

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616-092

Керимов Т.З.^{1,2}, Борзенко С.А.^{1,2}, Гаврилова Н.А.¹, Островский Д.С.²,
Хубецова М.Х.², Соболев В.П.³

Стимуляция естественных механизмов противовирусной защиты в донорской роговице человека на этапе консервации

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,

127006, Москва, Россия, ул. Долгоруковская, д.4;

²ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза»

им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России,

127486, Москва, Россия, Бескудниковский бульвар, д. 59 А;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),

119048, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2

Введение. В настоящем исследовании проводится оценка способности ткани роговицы к активации механизмов врожденного иммунитета для вирусной деконтаминации трансплантата роговицы. На сегодня известно, что вирусная инвазия приводит к активации системы врожденного иммунитета. Однако, данные о способности ткани роговицы к продукции собственных интерферонов ограничены. В связи с этим была сформулирована цель данного исследования. **Цель:** изучить способность ткани донорской роговицы человека к продукции собственных интерферонов 1 типа (ИФН-α и ИФН-β) в эксперименте *in vitro* на клеточных культурах кератоцитов и фибробластов.

Методика. Для выполнения данной цели использовались трупные донорские роговицы человека, а также выделенные и культивированные клетки роговицы – кератоциты и фибробласты. В состав культуральной среды опытной группы для активации механизма врожденного иммунитета добавляли индуктор интерферона. Контролем выступали клетки, культивированные в полной ростовой среде. По окончании эксперимента проводили иммуногистохимическое исследование для определения фенотипической трансформации, а также иммуноферментный анализ для обнаружения эндогенных ИФН-α и ИФН-β.

Результаты. В результате проведенной работы установлено, что воздействие ростовой среды с индуктором интерферона в концентрации 1 мг/100 мл на клеточные культуры кератоцитов и фибробластов привело к выработке интерферонов 1 типа (ИФН-α и ИФН-β), при достоверно большем количестве выделенного интерферона в клеточной культуре фибробластов по сравнению с клеточной культурой кератоцитов ($p < 0,05$).

Выводы. Добавление индуктора интерферона в состав ростовой среды на 24 ч приводит к активации механизма врожденного иммунитета в клетках и ткани роговицы, в большей степени – в клеточной культуре фибробластов, при этом не вызывает изменение фенотипа.

Ключевые слова: роговица; иммунитет; деконтаминация; вирус; интерферон

Для цитирования: Керимов Т.З., Борзенко С.А., Гаврилова Н.А., Островский Д.С., Хубецова М.Х., Соболев В.П. Стимуляция естественных механизмов противовирусной защиты в донорской роговице человека на этапе консервации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(4): 45–51.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.45-51

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Борзенко С.А., Гаврилова Н.А., Соболев В.П., Керимов Т.З.; проведение экспериментальных исследований – Керимов Т.З., Островский Д.С.; статистическая обработка результатов исследования – Керимов Т.З., Хубецова М.Х.; написание текста, редактирование статьи – Керимов Т.З., Борзенко С.А.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Керимов Тимур Захирович, e-mail: TimKerimov2014@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.10.2024

Принята к печати 14.11.2024

Опубликована 20.12.2024

Kerimov T.Z.^{1,2}, Borzenok S.A.^{1,2}, Gavrilova N.A.¹, Ostrovsky D.S.², Khubetsova M.Kh.², Sobolev V.P.³**Stimulation of innate immune mechanisms in human donor corneas**¹Russian University of Medicine,

4 Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russian Federation;

²Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,

59A Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russian Federation;

³Sechenov First Moscow State Medical University,

8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119048, Russian Federation

Introduction. This study evaluated the ability of corneal tissue to activate the innate immune system for viral decontamination of a corneal graft. It is well known that viral invasion activates the innate immune system. However, there is a shortage of publications on the ability of corneal tissue to produce its own interferons. Thus, the **aim** of this study was to evaluate the ability of cadaveric human donor corneal tissue to produce its own type 1 interferons (IFN- α and IFN- β) in an *in vitro* experiment on cell cultures of corneal keratocytes and corneal fibroblasts.

Methods. To achieve this aim, we used cadaveric human donor corneas and isolated and cultured corneal keratocytes and corneal fibroblasts. An interferon inducer was added to the culture medium of the experimental group to activate the innate immune system. Cells cultured in a complete culture medium served as a control. At the end of the experiment, an immunohistochemical study was performed to determine the phenotypic transformation and an enzyme immunoassay to detect endogenous IFN- α and IFN- β .

Results. The culture medium with 1 mg/100 ml of the interferon inducer added to the cultured keratocytes and fibroblasts induced the production of type 1 interferons (IFN- α and IFN- β), with a significantly greater amount of interferon released in the fibroblast cell culture compared to the keratocyte cell culture ($p < 0.05$).

Conclusions. The interferon inducer added to the growth medium for 24 hours activated the innate immunity mechanism in corneal cells and tissue, significantly more in the fibroblast cell culture, without causing any change in the cell phenotype.

Keywords: cornea; immunity; decontamination; virus; interferon

For citation: Kerimov T.Z., Borzenok S.A., Gavrilova N.A., Ostrovsky D.S., Khubetsova M.Kh., Sobolev V.P. Stimulation of innate immune mechanisms in human donor corneas. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(4): 45–51. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.45-51

Authors' contribution: study concept and design – Borzenok S.A., Gavrilova N.A., Sobolev V.P., Kerimov T.Z.; experimental studies – Kerimov T.Z., Ostrovsky D.S.; statistical processing of study results – Kerimov T.Z., Khubetsova M.Kh.; writing the text, editing the text – Kerimov T.Z., Borzenok S.A.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Timur Z. Kerimov**, PhD, research scientist, Laboratory of Transplantology and Cell Biology, Center for Fundamental and Applied Medical and Biological Problems, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: TimKerimov2014@yandex.ru

Information about the authors:Kerimov T.Z., <https://orcid.org/0000-0001-8967-6370>Borzenok S.A., <http://orcid.org/0000-0001-9160-6240>Gavrilova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>Ostrovsky D.S., <https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>Khubetsova M.Kh., <https://orcid.org/0000-0002-6378-8750>Sobolev V.P. <https://orcid.org/0000-0002-7372-3299>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 10.10.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Введение

Среди 8 типов герпесвирусов, характерных для человека, особого внимания заслуживает вирус простого герпеса 1 типа, поскольку он наиболее часто обнаруживается в клетках и ткани роговицы. Актуальные данные Всемирной Организацией Здравоохранения свидетельствуют о том, что 67% населения планеты в возрасте до 50 лет инфицированы вирусом простого

герпеса 1 типа [1]. Вирусная этиология герпетических поражений роговицы впервые была описана немецким офтальмологом Вильгельмом Грютером в 1912 г. [2]. На сегодня вирусы группы герпеса остаются ведущим фактором инфекционной природы, поражающим роговицу человека. Так, по оценкам отечественных исследователей, герпесвирусам отводится роль

ведущей причины роговичной слепоты. Подсчитано, что 60% роговичной слепоты является следствием герпетических кератитов, а также, что 66% всей патологии роговицы ассоциировано с герпесвирусами [3, 4]. Известно, что после инвазии в клетку вирус простого герпеса начинает синтезировать собственные копии, в связи с чем происходит нарушение протекания внутриклеточных обменных процессов, в результате чего клетка погибает, а множество копий вируса выходит в межклеточное пространство для инвазии в соседние клетки. Однако клетка имеет специальные защитные системы, которые эволюционно развивались для локализации подобных неблагоприятных сценариев. Так, наиболее древней из подобных защитных систем является система врожденного иммунитета, одним из основных звеньев которой являются интерфероны — группа белков с противовирусными свойствами. Интерфероны были открыты учеными Алик Айзекс и Жан Линдемманн в 1957 г. [5]. В предыдущих работах нами описано современное представление о патофизиологических основах иммунологической деkontaminации вируса простого герпеса 1 типа из роговицы [6]. Так, на сегодня известно, что распознавание и инвазия вируса простого герпеса 1 типа определяются клеткой через Toll-подобные рецепторы (TLR-рецепторы), которые относятся к семейству паттерн-распознающих рецепторов (PRR) [7-9]. Взаимодействуя с вирусом, TLR-рецепторы передают сигнал на активацию многих семейств белков, в том числе, на белки, индуцирующие образование интерферона (ИФН) бета (TRIF). Цепочка запущенных биохимических превращений приводит к активации двух отдельных каскадов реакций, один из которых приводит к выработке ИФН 1 типа, оставшийся — к синтезу провоспалительных цитокинов. Мощный противовирусный ответ врожденного иммунитета приводит к ограничению распространения вируса простого герпеса 1 типа [10].

В связи с вышеизложенным нами была определена цель настоящего исследования. **Цель исследования** — изучение способности ткани донорской роговицы человека к продукции собственных интерферонов 1 типа (ИФН- α и ИФН- β) в эксперименте *in vitro* на клеточных культурах кератоцитов и фибробластов.

Методика

В экспериментальном исследовании использовались трупные донорские роговицы человека, полученные из Глазного тканевого банка ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в количестве 15 штук от 15 доноров-трупов. Согласно классификации транспланта-

бельности, предложенной С.А. Борзенком [11, 12], все роговицы соответствовали оценке 3А — трансплантатные роговицы, выделенные из глаз с интраокулярными линзами, что означает недостаточное количество клеток заднего эпителия — слоя роговицы, поддерживающего оптимальную гидратацию и гомеостаз трансплантата роговицы. При помощи роговичного микрокератома (Moria Inc., Франция) из каждой роговицы были выделены 2 стромальных диска: один диск использовался для получения кератоцитов, оставшийся — для получения фибробластов. Затем стромальные диски разделяли на 2 части: одна часть использовалась для изучения влияния индуктора интерферона (мегломина акридонатацетата), оставшаяся равная часть использовалась в качестве контроля.

Для получения клеточных культур использовали стандартный алгоритм, включающий этапы начальной ферментативной обработки, измельчения, заключительной ферментативной обработки и центрифугирования получившейся клеточной взвеси. Работа с клетками и тканями проводилась в ламинарном боксе MSC-Advantage (Thermo Fisher Scientific Inc., США).

Спустя 7 сут культивирования и достижения культурой кератоцитов конfluenceнтности 70-80% из чашек Петри 35 мм забирали ростовую среду, после чего клеточные культуры разделяли на опытную и контрольную группы: в опытную группу вносили 3 мл ростовой среды с индуктором интерферона (Циклофероном) в концентрации 1 мг/100 мл; в контрольную группу — 3 мл ростовой среды (отрицательный контроль). Выбор Циклоферона обусловлен известной противогерпетической активностью данного препарата; концентрация Циклоферона подбиралась в ходе пилотных исследований на основании цитотоксичности различных концентраций для клеток роговицы. Затем проводили культивирование в стандартных условиях (37 °C, 5% CO₂) в инкубаторе NU-5510 (NuAire, США) в течение 24 часов, после чего образцы сред из каждой чашки Петри собирали в стерильные пробирки типа Эппендорф 1,5 мл для проведения иммуоферментного анализа на содержание в них интерферонов.

В ходе получения фибробластов, по достижении 80% конfluenceнтности (на 7-е сут), клетки пассивировали, после чего культивировали еще 7 сут в стандартных условиях (37 °C, 5% CO₂) до достижения конfluenceнтности 90-100%, после чего забирали ростовую среду и разделяли на группы: в опытную группу вносили 3 мл ростовой среды с Циклофероном в концентрации 1 мг/100 мл; в контрольную группу — 3 мл ростовой среды (отрицательный контроль). Клеточное культивирование проводили в стандартных условиях

(37 °C, 5% CO₂) в течение 24 часов. Образцы сред из каждой чашки Петри собирали по окончании культивирования в стерильные пробирки типа Эппендорф 1,5 мл для проведения иммуноферментного анализа на содержание интерферонов.

Иммуноферментный анализ образцов сред на содержание в них эндогенных ИФН-α и ИФН-β проводился по стандартной методике с применением коммерческих наборов ELISA Kit IFNa, IFNb по инструкции фирмы-производителя (Cloud-Clone Corp., США). Анализ оптической плотности проводился при помощи спектрофотометра Multiskan GO (Thermo Fisher Scientific Inc., США), при длине волны 450 ± 10 нм.

Иммуногистохимическое исследование полученных клеточных культур для верификации фенотипа проводили по стандартной методике, которая включала фиксацию полученных клеток, их пермеабиллизацию, окрашивание образцов первичными антителами, окрашивание вторично-мечеными антителами, контрастирование клеточных ядер, после чего получившиеся препараты помещали под покровное стекло и оценивали на конфокальном лазерном сканирующем биологическом микроскопе (FLUOVIEW FV10i, OLYMPUS Corporation, Япония). Окраска проводилась на характерные маркеры данных клеточных культур: α-гладкомышечный актин, кератокан, виментин. Анализ полученных изображений проводился при помощи программного обеспечения «CellProfiler» (Broad Institute Inc., США).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением методов описательной статистики при помощи стандартного программного обеспечения с функциями статистической обработки данных (Microsoft Excel). Результаты статистической обработки данных в рукописи представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее значение; σ – стандартное отклонение. Достоверность различий между группами оценивалась с применением t-критерия Стьюдента. Отличия между группами считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

По данным иммуногистохимического исследования полученных клеточных культур была показана сохранность нативного фенотипа кератоцитов: отмечена экспрессия кератокана, являющегося характерным маркером кератоцитов, при отсутствии, либо слабой экспрессии α-гладкомышечного актина и виментина. При этом культура фибробластов экспрессировала α-гладкомышечный актин и виментин, являющиеся характерными маркерами фибробластов, при

отсутствии, либо слабой экспрессии кератокана. Контролем окраски выступало наличие свечения по окончании окраски. При анализе полученных изображений в программном обеспечении «CellProfiler» среднее значение экспрессии α-гладкомышечного актина, виментина и кератокана в клеточных культурах кератоцитов составило, соответственно: 0,012, 0,027 и 0,126 отн. ед. (**см. рис.**). Среднее значение экспрессии α-гладкомышечного актина, виментина и кератокана в клеточных культурах фибробластов составило, соответственно: 0,131, 0,118 и 0,014 отн. ед. (**рис.**). В контрольных клеточных культурах кератоцитов и фибробластов экспрессия характерных маркеров достоверно не отличалась от опытных групп (**рис.**).

Количество экспрессируемого характерного маркера кератоцитов кератокана было статистически значимо выше, чем экспрессия данного белка фибробластами ($p < 0,0001$). При этом количество экспрессируемых характерных маркеров фибробластов – α-гладкомышечного актина и виментина было статистически значимо выше количества данных маркеров в клеточной культуре кератоцитов ($p < 0,0001$). Отсутствовали достоверные отличия между экспрессией характерных белков в опытной группе (с индукцией интерфероном) и в контроле (без добавления индуктора интерферона) ($p > 0,05$).

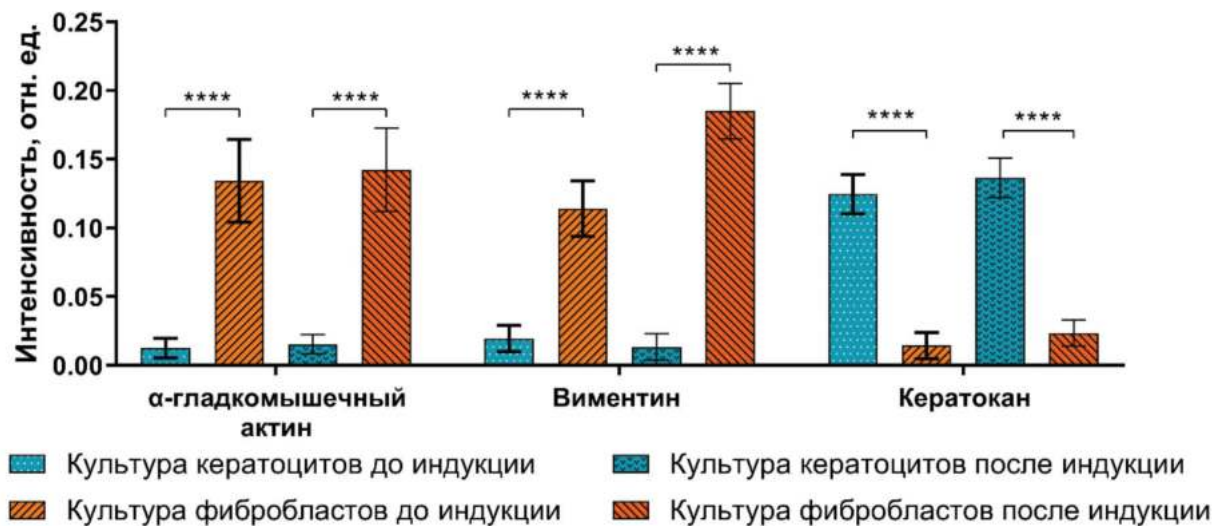
По данным иммуноферментного анализа установлено, что воздействие ростовой среды с индуктором интерферона в концентрации 1 мг/100 мл на клеточные культуры кератоцитов и фибробластов привело к выработке интерферонов 1 типа (ИФН-α и ИФН-β), при достоверно большем количестве выделенного интерферона в клеточной культуре фибробластов по сравнению с клеточной культурой кератоцитов и контролем ($p < 0,05$) (**см. табл.**).

Установлено, что в клеточных культурах кератоцитов и фибробластов после стимуляции индуктором интерферона синтезировалось значительно большее количество интерферонов 1 типа (ИФН-α и ИФН-β) по сравнению с контролем, в котором интерфероны не определялись ($p < 0,05$).

Обсуждение

В данном исследовании проводилась оценка способности клеточных культур кератоцитов и фибробластов продуцировать эндогенный интерферон при стимуляции индукторами интерферона для дальнейшей вирусной деконтаминации ткани донорских роговиц человека от вируса простого герпеса 1 типа.

Имеющиеся данные свидетельствуют о высоком противовирусном потенциале механизмов врожденно-



Результаты иммуногистохимического исследования: экспрессия характерных маркеров кератоцитов и фибробластов (**** – $p<0,0001$), отсутствие достоверных отличий между клеточными культурами до индукции и после добавления индуктора интерферона ($p>0,05$).

Results of immunohistochemistry: expression of characteristic markers of corneal keratocytes and fibroblasts (**** – $p<0.0001$), absence of reliable differences between cell cultures before induction and after addition of interferon inducer ($p>0.05$).

Количество синтезированного эндогенного интерферона-альфа и интерферона-бета в клеточных культурах кератоцитов и фибробластов

The amount of synthesized endogenous interferon-alpha and interferon-beta in cell cultures of corneal keratocytes and fibroblasts

Образец, №	Кератоциты*		Фибробласты*	
	Количество ИФН-α (пг/мл)	Количество ИФН-β (пг/мл)	Количество ИФН-α (пг/мл)	Количество ИФН-β (пг/мл)
1	8,31	12,69	8,81	45,03
2	6,86	15,28	10,97	53,58
3	7,94	12,67	16,31	60,26
4	3,82	13,18	12,14	45,92
5	7,26	10,08	8,42	40,93
6	4,29	14,91	9,81	37,03
7	3,42	10,81	10,33	40,38
8	4,24	20,45	14,56	62,5
9	3,67	8,83	9,38	52,77
10	8,33	17,43	15,32	51,14
11	7,36	11,23	8,96	24,67
12	4,94	8,01	11,83	42,31
13	6,28	9,92	10,25	56,03
14	5,64	10,03	8,56	47,85
15	11,43	12,61	8,69	31,72
M+σ	M+σ = 6,25 (±2,25)	M+σ = 12,54 (±3,36)	M+σ = 10,96 (±2,58)	M+σ = 46,14 (±10,42)

Примечание. * – в контроле значения считались равными нулю, поскольку количество ИФН-α и ИФН-β во всех образцах было ниже порога распознавания.

Note. * – in the control the values were considered to be zero, since the number of IFN-α and IFN-β in all samples were below the recognition threshold.

го иммунитета, однако вопросы их активации в ткани трупной донорской роговицы человека остаются малоизученными. В связи с этим нами было предложено стимулировать механизмы врожденного иммунитета в трупной донорской роговице человека при помощи добавления в состав раствора для консервации роговицы индуктора интерферона, что потенциально способствует запуску противовирусных механизмов в ткани трупной донорской роговицы человека. При этом важным аспектом является субстрат, с которым взаимодействует индуктор интерферона. Так, в строме интактной, здоровой человеческой роговицы, без признаков вирусной инвазии, основной клеточной популяцией являются кератоциты — специализированные клетки мезенхимальной природы, представляющие собой высокодифференцированные фибробласты [12]. При этом известна способность кератоцитов к активации и фенотипическому переходу в фибробласты в результате триггерных воздействий, к которым относят любое потенциально повреждающее воздействие на роговицу (травма, инвазия патогена, в т. ч. вируса, заготовка трансплантата роговицы и т.д.). На сегодня известны работы, в которых описываются фундаментальные отличия в клеточном составе мембран кератоцитов и фибробластов роговицы. Так, в работе N. Ebihara и соавт. впервые сообщается, что белки TLR-3 и TLR-9 экспрессируются фибробластами роговицы, в то время как в кератоцитах данные белки не обнаруживаются [13]. Согласно современным представлениям, дефицит экспрессированных TLR-рецепторов вызывает снижение уровня вырабатываемых клетками интерферонов, что в свою очередь приводит к распространению вируса простого герпеса 1 типа в ткани роговицы [14].

Настоящее исследование учитывает данные отличия в составах клеточных мембран кератоцитов и фибробластов и наглядно демонстрирует практическую значимость фенотипической изменчивости клеточных культур, которую необходимо учитывать при разработке протоколов для вирусной деконтаминации трупных донорских роговиц человека на этапе консервации. По данным проведенного иммуногистохимического исследования кератоциты и фибробласты не изменяли свой фенотип после точечной стимуляции индуктором интерферона.

Таким образом, при инвазии вируса простого герпеса 1 типа кератоциты переходят в фибробласты, в результате чего на их мембранах экспрессируются рецепторные белки TLR-3 и TLR-9, что говорит об активации кератоцитов и запуске механизмов врожденной иммунной системы [7-9]. Индуктор интерферона представляет собой синтетическое химическое вещество, специфически активирующее механизмы врожденного иммунитета. До-

бавление в состав раствора для консервации трупной донорской роговицы человека индуктора интерферона распознается кератоцитами/фибробластами как попадание чужеродного химического вещества, что вызывает появление и активацию PRR-рецепторов, к классу которых относят вышеописанные TLR-3 и TLR-9 [7-9]. Таким образом, добавление индуктора интерферона в состав раствора для консервации трупной донорской роговицы человека потенциально способно приводить к активации механизмов врожденного иммунитета в ткани роговицы, при этом выраженность противовирусного эффекта будет зависеть в том числе от количества экспрессированных рецепторных белков TLR-3 и TLR-9 в конкретной клеточной культуре.

Полученные в настоящей работе результаты согласуются с современными представлениями о физиологической активности кератоцитов и фибробластов: количество выработанного эндогенного интерферона 1 зависит от фенотипа клетки, что было показано в данной работе, а также, по данным литературы, зависит от количества экспрессированных рецепторных белков TLR-3 и TLR-9 в конкретной клеточной культуре.

Выводы:

1. В результате клеточного культивирования по данным иммуногистохимического исследования клеточные культуры кератоцитов и фибробластов сохраняли свой фенотип до окончания эксперимента.
2. Добавление индуктора интерферона в состав ростовой среды привело к выработке эндогенного интерферона 1 типа (ИФН- α и ИФН- β) в клеточных культурах кератоцитов и фибробластов, выделенных из трупных донорских роговиц человека.
3. Уровни продукции эндогенного интерферона 1 типа (ИФН- α и ИФН- β) в клеточной культуре фибробластов были статистически значимо выше, чем в клеточной культуре кератоцитов ($p < 0,05$), что может быть обусловлено большим количеством экспрессированных рецепторных белков TLR-3 и TLR-9 в клеточной культуре фибробластов, чем в клеточной культуре кератоцитов.

Литература

(п.п. 1-2; 5; 7-10; 13-14 см. References)

3. Каспаров А.А. Современные аспекты лечения герпес-вирусного кератита. *Клин. офтальмология*. 2000; (2): 59-63.
4. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; (3): 18-25.
6. Керимов Т.З., Соболев В.П., Соболева М.А., Гаврилова Н.А., Борзенко С.А. Патологические механизмы иммунологи-

- ческой деконтаминации вируса простого герпеса 1 типа из роговицы. *Патогенез*. 2020; 18(3): 4-11. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.03.4-11>
11. Борзенко С.А., Малукин Б.Э., Гаврилова Н.А. и др. *Алгоритм заготовки трупных роговиц человека для трансплантации*. М.: ГБОУ ВПО МГМСУ МЗ РФ, 2016.
 12. Борзенко С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: дисс. ... докт. мед. наук: 14.01.07 / Сергей Анатольевич Борзенко. М.; 2008.
- ### References
1. Xiao S., Tian Z., Wang Y., et al. Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives. *Med. Res. Rev.* 2018; 38(3): 951-76. <https://doi.org/10.1002/med.21484>
 2. Grüter W. Experimental and clinical studies on so-called corneal herpes. *Berichte über die versammlung der deutschen ophthalmologischen gesellschaft*. 1920; (42): 162-7.
 3. Kasparov A.A. Modern aspects of the treatment of herpes virus keratitis. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2000; (2): 59-63. (In Russian)
 4. Maychuk Yu.F. Optimization of pharmacotherapy of inflammatory diseases of the ocular surface. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2008; (3): 18-25. (In Russian)
 5. Haller O. A tribute to Jean Lindenmann, co-discoverer of interferon (1924-2015). *Cytokine*. 2015; 76(1): 113-5. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2015.02.029>
 6. Kerimov T.Z., Sobolev V.P., Soboleva M.A., Gavrilova N.A., Borzenok S.A. Pathophysiological mechanisms of immunological decontamination of herpes simplex virus type 1 from the cornea. *Patogenez*. 2020; 18(3): 4-11. (In Russian). <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.03.4-11>
 7. Guo Z.H., Liu P.P., Wang H., et al. Inhibitory effects of luteolin on TLR3-mediated inflammation caused by TAK/NF- κ B signaling in human corneal fibroblasts. *Int. J. Ophthalmol.* 2022; 15(3): 371-9. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.03.01>
 8. Kumar V., Stewart J.H. Pattern-recognition receptors and immunometabolic reprogramming: what we know and what to explore. *J Innate Immun.* 2024; 16(1): 295-323. <https://doi.org/10.1159/000539278>
 9. Li F., Song B., Zhou W.F., et al. Toll-like receptors 7/8: A paradigm for the manipulation of immunologic reactions for immunotherapy. *Viral Immunol.* 2023; 36(9): 564-78. <https://doi.org/10.1089/vim.2023.0077>
 10. Zhu S., Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021; 12(1): 2670-02. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373>
 11. Borzenok S.A., Malyugin B.E., Gavrilova N.A., et al. *Algorithm for harvesting human cadaveric corneas for transplantation. [Algorithm zagotovki trupnykh rogovits cheloveka dlya transplantatsii]*. Moscow: GBOU VPO MGMSU MH RF, 2016. (In Russian)
 12. Borzenok S.A. Medical, technological and methodological foundations of the effective activities of eye tissue banks in Russia in providing penetrating corneal transplantation operations: diss. ... Doc. of Medicine: 14.01.07 / Sergey Anatolyevich Borzenok. M., 2008. (In Russian)
 13. Ebihara N., Yamagami S., Chen L., et al. Expression and function of toll-like receptor-3 and -9 in human corneal myofibroblasts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(7): 3069-76. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0968>
 14. Koujah L., Suryawanshi R.K., Shukla D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(3): 405-19. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2938-1>

Сведения об авторах:

Керимов Тимур Захирович, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

Борзенко Сергей Анатольевич, акад. РАЕН, доктор мед. наук, проф. каф. глазных болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

Гаврилова Наталья Александровна, доктор мед. наук, проф., заместитель директора НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, зав. каф. офтальмологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России;

Островский Дмитрий Сергеевич, канд. биол. наук, зав. лаб. трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

Хубецова Мадина Хетаговна, канд. мед. наук, зав. глазным тканевым банком ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;

Соболев Василий Петрович, канд. мед. наук, доцент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).