

Роль вируса простого герпеса в приживлении донорской роговицы

С.А. Борзенок^{1,2}, Т.З. Керимов^{*1}, Н.А. Гаврилова¹, Ю.Ю. Калинин¹,
М.Х. Хубецова², А.А. Желтоножко²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1;

² ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ,
127486, Россия, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А

*Контактная информация: Тимур Захирович Керимов, аспирант кафедры глазных болезней,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова, e-mail: timkerimov2014@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 39 миллионов слепых людей. В развивающихся странах заболевания роговицы являются второй по распространенности причиной слепоты. Для множества слепых во всем мире трансплантация роговицы остается единственной возможностью вернуть утраченное зрение. Однако, согласно данным литературы, трупные донорские роговицы представляют потенциальную опасность передачи герпетической инфекции реципиенту при сквозной кератопластике. Известно, что персистенция вируса простого герпеса 1-го типа в донорской роговице способна негативно повлиять на приживление трансплантата вплоть до развития реакции тканевого отторжения. Реактивации латентного вируса простого герпеса способствует множество факторов, большинство из которых имеют место при сквозной кератопластике. Одним из таких факторов является иммуносупрессивная терапия – неотъемлемый элемент фармакологической защиты трансплантата. В случае перехода вируса простого герпеса в репликативную фазу в трансплантате роговицы целесообразно использовать противовирусные препараты. Наибольшее распространение в качестве противовирусных веществ получили препараты фармакологической группы интерферонов и индукторов интерферонов, а также аномальные нуклеозиды. Проведение герпесвирусной деконтаминации на этапе консервации позволит выполнять предоперационную профилактику передачи герпесвирусной инфекции от донора к реципиенту.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, герпетический кератит, трансплантация роговицы, консервация роговицы, вирусная деконтаминация

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Борзенок С.А., Керимов Т.З., Гаврилова Н.А., Калинин Ю.Ю., Хубецова М.Х., Желтоножко А.А. Роль вируса простого герпеса в приживлении донорской роговицы. Трансплантология. 2020;12(2):112–125. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-2-112-125>

The impact of herpes simplex virus on the cornea engraftment

S.A. Borzenok^{1,2}, T.Z. Kerimov^{*1}, N.A. Gavrilova¹, Yu.Yu. Kalinnikov¹,
M.Kh. Khubetsova², A.A. Zheltonozhko²

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
1 Bldg. 20 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia;

²S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
59A Beskudnikovskiy Blvd., Moscow 127486 Russia

*Correspondence to: Timur Z. Kerimov, Postgraduate of the Eye Disease Department,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, e-mail: timkerimov2014@yandex.ru

According to the recent WHO data, 39 million people in the world are blind. In developing countries cornea diseases are the second most common cause of blindness. Cornea transplantation remains the only radical method to regain lost vision for many blind people around the world. However, according to literature reports, cadaveric donor corneas pose a potential risk of herpes virus transmission to the recipient during penetrating keratoplasty. It is known that herpes simplex virus-1 persisting in the donor cornea can adversely affect graft survival up to causing the graft failure reaction. The latent herpes simplex virus may be reactivated by a number of factors, most of them occurring with penetrating keratoplasty. One of these factors is immunosuppressive therapy, an essential element of the pharmacological graft protection. Antiviral agents are strongly recommended in order to inhibit the replicating herpes simplex virus in the cornea graft. The most common antiviral agents are interferons with their inducers and acyclic nucleosides. Viral decontamination during cornea storage would prevent the donor-to-recipient transmission of herpes simplex virus in relation to keratoplasty.

Keywords: herpes simplex virus, herpes simplex keratitis, keratoplasty, cornea preservation, viral decontamination

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

Borzenok SA, Kerimov TZ, Gavrilova NA, Kalinnikov YuYu, Khubetsova MKh, Zheltonozhko AA. The impact of herpes simplex virus on the cornea engraftment. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(2):112–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-2-112-125>

ВПГ – вирус простого герпеса
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФН – интерферон
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 39 миллионов слепых людей [1]. Двустороннее помутнение роговицы является четвертой по распространенности причиной потери зрения (5,1%) после катаракты (47,8%), глаукомы (12,3%) и возрастной макулярной дистрофии сетчатки (8,7%) [2]. По данным мета-анализа (2017), 3,4% слепых людей в Восточной Европе потеряли зрение по причине двустороннего помутнения роговицы [3]. У 23 000 000 человек поражения роговицы привели к односторонней слепоте [4]. В развивающихся странах заболевания роговицы являются второй по распространенности причиной слепоты [5], а также ведущей причиной, приводящей к нарушению зрения [6]. Для множества слепых во всем мире трансплантация роговицы остается

единственной возможностью вернуть утраченное зрение. По имеющимся оценкам, около 50% зарегистрированных случаев роговичной слепоты излечимы [7].

Характеристика и эпидемиологические особенности вирусов группы герпеса

Согласно данным отечественных авторов, ведущей инфекционной причиной поражения роговицы у граждан России являются вирусы группы герпеса, которые также являются основной причиной роговичной слепоты: на герпетические кератиты приходится более 66% от всей патологии роговицы и 60% роговичной слепоты [8, 9]. До 95% населения Земли инфицированы вирусами герпеса [10]. На данный момент выделяют 8 типов вирусов герпеса, патогномичных для человека и образующих семейство герпесвирусов человека. Согласно международной классифика-

ции [11], существует 3 подсемейства герпесвирусов человека: альфа-, бета- и гамма-герпесвирусы. К подсемейству альфа-герпесвирусов относят: вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го типа (ВПГ-1), ВПГ 2-го типа (ВПГ-2), вирус ветряной оспы; к подсемейству бета-герпесвирусов – цитомегаловирус человека, вирусы герпеса человека 6-го типа (6А и 6Б), вирус герпеса человека 7-го типа; к подсемейству гамма-герпесвирусов – вирус Эпштейна–Барр, а также ассоциированный с саркомой Капоши герпесвирус человека 8-го типа. Среди перечисленных герпесвирусов человека особого внимания заслуживает ВПГ-1, поскольку он наиболее часто обнаруживается в клетках роговицы [12].

Вирус простого герпеса был обнаружен немецким офтальмологом Вильгельмом Грютером в 1912 г. [13]. ВПГ-1 представляет собой двунитевую линейную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), содержащуюся в ядре вируса и окруженную капсидом и суперкапсидом, в пространстве между которыми располагается тегумент [14; 15]. Суперкапсид – внешняя оболочка, представленная билипидным слоем, который содержит выступающие наружу вирусные гликопротеины. Тегумент расположен между капсидом и суперкапсидом и представляет собой аморфный белковый слой, занимающий около 2/3 пространства внутри вириона. Капсид – внутренняя оболочка икосаэдрической формы диаметром 125 нм. Каждый капсид состоит из 161 капсомеры – структурной белковой субъединицы. Капсомеры подразделяются на 150 гексонов, образующих края и грани икосаэдра, и 11 пентонов, находящихся на всех вершинах, за исключением одной, на которой расположен цилиндрический порталный белковый комплекс, через который вирусная ДНК входит или выходит из капсида [16]. Для ВПГ-1 наиболее характерен контактный путь передачи, в то время как для ВПГ-2 – половой. Входными воротами служат слизистые оболочки и кожный покров. После инвазии в клетку ВПГ начинает активно размножаться, приводя к изменению ее метаболизма и деструкции клеточной мембраны, в результате чего клетка погибает, а множество копий вируса выходят наружу. Затем происходит проникновение нуклеокапсидов в соседние клетки, регионарные лимфоузлы и кровотока, после чего вирус диссеминирует в органы и ткани, образуя в них очаги некроза и воспалительных реакций, создавая благоприятные условия для присоединения вторичных инфекций [17].

Вирус простого герпеса как причина отторжения трансплантата

Вирус простого герпеса 1-го типа вызывает заболевания всех основных отделов глаза: век, конъюнктивы, роговицы, сосудистой оболочки и сетчатки. Поражение роговицы ВПГ вызывает кератиты различных форм: от эпителиальных до глубоких стромальных и некротизирующих [18]. Для пациентов с герпетическими кератитами характерен роговичный синдром с изменением чувствительности роговицы и присутствием в ней везикул, склонных к слиянию в форме веточки дерева [19]. На данный момент основным методом лечения герпетических кератитов является консервативный, а в случае его неэффективности, а также в случае образования бельма или стойкого помутнения роговицы возможно проведение хирургического лечения данной патологии.

В настоящее время во всем мире с целью ликвидации последствий роговичной патологии применяют различные варианты кератопластики [20], а пересадка роговицы является самым распространенным видом трансплантации [21]. С первых попыток проведения операций кератопластики осуществляют поиск причин, способных влиять на приживление трансплантата. Так, еще в 1905 г. после первой успешно проведенной операции по пересадке роговицы от человека к человеку доктор Эдуард Зирм отметил, что жесткое соблюдение асептики, снижение числа грубых механических прикосновений к трансплантату и техника наложения швов влияют на результаты приживления [22]. В известном труде 1935 г. российского ученого-офтальмолога Владимира Петровича Филатова, открывшего миру возможность пересадки консервированных трупных донорских роговиц, значительное внимание уделялось инфекционному контролю доноров [23]. Данные труды легли в основу современной трансплантологии. Развитие инфекционного контроля способствовало определению роли скрытых инфекций в общей трансплантологии [24]. В настоящий момент известно, что основным инфекционным агентом, поражающим роговицу, является ВПГ-1 [25]. Аркадий Александрович Каспаров, посвятивший множество своих работ изучению офтальмогерпеса, считал роговицу: «любимым местом локализации ВПГ» [15]. Многочисленные исследования установили возможность ВПГ существовать в роговице в латентной форме [26–28]. Данные исследования определили латентность ВПГ как его способность длительно существовать внутри клетки-хозяина без

репликации или сборки вирионов. В 1991 г. [29] группа ученых во главе с S.D. Cook обратила внимание на сохранную способность латентного ВПГ к реактивации, репликации, активации иммунной системы даже при отсутствии ганглиозной реактивации. В дальнейшем выяснилось, что высокая вирусная нагрузка на роговицу по группе герпесвирусов способна оказывать свое негативное влияние на результат трансплантации. Так, в 1994 г. в литературе появилось первое сообщение G. Cleator et al. [30] о возможности развития реакции отторжения трансплантата в связи с передачей ВПГ через донорский материал. В 1995 г. J. Garweg et al. [31], проведя оценку полученных во время трансплантации патологически измененных роговиц реципиентов, обнаружили, что у 5 реципиентов из 6, в культуре роговичной ткани которых был обнаружен ВПГ, в послеоперационном периоде развился эпизод реактивации герпетического кератита.

Стремительно нарастающий в те годы интерес именно к данной проблеме побуждал ученых проводить крупные статистические исследования, посвященные более точному определению роли ВПГ в трансплантации роговицы. Так, в 1997 г. L. Remeijer et al. [32] после ретроспективной оценки 2398 сквозных кератопластик пришли к выводу о возможности развития послеоперационного герпетического кератита даже у лиц без предшествующих герпетических заболеваний в анамнезе. Ученые подсчитали, что герпетический кератит развивается в 14,2 раза чаще после сквозной кератопластики по сравнению с частотой встречаемости в популяции. Сквозная кератопластика является провоцирующим фактором реактивации ВПГ. При этом исследователи подчеркивают, что ими оценивалась лишь эпителиальная форма герпетического кератита, в то время как существуют и другие проявления герпетической инфекции роговицы. В том же году G.C. Cockerham et al. [33] была проведена оценка возможных причин трех случаев первичной несостоятельности трансплантата после сквозной кератопластики. В результате проведенного исследования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ВПГ была обнаружена в двух из трех оцениваемых трансплантатов. По мнению авторов работы, полученные данные согласуются с наблюдениями G. Cleator [30] и предполагают, что ВПГ способен вызывать реакцию ранней несостоятельности трансплантата. В 1998 г. исследователями во главе с L.M. Holbach [34] был описан случай отторжения трансплан-

тата роговицы по причине вирусного поражения эндотелия у пациента с тяжелым герпетическим рецидивирующим кератитом в анамнезе. Был проведен анализ полученной в ходе рекератопластики патологически измененной роговицы. По данным проведенного гистологического исследования в клетках эндотелия были обнаружены многочисленные тельца включения, в то время как в кератоцитах стромы определялись вирионы ВПГ-1 и антитела к данному вирусу. По мнению авторов работы, активная инфекция ВПГ в эндотелии трансплантата роговицы приводит к несостоятельности трансплантата у пациентов с рецидивирующими герпетическими кератитами. В 1999 г. M.V. Neufeld et al. [35] был описан случай развития герпетического кератита в роговично-склеральном диске, хранящемся в глазном банке при 4 °С в консервационной среде Optisol-GS. Проведенное исследование данной роговицы при помощи ПЦР и культурального метода с использованием клеточной линии Vero выявило присутствие ВПГ-1. По мнению группы ученых, данный случай наглядно демонстрирует, что ВПГ остается жизнеспособным даже при консервации при 4 °С. О патологическом влиянии персистенции ВПГ в роговице на приживление трансплантата сообщается в работе S. Biswas et al. (2000) [36], в которой исследовались причины развития реакции отторжения трансплантата после проведенной сквозной кератопластики у одного из реципиентов, а также появление стойкого эпителиального дефекта после трансплантации роговицы у другого реципиента. По результатам лабораторных тестов (ПЦР-диагностики, иммуногистохимического анализа) ВПГ был обнаружен в обоих трансплантатах роговицы. Авторы утверждают, что ВПГ может вызывать деструкцию эндотелия в ходе органного культивирования, а также реакцию отторжения и язвенные кератиты в послеоперационном периоде. К началу XXI в. ученые уже характеризовали ВПГ как инфекционный агент, способный сохраняться в трансплантате роговицы в латентной форме и реактивироваться в послеоперационном периоде, приводя к отторжению трансплантата. На следующем этапе исследователи поставили перед собой задачу проследить передачу ВПГ через роговичный трансплантат с определением штаммов, находящихся в донорском материале и тканях реципиента на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде. В этой связи в 2001 г. в журнале *Lancet* были опубликованы данные группы ученых во главе с L. Remeijer [37],

которым удалось задокументировать передачу ВПГ от донора к реципиенту через трансплантат роговицы, с последующей реактивацией вируса. Исследование проводили путем генотипирования штаммов ВПГ донора и реципиента с помощью ПЦР-метода, основанного на анализе отличий в структуре ДНК. Было обнаружено совпадение последовательностей ДНК исследуемых штаммов. Ученые акцентируют внимание на том, что передача ВПГ серонегативному реципиенту представляет особую опасность для зрения, особенно в условиях иммуносупрессивной терапии. В том же году R. DeKesel et al. [38] провели анализ причин четырех случаев ранней несостоятельности трансплантата после сквозной кератопластики. В трех из четырех удаленных несостоятельных трансплантатах методом ПЦР был обнаружен ВПГ. По мнению ученых, данное исследование наглядно демонстрирует способность ВПГ вызывать раннюю несостоятельность трансплантата после сквозной кератопластики. В дальнейшем появлялось все больше сообщений, которые также характеризовали ВПГ как инфекционный агент, способный передаваться от донора к реципиенту при сквозной кератопластике и/или приводить к отторжению трансплантата [39–50].

Биологические эффекты герпесвирусной инфекции

С целью разработки новых методов профилактики передачи ВПГ в последние годы активно проводились фундаментальные исследования, изучающие механизмы прикрепления ВПГ к клеткам [51]. Известно, что в процесс внедрения ВПГ в клетку вовлечены 5 вирусных гликопротеинов: gB, gC, gD, gH, gL [52]. Начальное прикрепление или связывание с клетками опосредуется взаимодействием gC и/или gB с протеогликанами гепарансульфата (HSPG). F-актин-богатые мембранные выступы, именуемые филоподиями, облегчают прикрепление, образуя места, богатые HSPG для начальной фиксации. После прикрепления вируса начинается процесс его проникновения внутрь клетки, который имеет два возможных пути развития в зависимости от типа клеток. Первый путь заключается в слиянии вирусной оболочки с плазматической мембраной клетки, в то время как второй путь задействуется, если необходимо слиться с внутриклеточной везикулой. В любом случае слияние мембран требует обязательного присутствия гликопротеинов gB, gD, gH, gL. Отсутствие gC не останавливает процесс прикрепления, но снижает общую соеди-

нительную способность вируса. Подобно процессу прикрепления процесс слияния мембран требует участия в этом клеточных рецепторов. Текущая широко распространенная модель мембранного слияния предполагает, что связывание gD с одним из соответствующих ему рецепторов индуцирует конформационные изменения в gD и вовлекает в процесс активный многогликопротеиновый комплекс слияния, включающий gB, gD, gH и gL. Слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной приводит к высвобождению вирусных нуклеокапсидных белков и тегумента в цитоплазму хозяина, которые затем связываются с микротрубочко-зависимым цитоскелетным двигателем динеином. В то время как большая часть высвободившегося в клетку вирусного тегумента необходима для активации экспрессии вирусных генов и прекращения синтеза белков клетки-хозяина, оставшаяся часть ответственна за динеин-транспортный перенос нуклеокапсидов вдоль микротрубочек непосредственно к ядру клетки для высвобождения в него вирусной ДНК. В дальнейшем транскрипция, репликация вирусной ДНК и сборка капсидов происходят внутри ядра клетки хозяина.

В свою очередь клетки обладают биологической способностью эффективно противостоять вирусной инвазии, ограничивая репликацию и распространение вирусов [53]. Фундаментальным механизмом защиты клетки от вирусов является клеточная гибель, которая позволяет устранять пораженные ВПГ клетки до начала сборки новых вирионов. Одной из наиболее изученных форм запрограммированной смерти клеток является апоптоз. Известно, что апоптоз необходим для развития и поддержания гомеостаза тканей многоклеточных организмов. Апоптотическая клетка проявляет характерные морфологические особенности, включая вакуолизацию (блеббинг) клеточной мембраны, конденсацию хроматина, фрагментацию внутриклеточной ДНК и образование апоптотических тел [54; 55]. Апоптоз осуществляется конкретным семейством цистеиновых протеаз, известных как каспазы [56]. Некроптоз представляет собой альтернативную форму регулируемой гибели клеток, которая задействуется в случае недостаточной активности каспаз [57]. Морфологически данный вид клеточной гибели характеризуется разрывом клеточной мембраны и отеком органелл. Считается, что некроптоз инициируется связыванием рецептор-взаимодействующего белка киназы 3 (RIP3 или RIPK3) с псевдокиназой MLKL, которая в

свою очередь приводит к деструкции клеточной стенки. Одними из биологических внутриклеточных веществ, способных активировать апоптоз и некроптоз клетки, приводящие к элиминации ВПГ, являются интерфероны (ИФН) [58–60].

Интерфероны – это группа белков, которые обладают противовирусными эффектами и синтезируются клеткой в случае вирусной инвазии либо при контакте с другими невирусными и синтетическими веществами, а также эндотоксинами бактерий [15]. ИФН впервые описали ученые Алик Айзекс и Жан Линдемманн в 1957 г. [61]. На данный момент выделяют три типа ИФН, разделенных в зависимости от вида рецептора, через который передается сигнал: ИФН-1 включает ИФН- α (12–14 подтипов), ИФН- β , ИФН- ω , ИФН- κ , ИФН- ε ; ИФН-2 представлен ИФН- γ ; ИФН-3 включает ИФН- λ 1, ИФН- λ 2, ИФН- λ 3. Рецепторы к ИФН-1 типа представлены во всех тканях организма, однако величина синтеза варьирует в зависимости от типа клеток. ИФН-2 продуцируется антиген-активированными Т-клетками, НК-клетками и макрофагами. ИФН-3 экспрессируются только в отдельных эпителиальных клетках, связываются с отдельным рецептором, образованным лигандсвязывающей субъединицей и сигнальной трансдуцирующей субъединицей [62]. Механизм действия ИФН изучен неполностью. Считается, что экспрессия ИФН происходит в ответ на вирусную инвазию. Синтезированные ИФН-1 (ИФН- α и ИФН- β) распространяются на соседние клетки, взаимодействуя с расположенными на их мембране специфическими рецепторами IFNAR (interferon- α/β receptor), состоящими из субъединиц IFNAR1 и IFNAR2 и связанными с тирозинкиназой 2 (ТҮК2) и JAK-киназами. Киназы ТҮК2 и JAK фосфорилируют остатки тирозина в цитоплазматических доменах IFNAR, создавая места для присоединения белков семейства преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (STAT) для дальнейшего присоединения к ним JAK для фосфорилирования. Фосфорилированные STAT (pSTAT) образуют гомодимеры либо гетеродимеры и транслоцируются в ядро. Гомодимер pSTAT1 связывается с гамма-активированной последовательностью (GAS), расположенной в промоторной области ИФН-стимулированных генов (ISG), и инициирует транскрипцию этих генов-мишеней, в то время как гомодимер, образованный pSTAT3, активирует транскрипцию генов, содержащих последовательность энхансера STAT3. Фосфорилированные STAT1 и STAT2 образуют

гетеродимер, что приводит к вовлечению регуляторного фактора ИФН-9 (IRF9) и образованию комплекса ИФН-стимулированного гена 3 (ISGF3), являющегося активатором транскрипции. Затем этот комплекс переносится в ядро и связывается с ИФН-стимулированными элементами ответа (ISRE) в промоторной области ИФН-стимулированных генов (ISG) для инициации транскрипции генов, являющихся ключевыми для создания противовирусного эффекта ИФН-1 [63; 64].

Противовирусные эффекты интерферона

Интерферон 1-го типа индуцирует синтез множества белков, ограничивающих репликацию вируса и останавливающих его распространение от клетки к клетке: 1. ИФН-1 индуцирует фермент 2'-5'-олигоаденилатсинтетазу (OAS), который в свою очередь активирует латентную нуклеазу RNaseL, опосредующую деградацию вирусной ДНК; 2. При активации ИФН-1 РНК-зависимой протеинкиназы (PKR) блокируется трансляция вирусной РНК; 3. При индукции ИФН-1 ферментов ГТФаз происходит ограничение локализации вирусного нуклеокапсида; 4. Активация ИФН-стимулированного гена 15 (ISG15) и TRIM-белков препятствует высвобождению вирусных частиц; 5. Индуцированные ИФН-1 белки APOBEC3 вызывают гипермутацию вирусной ДНК; 6. Для ограничения очага инфекции ИФН-1 также способен активировать механизм апоптоза для ликвидации инфицированных вирусом клеток путем управления лигандами Fas (FasL), PDL-1 и TRAIL; 7. Известна способность ИФН индуцировать синтез протеина-A устойчивости к миксовирусам (MxA), угнетающего ранние фазы репликации вирусов [65–67].

В дополнение к активации противовирусной системы клетки ИФН-1 также способен локализовать вирусную инфекцию при помощи регуляции систем врожденного иммунитета. ИФН-1 непосредственно активируют НК-клетки для усиления их цитотоксичности, что способствует устранению инфицированных клеток и локализации инфекции. Однако для полной ликвидации внутриклеточной инфекции требуется активация системы приобретенного иммунного ответа, и ИФН-1 играет ключевую роль в этом процессе. ИФН-1 способствуют созреванию дендритных клеток (DCs), которые участвуют в дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в клетки Th1 или Th2 [68–70]. Исследования показали, что ИФН-1 экспериментальных антигенпрезентирующих клеток

способен осуществлять кросс-презентацию и стимулировать собственные CD8⁺ Т-клетки, приводя к их клональному накоплению и пролиферации. ИФН-1 в экспериментальных дендритных клетках увеличивал экспрессию хемокинов, которые привлекали НК, Т- и В-клетки в очаг инфекции, а также IL-15, который важен для поддержания клеточной памяти НК и CD8⁺. Данные внутриклеточные и внеклеточные эффекты ИФН-1 подготавливают иммунную систему к эффективному клеточному противовирусному ответу.

Фармакологическая защита трансплантата роговицы

В качестве терапевтических агентов при герпетических поражениях роговицы помимо ИФН активно применяют многочисленные аналоги нуклеозидов. Наибольшее распространение в клинической практике среди препаратов данной фармакологической группы получил ацикловир [71]. Ацикловир – синтетический аналог ациклического пуринового нуклеозида, который, попадая в инфицированные клетки, фосфорилируется до ацикловиртрифосфата и встраивается в цепочку вирусной ДНК, блокируя ее синтез посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. В ходе лабораторных исследований была установлена идентичная противогерпетическая активность ИФН и ацикловира [72]. Активное применение ацикловира в конце XX, начале XXI вв. привело к возникновению ацикловир-устойчивых штаммов ВПГ, способных вызывать тяжело протекающие формы герпетических кератитов [73, 74]. На сегодняшний день известно, что комбинация аналогов нуклеозидов с препаратами фармакологической группы ИФН и индукторов ИФН обладает синергетическим действием [75]. Согласно данным мета-анализа, комбинация ИФН с аномальными нуклеозидами по сравнению с терапией только аномальными нуклеозидами способна значительно улучшать терапевтический эффект [76], а также, согласно базе данных Кокрановской библиотеки [77], ускорять процесс выздоровления. Также установлено, что совместное использование ИФН- α , - β и - γ также обладает синергетическим эффектом, оказывая в 1000 раз более эффективное противогерпетическое действие на клетки, чем отдельное применение ИФН- α [78].

Неотъемлемой частью фармакологической защиты трансплантата роговицы в послеоперационном периоде является применение иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами [79]. Вирус герпеса считается оппортунистической инфекцией, активирующейся в условиях сниженного иммунитета [17]. Имеются сообщения о том, что глюкокортикостероидная терапия может вызывать активацию даже латентного ВПГ [39, 44] и приводить к отторжению трансплантата в случае применения при активной герпетической инфекции роговицы [49].

Перечисленные противовирусные препараты применяются на различных этапах терапии герпетических поражений роговицы. Вирусная деконтаминация донорских роговиц на этапе консервации может быть использована для профилактики передачи ВПГ при трансплантации роговицы [80, 81]. Разработанное в рамках данной технологии средство для консервации донорских роговиц с входящим в его состав индуктором ИФН в ходе пилотных испытаний обладало противовирусным (противогерпетическим) действием.

Заключение

Ведущей инфекционной причиной поражения роговицы у граждан Российской Федерации являются вирусы группы герпеса. Единственным радикальным методом борьбы с помутнениями роговицы герпетической этиологии является сквозная кератопластика. По данным множества исследований, после трансплантации роговицы существует риск развития отторжения трансплантата, причиной которого может выступать вирус простого герпеса, находящийся в латентной форме в донорском материале. Переходу вируса простого герпеса в активную форму в данном случае способствуют послеоперационная иммуносупрессивная терапия, а также хирургическая травма и множество других факторов. В настоящее время ведется поиск новых путей воздействия на вирус простого герпеса на различных этапах лечения. Проведение вирусной деконтаминации донорских роговиц на этапе консервации позволит осуществлять профилактику передачи вируса простого герпеса от донора к реципиенту при трансплантации роговицы.

Литература

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614–618. PMID: 22133988 <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300539>
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221–e1234. PMID: 29032195 [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221–e1234. PMID: 29032195 [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
4. Oliva MS, Schottman T, Gulati M. Turning the tide of corneal blindness. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):423–7. PMID: 22944753 <http://doi.org/10.4103/0301-4738.100540>
5. Wilson SL, El Haj AJ, Yang Y. Control of scar tissue formation in the cornea: strategies in clinical and corneal tissue engineering. *J Funct Biomater*. 2012;3(3):642–687. PMID: 24955637 <http://doi.org/10.3390/jfb3030642>
6. Wong KH, Kam KW, Chen LJ, Young AL. Corneal blindness and current major treatment concern-graft scarcity. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(7):1154–1162. PMID: 28730122 <http://doi.org/10.18240/ijo.2017.07.21>
7. Gupta N, Tandon R, Gupta SK, Sreenivas V, Vashist P. Burden of corneal blindness in India. *Indian J Community Med*. 2013;38(4):198–206. PMID: 24302819 <http://doi.org/10.4103/0970-0218.120153>
8. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. *Российский офтальмологический журнал*. 2008;(3):18–25.
9. Каспаров А.А. Современные аспекты лечения герпес-вирусного кератита. *Клиническая Офтальмология*. 2000;(2):59–61.
10. Marchi S, Trombetta CM, Gasparini R, Temperton N, Montomoli E. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E27–E33. PMID: 28515628
11. Gruffat H, Marchione R, Manet E. Herpesvirus late gene expression: a viral-specific pre-initiation complex is key. *Front Microbiol*. 2016;7:869. PMID: 27375590 <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00869>
12. Kaneko H, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y, Ishioka K, Fukushima E, et al. The quantitative detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, and cytomegalovirus DNAs in recipient corneal buttons. *Cornea*. 2010;29:1436–1439. PMID: 20847665 <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181d3d69d>
13. Grüter W. Experimental and clinical studies on so-called corneal herpes. *Berichte über die Versammlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1920;42:162–167.
14. Baron S. *Medical Microbiology: 4th edition*. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
15. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. Москва: Медицина; 1994.
16. Brown JC, Newcomb WW. Herpesvirus capsid assembly: insights from structural analysis. *Curr Opin Virol*. 2011;1(2):142–9. PMID: 21927635 <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.003>
17. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Слонимский Ю.Б., Семенова Т.Б. Микст-инфекции и воспалительная офтальмопатология: клинико-лабораторные наблюдения. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(4):74–82.
18. Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:88–101. PMID: 22944008 <http://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.002>
19. Деев Л.А., Ярцева Н.С. *Заболевания роговой оболочки глазного яблока: учебно-методическое пособие*. Смоленск: Изд-во СГМА; 2006.
20. Akanda ZZ, Naeem A, Russell E, Belrose J, Si FF, Hodge WG. Graft rejection rate and graft failure rate of penetrating keratoplasty (PKP) vs lamellar procedures: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119934. PMID: 25781319 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0119934>
21. Lawlor M, Kerridge I. Anything but the eyes: culture, identity, and the selective refusal of corneal donation. *Transplantation*. 2011;92(11):1188–1190. PMID: 22011764 <http://doi.org/10.1097/TP.0b013e318235e817>
22. Armitage WJ, Tullo AB, Larkin DF. The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1222–1223. PMID: 16980643 <http://doi.org/10.1136/bjo.2006.101527>
23. Filatov VP, Olga Sitchevska. Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 1935;13(3):321–347 <http://doi.org/10.1001/archophth.1935.00840030011001>
24. Хубутя М.Ш., Солонин С.А., Годков М.А. Проблемы обеспечения инфекционной безопасности органного и тканевого донорства при лабораторной диагностике гемоконтактных вирусных инфекций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(1):83–90.
25. Майчук Д.Ю., Майчук Ю.Ф. Офтальмоферон – 15 лет широкого применения в лечении и профилактике инфекционных заболеваний глаз. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение: журнал для непрерывного образования врачей*. 2017;1(18):82–100.
26. Kaye SB, Madan N, Dowd TC, Hart CA, McCarthy K, Patterson A. Ocular shedding of herpes simplex virus. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(2):114–116. PMID: 2155653 <http://doi.org/10.1136/bjo.74.2.114>
27. Kaye SB, Lynas C, Patterson A, Risk JM, McCarthy K, Hart CA. Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(4):195–200. PMID: 1850616 <http://doi.org/10.1136/bjo.75.4.195>
28. Cantin EM, Chen J, McNeill J, Willey DE, Openshaw H. Detection of herpes simplex virus DNA sequences in corneal transplant recipients by polymerase chain reaction assays. *Curr Eye Res*. 1991;10S:15–21. PMID: 1650662 <http://doi.org/10.3109/02713689109020353>
29. Cook SD, Hill JH. Herpes simplex virus: molecular biology and the possibility of corneal latency. *Surv Ophthalmol*. 1991;36(2):140–8. PMID: 1659745 [http://doi.org/10.1016/0039-6257\(91\)90127-2](http://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90127-2)
30. Cleator GM, Klapper PE, Dennett C, Sullivan AL, Bonshek RE, Marcyniuk B, et al. Corneal donor infection by herpes simplex virus: herpes simplex virus DNA in donor corneas. *Cornea*. 1994;13(4):294–304. PMID: 7924328 <http://doi.org/10.1097/00003226-199407000-00003>
31. Garweg J, Böhnke M. Slow viral replication of HSV-1 is responsible for

- early recurrence of herpetic keratitis after corneal grafting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996;234(S1):133–138. PMID: 8871164 <http://doi.org/10.1007/bf02343062>
32. Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, Rijneveld WA, Beekhuis WH. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1997;104(4):648–652. PMID: 9111258 [http://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30257-7](http://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30257-7)
33. Cockerham GC, Krafft AE, McLean IW. Herpes simplex virus in primary graft failure. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(5):586–589. PMID: 9152124 <http://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150588001>
34. Holbach LM, Asano N, Naumann GO. Infection of the corneal endothelium in herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):592–594. PMID: 9780108 [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00121-4](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00121-4)
35. Neufeld MV, Steinemann TL, Merin LM, Stroop WG, Brown MF. Identification of a herpes simplex virus-induced dendrite in an eye-bank donor cornea. *Cornea*. 1999;18(4):489–492. PMID: 10422864 <http://doi.org/10.1097/00003226-199907000-00016>
36. Biswas S, Suresh P, Bonshek RE, Corbitt G, Tullo AB, Ridgway AE. Graft failure in human donor corneas due to transmission of herpes simplex virus. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):701–5. PMID: 10873977 <http://doi.org/10.1136/bjo.84.7.701>
37. Remeijer L, Maertzdorf J, Doornenbal P, Verjans GM, Osterhaus AD. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet*. 2001;357(9254):442. PMID: 11273067 [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04011-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04011-3)
38. De Kesel RJ, Koppen C, Ieven M, Zeyen T. Primary graft failure caused by herpes simplex virus type 1. *Cornea*. 2001;20(2):187–190. PMID: 11248827 <http://doi.org/10.1097/00003226-200103000-00016>
39. Zheng X. Reactivation and donor-host transmission of herpes simplex virus after corneal transplantation. *Cornea*. 2002;21(7S):90–3. PMID: 12484706 <http://doi.org/10.1097/01.ico.0000263126.76392.cf>
40. Tullo A. Pathogenesis and management of herpes simplex virus keratitis. *Eye (Lond)*. 2003;17(8):919–922. PMID: 14631397 <http://doi.org/10.1038/sj.eye.6700564>
41. Rezende RA, Uchoa UB, Raber IM, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. New onset of herpes simplex virus epithelial keratitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):415–419. PMID: 15013862 <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.09.057>
42. Borderie VM, Méritet JF, Chau-meil C, Rozenberg F, Baudrimont M, Touzeau O, et al. Culture-proven herpetic keratitis after penetrating keratoplasty in patients with no previous history of herpes disease. *Cornea*. 2004;23(2):118–24. PMID: 15075879 <http://doi.org/10.1097/00003226-200403000-00003>
43. Robert PY, Adenis JP, Pleyer U. How "safe" is corneal transplantation? A contribution on the risk of HSV-transmission due to corneal transplantation. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005;222(11):870–873. PMID: 16308818 <http://doi.org/10.1055/s-2005-858849>
44. Robert PY, Adenis JP, Denis F, Drouet M, Ranger-Rogez S. Herpesviruses serologic survey of corneal allograft recipients. *J Fr Ophthalmol*. 2006;29(3):59–263. PMID: 16557169 [http://doi.org/10.1016/s0181-5512\(06\)73781-0](http://doi.org/10.1016/s0181-5512(06)73781-0)
45. Builles N, Kodjikian L, Burillon C, Damour O. Major endothelial loss from corneas in organ culture: importance of second endothelial count. *Cornea*. 2006;25(7):815–820. PMID: 17068459 <http://doi.org/10.1097/01.ico.0000230253.62730.85>
46. Aydemir O, Türkçioğlu P, Bulut Y, Kalkan A. The relationship of graft survival and herpes simplex virus latency in recipient corneal buttons. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(2):127–131. PMID: 19668501
47. Gatzoufas Z, Oldak M, Schnaidt A, Smola S, Seitz B. Graft-to-host transmission of herpes simplex virus – myth or reality? *Acta Ophthalmol*. 2011;89(5):e473–4; author reply e474–5. PMID: 21756291 <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02192.x>
48. Кугушева А.Э., Слепова О.С., Гундорова Р.А., Демкин В.В., Макаров П.В., Миронкова Е.А. и др. О влиянии герпесвирусных инфекций на результаты приживления роговичного трансплантата при кератопластике высокого риска. В кн. *Актуальные проблемы офтальмологии*. Москва; 2012. с. 116–117.
49. Gatzoufas Z, Hasenfus A, Gyongyossy B, Stavridis E, Sauter M, Smola S, et al. Repeat corneal graft failure due to graft-to-host herpetic infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):24. PMID: 23514192 <http://doi.org/10.1186/1869-5760-3-24>
50. Kuffova L, Knickelbein JE, Yu T, Medina C, Amescua G, Rowe AM, et al. High-risk corneal graft rejection in the setting of previous corneal herpes simplex virus (HSV)-1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):1578–87. PMID: 27050878 <http://doi.org/10.1167/iovs.15-17894>
51. Agelidis AM, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol*. 2015;10(10):1145–1154. PMID: 27066105 <http://doi.org/10.2217/fvl.15.85>
52. Akhtar J, Shukla D. Viral entry mechanisms: cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry. *FEBS J*. 2009;276(24):7228–36. PMID: 19878306 <http://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07402.x>
53. Yu X, He S. The interplay between human herpes simplex virus infection and the apoptosis and necroptosis cell death pathways. *Virol J*. 2016;13:77. PMID: 27154074 <http://doi.org/10.1186/s12985-016-0528-0>
54. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26(4):239–257. PMID: 4561027 <http://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
55. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*. 1980;284(5756):555–556. PMID: 6245367 <http://doi.org/10.1038/284555a0>
56. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*. 1998;281(5381):1312–1316. PMID: 9721091 <http://doi.org/10.1126/science.281.5381.1312>
57. Guo H, Kaiser WJ, Mocarski ES. Manipulation of apoptosis and necroptosis signaling by herpesviruses. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(3):439–448. PMID: 25828583 <http://doi.org/10.1007/s00430-015-0410-5>
58. Holler N, Zaru R, Mischeau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol*. 2000;1(6):489–495. PMID: 11101870 <http://doi.org/10.1038/82732>
59. Chawla-Sarkar M, Lindner DJ, Liu YF, Williams BR, Sen GC, Silverman RH, et al. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis*.

- 2003;8(3):237–249. PMID: 12766484 <http://doi.org/10.1023/a:1023668705040>
60. Robinson N, McComb S, Mulligan R, Dudani R, Krishnan L, Sad S. Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Nat Immunol.* 2012;13(10):954–962. PMID: 22922364 <http://doi.org/10.1038/ni.2397>
61. Haller O. A tribute to Jean Lindenmann, co-discoverer of interferon (1924–2015). *Cytokine.* 2015;76(1):113–115. PMID: 25937629 <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.029>
62. Nallar SC, Kalvakolanu DV. Interferons, Signal Transduction Pathways, and the Central Nervous System. *J of Interferon Cytokine Res.* 2014;34(8):559–576. PMID: 25084173 <http://doi.org/10.1089/jir.2014.0021>
63. Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(2):125–135. PMID: 22222875 <http://doi.org/10.1038/nri3133>
64. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):36–49. PMID: 24362405 <http://doi.org/10.1038/nri3581>
65. Abrams ME, Balish MJ, Brandt CR. IFN- α induces MxA gene expression in cultured human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 1995;60(2):137–42. PMID: 7540146 [http://doi.org/10.1016/S0014-4835\(95\)80003-4](http://doi.org/10.1016/S0014-4835(95)80003-4)
66. Калюжин О.В. Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач.* 2013;(10):43–48.
67. Карсонова А.В. Система интерферонов I типа и НК-клеток при часто рецидивирующем простом герпесе: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09. Москва: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова; 2014. 26 с.
68. Lin FC, Young HA. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):369–76. PMID: 25156421 <http://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.015>
69. Boasso A. Type I interferon at the interface of antiviral immunity and immune regulation: the curious case of HIV-1. *Scientifica.* 2013;2013:580968. PMID: 24455433 <http://doi.org/10.1155/2013/580968>
70. Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity.* 2006;25(3):373–381. PMID: 16979569 <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>
71. Kimberlin DW, Whitley RJ. *Antiviral therapy of HSV-1 and -2.* Cambridge University Press; 2007: 1153–1174. <http://doi.org/10.1017/CBO9780511545313.065>
72. Sainz B, Halford WP. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2002;76(22):11541–50. PMID: 12388715 <http://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11541-11550.2002>
73. Choong K, Walker NJ, Apel AJ, Whitby M. Aciclovir-resistant herpes keratitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(3):309–313. PMID: 20447128 <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02209.x>
74. Toriyama K, Inoue T, Suzuki T, Kobayashi T, Ohashi Y. Necrotizing keratitis caused by acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(3):325–328. PMID: 25473399 <http://doi.org/10.1159/000368297>
75. Taylor JL, Casey MS, O'Brien WJ. Synergistic antiherpes virus activity of acyclovir and interferon in human corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989Mar;30(3):365–70. PMID: 2466806
76. Wilhelmus KR. The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:505–532. PMID: 11190039
77. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD002898. PMID: 21154352 <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
78. Sainz B Jr, Halford WP. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2002;76(22):11541–11550. PMID: 12388715 <http://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11541-11550.2002>
79. Nguyen NX, Seitz B, Martus P, Langenbacher A, Cursiefen C. Long-term topical steroid treatment improves graft survival following normal-risk penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(2):318–9. PMID: 17659972 <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.03.028>
80. Борзенко С.А., Керимов Т.З. Антивирусная деконтаминация трансплантатов донорских роговиц на этапе консервации. Третий российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов», 2–4 октября 2017 г. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(3):221.
81. Керимов Т.З., Борзенко С.А., Гаврилова Н.А., Тонаева Х.Д. Герпесвирусная инфекция трансплантата роговицы: подходы к вирусной деконтаминации на этапе консервации. *Практическая медицина.* 2018;3(114):89–92.

References

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614–618. PMID: 22133988 <http://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300539>
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844–851. PMID: 15640920 <http://doi.org/S0042-96862004001100009>
3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221–e1234. PMID: 29032195 [http://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](http://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
4. Oliva MS, Schottman T, Gulati M. Turning the tide of corneal blindness. *Indian J Ophthalmol*. 2012;60(5):423–7. PMID: 22944753 <http://doi.org/10.4103/0301-4738.100540>
5. Wilson SL, El Haj AJ, Yang Y. Control of scar tissue formation in the cornea: strategies in clinical and corneal tissue engineering. *J Funct Biomater*. 2012;3(3):642–687. PMID: 24955637 <http://doi.org/10.3390/jfb3030642>
6. Wong KH, Kam KW, Chen LJ, Young AL. Corneal blindness and current major treatment concern-graft scarcity. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(7):1154–1162. PMID: 28730122 <http://doi.org/10.18240/ijo.2017.07.21>
7. Gupta N, Tandon R, Gupta SK, Sreenivas V, Vashist P. Burden of corneal blindness in India. *Indian J Community Med*. 2013;38(4):198–206. PMID: 24302819 <http://doi.org/10.4103/0970-0218.120153>
8. Maychuk YuF. Pharmacotherapy optimization for inflammatory diseases of the eye surface. *Russian ophthalmological journal*. 2008;(3):18–25. (In Russ.)
9. Kasparov AA. Modern aspects of the treatment of herpes virus keratitis. *Clinical Ophthalmology*. 2000;(2):59–61. (In Russ.)
10. Marchi S, Trombetta CM, Gasparini R, Temperton N, Montomoli E. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E27–E33. PMID: 28515628
11. Gruffat H, Marchione R, Manet E. Herpesvirus Late Gene Expression: A viral-specific pre-initiation complex is key. *Front Microbiol*. 2016;7:869. PMID: 27375590 <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00869>
12. Kaneko H, Higaki S, Fukuda M, Shimomura Y, Ishioka K, Fukushima E, et al. The quantitative detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, and cytomegalovirus DNAs in recipient corneal buttons. *Cornea*. 2010;29:1436–1439. PMID: 20847665 <http://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181d3d69d>
13. Grüter W. Experimental and clinical studies on so-called corneal herpes. *Berichte über die Versammlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1920;42:162–167.
14. Baron S. *Medical Microbiology: 4th edition*. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
15. Kasparov AA. *Oftalmog herpes*. Moscow: Meditsina Publ.; 1994. (In Russ.)
16. Brown JC, Newcomb WW. Herpesvirus capsid assembly: insights from structural analysis. *Curr Opin Virol*. 2011;1(2):142–9. PMID: 21927635 <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.06.003>
17. Chernakova GM, Maychuk DYU, Kleischeva EA, Slonimskiy YuB, Semenova TB. Mixed infections and inflammatory ophthalmic diseases: clinical and laboratory observations. *The Russian Annals of Ophthalmology/Vestnik oftalmologii*. 2017;133(4):74–82. (In Russ.)
18. Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32:88–101. PMID: 22944008 <http://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.08.002>
19. Deev LA, Yartseva NS. *Zabolevaniya rogovoy obolochki glaznogo yabloka: uchebno-metodicheskoye posobiye*. Smolensk: Izd-vo SGMA Publ.; 2006. (In Russ.)
20. Akanda ZZ, Naeem A, Russell E, Belrose J, Si FF, Hodge WG. Graft rejection rate and graft failure rate of penetrating keratoplasty (PKP) vs lamellar procedures: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119934. PMID: 25781319 <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0119934>
21. Lawlor M, Kerridge I. Anything but the eyes: culture, identity, and the selective refusal of corneal donation. *Transplantation*. 2011;92(11):1188–1190. PMID: 22011764 <http://doi.org/10.1097/TP.0b013e318235c817>
22. Armitage WJ, Tullo AB, Larkin DF. The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Edward Zirm's landmark paper of 1906. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1222–1223. PMID: 16980643 <http://doi.org/10.1136/bjo.2006.101527>
23. Filatov VP, Olga Sitchevska. Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol*. 1935;13(3):321–347 <http://doi.org/10.1001/archophth.1935.00840030011001>
24. Khubutiya MSh, Solonin SA, Godkov MA. The problems of providing infectious disease safety for organ and tissue donation by screening blood-borne viral infections. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(1):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2016-1-83-90>
25. Maychuk DYU, Maychuk YuF. Ophthalmoforon – 15 years of widespread use in the treatment and prevention of infectious eye diseases. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017;1(18):82–100. (In Russ.)
26. Kaye SB, Madan N, Dowd TC, Hart CA, McCarthy K, Patterson A. Ocular shedding of herpes simplex virus. *Br J Ophthalmol*. 1990;74(2):114–116. PMID: 2155653 <http://doi.org/10.1136/bjo.74.2.114>
27. Kaye SB, Lynas C, Patterson A, Risk JM, McCarthy K, Hart CA. Evidence for herpes simplex viral latency in the human cornea. *Br J Ophthalmol*. 1991;75(4):195–200. PMID: 1850616 <http://doi.org/10.1136/bjo.75.4.195>
28. Cantin EM, Chen J, McNeill J, Willey DE, Openshaw H. Detection of herpes simplex virus DNA sequences in corneal transplant recipients by polymerase chain reaction assays. *Curr Eye Res*. 1991;10S:15–21. PMID: 1650662 <http://doi.org/10.3109/02713689109020353>
29. Cook SD, Hill JH. Herpes simplex virus: molecular biology and the possibility of corneal latency. *Surv Ophthalmol*. 1991;36(2):140–8. PMID: 1659745 [http://doi.org/10.1016/0039-6257\(91\)90127-2](http://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90127-2)
30. Cleator GM, Klapper PE, Dennett C, Sullivan AL, Bonshek RE, Marcyniuk B, et al. Corneal donor infection by herpes simplex virus: herpes simplex virus DNA in donor corneas. *Cornea*. 1994;13(4):294–304. PMID: 7924328 <http://doi.org/10.1097/00003226-199407000-00003>
31. Garweg J, Böhnke M. Slow viral replication of HSV-1 is responsible for early recurrence of herpetic keratitis

- after corneal grafting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234(S1):133–138. PMID: 8871164 <http://doi.org/10.1007/bf02343062>
32. Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, Rijneveld WA, Beekhuis WH. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1997;104(4):648–652. PMID: 9111258 [http://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30257-7](http://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30257-7)
33. Cockerham GC, Krafft AE, McLean IW. Herpes simplex virus in primary graft failure. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(5):586–589. PMID: 9152124 <http://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150588001>
34. Holbach LM, Asano N, Naumann GO. Infection of the corneal endothelium in herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):592–594. PMID: 9780108 [http://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00121-4](http://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00121-4)
35. Neufeld MV, Steinemann TL, Merin LM, Stroop WG, Brown MF. Identification of a herpes simplex virus-induced dendrite in an eye-bank donor cornea. *Cornea.* 1999;18(4):489–492. PMID: 10422864 <http://doi.org/10.1097/00003226-199907000-00016>
36. Biswas S, Suresh P, Bonshek RE, Corbitt G, Tullo AB, Ridgway AE. Graft failure in human donor corneas due to transmission of herpes simplex virus. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(7):701–5. PMID: 10873977 <http://doi.org/10.1136/bjo.84.7.701>
37. Remeijer L, Maertzdorf J, Doornenbal P, Verjans GM, Osterhaus AD. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *Lancet.* 2001;357(9254):442. PMID: 11273067 [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04011-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04011-3)
38. De Kesel RJ, Koppen C, Ieven M, Zeyen T. Primary graft failure caused by herpes simplex virus type 1. *Cornea.* 2001;20(2):187–190. PMID: 11248827 <http://doi.org/10.1097/00003226-200103000-00016>
39. Zheng X. Reactivation and donor-host transmission of herpes simplex virus after corneal transplantation. *Cornea.* 2002;21(7S):90–3. PMID: 12484706 <http://doi.org/10.1097/01.ic0.0000263126.76392.cf>
40. Tullo A. Pathogenesis and management of herpes simplex virus keratitis. *Eye (Lond).* 2003;17(8):919–922. PMID: 14631397 <http://doi.org/10.1038/sj.eye.6700564>
41. Rezende RA, Uchoa UB, Raber IM, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. New onset of herpes simplex virus epithelial keratitis after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):415–419. PMID: 15013862 <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.09.057>
42. Borderie VM, Méritet JF, Chaumeil C, Rozenberg F, Baudrimont M, Touzeau O, et al. Culture-proven herpetic keratitis after penetrating keratoplasty in patients with no previous history of herpes disease. *Cornea.* 2004;23(2):118–24. PMID: 15075879 <http://doi.org/10.1097/00003226-200403000-00003>
43. Robert PY, Adenis JP, Pleyer U. How "safe" is corneal transplantation? A contribution on the risk of HSV-transmission due to corneal transplantation. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222(11):870–873. PMID: 16308818 <http://doi.org/10.1055/s-2005-858849>
44. Robert PY, Adenis JP, Denis F, Drouet M, Ranger-Rogez S. Herpesviruses serologic survey of corneal allograft recipients. *J Fr Ophthalmol.* 2006;29(3):59–263. PMID: 16557169 [http://doi.org/10.1016/s0181-5512\(06\)73781-0](http://doi.org/10.1016/s0181-5512(06)73781-0)
45. Builles N, Kodjikian L, Burillon C, Damour O. Major endothelial loss from corneas in organ culture: importance of second endothelial count. *Cornea.* 2006;25(7):815–820. PMID: 17068459 <http://doi.org/10.1097/01.ic0.0000230253.62730.85>
46. Aydemir O, Türkçüoğlu P, Bulut Y, Kalkan A. The relationship of graft survival and herpes simplex virus latency in recipient corneal buttons. *Clin Ophthalmol.* 2007;1(2):127–131. PMID: 19668501
47. Gatziofufas Z, Oldak M, Schnaidt A, Smola S, Seitz B. Graft-to-host transmission of herpes simplex virus – myth or reality? *Acta Ophthalmol.* 2011;89(5):e473–4; author reply e474–5. PMID: 21756291 <http://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02192.x>
48. Kugusheva AE, Slepova OS, Gundorova RA, Demkin VV, Makarov PV, Mironkova EA, et al. O vliyanii gerpsevirusnykh infektsiy na rezul'taty przhivleniya rogovichnogo transplanta pri keratoplastike vysokogo riska. In: *Aktual'nyye problemy oftalmologii.* Moscow; 2012. 116–117 p. (In Russ.)
49. Gatziofufas Z, Hasenfuls A, Gyongyossy B, Stavridis E, Sauter M, Smola S, et al. Repeat corneal graft failure due to graft-to-host herpetic infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2013;3(1):24. PMID: 23514192 <http://doi.org/10.1186/1869-5760-3-24>
50. Kuffova L, Knickelbein JE, Yu T, Medina C, Amescua G, Rowe AM, et al. High-risk corneal graft rejection in the setting of previous corneal herpes simplex virus (HSV)-1 infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):1578–87. PMID: 27050878 <http://doi.org/10.1167/iovs.15-17894>
51. Agelidis AM, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol.* 2015;10(10):1145–1154. PMID: 27066105 <http://doi.org/10.2217/fvl.15.85>
52. Akhtar J, Shukla D. Viral entry mechanisms: cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry. *FEBS J.* 2009;276(24):7228–36. PMID: 19878306 <http://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07402.x>
53. Yu X, He S. The interplay between human herpes simplex virus infection and the apoptosis and necroptosis cell death pathways. *Virol J.* 2016;13:77. PMID: 27154074 <http://doi.org/10.1186/s12985-016-0528-0>
54. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26(4):239–257. PMID: 4561027 <http://doi.org/10.1038/bjc.1972.33>
55. Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature.* 1980;284(5756):555–556. PMID: 6245367 <http://doi.org/10.1038/284555a0>
56. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science.* 1998;281(5381):1312–1316. PMID: 9721091 <http://doi.org/10.1126/science.281.5381.1312>
57. Guo H, Kaiser WJ, Mocarski ES. Manipulation of apoptosis and necroptosis signaling by herpesviruses. *Med Microbiol Immunol.* 2015;204(3):439–448. PMID: 25828583 <http://doi.org/10.1007/s00430-015-0410-5>
58. Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol.* 2000;1(6):489–495. PMID: 11101870 <http://doi.org/10.1038/82732>
59. Chawla-Sarkar M, Lindner DJ, Liu YF, Williams BR, Sen GC, Silverman RH, et al. Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis.* 2003;8(3):237–249. PMID: 12766484

- <http://doi.org/10.1023/a:1023668705040>
60. Robinson N, McComb S, Mulligan R, Dudani R, Krishnan L, Sad S. Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Nat Immunol.* 2012;13(10):954–962. PMID: 22922364 <http://doi.org/10.1038/ni.2397>
- 61.** Haller O. A tribute to Jean Lindenmann, co-discoverer of interferon (1924–2015). *Cytokine.* 2015;76(1):113–115. PMID: 25937629 <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.029>
- 62.** Nallar SC, Kalvakolanu DV. Interferons, Signal Transduction Pathways, and the Central Nervous System. *J of Interferon Cytokine Res.* 2014;34(8):559–576. PMID: 25084173 <http://doi.org/10.1089/jir.2014.0021>
- 63.** Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(2):125–135. PMID: 22222875 <http://doi.org/10.1038/nri3133>
- 64.** Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(1):36–49. PMID: 24362405 <http://doi.org/10.1038/nri3581>
- 65.** Abrams ME, Balish MJ, Brandt CR. IFN- α induces MxA gene expression in cultured human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 1995;60(2):137–42. PMID: 7540146 [http://doi.org/10.1016/S0014-4835\(95\)80003-4](http://doi.org/10.1016/S0014-4835(95)80003-4)
- 66.** Kalyuzhin OV. Tilorone as a chosen preparation for prevention and treatment of acute respiratory viral infections. *Lechaschii Vrach Journal.* 2013;(10):43–48. (In Russ.).
- 67.** Karsonova AV. *Sistema interferonov I tipa i NK-kletok pri chasto retsidiviruyushchem prostom gerpese: Cand. med. sci. diss. Synopsis.* March 14, 2009. Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2014. 26 p. (In Russ.).
- 68.** Lin FC, Young HA. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):369–76. PMID: 25156421 <http://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.015>
- 69.** Boasso A. Type I Interferon at the interface of antiviral immunity and immune regulation: the curious case of HIV-1. *Scientifica.* 2013;2013:580968. PMID: 24455433 <http://doi.org/10.1155/2013/580968>
- 70.** Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity.* 2006;25(3):373–381. PMID: 16979569 <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.08.007>
- 71.** Kimberlin DW, Whitley RJ. *Antiviral therapy of HSV-1 and -2.* Cambridge University Press; 2007: 1153–1174. <http://doi.org/10.1017/CBO9780511545313.065>
- 72.** Sainz B, Halford WP. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2002;76(22):11541–50. PMID: 12388715 <http://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11541-11550.2002>
- 73.** Choong K, Walker NJ, Apel AJ, Whitby M. Aciclovir-resistant herpes keratitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(3):309–313. PMID: 20447128 <http://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02209.x>
- 74.** Toriyama K, Inoue T, Suzuki T, Kobayashi T, Ohashi Y. Necrotizing keratitis caused by acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(3):325–328. PMID: 25473399 <http://doi.org/10.1159/000368297>
- 75.** Taylor JL, Casey MS, O'Brien WJ. Synergistic antiherpes virus activity of acyclovir and interferon in human corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989 Mar;30(3):365–70. PMID: 2466806
- 76.** Wilhelmus KR. The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2000;98:505–532. PMID: 11190039
- 77.** Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD002898. PMID: 21154352 <http://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
- 78.** Sainz B Jr, Halford WP. Alpha/Beta interferon and gamma interferon synergize to inhibit the replication of herpes simplex virus type 1. *J Virol.* 2002;76(22):11541–11550. PMID: 12388715 <http://doi.org/10.1128/JVI.76.22.11541-11550.2002>
- 79.** Nguyen NX, Seitz B, Martus P, Langenbacher A, Cursiefen C. Long-term topical steroid treatment improves graft survival following normal-risk penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(2):318–9. PMID: 17659972 <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.03.028>
- 80.** Borzenok SA, Kerimov TZ. Antiviral decontamination of transplants of donor corneas at the conservation stage. Tretiy rossiyskiy natsional'nyy kongress s mezhdunarodnym uchastiyem "Transplantatsiya i donorstvo organov", 2–4 oktyabrya 2017 g. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2017;19(3):221. (In Russ.).
- 81.** Kerimov TZ, Borzenok SA, Gavrilo-va NA, Tonaeva KhD. Herpesvirus infection in cornea graft: current approaches to therapy and viral decontamination during storage. *Practical medicine.* 2018;3(114):89–92. (In Russ.).

Информация об авторах

Сергей Анатольевич Борзенок	д-р мед. наук, акад. РАЕН, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, http://orcid.org/0000-0001-9160-6240
Тимур Захирович Керимов	аспирант кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0001-8967-6370
Наталья Александровна Гаврилова	проф., д-р мед. наук, заведующая кафедрой глазных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, http://orcid.org/0000-0003-0368-296X
Юрий Юрьевич Калинин	д-р мед. наук, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ
Мадина Хетаговна Хубецова	канд. мед. наук, заведующая глазным тканевым банком ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-6378-8750
Александра Александровна Желтоножка	врач-офтальмолог глазного тканевого банка ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0002-2330-8564

Information about authors

Sergey A. Borzenok	Dr. Med. Sci., Acad. of RANS, Professor of the Eye Disease Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Head of the Center for Fundamental and Applied Biomedical Problems of S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, http://orcid.org/0000-0001-9160-6240
Timur Z. Kerimov	Postgraduate of the Eye Disease Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, https://orcid.org/0000-0001-8967-6370
Natalya A. Gavrilova	Prof., Dr. Med. Sci., Head of the Eye Disease Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, http://orcid.org/0000-0003-0368-296X
Yuriy Yu. Kalinnikov	Dr. Med. Sci., Professor of the Eye Disease Department, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Madina Kh. Khubetsova	Cand. Med. Sci., Head of the Eye Tissue Bank, S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, https://orcid.org/0000-0002-6378-8750
Aleksandra A. Zheltonozhko	Ophthalmologist of the Eye Tissue Bank, S.N. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, https://orcid.org/0000-0002-2330-8564

Статья поступила: 18.12.2019

Статья принята в печать: 24.03.2020

Received: December 18, 2019

Accepted for publication: March 24, 2020