных биологических моделях.

Ключевые слова: кератолизис; роговица; тромбоциты; гранулы; лизат; тканевой ингибитор металлопротеиназ

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Сироткина К.В., Безнос О.В., Макаров М.С., Пономарев И.Н., Сторожева М.В. Оценка концентрации тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ первого типа в различных тромбоцитарных препаратах. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4):84-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-84-88>

Evaluation the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases first type concentration in various platelet-related products

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalia V. Borovkova^{2, 3}, Kseniya V. Sirotkina¹ ✉, Olga V. Beznos¹, Maksim S. Makarov², Ivan N. Ponomarev², Maya V. Storozheva²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

sirotkina.ksen8@yandex.ru

Purpose: to evaluate the content of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP-1) in platelet preparations obtained in different methods **Material and methods.** Platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma, and a suspension of platelets washed from plasma (WP) were isolated from the blood of 10 volunteer donors, and a morphofunctional analysis of platelets was performed. After that, a platelet lysate was prepared from PRP, WP, and platelet-poor plasma. The concentration of TIMP-1 in the lysates was determined using enzyme immunoassay. **Results.** The level of TIMP-1 in the lysates of PRP and WP did not differ significantly; in platelet-poor plasma, the level of TIMP-1 was significantly lower than in the lysates of PRP and WP ($p = 0.003$). In all types of preparations, the concentration of TIMP-1 was 2-4 times higher than similar values in the blood serum of healthy people, as reported in other studies. A weak correlation was found between the TIMP-1 concentration and the platelet number in PRP, and there was no correlation between the content of platelets with granules and the TIMP-1 level in the lysates. The presence of leukocytes in the initial PRP also did not affect the TIMP level in the final lysates. A strong correlation was found between the TIMP-1 concentration in the WP lysate and in platelet-poor plasma, as well as a direct correlation between the total platelet content and the TIMP-1 level in the PRP lysate. **Conclusions.** Preparations with high concentrations of TIMP-1 can be obtained both from concentrated platelet suspensions and from platelet-poor plasma. To optimize the method, it is necessary to study the effect of platelet preparations with TIMP on various biological models.

Keywords: keratolysis; cornea; platelets; granules; lysate; tissue inhibitor of metalloproteinases

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Chentsova E.V., Borovkova N.V., Sirotkina K.V., Beznos O.V., Makarov M.S., Ponomarev I.N., Storozheva M.V. Evaluation the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases first type concentration in various platelet-related products. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4):84-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-84-88>

Тромбоциты человека содержат широкий спектр биологически активных веществ, которые могут быть использованы для лечения многих тканевых дефектов [1–5]. В офтальмологии препараты на основе аутологичных тромбоцитов (капли, субконъюнктивальные инъекции, тромбофибриновый сгусток) показали хороший клинический эффект при лечении повреждений роговицы различного генеза, а также при лечении рубцовых посттравматических изменений век [6–11]. Как правило, при разработке тромбоцитарных препаратов исследователи ориентируются на содержание в тромбоцитах факторов роста и дифференцировки клеток, ангиогенных факторов и цитокинов. Однако тромбоциты также содержат различные факторы, способные влиять на биологические полимеры и субстраты. Гранулы тромбоцитов содержат металлопротеиназы, которые выделяются в процессе дегрануляции. С другой стороны, в тромбоцитах выявлены тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП-1 и -2) [12–15]. Баланс металлопротеиназ и их ингибиторов в слезной жидкости критически важен для процессов репарации роговицы, а также приживления кератотрансплантата. Избыточная активность металлопротеиназ 2 и 9 вызывает деградацию коллагена базальной мембраны роговицы, распад волокон стромы, что ведет к лизису роговицы или кератотрансплантата. По данным

ряда авторов, в 18–37 % случаев при кератопластике наблюдается перфорация роговицы и лизис кератотрансплантата, что требует повторной трансплантации [16, 17]. Показано, что использование синтетических ингибиторов металлопротеиназ (апротинин [18], доксициклин [19], азитромицин [20]) позволяет эффективно корректировать коллагенолитическую активность ферментов [21, 22]. Однако эти препараты не всегда могут быть доступны в клинической практике. Кроме того, для сохранения стромы необходимо поддерживать нормальную биологическую активность ее клеток, включая их способность к пролиферации. Таким образом, необходимость разработки препаратов, снижающих активность металлопротеиназ, остается актуальной задачей. В этой связи препараты на основе аутологичных тромбоцитов представляют большой интерес и могут быть высоковостребованными для профилактики и лечения лизиса кератотрансплантата в условиях ургентной хирургии.

ЦЕЛЬ работы — оценить содержание ТИМП-1 в тромбоцитарных препаратах, полученных разными способами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского исследовали тромбоцитарные препараты, полученные из крови 10 здоровых доноров-добровольцев. У доноров

забирали венозную кровь в стерильные пробирки с консервантами цитратом или ЭДТА, кровь доноров центрифугировали в течение 5–7 мин с ускорением 300–350 g. Затем из каждой пробирки отбирали супернатантную плазму с тромбоцитами и разделяли ее на 2 одинаковые аликвоты, после этого пробирки с плазмой центрифугировали в течение 17 мин с ускорением 700 g. В результате на дне формировался осадок тромбоцитов. Супернатант представлял собой бедную тромбоцитами плазму (БедПл) с концентрацией тромбоцитов менее 100 тыс/мкл. Для получения богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) из пробирок удаляли от 2/3 до 3/4 от всего объема БедПл и ресуспендировали осадок тромбоцитов в оставшемся объеме плазмы. Для получения суспензии тромбоцитов, отмытых от плазмы (ОтмТр), из пробирок удаляли весь объем БедПл и вносили изотонический раствор 0,9 % хлорида натрия в объеме от 1/4 до 1/3 от всего объема удаленной плазмы, проводили ресуспендирование осадка до полного исчезновения тромбоцитарных конгломератов. Для получения тромбоцитарных лизатов образцы БоТП, ОтмТр и БедПл замораживали до -40°C с последующей медленной разморозкой при $+2...+4^{\circ}\text{C}$.

Для оценки качества тромбоцитов в образцах БоТП определяли общую концентрацию тромбоцитов (тыс/мкл), содержание тромбоцитов с гранулами (в % и тыс/мкл), концентрацию лейкоцитов (тыс/мкл) [3]. Концентрации клеток в БоТП оценивали с помощью гематологического анализатора AcTdiff 2 (Beckman Coulter, США) в автоматическом режиме. Содержание тромбоцитов с гранулами в БоТП определяли с помощью разработанного нами метода оценки морфофункционального статуса тромбоцитов, который включает окрашивание клеток витальными (прижизненными) флуорохромными красителями на основе трипафлавина и акридинового оранжевого с последующим их анализом во флуоресцентном микроскопе [4]. Для морфофункционального исследования тромбоцитов использовали конфокальный микроскоп Nikon Eclipse 80i, совмещенный с флуоресцентной лампой Nikon Intesilight C-HGFi (Nikon Corporation, Япония). Тромбоциты с гранулами являются структурно полноценными тромбоцитами, способными к адгезии и агрегации.

Концентрацию ТИМП-1 в образцах определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов ELISA kitfor TIMP-1 и ELISA kitfor MMP-9 (CloneCorp, США). Определение оптической плотности образцов проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета Microsoft Excel и Statistica 10.0. Вычисляли среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), медиану (Me), 1-й и 3-й квартили (25%; 75%), коэффициент корреляции Спирмена r. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Уилкоксона для связанных выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости более 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В полученных образцах БоТП общая концентрация тромбоцитов составила $964 [781; 1121] \times 10^3/\text{мкл}$, относительное содержание тромбоцитов с гранулами — 40 [35; 48] %, абсолютное содержание тромбоцитов с гранулами — $374 [323; 434] \times 10^3/\text{мкл}$, концентрация лейкоцитов — $0,9 [0,5; 2,0] \times 10^3/\text{мкл}$. Уровень ТИМП-1 в лизатах БоТП и ОтмТр достоверно не различался (рисунок), в БедПл уровень ТИМП-1 был достоверно ниже, чем в ли-

затах БоТП и ОтмТр ($p = 0,003$). Выявлена слабая корреляция между концентрацией ТИМП-1 и общим количеством тромбоцитов в БоТП ($r = 0,264$, $p = 0,05$). Корреляционная связь между содержанием тромбоцитов с гранулами и уровнем ТИМП-1 в лизатах отсутствовала. Присутствие лейкоцитов в исходной БоТП также не влияло на уровень ТИМП-1 в конечных лизатах. С другой стороны, отмечена сильная корреляционная связь между концентрацией ТИМП-1 в лизате ОтмТр и БедПл ($r = 0,791$, $p = 0,004$), которая, по всей видимости, не связана с общим содержанием тромбоцитов.

Стоит особо отметить, что в полученных образцах БедПл концентрация ТИМП-1 заметно превышала аналогичные показатели в сыворотке крови здоровых людей, которые приводятся в работах по исследованию тромбоцитарных ТИМП. По данным разных авторов, концентрация ТИМП в сыворотке крови в норме варьирует от 100 до 500 пг/мл [13, 14]. Необходимо учитывать, что образование сыворотки сопровождается тотальной активацией тромбоцитов и выходом содержимого их гранул за пределы тромбоцита, при этом тромбоцитарные компоненты секретируются как в растворенном виде, так и в составе цельных тромбоцитарных микровезикул. Микровезикулы тромбоцитов способны адгезировать на фибрине и таким образом удерживаться в составе сгустка без попадания в сыворотку. Кроме того, в сыворотке может происходить быстрая деградация факторов. Неоднократно показано, что концентрация секретируемых тромбоцитами биологически активных веществ в сыворотке заметно ниже того уровня, который наблюдается в препаратах, полученных на основе высококонцентрированных суспензий тромбоцитов [12–14]. Проведенное исследование показало, что высокая концентрация тромбоцитарного ТИМП-1 может быть получена даже в БедПл. При этом суммарное количество ингибиторов в БедПл и ОтмТр (т. е. фактически в плазме отдельно от тромбоцитов и в самих тромбоцитах) заметно выше, чем в БоТП. По всей видимости, критическое значение играет методика концентрирования тромбоцитов и приготовления их лизата. Принципиальным является вопрос о необходимости активации тромбоцитов для получения препаратов с ТИМП.

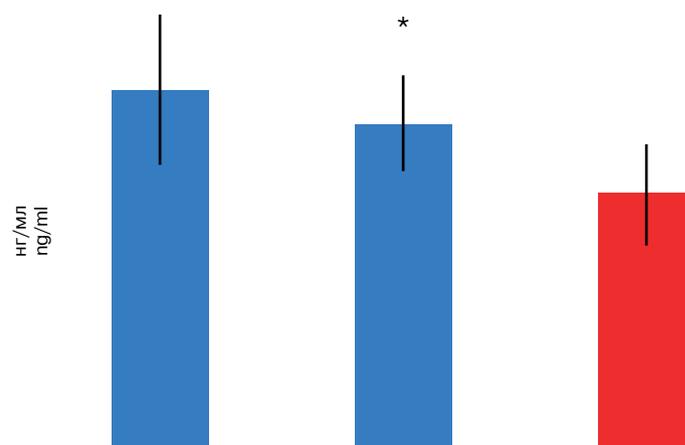


Рисунок. Концентрация ТИМП-1 в лизатах богатой тромбоцитами плазмы (левый столбец) и тромбоцитах, отмытых от плазмы (средний столбец), а также в бедной тромбоцитами плазме (правый столбец). * — $p < 0,003$ по сравнению с концентрацией ТИМП-1 в бедной тромбоцитами плазме

Figure. TIMP-1 concentration in lysates of platelet-rich plasma (left column), platelets washed from plasma (middle column), and in platelet-poor plasma (right column). * — $p < 0.003$ compared with the concentration of TIMP-1 in platelet-poor plasma

Ранее было показано, что в крови человека основной объем ТИМП-1 содержится в тромбоцитах и выделяется при их массовой активации. В условиях тромбоцитопении ТИМП практически не выделяются в сыроворотку. Показано, что в биологически полноценных тромбоцитах основной объем ТИМП содержится в открытой канальцевой системе и не ассоциирован с гранулами [23], т. е., по всей видимости, в условиях *in vivo* ТИМП выделяются из тромбоцитов преимущественно в растворимой форме, а не в составе микровезикул. Наше исследование показало отсутствие выраженной корреляции между содержанием тромбоцитов с гранулами и уровнем ТИМП, однако это не означает, что ТИМП присутствуют в тромбоцитах независимо от их качества. Нужно сказать, что механизм секреции ТИМП остается слабоизученным. Не исключено, что в лизате БоТП ингибиторы металлопротеиназ входят в непосредственный контакт с металлопротеиназами тромбоцитов, что вызывает их взаимное ингибирование, осаждение, в результате часть ингибиторов металлопротеиназ не выявляется, в то время как в бесплазменной среде это взаимодействие проявляется слабее. К настоящему моменту нет четких данных о содержании ТИМП в БоТП или других типах тромбоцитарных препаратов, предназначенных для непосредственного использования в регенеративной медицине. Для оптимизации методики необходимо исследование эффекта тромбоцитарных препаратов с ТИМП на различных биологических моделях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты с высокими концентрациями ТИМП-1 могут быть получены как из высококонцентрированных суспензий тромбоцитов, так и из БедПл. В процессе исследования удалось выявить прямую корреляцию между общим содержанием тромбоцитов и уровнем ТИМП-1 в лизате БоТП. Для оптимизации способа приготовления и состава тромбоцитарного препарата, способного снижать активность металлопротеиназ, а также применения его в urgentной офтальмохирургии для профилактики и лечения лизиса кератотрансплантата необходимо исследование эффекта тромбоцитарных препаратов с ТИМП на примере различных биологических моделей.

Литература/ References

1. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Алексеева И.Б., Романова И.Ю. Морфофункциональные особенности плазмы, богатой тромбоцитами, и ее применение в офтальмологии. *Офтальмология*. 2018; 15 (4): 388–93. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., Alekseeva I.B., Romanova I.Yu. Peculiarities of platelet rich plasma and its application in ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2018; 15 (4): 388–93 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>
2. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013 Jun 7; 4 (3): 67. doi: 10.1186/scrt218
3. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Андреев Ю.В. и др. Оценка цитокинового состава сыворотки крови и препаратов на основе тромбоцитов человека. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (3): 51–7. [Borovkova N.V., Makarov M.S., Andreev Yu.V., et al. Evaluation of the cytokine composition of blood serum and preparations based on human platelets. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (3): 51–7 (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2021-03-08
4. Макаров М.С., Кобзева Е.Н., Высочин И.В. и др. Морфофункциональный анализ тромбоцитов человека с помощью витального окрашивания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; 156 (9): 388–91. [Makarov M.S., Kobzeva E.N., Vysochin I.V., et al. Morphofunctional analysis of human platelets using vital staining *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2013; 156 (9): 388–91 (In Russ.)].
5. Delgado JJ, Sánchez E, Baro M, et al. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med*. 2012 Aug; 23 (8): 1903–12. doi: 10.1007/s10856-012-4661-z
6. Филатова И.А., Павленко Ю.А., Шеметов С.А. и др. Эффективность применения лизата богатой тромбоцитами плазмы при лечении пациентов с посттравматическими рубцовыми изменениями век. Обзор клинических случаев. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4) (Приложение): 22–6. [Filatova I.A., Pavlenko Yu.A., Shemetov S.A., et al. Efficacy of platelet-rich plasma lysate in the treatment of patients with post-traumatic eyelid scarring: an overview of clinical cases. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4) (supplement): 22–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-22-26>
7. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Н.В. Боровкова. Случай применения аутологичного тромбофибринового сгустка у пациента с послеожоговой персистирующей эрозией роговицы. *Трансплантология*. 2019; 11 (2): 150–7. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. A case of autologous thrombofibrin clot use in a patient with post-burn persistent corneal erosion. *The Russian journal of transplantation*. 2019; 11 (2): 150–7 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-2-150-157>
8. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. и др. Возможности богатой тромбоцитами плазмы в лечении дефектов роговицы. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2019; 1: 51–3. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. Possibilities of platelet-rich plasma in the treatment of corneal defects (experimental study). *Point of view. East-West*. 2019; 1: 51–3 (In Russ.)]. doi:10.25276/2410-1257-2019-1-51-53
9. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. и др. Опыт применения тромбофибринового сгустка богатой тромбоцитами плазмы при язвенном поражении роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4) (Приложение): 15–21. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. Experience of using a thrombofibrin clot of platelet-rich plasma in ulcerative lesions of the cornea. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4) (supplement): 15–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-15-21>
10. Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Макаров П.В., и др. Биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны в культуре буккального эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 115–20. [Chentsova E.V., Borovkova N.V., Makarov P.V., et al. The biological effect of a combination of platelet lysate and amniotic membrane in buccal epithelium culture. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 115–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-115-120>
11. Лошкарева А.О., Майчук Д.Ю. Применение богатой тромбоцитами плазмы у пациентов с хроническими эрозиями роговицы. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 4: 131–2. [Loshkareva A., Majchuk D. Yu. Use of platelet-rich plasma in patients with chronic corneal erosions. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016; 4:131–2 (In Russ.)].
12. Cooper T, Eisen A, Stricklin G, et al. Platelet-derived collagenase inhibitor: characterization and subcellular localization. *Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985; 82 (9): 2779–83. doi:10.1073/pnas.82.9.2779
13. Murate T, Yamashita K, Isogai C, et al. The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis. *British Journal of Haematology*. 1997; 99 (1): 181–9. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.3293146.x
14. Holten-Anderson M, Brunner N, Christensen I, et al. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in blood transfusion components. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2002; 62 (3): 223–30. doi:10.1080/003655102317475489
15. Zhao H, Zhao Z, Li D, et al. Effect study of exosomes derived from platelet-rich plasma in the treatment of knee cartilage defects in rats. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2023; 18: 160. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03576-0>
16. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинкинга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014; 2: 29–32. [Moroz Z.I., Maljugin B.E., Gorohova M.V., Kovshun E.V. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Ophthalmosurgery*. 2014; 2: 29–32 (In Russ.)].
17. Ченцова Е.В., Вериги Е.Н., Макаров П.В. и др. Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 93–100. [Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., et al. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 93–100 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
18. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008; 466 (7): 1625–32. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0254-z>
19. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozag-Pehlivan S, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: history and future directions*. 2010; 26 (5): 399–406. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0064>

20. Li D, Zhou N, Zhang L, et al. Pflugfelder Suppressive Effects of Azithromycin on Zymosan-Induced Production of Proinflammatory Mediators by Human Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51 (11): 5623–9. <https://doi.org/10.1167/iops.09-4992>
21. Lee E, Vaughan D, Parikh S, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circulation Research.* 1996; 78 (1): 44–9. <https://doi.org/10.1161/01.res.78.1.44>
22. Shu-Chen C, Shun-Fa Y, Ko-Huang L. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connective Tissue Research.* 2004; 45 (3): 142–50. <https://doi.org/10.1080/03008200490506058>
23. Villeneuve J, Block A, Le B, et al. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in platelets and megakaryocytes: a novel organization for these secreted proteins. *Experimental Hematology.* 2009; 37 (7): 849–56. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.03.009>

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование статьи; К.В. Сироткина — сбор данных и их интерпретация, написание статьи; О.В. Безнос, М.С. Макаров — сбор, обработка и анализ данных; И.Н. Пономарев, М.В. Сторожева — сбор и анализ данных, финальная подготовка статьи к публикации.
Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — development of the concept and design of the study, interpretation of data, editing of the article, K.V. Sirotkina — data collection and interpretation, writing of the article, O.V. Beznos, M.S. Makarov — data collection processing and analysis; I.N. Ponomarev, M.V. Storozheva — data collection and analysis, final preparation of the article for publication.

Поступила: 10.01.2024. Переработана: 09.02.2024. Принята к печати: 10.02.2024
Originally received: 10.01.2024. Final revision: 09.02.2024. Accepted: 10.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Ксения Валерьевна Сироткина — аспирант, врач-офтальмолог, ORCID 0009-0007-5148-1712

Ольга Валерьевна Безнос — врач отдела патофизиологии и биохимии

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии¹, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов², ORCID 0000-0002-8897-7523

Максим Сергеевич Макаров — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹

Майя Викторовна Сторожева — научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии¹

Для контактов: Ксения Валерьевна Сироткина, sirotkina.ksen8@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogyzskaya St., Moscow, 105062, Russia

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, senior researcher of the department of traumatology and reconstructive surgery

Kseniya V. Sirotkina — PhD student, department of traumatology and reconstructive surgery, ORCID 0009-0007-5148-1712

Olga V. Beznos — researcher, department of patophysiology and biochemistry

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Natalia V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the department of biotechnology and transfusiology¹, associate professor of the department of transplantology and artificial organs², ORCID 0000-0002-8897-7523

Maksim S. Makarov — Cand. of Biol. Sci., senior researcher of the department of biotechnology and transfusiology¹

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of biotechnology and transfusiology¹

Maya V. Storozheva — researcher of the department of biotechnology and transfusiology¹

For contacts: Kseniya V. Sirotkina, sirotkina.ksen8@yandex.ru