

Возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике в условиях ургентной хирургии

К.В. Сироткина✉, Е.В. Ченцова

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

✉ Автор, ответственный за переписку: Ксения Валерьевна Сироткина, врач-офтальмолог, аспирант отдела
травматологии и реконструктивной хирургии НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца,
sirotkina.ksen8@yandex.ru

Аннотация

Введение. Обзор посвящен актуальной проблеме лечения пациентов с кератоллизом. В нашей статье изучена роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе расплавления роговицы и кератотрансплантата, рассмотрен практический опыт применения синтетических ингибиторов металлопротеиназ в офтальмологии и других областях медицины. Длительное время ведется поиск эффективных способов лечения повреждений роговицы различного генеза и профилактики осложнений после ее трансплантации. Ряд исследований показал, что локальный дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также состояние иммунной системы в целом могут быть определяющими в исходе ургентной кератопластики. В то же время применение синтетических ингибиторов металлопротеиназ может значительно улучшить результат приживления донорской роговицы. Участие тромбоцитов в регуляции протеолитической системы до конца не изучено. Имеющиеся литературные данные о тромбоцитарно-ассоциированном ингибиторе металлопротеиназ и использовании богатой тромбоцитами плазмы для коррекции коллагенолитической активности ферментов, учитывая терапевтическую эффективность и простоту получения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы, представляет большой научный и практический интерес.

В статье рассмотрены особенности патогенеза кератолизиса, влияющие на исход ургентной кератопластики, описаны характерные особенности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также уделено внимание богатой тромбоцитами плазме – потенциальному эндогенному источнику тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ.

Цель. Оценить возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике.

Материалы и методы. Литературный обзор проведен с использованием отечественной базы данных eLIBRARY.RU и зарубежной поисковой среды PubMed. При написании обзора были отобраны основополагающие статьи с 1985 по 2022 годы.

Ключевые слова: роговица, кератопластика, матриксные металлопротеиназы, синтетические ингибиторы металлопротеиназ, тромбоциты, апротинин

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

Для цитирования: Сироткина К.В., Ченцова Е.В. Возможности применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ при кератопластике в условиях ургентной хирургии. *Трансплантология*. 2023;15(3):347–358. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-347-358>

The possibilities of using the inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty

K.V. Sirotkina[✉], E.V. Chentsova

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

[✉]Corresponding author: Kseniya V. Sirotkina, Ophthalmologist, the Postgraduate of the Eye Trauma and Reconstructive Surgery Department, the Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, sirotkina.ksen8@yandex.ru

Abstract

Introduction. The review is devoted to the actual problem of treating patients with keratolysis. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of cornea and corneal graft melting is discussed as well as the practical experience of using synthetic metalloproteinase inhibitors in various branches of medicine and in ophthalmology, in particular. In the field of eye diseases, the search for effective methods for the treatment of corneal injuries of various origins, as well as its post-transplant complications, has been underway for a long time. Recent studies have shown that local imbalance of matrix metalloproteinases and their inhibitors system, as well as the immune system status, may play the main role in the outcome of urgent keratoplasty, and the use of synthetic metalloproteinase inhibitors can significantly improve the biological result of the donor cornea transplant. The role of platelets in the regulation of the proteolytic system has not been fully studied. However, some literature data on the platelet-associated inhibitor of metalloproteinases and the use of platelet-rich plasma to correct the collagenolytic activity of enzymes are of great interest to ophthalmologists, due to therapeutic efficacy and simple method of producing its production the autologous platelet-rich plasma.

The present brief literature review covers the pathogenesis and clinical features of keratolysis, factors which can affect the outcome of urgent keratoplasty, describes the features of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and the platelet-rich plasma as a potential endogenous source of a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

Aim. To evaluate the possibility of using inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty based on a literature review.

Material and methods. To write the review article, we have made the search in the homeland eLibrary.RU database and in the PubMed resource database to select the articles on the topic published in the period from 1985 to 2022.

Keywords: cornea, keratoplasty, matrix metalloproteinases, synthetic inhibitors of metalloproteinases, platelets, aprotinin

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

For citation: Sirotkina KV, Chentsova EV. The possibilities of using the inhibitors of matrix metalloproteinases for keratoplasty. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):347–358. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-347-358>

ММП – матриксные металлопротеиназы
ТИМП – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
БоТП – богатая тромбоцитами плазма

ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

Введение

Острота зрения человека существенно зависит от состояния оптических сред глаза, главным образом роговицы, которая обеспечивает 2/3 оптической силы зрительного анализатора. Роговичная слепота является значимой социально-экономической проблемой, так как затрагивает в большей степени трудоспособную часть населения. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2014 год слепота в результате патологии роговицы занимает 4-е место (5,1%) после катаракты, глаукомы и возрастной маку-

лярной дистрофии. В Российской Федерации на роговичную слепоту приходится 5,9% слепых и слабовидящих пациентов, а в структуре инвалидности по зрению – 9% [1].

За последние десятилетия достигнут прогресс в лечении патологии переднего отрезка глаза. Все большее распространение получают послойные методики пересадки роговицы, однако сквозная кератопластика остается основным, а иногда единственным методом лечения патологии роговицы [2].

Нередко после экстренной кератопластики развиваются осложнения: вялая эпителизация,

эрозии и язвы, которые могут привести к лизису кератотрансплантата [2] и потребовать проведения различных вмешательств на переднем отрезке глаза: применение лечебных мягких контактных линз, аутоконъюнктивальной пластики, трансплантации амниотической мембраны, блефарорафии [3]. Однако все эти меры не затрагивают патогенетическую составляющую процесса, носят симптоматический характер, а результаты не всегда удовлетворительны.

В этой связи продолжение исследований с целью поиска новых способов профилактики и лечения лизиса кератотрансплантата остается актуальной задачей в офтальмологии. На наш взгляд, патогенетически обоснованным подходом для ее решения является изучение локального протеолитического статуса, а также показателей иммунной системы в пред- и посттрансплантационный период.

В литературе описана значимость ферментов слезы [4, 5], а также показателей системного иммунитета при локальных процессах в переднем отрезке глаза [6]. В 1962 году исследователи J. Gross и C. Lapierre обнаружили новый класс ферментов – матриксные металлопротеиназы (ММП). С тех пор были охарактеризованы более 20 ферментов этого семейства и подробно описаны их функции [7]. В различных областях медицины изучалась роль ММП и их ингибиторов в развитии аутоиммунных заболеваний [8], глаукомы [9], увеальной меланомы [10], онкологии [11, 12] и др. Была показана эффективность применения синтетических ингибиторов ММП в травматологии и ортопедии [13, 14], кардиологии [15], офтальмологии при лечении заднего блефарита [16], а так же после фистулизирующих антиглаукоматозных операций [9].

Показана перспективность применения препаратов крови – цельной аутокрови, лейкоцитарной массы, различных форм богатой тромбоцитами плазмы (БотП) при лечении заболеваний роговицы [17, 18]. По данным литературы, α -гранулы тромбоцитов человека, помимо факторов роста, содержат тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), что было подтверждено иммуногистохимическим окрашиванием [19, 20], однако применение БотП с целью коррекции локального протеолитического статуса на сегодняшний день не нашло своего применения в офтальмологии.

Таким образом, ММП и их ингибиторы недостаточно изучены, а возможности использования синтетических ингибиторов ММП в лечении

глазных болезней и офтальмо-трансплантологии находятся на стадии исследования.

Клинико-патогенетические особенности кератолизиса

Кератолизис – это многофакторный процесс повреждения ткани роговицы или кератотрансплантата, с расплавлением и разволокнением стромы, вызванный сочетанным действием ферментов локальной протеолитической системы, активацией иммунокомпетентных клеток, а также токсинами микроорганизмов [2].

Причинами расплавления кератотрансплантата могут служить замедленная эпителизация и длительно персистирующий язвенный дефект в послеоперационном периоде, рецидивирующая инфекция, нейротрофические и иммунологические нарушения, синдром сухого глаза, стойкая офтальмогипертензия, сопутствующая патология, в первую очередь, аутоиммунные заболевания, а также повышенная агрессия протеолитических ферментов слезы [21].

Основными показаниями для экстренной пересадки роговицы являются: десцеметоцеле, перфорация роговицы, расплавление кератотрансплантата. В условиях ургентной хирургии, в связи с дефицитом донорского материала, применяют консервированную роговицу. Несмотря на то, что такой материал обладает меньшей иммуногенностью за счет снижения содержания в нем лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток, экстренные пациенты, которые относятся к группе высокого риска, переносят 2–3 и более рекератопластики, нередко без удовлетворительного результата и с лизисом трансплантата [22]. При высоком риске нарушения эпителизации и сопутствующем синдроме сухого глаза, который сопровождается аутоиммунными заболеваниями, ургентную кератопластику сочетают с покрытием роговицы конъюнктивой, амнионом, блефарорафией, однако и это не всегда способствует гладкому течению послеоперационного периода [2].

Комплексное рассмотрение этих факторов в контексте кератолизиса является патогенетически обоснованным вектором исследования в офтальмо-трансплантологии и будет способствовать улучшению результатов лечения.

Этиологические факторы, влияющие на исход кератопластики

Исходы трансплантации роговицы зависят от наличия факторов риска у пациента, таких как неоваскуляризация ложа, воспаление, инфекции,

повторные кератопластики, аллосенсибилизация при пересадке других солидных органов, глаукома, аллергические и системные заболевания реципиента, беременность, предшествующие операции на глазах [23, 24].

Неоваскуляризация является наиболее значимым фактором, определяющим исход кератопластики. Кровеносные и лимфатические сосуды, проникая в трансплантат роговицы, играют критическую роль в переносе чужеродных антигенов хозяину и доставке эффекторных иммунных клеток, отягощая течение послеоперационного периода [23, 24]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость трансплантата при операции на бессосудистом ложе при местной иммуносупрессивной терапии может достигать порядка 90% [24, 25], результаты заметно ухудшаются при urgentных кератопластиках на воспаленном, васкуляризованном ложе и составляют, по разным источникам, 35–70% [24, 26]. Высокий процент благоприятного исхода кератопластики у пациентов группы «низкого» риска, несмотря на отсутствие проведения HLA-типирования, объясняется иммунной привилегией органа зрения, а именно, иммунным отклонением, связанным с передней камерой глаза (ACIAD), иммуносупрессорными компонентами водянистой влаги, факторами, участвующими в поддержании аваскулярности роговицы, мембран-ассоциированными иммунологически активными молекулами клеток эндотелия роговицы [27].

Повторные кератопластики утяжеляют течение послеоперационного периода. Вероятные причины этого – пресенсибилизация, иммунологическая память и, конечно, воспаленная, нередко инфицированная среда и неоангиогенез от предыдущих операций, в результате которых усиливается продукция провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, 6, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), хемокинов, включая MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2. При этом донорские антигенпрезентирующие клетки роговицы становятся более эффективными в презентации аллоантигена и в переходе Т-клеток в Th1-эффекторы [24, 28]. По данным зарубежных исследований, при интактном ложе до операции, средняя выживаемость полнослойных кератотрансплантатов через 4 года составила 85%, по сравнению с 58% для группы, где присутствовало предтрансплантационное воспаление ложа реципиента [23].

Наличие системных, главным образом, аутоиммунных и аллергических заболеваний у реципиента (синдром Шегрена, ревматоидный артрит,

системная красная волчанка, болезнь Лайелла и др.), является важным фактором, определяющим неблагоприятное течение послеоперационного периода после urgentной кератопластики. С одной стороны, возникновение осложнений у таких пациентов обусловлено особенностями иммунологического статуса, а именно, избыточной продукцией ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , а также синергичным ингибированием ИЛ-4, ИЛ-10 [29]. С другой стороны, уровень этих провоспалительных цитокинов, находясь в прямой корреляции с активностью ММП, усиливает протеолитическую способность слезы, что отрицательно влияет на процесс приживления трансплантата, а нередко приводит к его расплавлению [30].

Матриксные металлопротеиназы – общая характеристика и клиническое значение при развитии различных заболеваний

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это семейство цинксодержащих ферментов, которые способны разрушать нативный коллаген и другие белки внеклеточного матрикса. Они принимают участие в белковом обмене соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неоангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования [5, 7]. ММП секретируются кератиноцитами, фибробластами, моноцитами, тканевыми макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами и злокачественными клетками [8].

На сегодняшний день известно 28 ферментов ММП, которые подразделяют на 5 подсемейств: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, митрилизины и мембранносвязанные ММП, а недостаточно изученные относят к подсемейству «другие ферменты» [30].

Для офтальмологии наибольший интерес представляют ММП-2 и ММП-9 (подсемейство желатиназ), проявляющие субстратную активность в отношении ламинина и коллагена IV типа, который является основным компонентом базальных мембран. ММП-2 и ММП-9 продуцируются эпителиальными клетками роговицы, а также стромальными фибробластами [31]. Уровень ММП регулируется активаторами – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, TNF- α , плазмином, и ингибиторами – ТИМП-1,2,3,4, α 2-макрोगлобулином, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФ- β . Доказано, при повреждении тканей происходит выброс провоспалительных цитокинов, повышается активность плазмина, что приводит к повышенной секреции ММП

и возникновению дисбаланса между ММП и их тканевыми ингибиторами (ТИМП), что в конечном запускает процесс ремоделирования и дена- турации тканей, замыкая порочный круг [4].

В 2013 году R. Sambursky et al. на большой группе пациентов (206 человек), из которых 143 были с синдромом Шегрена, при помощи детек- тора InflammDry обнаружили повышенную активность ММП-9 в слезе и на поверхности глаза, которая приводит к десквамации эпителия роговицы и определяет клиническую картину и тяжесть заболевания [32].

В 2014 году M. Xue et al. определили актив- ность ММП-2 и ММП-9 на поверхности сино- виальных фибробластов, выделенных у 7 паци- ентов с ревматоидным артритом и 8 с остеоартри- том после замены коленного сустава, и доказа- ли, что ММП-2 и ММП-9 экспрессируются на поверхности клеток, способствуют выживанию, пролиферации, миграции и инвазии синовиаль- ных фибробластов при ревматоидном артрите, стимулируют воспаление и деградацию хряща [33].

В ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» на базе отдела глаукомы М.У. Арапиев и соавт. в 2015 году провели исследование 60 пациентов с глаукомой и подозрением на таковую. Анализ показал повышение системной продукции ММП-9 у пациентов с первичной открытоуголь- ной глаукомой вследствие изменений структу- ры компонентов экстрацеллюлярного матрикса, снижения эластических свойств роговицы, что в конечном итоге влияет на отток внутриглазной жидкости через дренажную зону и создает усло- вия для компрессионного повреждения аксонов ганглиозных клеток сетчатки [34].

На базе Мариинской больницы И.В. Брежская и соавт. в 2019 году провели работу, в которую включили 81 пациента с асептическими язвами роговицы различного генеза. Помимо хирургиче- ского лечения, оценивали и при необходимости корректировали протеолитический статус слезы. В результате авторы показали, что коллагеноли- тическая активность конъюнктивальной жидко- сти глаза с асептической язвой роговицы в сред- нем на 150–340% выше, чем у здоровых людей. Степень выраженности ферментативной агрес- сивности зависела от глубины развившейся язвы роговицы и ее этиологии, и была выше у больных с аутоиммунной патологией [5].

Тромбоциты как эндогенный источник тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ

Экспрессия ММП строго контролируется их тканевыми ингибиторами – ТИМП. Эти регуля- торные молекулы секретируются фибробласта- ми, макрофагами, эндотелиальными, гладко- мышечными клетками, рубцовой тканью, сино- виальными оболочками и тромбоцитами [35–37]. Тромбоциты содержат многочисленные α -грану- лы с биологически активными веществами.

T.W. Cooper et al. в 1985 году провели иссле- дование по изучению тканевого ингибитора коллагеназы тромбоцитарного происхождения. Ингибиторы коллагеназы, которые функцио- нально и иммунологически идентичны ингиби- торам, секретируемым дермальными фибробла- стами человека, были идентифицированы в ряде соединительных тканей человека, амниотической жидкости и сыворотке крови. Авторы изучили клеточные лизаты очищенных тромбоцитов, мононуклеарных клеток, гранулоцитов и эрит- роцитов на наличие иммунореактивного белка с помощью специфического иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления ингибитора кол- лагеназы человека. Оказалось, что только лизат тромбоцитов содержал ингибитор коллагеназы в количестве 225 нг/мг клеточного белка; дру- гие клеточные лизаты не содержали измеримых количеств ингибитора. Было показано, что содер- жание ингибитора в плазме составляет 46% от его показателя в сыворотке крови, а процесс сверты- вания крови приводит к 2-кратному увеличению концентрации ингибитора в сыворотке крови по сравнению с плазмой, что связано с его высвобо- ждением из α -гранул тромбоцитов. Так же ИФА с целью определения ингибитора коллагеназы был проведен с лизатом мегакариоцитов (пред- шественников тромбоцитов), и как оказалось, он содержал ингибитор в количестве 140 нг/мл. Таким образом было показано, что тромбоцитар- но-ассоциированный ингибитор вырабатывается эндогенно. Авторы отметили, что при участии ингибитора коллагеназы тромбоцитарного прои- схождения могут происходить различные пато- логические процессы. Например, при фиброзных заболеваниях, атеросклерозе действие тромбо- цитарного ингибитора может приводить к накоп- лению коллагена, способствуя тем самым воз- никновению этих сложных и многофакторных заболеваний [20].

В 1997 году T. Murate et al. рассмотрели воз- можную роль тромбоцитарных и мегакариоцитар-

ных ТИМП в развитии фиброза костного мозга. Они провели количественный анализ ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке у здоровых субъектов и у пациентов с низким или высоким количеством тромбоцитов. Уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке у здоровых добровольцев составляли $101,1 \pm 13,3$ нг/мл и $82,7 \pm 26,3$ нг/мл соответственно. У пациентов с повышенным количеством тромбоцитов, например, при эссенциальном тромбоцитозе, истинной полицитемии и миелофиброзе, уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови составляли $351,6 \pm 200,9$ нг/мл и $148,9 \pm 84,0$ нг/мл соответственно. Сывороточные уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 у пациентов с низким уровнем тромбоцитов, например, при апластической анемии и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, составляли $57,2 \pm 25,8$ нг/мл и $19,7 \pm 7,68$ нг/мл соответственно. По данным авторов, уровень ТИМП-1 в сыворотке статистически значимо коррелировал с количеством тромбоцитов во всех случаях, связь между уровнем ТИМП-2 в сыворотке крови и количеством тромбоцитов была не столь сильной. Иммуногистохимический метод выявил наличие ТИМП-1 и ТИМП-2 на мегакариocyтах и тромбоцитах, это подтверждает, что они являются богатыми источниками ТИМП. Авторы предположили, что ТИМП, высвобождаемые из мегакариocyтов и тромбоцитов, наряду с трансформирующим фактором роста бета (TGF- β) и тромбоцитарным фактором роста (PDGF), могут стимулировать пролиферацию фибробластов костного мозга и играть важную роль в процессах фиброза последнего [19].

В 2002 году, M.N. Holten-Andersen et al. сообщили, что пациенты с онкопатологией, которым проводили переливание крови во время операций по поводу солидных опухолей, имеют более высокий процент рецидивов заболевания и смертности. Они предположили, что причиной является тканевой ТИМП-1, присутствующий в больших количествах в тромбоцитах, который стимулирует рост клеток и ингибирует апоптоз и, следовательно, может рассматриваться как фактор, влияющий на прогрессию опухоли. Авторы измерили уровни ТИМП-1 в различных препаратах крови и в тромбоцитарной массе. Средние уровни ТИМП-1 в цельной крови и богатой тромбоцитами плазме были 41,6 и 139,8 мкг/л соответственно. В препаратах крови со сниженным более, чем на 99% содержанием тромбоцитов, ТИМП-1 обнаружить не удалось. Кроме того, уровень ТИМП-1 значительно увеличивался при длительном хранении препаратов, содержащих тромбоциты, что,

по-видимому, связано с их распадом и высвобождением ТИМП-1 из α -гранул [38, 39].

Опыт применения синтетических ингибиторов матриксных металлопротеиназ в различных областях медицины

В ходе изучения системы ММП–ТИМП и понимания важной роли ее дисбаланса в развитии многих заболеваний организма человека ученые разных направлений медицины стали разрабатывать синтетические ингибиторы ММП. К наиболее известным из них и применяемым в клинической практике относят апротинин, доксициклин, азитромицин и др.

Действие доксициклина как ингибитора ММП было продемонстрировано в экспериментальном исследовании, на модели глаукомы у кроликов, которым проводили трабекулэктомию. В послеоперационном периоде препарат вводили субконъюнктивально и в виде инстилляций. По результатам иммуногистохимического анализа было обнаружено повышение уровня ТИМП-1 и снижение ММП-9, что решало проблему чрезмерного фиброза фильтрационной подушки и определяло успех операции. Авторы подчеркивают, что местное применение доксициклина можно рассматривать как альтернативу митомицину-С при антиглаукоматозных операциях [17].

В 2010 году D. Li et al. провели исследование *in vitro* и показали, что в культивируемых эпителиальных клетках роговицы человека азитромицин подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов и ММП-1,3,9 дозозависимым образом [40]. В 2015 году L. Zhang et al. обнаружили, что местное применение 1% азитромицина у пациентов с синдромом сухого глаза снижало экспрессию ММП-9 через 4 недели по сравнению с контрольной группой [41].

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов, таких как плазмин, трипсин, химотрипсин, калликреин. Данный препарат является сильным ингибитором ММП за счет супрессии пути активации металлопротеиназ плазмином. E. Lee, D.E. Vaughan в 1996 году установили, что плазминоген индуцирует секрецию ММП в культивируемых сосудистых гладкомышечных клетках, а апротинин ингибирует ее [42].

В 2008 году J. Orchard et al. опубликовали результаты клинического исследования, в котором апротинин вводили перисухожильно 430 субъектам при тендопатиях ахиллова сухожилия и надколенника. По данным опроса, пациенты, которые ранее получали инъекции корти-

Заключение

зола, отметили лучший клинический результат от терапии апротинином. При этом состояние 76% пациентов улучшилось, 22% сообщили об отсутствии изменений, и только 2% отмечали отрицательную динамику [14].

В 2018 году N. Ryosuke et al. провели исследование *in vitro*, где изучали серию хондральных, менисковых и синовиальных культур тканей пациентов с остеоартритом. Образцы обрабатывали цитокинами (ИЛ-1, ФНО- α), липополисахаридом (эндотоксин, являющийся медиатором воспаления) и апротинином. Результаты проведенной зимографии демонстрировали более высокие уровни ММП-2 и ММП-9 в образцах, обработанных цитокинами и липополисахаридом. Авторы пришли к заключению, что молекулярная структура сигнального каскада эндотоксина аналогична с ИЛ-1, именно поэтому липополисахарид индуцировал экспрессию ММП-2 и ММП-9. Напротив, применение апротинина способствовало снижению секреции ММП-2 и ММП-9 в культуральных тканях [43].

Кератопластика является операцией выбора при неотложных состояниях, таких как перфорация роговицы или угроза таковой. Несмотря на то, что сквозная кератопластика является рядовой операцией в клинической практике врача-офтальмолога, посттрансплантационные осложнения от замедленной эпителизации вплоть до кератолизиса встречаются у каждого третьего экстренного пациента.

Анализ литературы показывает, что матриксные металлопротеиназы могут играть существенную роль в процессах лизиса роговицы и трансплантата, а показатели иммунной системы у пациентов с кератолизисом недостаточно изучены.

Применение синтетического ингибитора матриксной металлопротеиназы – апротинина и лизата богатой тромбоцитами плазмы, который является источником тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 в высоких концентрациях, может рассматриваться как патогенетически обоснованный способ профилактики и лечения расплавления кератотрансплантата в условиях ургентной хирургии.

Список литературы

1. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):144–160. PMID: 33275949 [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
2. Мороз З.И., Малюгин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинking модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014;(2):29–32.
3. Целая Т.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. Трансплантация клеток слизистой оболочки полости рта при лечении лимбально-клеточной недостаточности. *Трансплантология*. 2022;14(1):68–78. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-68-78>
4. Чеснокова Н.Б., Безнос О.В. Гидролитические ферменты слезной жидкости в норме и при патологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;(4):107–111.
5. Бржеская И.В., Сомов Е.Е. Коллагенолитическая активность конъюнктивальной жидкости у здоровых людей и больных с асептической язвой роговицы различной этиологии. *Клиническая офтальмология*. 2018;18(2):77–80. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-77-80>
6. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Куликова И.Г., Шамхалова Х.М. Особенности локальной и системной продукции провоспалительных, хемотаксисных медиаторов и сосудистых факторов роста при пересадках роговицы высокого риска. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021;(1):20–28. <https://doi.org/10.14427/jirai.2021.1.20>
7. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;(2):3–16. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
8. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2006;26(4):299–307. PMID: 16652230 <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9022-6>
9. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozdogan Pehlivan S, Sungu N, Nur Aksakal F, Altinok A, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(5):399–406. PMID: 20874665 <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0064>
10. El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, Ardjomand N. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol*. 2001;194(20):201–206. PMID: 11400149 [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(200106\)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-9896(200106)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O)
11. Костылева О.И., Муштенко В.В., Колпаков А.В., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Особенности экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при опухолях почки. *Лабораторная служба*. 2017;6(1):6–13. <https://doi.org/10.17116/labs2017616-13>
12. Клишова Е.В., Кондакова И.В., Чойзенов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал*. 2003;(2):62–70.
13. Nakagawa R, Akagi R, Yamaguchi S, Enomoto T, Sato Y, Kimura S, et al. Single vs. repeated matrix metalloproteinase-13 knockdown with intra-articular short interfering RNA administration in a murine osteoarthritis model. *Connect Tissue Res*. 2018;60(4):335–343. PMID: 30345823 <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1539082>
14. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1625–1632. PMID: 18449616 <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0254-z>
15. Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М., Рябов В.В. Влияние доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;1(109):71–78. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-1-71-78>
16. Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S. Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(7):1016–1019. PMID: 27500111 <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.07.14>
17. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Пономарев И.Н., Власова В.А., Павленко Ю.А. Опыт применения тромбофибринового сгустка богатой тромбоцитами плазмы при язвенном поражении роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(4S):15–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-15-21>
18. 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):388–393. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>
19. Murate T, Yamashita K, Isogai C, Suzuki H, Ichihara M, Hatano S, et al. The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis. *Br J Haematol*. 1997;99(1):181–189. PMID: 9359522 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.3293146.x>
20. Cooper T, Eisen A, Stricklin G, Welgus H. Platelet-derived collagenase inhibitor: characterization and subcellular localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(9):2779–2783. PMID: 2986137 <https://doi.org/10.1073/pnas.82.9.2779>
21. Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинking в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(3):93–100. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
22. Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1534–1538. PMID: 15288984 <https://doi.org/10.1016/j.opht.2003.12.060>
23. Armitage W, Goodchild C, Matthew D, Gunn D, Hjortdal J, Lohan P, et al. High-risk corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation*. 2019;103(12):2468–2478. PMID: 31765363 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002938>
24. Di Zazzo A, Kheirikhah A, Abud T, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):816–827. PMID: 28012874 <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.010>

25. Williams KA, Coster DJ. The immunobiology of corneal transplantation. *Transplantation*. 2007;84(7):806–813. PMID: 17984831 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000285489.91595.13>
26. Tahvildari M, Emami-Naeini P, Omoto M, Mashaghi A, Chauhan SK, Dana R. Treatment of donor corneal tissue with immunomodulatory cytokines: a novel strategy to promote graft survival in high-risk corneal transplantation. *Sci Rep*. 2017;7:971. PMID: 28428556 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01065-z>
27. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы. *Медицинская иммунология*. 2020;22(1):61–76. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1768>
28. Amouzegar A, Chauhan S, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016;196(10):3983–3991. PMID: 27183635 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600251>
29. Жданова Е.В., Костоломова Е.Г., Волкова Д.Е., Зыков А.В. Клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. *Медицинская иммунология*. 2022;24(5):1017–1026. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCA-2520>
30. Coussens M, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem Biol*. 1996;3(11):895–904. PMID: 8939708 [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(96\)90178-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(96)90178-7)
31. Fini M, Girard M. Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1779–1788. PMID: 2170294
32. Sambursky R, Davitt W, Latkany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):24–28. PMID: 23307206 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.561>
33. Xue M, Kelvey K, Shen K, Minhas N, March L, Park S, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2270–2279. PMID: 24982240 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu254>
34. Арапиев М.У., Ловпаче Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(4):13–20.
35. Gavriovic J, Hembry R, Reynolds J, Murphy G. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *J Cell Science*. 1987;87(Pt 2):357–362. PMID: 2821028 <https://doi.org/10.1242/jcs.87.2.357>
36. Welgus H, Campbell E, Bar-Shavit Z, Senior R, Teitelbaum S. Human alveolar macrophages produce a fibroblast like collagenase and collagenase like inhibitor. *J Clin Invest*. 1985;76(1):219–224. PMID: 2991337 <https://doi.org/10.1172/JCI111949>
37. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5(8):2145–2154. PMID: 1850705 <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.8.1850705>
38. Holten-Anderson M, Brunner N, Christensen I, Jensen V, Nielsen H. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in blood transfusion components. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(3):223–230. PMID: 12088341 <https://doi.org/10.1080/003655102317475489>
39. Cui X, Ma Y, Wang H, Huang J, Li L, Tang J, et al. The anti-photoaging effects of pre- and post-treatment of platelet-rich plasma on UVB-damaged HaCaT keratinocytes. *Photochem Photobiol*. 2021;97(3):589–599. PMID: 33174201 <https://doi.org/10.1111/php.13354>
40. Li D, Zhou N, Zhang L, Ma P, Pflugfelder SC. Suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5623–5629. PMID: 20538995 <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4992>
41. Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li DQ, Pflugfelder SC. Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1117–1123. PMID: 26204109 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2326>
42. Lee E, Vaughan D, Parikh S, Grodzinsky A, Libby P, Lark M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;78(1):44–49. PMID: 8603504 <https://doi.org/10.1161/01.res.78.1.44>
43. Chu SC, Yang SF, Lue KH, Hsieh YS, Wu CL, Lu KH. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connect Tissue Res*. 2004;45(3):142–150. PMID: 15512768 <https://doi.org/10.1080/03008200490506058>

References

1. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health*. 2021;9(2):144–160. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)
2. Moroz ZI, Malyugin BE, Gorochova MV, Kovschun EV. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Ophthalmosurgery*. 2014;(2):29–32. (In Russ.).
3. Tselaya TV, Chentsova EV, Borovkova NV. Transplantation of cells of the oral mucosa in the treatment of limbal stem cell deficiency. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(1):68–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-1-68-78>
4. Chesnokova NB, Beznos OV. Hydrolytic enzymes in normal and pathologic tear fluid. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;(4):107–111. (In Russ.).
5. Brzheshkaya IV, Somov EE. Collagenolytic activity of conjunctival fluid in healthy people and patients with aseptic ulcer of the cornea of various etiologies. *Clinical ophthalmology*. 2018;(2):77–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-77-80>
6. Neroev VV, Balatskaya NV, Chentsova EV, Kulikova IG, Shamkhalova KhM. Features of local and systemic production of pro-inflammatory, chemoattractant mediators and vascular growth factors in high-risk corneal transplants. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2021;(1):20–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.14427/jipai.2021.1.20>
7. Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYU. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;(2):3–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
8. Ram M, Sherer Y, Shoenfeld Y. Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J Clin Immunol*. 2006;26(4):299–307. PMID: 16652230 <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9022-6>
9. Sen E, Balikoglu-Yilmaz M, Bozdog-Pehlivan S, Sungu N, Nur Aksakal F, Altinok A, et al. Effect of doxycycline on postoperative scarring after trabeculectomy in an experimental rabbit model. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(5):399–406. <https://doi.org/10.1089/jop.2010.0064>
10. El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, Ardjomand N. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol*. 2001;194:201–206. PMID: 11400149 [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(200106\)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-9896(200106)194:2<201::AID-PATH840>3.0.CO;2-O)
11. Kostyleva OI, Mushtenko VV, Kolpakov AV, Timofeev YS, Kushlinskii NE. Features of expression matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors and renal cancer. *Laboratory Service*. 2017;6(1):6–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2017616-13>
12. Klishe EV, Kondakova IV, Choyznov EL. Matriksnye metalloproteinazy v onkogeneze. *Siberian journal of oncology*. 2003;(2):62–70. (In Russ.).
13. Ryosuke N, Ryuichiro A, Satoshi Y, Takahiro E, Yusuke S, Seiji K, et al. Single vs. repeated matrix metalloproteinase-13 knockdown with intra-articular short interfering RNA administration in a murine osteoarthritis model. *Connect Tissue Res*. 2018;60(4):335–343. PMID: 30345823 <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1539082>
14. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1625–1632. PMID: 18449616 <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0254-z>
15. Kercheva MA, Ryabova TR, Guskova AM, Ryabov VV. Influence of doxycycline on development of unfavorable left ventricular remodeling in patients with acute primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation. *Siberian Medical Review*. 2018;1(109):71–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-1-71-78>
16. Zandian M, Rahimian N, Soheilifar S. Comparison of therapeutic effects of topical azithromycin solution and systemic doxycycline on posterior blepharitis. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(7):1016–1019. PMID: 27500111 <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.07.14>
17. Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV, Ponomarev IN, Vlasova VA, Pavlenko YuA. Experience of using a thrombolytic plasma of platelet-rich plasma in ulcerative lesions of the cornea. *Russian ophthalmological journal*. 2021;14(4):15–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-15-21>
18. Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV, Alekseeva IB, Romanova IYu. Peculiarities of platelet rich plasma and its application in ophthalmology. *Ophthalmology*. (In Russ.). 2018;15(4):388–393. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-388-393>
19. Murate T, Yamashita K, Isogai C, Suzuki H, Ichihara M, Hatano S, et al. The production of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in megakaryopoiesis: possible role of platelet- and megakaryocyte-derived TIMPs in bone marrow fibrosis. *Br J Haematol*. 1997;99(1):181–189. PMID: 9359522 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.3293146.x>
20. Cooper T, Eisen A, Stricklin G, Welgus H. Platelet-derived collagenase inhibitor: characterization and subcellular localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(9):2779–2783. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.9.2779>
21. Chentsova EV, Verigo EN, Makarov PV, Khazamova AI. Cross-linking 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>
22. Simon M, Fellner P, El-Shabrawi Y, Ardjomand N. Influence of donor storage time on corneal allograft survival. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1534–1538. PMID: 15288984 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.12.060>
23. Armitage V, Goodchild C, Matthew D, Gunn D, Hjortdal J, Lohan P, et al. High-risk corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation*. 2019;103(12):2468–2478. PMID: 31765363 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002938>
24. Di Zazzo A, Kheirkhah A, Abud T, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):816–827. PMID: 28012874 <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.010>
25. Williams KA, Coster DJ. The immunobiology of corneal transplantation. *Transplantation*. 2007;84(7):806–813. PMID: 17984831 <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000285489.91595.13>
26. Tahvildari M, Emami-Naeini P, Omoto M, Mashaghi A, Chauhan SK, Dana R. Treatment of donor corneal tis-

- sue with immunomodulatory cytokines: a novel strategy to promote graft survival in high-risk corneal transplantation. *Sci Rep*. 2017;7:971. PMID: 28428556 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01065-z>
27. Neroev VV, Balatskaya NV, Chentsova EV, Shamkhalova KhM. Mechanisms of immune regulation and transplantation immunity in corneal transplants. *Med Immunol*. 2020;22(1):61–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1768>
28. Amouzegar A, Chauhan S, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016;196(10):3983–3991. PMID: 27183635 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600251>
29. Zhdanova EV, Kostolomova EG, Volkova DE, Zykov AV. Cellular composition and cytokine profile of synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Med Immunol*. 2022;24(5):1017–1026. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CCA-2520>
30. Coussens M, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chem Biol*. 1996;3(11):895–904. PMID: 8939708 [https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(96\)90178-7](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(96)90178-7)
31. Fini M, Girard M. Expression of collagenolytic/gelatinolytic metalloproteinases by normal cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(9):1779–88. PMID: 2170294
32. Sambursky R, Davitt W, Laskany R, Tauber S, Starr C, Friedberg M, et al. Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):24–28. PMID: 23307206 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.561>
33. Xue M, Kelvey K, Shen K, Minhas N, March L, Park S, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2270–2279. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu254>
34. Arapiev MU, Lovpache DN, Slepova OS, Balatskaya NV. Investigation of regulatory factors of the extracellular matrix and cornea-scleral biomechanical properties in physiological aging and primary open-angle glaucoma. *Nat J Glaucoma*. 2015;14(4):13–20. (In Russ.).
35. Gavriovic J, Hembry R, Reynolds J, Murphy G. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *J Cell Sci*. 1987;87(2):357–362. PMID: 2821028 <https://doi.org/10.1242/jcs.87.2.357>
36. Welgus H, Campbell E, Bar-Shavit Z, Senior R, Teitelbaum S. Human alveolar macrophages produce a fibroblast like collagenase and collagenase like inhibitor. *J Clin Invest*. 1985;76(1):219–224. PMID: 2991337 <https://doi.org/10.1172/JCI111949>
37. Woessner JF Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991;5(8):2145–2154. PMID: 1850705 <https://doi.org/10.1096/fasebj.5.8.1850705>
38. Holten-Anderson M, Brunner N, Christensen I, Jensen V, Nielsen H. Levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in blood transfusion components. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(3):223–230. PMID: 12088341 <https://doi.org/10.1080/003655102317475489>
39. Xiao C, Ma Y, Wang H, Huang J, Li L, Tang J, et al. The anti-photoaging effects of pre- and post-treatment of platelet-rich plasma on UVB-damaged HaCaT keratinocytes. *Photochem Photobiol*. 2021;97(3):589–599. PMID: 33174201 <https://doi.org/10.1111/php.13354>
40. Li D, Zhou N, Zhang L, Ma P, Stephen C. Pflugfelder suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5623–5629. PMID: 20538995 <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4992>
41. Zhang L, Su Z, Zhang Z, Lin J, Li D-Q, Pflugfelder S. Effects of azithromycin on gene expression profiles of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in the eyelid margin and conjunctiva of patients with meibomian gland disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1117–1123. PMID: 26204109 <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2326>
42. Lee E, Vaughan D, Parikh S, Grodzinsky A, Libby P, Lark M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;78(1):44–49. PMID: 8603504 <https://doi.org/10.1161/01.res.78.1.44>
43. Shu-Chen C, Shun-Fa Y, Ko-Huang L, Yih-Shou H, Chih-Lung W, Ko-Hsiu L. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connective Tissue Res*. 2004;45(3):142–150. PMID: 15512768 <https://doi.org/10.1080/03008200490506058>

Информация об авторах

**Ксения Валерьевна
Сироткина**

врач-офтальмолог, аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0009-0007-5148-1712>, sirotkina.ksen8@yandex.ru
50% – написание текста, поиск публикаций по теме статьи

**Екатерина Валериановна
Ченцова**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела травматологии и реконструктивной
хирургии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ,
<https://orcid.org/0000-0002-8394-1038>, chentsova27@yandex.ru
50% – научное редактирование

Information about the authors

Kseniya V. Sirotkina

Ophthalmologist, the Postgraduate of the Eye Trauma and Reconstructive Surgery
Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases,
<https://orcid.org/0009-0007-5148-1712>, sirotkina.ksen8@yandex.ru
50%, writing the text, search for publications on the topic of the article

Ekaterina V. Chentsova

Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Eye Trauma and Reconstructive Surgery
Department, Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases,
<https://orcid.org/0000-0002-8394-1038>, chentsova27@yandex.ru
50%, scientific editing

Статья поступила в редакцию 09.03.2023;
одобрена после рецензирования 10.04.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on March 9, 2023;
approved after reviewing April 10, 2023;
accepted for publication June 28, 2023