

УДК 616-092

Патогенетические особенности восстановления поверхностных повреждений роговицы при помощи биodeградируемых конструкций на основе фиброина шёлка

**Агаммедов М.Б.¹, Островский Д.С.², Соболев В.П.³, Ушакова Л.И.², Агапов И.И.⁴,
Гаврилова Н.А.¹, Борзенко С.А.^{1,2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127486, Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1

На сегодня известно, что биodeградируемые конструкции на основе фиброина шелка могут использоваться в качестве безопасного носителя биологически активных веществ и лекарственных препаратов. При этом последние исследования показали, что глиальный нейротрофический фактор является одним из необходимых факторов роста, участвующих в восстановлении роговичной ткани. Однако не изучен способ восстановления роговичных повреждений при помощи биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих глиальный нейротрофический фактор, что объяснило цель данного исследования.

Цель: изучить особенности восстановления роговичных повреждений при помощи биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих глиальный нейротрофический фактор.

Материалы и методы: Исследование проводилось на половозрелых самцах мышей линии C57BL/6. У животных формировали модель повреждения роговицы. В ходе эксперимента у мышей на 1-е, 3-и и 5-е сутки после повреждения проводили анализ площади эпителиального дефекта роговицы для оценки интенсивности регенеративного процесса.

Результаты: установлено, что интенсивность регенеративного процесса была выше в группах мышей с применением биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих глиальный нейротрофический фактор, по сравнению с контрольной группой.

Выводы: Применение биodeградируемых конструкций на основе фиброина шелка, содержащих глиальный нейротрофический фактор, стимулирует процесс восстановления роговичной ткани после моделированного повреждения.

Ключевые слова: глиальный нейротрофический фактор; GDNF; фиброин шёлка; роговица; повреждение роговицы; регенеративный процесс.

Для цитирования: Агаммедов М.Б., Островский Д.С., Соболев В.П., Ушакова Л.И., Агапов И.И., Гаврилова Н.А., Борзенко С.А. Патогенетические особенности восстановления поверхностных повреждений роговицы при помощи биodeградируемых конструкций на основе фиброина шёлка. *Патогенез.* 2022; 20(4): 63-68

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.63-68

Для корреспонденции: Островский Дмитрий Сергеевич, e-mail: Dmitriy.Ostrovskiy@gmail.com

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.08.2022

Pathogenetic and regenerative features of corneal damage repair with biodegradable materials based on silk fibroin

Agammedov M.B.¹, Ostrovsky D.S.², Sobolev V.P.³, Ushakova L.I.²,
Agapov I.I.⁴, Gavrilova N.A.¹, Borzenok S.A.^{1,2}

¹ Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Delegatskaya St. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² Fedorov Eye Microsurgery National Medical Research Center,
Beskudnikovskij Blvd. 59a, Moscow 127486, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University,
Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

⁴ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Shchukinskaya St. 1, Moscow 123182,
Russian Federation

Background: Today it is well known that biodegradable materials based on silk fibroin can be used as safe carriers of biologically active substances and drugs. At the same time, recent studies have shown that glial neurotrophic factor is one of the essential growth factors involved in corneal tissue regeneration. However, the method of restoring corneal damage with biodegradable materials based on silk fibroin containing glial neurotrophic factor has not been developed.

Aim: To study pathogenetic features of corneal damage repair with biodegradable structures based on silk fibroin containing glial neurotrophic factor.

Materials and Methods: The study was conducted on mature male C57BL/6 mice, in which corneal damage was modeled. During the experiment, the area of the epithelial corneal defect was assessed for the intensity of the regenerative process on days 1, 3, and 5 after injury.

Results: In the groups of mice where biodegradable structures based on silk fibroin containing glial neurotrophic factor were used, the intensity of the regenerative process was higher compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The use of biodegradable structures based on silk fibroin containing glial neurotrophic factor stimulates the process of corneal tissue regeneration after corneal damage.

Key words: glial neurotrophic factor; GDNF; silk fibroin; cornea; corneal damage; regenerative process.

For citation: Agammedov M.B., Ostrovsky D.S., Sobolev V.P., Ushakova L.I., Agapov I.I., Gavrilova N.A., Borzenok S.A.
[Pathogenetic and regenerative features of corneal damage repair with biodegradable materials based on silk fibroin].
Patogenez [Pathogenesis]. 2022; 20(4): 63-68 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.63-68

For correspondence: Ostrovskiy Dmitriy Sergeevich, e-mail: Dmitriy.Ostrovskiy@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.08.2022

Введение

Роговичная слепота вследствие травмы роговицы затрагивает около 2 миллионов людей в мире ежегодно. При этом травма роговицы часто описывается, как ведущая причина односторонней роговичной слепоты в развивающихся странах [1].

Крайне важно, что травма роговицы может приводить к повреждению всех гистологических слоев данной ткани. В то же время множество воздействующих на роговицу факторов обуславливает наличие различных консервативных терапевтических подходов. Однако в ситуациях, когда профилактические либо лечебные мероприятия оказались недостаточно эффективными, прибегают к хирургическим методикам. К последним относят сквозную кератопластику, а также её подвиды, заключающиеся в трансплантации отдельных гистологических комплексов. Несмотря на высокую эффективность, данный вид хирургического вмешательства связан с рисками передачи инфекции от донора к реципиенту через трупную роговичную ткань, а также риском возникновения реакции отторжения пересаженной ткани [2]. Недавний анализ донорского материала, проведенной в одном из крупнейших Глазных тканевых банков России (МНТК имени С.Н. Федорова, Мо-

сква), показал, что среди трупов-доноров в 1,2% случаев определяются ВИЧ-положительные (тип 1 и 2) доноры, в 5,3% случаев – гепатит В-положительные, в 12,1% случаев – гепатит С-положительные, в 0,8% случаев – сифилис-положительные. Таким образом, 19,4% поступившего донорского материала было утилизировано по причине наличия у трупов-доноров опасных инфекций [3].

В связи с указанными рисками очевидна необходимость поиска новых технологий и подходов к восстановлению роговичной ткани.

Одним из наиболее перспективных направлений в восстановлении поврежденных роговицы является использование покровных материалов биологического происхождения. Одним из наиболее изученных биодegradуемых материалов, которые могут использоваться для восстановления повреждений роговицы, является фиброин шёлка.

Фиброин шёлка является структурным белком нитей тутового шелкопряда (*Bombyx mori*) и представляет собой прозрачный материал, который близок по своим физическим свойствам к роговичной ткани [4]. В проведенных экспериментальных работах было показано, что мембрана из фиброина шёлка, полученная методом испарения либо электроспиннинга, способна стиму-

лизовать формирование единого пласта многослойного эпителия и рост клеток лимбального эпителия роговицы человека аналогично росту клеток на амниотической мембране, однако без риска передачи инфекции [5, 6]. Биodeградируемые конструкции из фиброина шёлка способствуют миграции, пролиферации, дифференцировке клеток, что приводит к регенерации поврежденного органа или ткани [7, 8].

В актуальных исследованиях показано, что добавление факторов роста к биоразлагаемым конструкциям на основе фиброина шёлка способствует восстановлению нервной проводимости и прорастанию нервных волокон, что связывают со способностью фиброина шёлка выступать в роли непрерывного и контролируемого источника факторов роста за счёт регулируемой скорости биodeградации [9].

На сегодня показана возможность глиального нейротрофического фактора в сочетании с носителями из фиброина шёлка стимулировать восстановление нервной ткани. Так, добавление глиального нейротрофического фактора роста к многопросветным каналам оказывало стимулирующее влияние на прорастание аксонов на расстояние до 4 см, а также вызывало реиннервацию при повреждении периферического нерва и, как следствие, частичное восстановление функции по сравнению с каналами без глиального нейротрофического фактора роста [10]. Таким образом, согласно данным литературы, биodeградируемые конструкции на основе фиброина шёлка, содержащие глиальный нейротрофический фактор, могут являться перспективным материалом для восстановления роговицы, что требует дальнейшего изучения.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования выступали половозрелые самцы мышей линии C57BL/6J с экспериментальной моделью эпителиально-стромального повреждения роговицы. Все эксперименты на животных были одобрены Комитетом по этике ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России и проведены в соответствии с Заявлением Ассоциации по исследованиям в области зрения и офтальмологии (ARVO).

Для проведения экспериментального исследования были сформированы следующие группы лабораторных животных:

I группа (7 животных / 7 глаз) – эпителиально-стромальное повреждение роговицы + биodeградируемые конструкции (пленки) на основе фиброина шёлка, содержащие 60% фиброина шёлка и 40% желатина по массе, с добавлением глиального нейротрофического фактора до концентрации 50 нг/мл, общая концентрация белка – 20 мг/мл.

II группа (7 животных / 7 глаз) – эпителиально-стромальное повреждение роговицы + биodeградируемые конструкции (пленки) на основе фиброина шёлка, содержащие 60% фиброина шёлка и 40% желатина

по массе, с добавлением глиального нейротрофического фактора до концентрации 250 нг/мл, общая концентрация белка – 20 мг/мл.

III группа (7 животных / 7 глаз) – эпителиально-стромальное повреждение роговицы + биodeградируемые конструкции (пленки) на основе фиброина шёлка, содержащие 60% фиброина шёлка и 40% желатина по массе, с добавлением глиального нейротрофического фактора до концентрации 500 нг/мл, общая концентрация белка – 20 мг/мл.

IV группа (7 животных / 7 глаз) – эпителиально-стромальное повреждение роговицы + биodeградируемые конструкции (пленки) на основе фиброина шёлка, содержащие 60% фиброина шёлка и 40% желатина по массе, общая концентрация белка – 20 мг/мл, без добавления глиального нейротрофического фактора.

V группа (7 животных / 7 глаз) – контрольная группа с эпителиально-стромальным повреждением роговицы.

Моделирование эпителиально-стромального повреждения животным производили под наркозом (внутрибрюшинная инъекция кетамина 100 мг/кг и ксилазина 5 мг/кг). Под микроскопом к центральной области роговицы прижимали трепан диаметром 3 мм с последующим его аккуратным поворотом, чтобы пройти в строму. Затем эпителий роговицы и базальную мембрану, включая переднюю часть стромы, удаляли с помощью алмазного бора.

Далее промывали роговицу стерильным физиологическим раствором и накладывали биodeградируемую конструкцию на основе фиброина шёлка, содержащую, в соответствии с номером группы, глиальный нейротрофический фактор в различных концентрациях (50 нг/мл; 250 нг/мл; 500 нг/мл) или биodeградируемую конструкцию на основе фиброина шёлка без содержания глиального нейротрофического фактора и проводили частичную блефарорафию. В ходе эксперимента 3 раза в сутки проводили инстилляцию по 1 капле 0,3% раствора офлоксацина (антибиотик из группы фторхинолонов) во всех группах.

В ходе эксперимента у животных на 1-е, 3-и и 5-е сутки после повреждения проводили анализ площади эпителиального дефекта роговицы для оценки регенерации эпителия. Для этого роговицу окрашивали флуоресцеином и фотографировали с помощью фотоцелевой лампы BX 900, Haag-Streit IM (Швейцария). Область, окрашенную флуоресцеином, измеряли с использованием программного обеспечения ImageJ. На 5-е сутки оценивалась итоговая площадь остаточного дефекта роговицы, после чего животные выводились из эксперимента.

Для оценки полученных данных использовали методы параметрической описательной статистики с определением средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (\pm SE). Статистическую значимость различий между группами оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Различия срав-

ниваемых показателей принимали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Площадь эпителиального дефекта роговицы при биомикроскопическом исследовании на 3-и и 5-е сутки наблюдения во всех опытных группах животных была достоверно меньше, чем в контрольной группе (табл. 1). Также на 5-е сутки наблюдалась полная биодеградация полученных конструкций на основе фиброина шёлка (рис. 1).

Также, приведенные выше данные показали, что, к окончанию эксперимента (5-е сутки) наиболее ак-

тивное восстановление эпителиального слоя роговицы наблюдалось при использовании биодеградируемых конструкций, содержащих глиальный нейротрофический фактор в концентрации 250 нг/мл и 500 нг/мл – в группах II и III.

Обсуждение

По результатам проведенного экспериментального исследования впервые установлено, что применение глиального нейротрофического фактора (в концентрации 250 нг/мл и 500 нг/мл) в биодеградируемых конструкциях приводит к более активному процессу

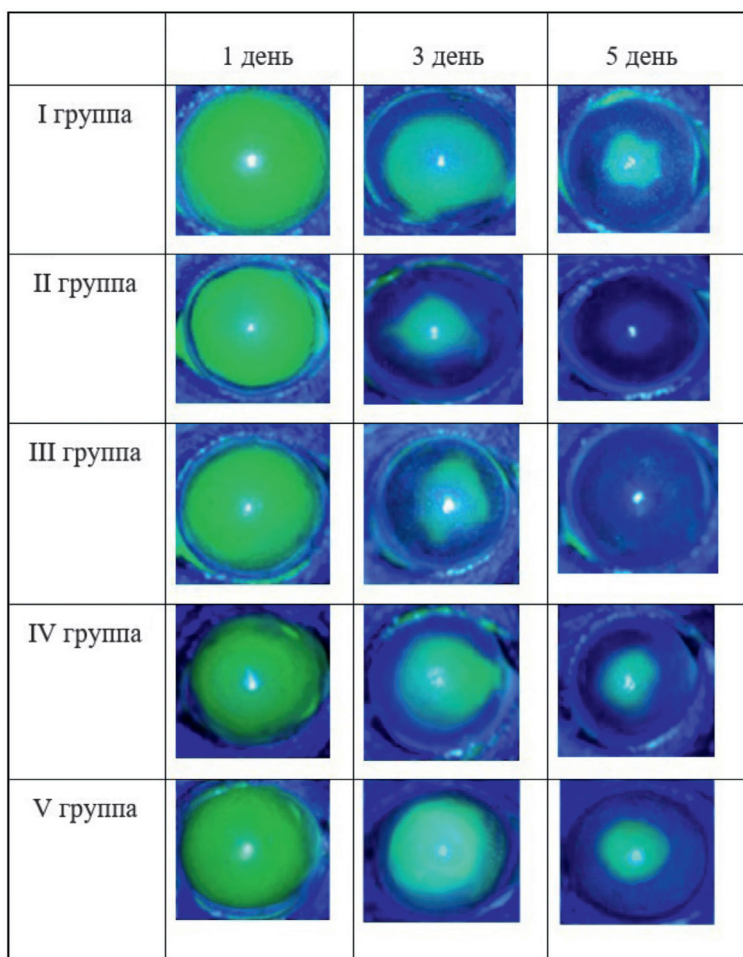


Рис. 1. Площадь эпителиального дефекта роговицы мышей I-V групп на 1-й, 3-й и 5-й день от момента моделирования повреждения. Флуоресцентное окрашивание. Световая микроскопия.

Таблица 1

Площадь эпителиального дефекта в группах на всех сроках наблюдения (в % от изначальной площади)

	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
1-й день	94,8 ± 1,6	89,6 ± 2,9	92,8 ± 5,8	94,7 ± 2,6	96,8 ± 1,6
3-й день	40,0 ± 7,1*	27,1 ± 5,9*	29,3 ± 6,5*	42,1 ± 7,6*	60,0 ± 11,4
5-й день	12,9 ± 3,3*	3,1 ± 0,7*	4,1 ± 1,0*	17,9 ± 2,4*	25,0 ± 5,7

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (V группа).

эпителизации роговицы, по сравнению с использованием биodeградируемых конструкций без глиального нейротрофического фактора. Полученные результаты подтверждают исследования *in vivo* на моделях эпителиального дефекта у животных, в которых глиальный нейротрофический фактор также способствовал более быстрому процессу регенерации роговицы [11, 12].

Менее активный процесс эпителизации при использовании биodeградируемых конструкций с концентрацией глиального нейротрофического фактора 50 нг/мл, чем при использовании раствора глиального нейротрофического фактора связан, по всей видимости, с низкой концентрацией или недостаточностью концентрации данного фактора к 4–5-м суткам.

Также стоит отметить, что по сравнению с контролем, биodeградируемые конструкции без глиального нейротрофического фактора также были связаны с более активным процессом эпителизации. Данное наблюдение согласуется с результатами исследований, проведенными в экспериментах *in vitro*, в которых было показано, что фиброин шёлка увеличивает миграцию эпителиальных клеток роговицы, адгезию и пролиферацию, а применение растворимого производного фиброина (Silk-Derived Protein (SDP)) стимулирует заживление эпителиального дефекта роговицы у кроликов [13, 14].

Таким образом, на основании данных литературы и полученных данных в ходе проведенного исследования можно предположить, что совместные эффекты от применения глиального нейротрофического фактора (в концентрациях 250 нг/мл и 500 нг/мл) и фиброина шёлка в виде биodeградируемой конструкции, позволяет получить более активную эпителизацию роговицы у экспериментальных животных.

Заключение

Таким образом, применение биodeградируемых конструкций на основе фиброина шёлка, содержащих глиальный нейротрофический фактор, позволяет стимулировать процессы регенерации роговичной ткани после моделированного повреждения. По результатам проведенного экспериментального исследования можно сделать вывод, что наибольшая интенсивность регенерации была отмечена в группах II и III при использовании биodeградируемых конструкций, содержащих глиальный нейротрофический фактор в концентрациях 250 нг/мл и 500 нг/мл, соответственно. Интенсивность регенеративного процесса была выше в группах мышей с применением биodeградируемых конструкций на основе фиброина шёлка, содержащих глиальный нейротрофический фактор, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Список литературы

1. Gupta N., Tandon R., Gupta S.K., Sreenivas V., Vashist P. Burden of corneal blindness in India. *Indian J. Community Med.* 2013; 38(4): 198–206. DOI: 10.4103/0970-0218.120153
2. Борзенко 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. DOI: 10.23873/2074-0506-2020-12-2-112-125

3. Борзенко С.А., Герасимов М.Ю., Тонаева Х.Д., Хубецова М.Х., Керимов Т.З., Комах Ю.А. Скрининг гемотрансмиссивных инфекций у посмертных доноров роговицы в Глазном тканевом банке НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова». *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22(1): 50–54. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-50-54
4. Агапова О.И., Агапов И.И. *Биodeградируемые изделия на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной медицины.* Москва: Техносфера, 2018. 162 с.
5. Biazar E., Baradaran-Rafii A., Heidari-keshel S., Tavakolifard S. Oriented nanofibrous silk as a natural scaffold for ocular epithelial regeneration. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2015; 26(16): 1139–1151. DOI: 10.1080/09205063.2015.1078930
6. Chirila T., Barnard Z., Zainuddin, Harkin D.G., Schwab I.R., Hirst L. Bombyx mori silk fibroin membranes as potential substrata for epithelial constructs used in the management of ocular surface disorders. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 14(7): 1203–1211. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0224
7. Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапова О.И., Архипова А.Ю., Гончаренко А.В., Агапов И.И. Пленки на основе фиброина шелка для заживления полнотканевой раны кожи у крыс. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18(3): 74–84. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-74-84
8. Sun W., Gregory D.A., Tomeh M.A., Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(3): 1499. DOI: 10.3390/ijms22031499
9. Hopkins A.M., De Laporte L., Tortelli F., Spedden E., Staii C., Atherton T.J., Hubbell J.A., Kaplan D.L. Silk Hydrogels as Soft Substrates for Neural Tissue Engineering. *Adv. Funct. Mater.* 2013; 23: 5140–5149. DOI: 10.1002/adfm.201300435
10. Alsmadi N.Z., Bendale G.S., Kanneganti A., Shihabeddin T., Nguyen A.H., Hor E., Dash S., Johnston B., Granja-Vazquez R., Romero-Ortega M.I. Glial-derived growth factor and pleiotrophin synergistically promote axonal regeneration in critical nerve injuries. *Acta Biomater.* 2018; 78: 165–177. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.07.048
11. Chaudhary S., Namavari A., Yeo L., Chang J.H., Sonawane S., Khanolkar V., Sarkar J., Jain S. Neurotrophins and nerve regeneration-associated genes are expressed in the cornea after lamellar flap surgery. *Cornea.* 2012; 31(12): 1460–1467. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318247b60e
12. Di G., Qi X., Zhao X., Zhang S., Danielson P., Zhou Q. Corneal Epithelium-Derived Neurotrophic Factors Promote Nerve Regeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58(11): 4695–4702. DOI: 10.1167/iovs.16-21372
13. Abdel-Naby W., Cole B., Liu A., Liu J., Wan P., Guaiquil V.H., Schreiner R., Infanger D., Lawrence B.D., Rosenblatt M.I. Silk-Derived Protein Enhances Corneal Epithelial Migration, Adhesion, and Proliferation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58(3): 1425–1433. DOI: 10.1167/iovs.16-19957
14. Abdel-Naby W., Cole B., Liu A., Liu J., Wan P., Schreiner R., Infanger D.W., Paulson N.B., Lawrence B.D., Rosenblatt M.I. Treatment with solubilized Silk-Derived Protein (SDP) enhances rabbit corneal epithelial wound healing. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188154. DOI: 10.1371/journal.pone.0188154

References

1. Gupta N., Tandon R., Gupta S.K., Sreenivas V., Vashist P. Burden of corneal blindness in India. *Indian J. Community Med.* 2013; 38(4): 198–206. DOI: 10.4103/0970-0218.120153
2. Borzenok S.A., Kerimov T.Z., Gavrilova N.A., Kalinnikov Yu.Yu., Khubetsova M.Kh., Zheltonozhko A.A. [The role of the herpes simplex virus in engraftment of the donor cornea]. *Transplantologiya [The Russian Journal of Transplantation].* 2020; 12(2): 112–125. DOI: 10.23873/2074-0506-2020-12-2-112-125 (in Russian)
3. Borzenok S.A., Gerasimov M.Yu., Tonaeva Kh.D., Khubetsova M.Kh., Kerimov T.Z., Komakh Yu.A. [Screening for bloodborne infections in post-mortem corneal donors at the Eye Tissue Bank of the Academician S.N. Fedorov]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov [Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs].* 2020; 22(1): 50–54. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-1-50-54 (in Russian)

4. Agapova O.I., Agapov I.I. [Biodegradable products based on silk fibroin for tissue engineering and regenerative medicine]. Moscow: Technosphere, 2018. 162 p. (in Russian)
5. Biazar E., Baradaran-Rafii A., Heidari-keshel S., Tavakolifard S. Oriented nanofibrous silk as a natural scaffold for ocular epithelial regeneration. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2015; 26(16): 1139–1151. DOI: 10.1080/09205063.2015.1078930
6. Chirila T., Barnard Z., Zainuddin, Harkin D.G., Schwab I.R., Hirst L. Bombyx mori silk fibroin membranes as potential substrata for epithelial constructs used in the management of ocular surface disorders. *Tissue Eng. Part A.* 2008; 14(7): 1203–1211. DOI: 10.1089/ten.tea.2007.0224
7. Safonova L.A., Bobrova M.M., Agapova O.I., Arkhipova A.Yu., Goncharenko A.V., Agapov I.I. [Films based on silk fibroin for the healing of a full-thickness skin wound in rats]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov [Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs]*. 2016; 18(3): 74–84. DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-74-84 (in Russian)
8. Sun W., Gregory D.A., Tomeh M.A., Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(3): 1499. DOI: 10.3390/ijms22031499
9. Hopkins A.M., De Laporte L., Tortelli F., Spedden E., Staii C., Atherton T.J., Hubbell J.A., Kaplan D.L. Silk Hydrogels as Soft Substrates for Neural Tissue Engineering. *Adv. Funct. Mater.* 2013; 23: 5140–5149. DOI: 10.1002/adfm.201300435
10. Alsmadi N.Z., Bendale G.S., Kanneganti A., Shihabeddin T., Nguyen A.H., Hor E., Dash S., Johnston B., Granja-Vazquez R., Romero-Ortega M.I. Glial-derived growth factor and pleiotrophin synergistically promote axonal regeneration in critical nerve injuries. *Acta Biomater.* 2018; 78: 165–177. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.07.048
11. Chaudhary S., Namavari A., Yco L., Chang J.H., Sonawane S., Khanolkar V., Sarkar J., Jain S. Neurotrophins and nerve regeneration-associated genes are expressed in the cornea after lamellar flap surgery. *Cornea.* 2012; 31(12): 1460–1467. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318247b60e
12. Di G., Qi X., Zhao X., Zhang S., Danielson P., Zhou Q. Corneal Epithelium-Derived Neurotrophic Factors Promote Nerve Regeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58(11): 4695–4702. DOI: 10.1167/iovs.16-21372
13. Abdel-Naby W., Cole B., Liu A., Liu J., Wan P., Guaiquil V.H., Schreiner R., Infanger D., Lawrence B.D., Rosenblatt M.I. Silk-Derived Protein Enhances Corneal Epithelial Migration, Adhesion, and Proliferation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58(3): 1425–1433. DOI: 10.1167/iovs.16-19957
14. Abdel-Naby W., Cole B., Liu A., Liu J., Wan P., Schreiner R., Infanger D.W., Paulson N.B., Lawrence B.D., Rosenblatt M.I. Treatment with solubilized Silk-Derived Protein (SDP) enhances rabbit corneal epithelial wound healing. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188154. DOI: 10.1371/journal.pone.0188154

Сведения об авторах:

Агаммедов Мушвиг Балашевич — врач-офтальмолог, аспирант кафедры офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Островский Дмитрий Сергеевич — кандидат биологических наук, научный сотрудник Центра фундаментальных и прикладных проблем Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2817-7102>

Соболев Василий Петрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ушакова Лариса Ивановна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением амбулаторной хирургии Волгоградского филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Агапов Игорь Иванович — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией бионанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0273-4601>

Гаврилова Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-0368-296X>

Борзенко Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, профессор кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий Центром фундаментальных и прикладных проблем Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9160-6240>