

УДК 615.036.8

DOI 10.31684/25418475_2022_3_13

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОНЬЮНКТИВЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ФЕРМЕНТОВ ГИАЛУРОНИДАЗЫ И СУБТИЛИЗИНА

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

²Институт клинической и экспериментальной лимфологии, филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Забанова В.Е.¹, Фурсова А.Ж.^{1,2}, Бондаренко Н.А.², Ершов К.И.^{1,2},
Лякишева К.С.^{1,2}, Мадонов П.Г.^{1,2}

Резюме: Показано влияние иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на клетки конъюнктивы человека. Для исследования были использованы два вида фармацевтических субстанций - иммобилизованная на полиэтиленгликоле посредством радиационного синтеза гиалуронидаза (ИмГд) и субтилизин (ИмСб). Препараты иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина изменяют внутриклеточный биохимизм клеток эпителия конъюнктивы при контакте с их мембраной. Установлено, что ИмГд не оказывает цитотоксического действия на клетки конъюнктивы человека во всех изучаемых концентрациях. Отмечается статистически достоверное позитивное воздействие ИмГд в дозе 150 ед/мл на пролиферативную активность клеток конъюнктивы по сравнению с контролем. Под влиянием всех концентраций ИмСб отмечались цитотоксические эффекты, пролиферативная активность клеток конъюнктивы снижалась.

Ключевые слова: пролиферативная активность клеток конъюнктивы, цитотоксичность, иммобилизованный субтилизин, иммобилизованная гиалуронидаза.

STUDY OF THE PARAMETERS OF CYTOTOXICITY AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HUMAN CONJUNCTIVAL CELLS UNDER THE INFLUENCE OF IMMOBILIZED HYALURONIDASE AND SUBTILISIN ENZYMES

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, Russia, 630091.

²Institute of Clinical and Experimental Lymphology- Branch of the Institute Cytologie and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences(RICEL-Branch of IC&G SB RAS), 2, Timakova street, Novosibirsk, Russia, 630117

Zabanova V.E.¹, Fursova A.Zh.^{1,2}, Bondarenko N.A.², Ershov K.I.^{1,2}, Lyakisheva K.S.^{1,2}, Madonov P.G.^{1,2}

Summary: The effect of immobilized enzymes hyaluronidase and subtilisin on human conjunctival cells was studied. Two types of pharmaceutical substances immobilized on polyethylene glycol by radiation synthesis were used for the study, hyaluronidase (ImHd) and subtilisin (ImSb). ImHd and ImSb change the intracellular biochemistry of conjunctival epithelial cells upon contact with their membrane. We revealed that ImHD does not have a cytotoxic effect on human conjunctival cells in the entire range of concentrations studied. At a dose of ImHd 150 U/ml, a statistically significant positive effect was observed on the proliferative activity of conjunctival cells compared with the control. It was found that under the action of ImSb the proliferative activity of conjunctival cells decreases, the cytotoxic effect on conjunctival cells was observed in the entire range of concentrations studied.

Keywords: conjunctival cell proliferative activity, cytotoxicity, immobilized subtilisin, immobilized hyaluronidase

В последнее время все большее внимание уделяется новым терапевтическим методам в области лечения офтальмологических заболеваний, с каждым новым исследованием открываются все новые перспективы достижения

значимых результатов, о которых ранее не было сказано. Активное исследование и научно обоснованное применение ферментных препаратов в медицине ведётся последние 30 лет. В настоящее время актуальность разработки

лекарственных препаратов на основе ферментов очень высока, а возможность их применения в различных сферах медицины достаточно перспективна. В офтальмологической практике ферментные препараты используются, но они имеют достаточно ограниченное применение.

Гиалуронидаза - это фермент, расщепляющий гиалуроновую кислоту путем её распада до глюкозамина глюкуроновой кислоты за счет разрушения гликозидной связи β 1,4 [1]. В офтальмологии гиалуронидазу впервые использовал Atkinson W.S. в 1949 году в сочетании с местными анестетиками, с целью их лучшего проникновения в ткани и пролонгирования действия местной анестезии [2]. В 2011 году было опубликовано исследование по использованию гиалуронидазы в виде субконъюнктивальных инъекций после проведения антиглаукомных операций, с целью профилактики избыточного рубцевания в зоне операции [3]. Имеются перспективные исследования по использованию гиалуронидазы в качестве активного агента для «фармакологического витреолиза» при патологии стекловидного тела [4, 5, 6]. Субтилизин – это фермент, который производит *Bacillus subtilis* и который обладает протеолитической активностью. В настоящее время в России зарегистрирован лекарственный препарат на основе субтилизина – Тромбовазим. За счет того, что в его основе лежит пегилированный субтилизин, он обладает большой степенью тромболитической активности с высоким уровнем безопасности. Этот препарат зарегистрирован в двух формах (парентеральная и пероральная) для лечения острого инфаркта миокарда и заболеваний периферических вен [7]. В 2011 году был опубликован патент по способу его применения для лечения послеоперационного гемофтальма, как в виде монотерапии, так и в сочетании с лазерными методами [8]. Также были опубликованы исследования, в которых была показана эффективность применения этого препарата с целью лечения фибриноидного синдрома после хирургии катаракты [9, 10]. Помимо этого, в 2015 году в исследовании были показаны фибринолитический, противовоспалительный и цитопротективный эффекты при применении его в качестве профилактики рубцевания после хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы [11].

Для лечения заболеваний глазной поверхности, куда входит конъюнктура, роговица и слезная пленка, обычно применяются лекарственные препараты в виде инстилляций. Основной и немаловажной функцией конъюнктивы является поддержание гомеостаза глазной поверхности, в том числе и роговицы, которая лишена кровеносных и лимфатических сосудов и достаточно уязвима перед патогенными факторами. Поэтому необходимо обращать

внимание на то, какое влияние могут оказывать лекарственные препараты на строение и функционирование клеток конъюнктивы, чтобы получить благоприятные эффекты от применения того или иного лекарственного препарата. Для того, чтобы понять возможно ли применение гиалуронидазы и субтилизина в качестве инстилляций на поверхность глаза, необходимо изучить влияние этих препаратов на клеточном уровне.

Цель исследования: в формате культурального эксперимента изучить параметры цитотоксичности и пролиферативной активности клеток конъюнктивы под воздействием препаратов на основе иммобилизованных гиалуронидазы и субтилина.

Материалы и методы

Объекты исследования. Иммобилизованная на полиэтиленгликоле посредством радиационного синтеза гиалуронидаза (ИмГд) представляет собой фармацевтическую субстанцию в виде лиофилизированного порошка с ферментативной активностью 2800 ед/г сухого вещества (производитель АО «СЦФБ», Новосибирск, Россия). ИмГд изучалась в концентрациях 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл в физиологическом растворе. Иммобилизованный на полиэтиленгликоле посредством радиационного синтеза субтилизин (ИмСб) является фармацевтической субстанцией в виде лиофилизированного порошка с ферментативной активностью 5400 ед/г сухого вещества (производитель АО «СЦФБ», Новосибирск, Россия). Исследования ИмСб проведены в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл в физиологическом растворе. Иммобилизация ферментов проведена на полиэтиленгликоле (Макрогол 1500) под пучком ускоренных электронов в дозе 1,5Мрад, создаваемым импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 (производство Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН, г. Новосибирск) на площадке ООО СФМ-Фарм, г. Новосибирск.

Культура клеток. В эксперименте использовали перевиваемую культуру нормальных клеток конъюнктивы человека *Chanq conjunctiva*, клон 1-5 С-4 из коллекции перевиваемых соматических клеток позвоночных (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Клетки культивировали в питательной среде Игла MEM (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, HyClone, USA), 40 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия) и 2 мМоль L-глутамин (ICN, США) в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ до образования конфлюэнтного монослоя.

Эксперимент по определению параметров цитотоксичности. Для определения цитотоксичности препаратов клетки конъюнктивы

человека высевали в 96-луночные планшеты в количестве 2×10^4 клеток/лунку. Через 24 ч культивирования среду удаляли, добавляли среду Игла MEM с 1% содержанием ЭТС и тестируемые вещества ИмГд в концентрациях 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл и ИмСб в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл. Далее культивировали клетки в течение 48 ч. После инкубации клеток с препаратами в CO_2 инкубаторе при 37°C культуральную среду убирали из лунок, добавляли по 100 мкл среды с МТТ (3[4,5-диметил-тиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, Sigma) в исходной концентрации 5 мг/мл и инкубировали в течение 4 часов. Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при длине волны 492 нм с использованием планшетного ридера Stat Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США) и выражали в единицах оптической плотности (ЕОП).

Эксперимент по определению пролиферативной активности. Пролиферативную активность клеток конъюнктивы изучали на клеточном анализаторе xCELLigence System (Roche Applies Science, США). Влияние ИмГд на пролиферацию клеток оценивали в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл и ИмСб в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл. Изменение импеданса на микроэлектродах на дне лунки, выражается как клеточный индекс (КИ), автоматически вычисляемый программой. $\text{КИ} = (\text{Rn} - \text{Rb}) / t$, где Rb – исходное значение импеданса в лунке, содержащей только

ростовую среду для клеток или тестируемые вещества, Rn – значение импеданса в любое время t в лунке, содержащей, помимо ростовой среды, тестируемые клетки. КИ, таким образом, отражает изменения количества клеток, качества прикрепления клеток в лунке, которые могут меняться во времени. Первые сутки клетки росли в планшетах в стандартных условиях культивирования среда Игла MEM с 10% ЭТС 40 мкг/мл гентамицина сульфата и 2 мМоль L-глутамин, клетки вносили в объеме 100 мкл 1×10^4 клеток/лунку. Через 24 часа среду убирали и вносили среду с 1% содержанием ЭТС и тестируемые вещества. В условиях исследования задается общее время сканирования (48ч.) и интервал сканирования (1 час), далее все измерения производятся в автоматическом режиме.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Параметры цитотоксичности для исследуемых препаратов определены в условиях культивирования клеток конъюнктивы человека. Показатели цитотоксичности препаратов иммобилизованных гиалуронидазы и субтилизина для клеток конъюнктивы в различных концентрациях представлены на рисунке 1.

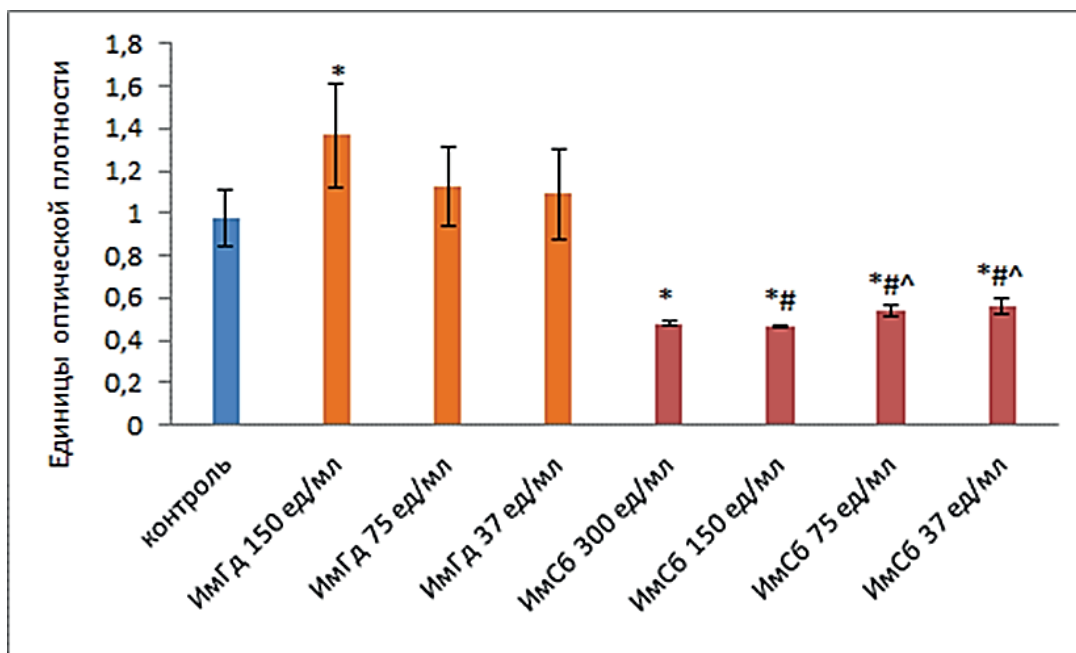


Рисунок 1. Показатели цитотоксичности препаратов ИмГд и ИмСб в различных концентрациях на клетки конъюнктивы

Примечание: * - достоверность различий в сравнении с контролем $p=0,004$;

- достоверность различий в сравнении с ИмСб 300 ед/мл $p=0,008$;

^ - достоверность различий в сравнении с ИмСб 150 ед/мл $p=0,008$.

Установлено, что ИмГд не оказывает цитотоксического действия на клетки конъюнктивы человека во всех изучаемых концентрациях. Более того, отмечается статистически достоверное позитивное воздействие ИмГд в дозе 150 ед/мл на пролиферативную активность клеток конъюнктивы по сравнению с контролем. Это подтверждается показателем МТТ-теста - 1,36 ЕОП и 0,97 ЕОП, соответственно (рис. 1). Под воздействием ИмГд в концентрации 75 ед/мл и 37 ед/мл показатели МТТ-теста были 1,1 ЕОП и 1,09 ЕОП, соответственно. Эти показатели сопоставимы с контролем (0,97 ЕОП).

Под влиянием всех концентраций ИмСб отмечались цитотоксические эффекты (рис. 1).

По данным МТТ-теста пролиферативная активность клеток конъюнктивы снижалась и показатели находились в диапазоне 0,46-0,56 ЕОП, что статистически значимо ниже значений контроля (0,97 ЕОП). Необходимо отметить, что влияние ИмСб на цитотоксичность клеток конъюнктивы оказывало дозозависимый эффект. Так, под влиянием ИмСб в концентрациях 75 ед/мл и 37 ед/мл показатель МТТ-теста составил 0,54 ЕОП и 0,56 ЕОП, соответственно. Концентрации ИмСб 150 ед/мл и 300 ед/мл статистически значимо снижали параметры МТТ-теста 0,48 ЕОП и 0,46 ЕОП, соответственно, как по сравнению с контролем, так и с концентрациями 75 ед/мл и 37 ед/мл.

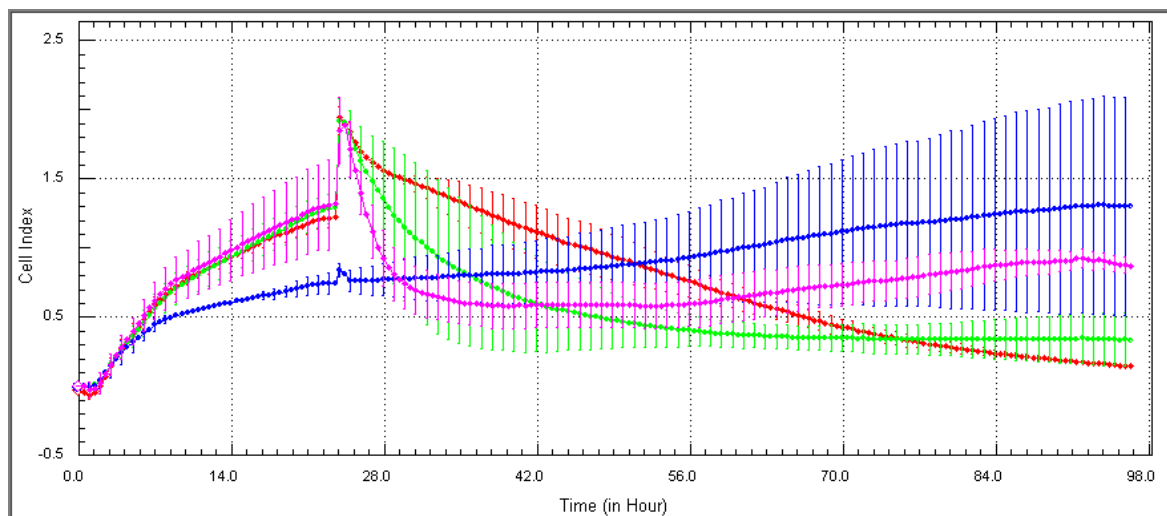


Рисунок 2. Пролиферативная активность клеток конъюнктивы под влиянием ИмГд в различных концентрациях в режиме реального времени

Примечание: --- 150 ед/мл, --- 75 ед/мл, --- 37 ед/мл, --- контроль;
 *- достоверность различий в сравнении с контролем $p=0,003$;
 #- достоверность различий в сравнении с дозой 37 ед/мл $p=0,003$;

При изучении влияния ИмГд на пролиферативную активность клеток конъюнктивы в режиме реального времени получены данные о постепенном снижении пролиферации клеток после добавления препарата во всех изучаемых концентрациях на протяжении 72 часов наблюдения после добавления препарата (рис. 2). К концу наблюдения отмечается статистически значимое снижение пролиферативной активности клеток конъюнктивы под влиянием ИмГд в дозе 150 ед/мл и 75 ед/мл в сравнении с контролем. В дозе 37 ед/мл ИмГд достоверно не снижает пролиферацию клеток по сравнению с контролем.

Данные о пролиферации, полученные на приборе xCELLigence System отличаются от данных МТТ-теста, скорее всего из-за того, что ИмГд формирует плотный осадок на дне лунки планшета и сигнал от микроэлектродов со дна лунки перестает проводиться на достаточном уровне. Но если убрать осадок со дна

лунки клетки, остаются жизнеспособными с типичной морфологией.

По аналогии с предыдущим экспериментом было изучено влияние препарата иммобилизованного субтилизина на пролиферацию клеток конъюнктивы в режиме реального времени (рис. 3). Показано, что после добавления ИмСб в изучаемых концентрациях к клеткам в течение 2 часов происходит резкое статистически значимое падение их пролиферативной активности в сравнении с контролем. В следующие 46 часов наблюдения в присутствии субтилизина клетки конъюнктивы не пролиферируют. Полученные данные можно объяснить прежде всего тем, что после добавления субтилизина клетки округляются при наблюдении в микроскоп, соответственно значительно уменьшается площадь контакта поверхности клеток с электродами на дне лунки планшета и поэтому прибор отмечает отсутствие пролиферативной активности клеток конъюнктивы. Между тем, полученные данные по пролиферации клеток в режиме

реального времени согласуются с результатами МТТ-теста о цитотоксическом влиянии субти-

лизина в различных концентрациях на пролиферативную активность клеток конъюнктивы.

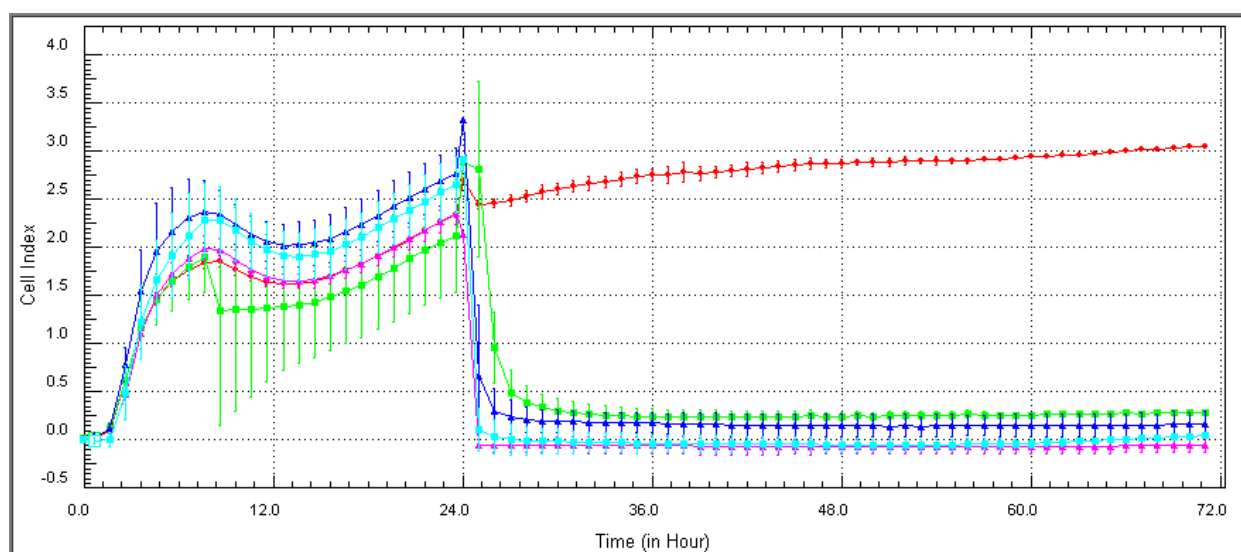


Рисунок 3. Пролиферативная активность клеток конъюнктивы под влиянием ИмСб в различных концентрациях в режиме реального времени

Примечание: --- спонтанная пролиферация, --- субтилизин 300 ед/мл; --- 150 ед/мл; --- субтилизин 75 ед/мл; --- субтилизин 37 ед/мл;

*- достоверность различий в сравнении с контролем $p=0,001$

Заключение

Суммарный анализ проведённых экспериментов очевидно демонстрирует, что препараты иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина изменяют внутриклеточный биохимизм клеток эпителия конъюнктивы при контакте с их мембраной. Особенность культурального эксперимента позволяет исключить влияние иных гуморальных и нервных регуляторно-компенсаторных механизмов поддержания гомеостаза клетки в этих условиях. С позиции фармакодинамических эффектов можно предполагать, как аллостерическое ингибирование, так и аллостерическую активацию рецепторного аппарата эпителия конъюнктивы. Принимая во внимание факт облегчённого пиноцитоза пегилированных ферментов, можно предполагать и наличие для них внутриклеточных фармакологических мишеней. Данное экспериментальное исследование не может дать однозначных ответов о механизмах влияния ИмГд и ИмСб на пролиферативную активность и жизнеспособность клеток эпителия конъюнктивы, но полученные данные демонстрируют позитивное влияние ИмГд на пролиферативную активность клеток эпителия конъюнктивы и дозозависимое негативное влияние ИмСб.

Необходимо отметить и то обстоятельство, что методология эксперимента на приборе xCELLigence System не позволяет сделать точных выводов об истинном влиянии тестируемых ферментных препаратов на жизнеспособность

клеток и их последующую пролиферативную активность. Между тем, очевидно, что ферментные препараты изменяют химическое микроокружение. В условиях данного эксперимента модификация касается ЭТС. Можно предположить, что ограничение пролиферативной активности эпителиальных клеток гиалуронидазой является одним из механизмов предупреждения патологического разрастания тканей с последующим рубцеванием, например, после их травматического повреждения. Это отчасти согласуется с тем обстоятельством, что в современной клинической практике подкожное введение лекарственного препарата Лидаз на основе гиалуронидазы позиционируется, как способ воздействия на рубцово-изменённые ткани (РУ №: Р N000820/01 от 29.05.09).

Нами фактически установлен феномен возможности управления пролиферативной активностью эпителия конъюнктивы с помощью дозозависимого контакта клеток с иммобилизованной гиалуронидазой. При этом в четырёхкратном диапазоне концентрации ИмГд от 37 до 150 ед/мл цитотоксических эффектов не отмечается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. S.-H. Lv, S.-F. Rong, B.-G. Cai, S.-M. Guan, Q.-Q. Li. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. European Review for

Medical and Pharmacological Sciences. 2015; 19: 3968-3976.

2. Atkinson W.S. Use of Hyaluronidase With Local Anesthesia in Ophthalmology; Preliminary Report. Arch Ophthal 1949 Nov; 42 (5): 628-33. doi: 10.1001/archophth.1949.00900050638012.

3. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А., Петров С.Ю., Макарова А.С. Медико-биологическое исследование лонгидазы. Часть 1. Глаукома. 2011; 4: 5-10.

4. Zhi-Liang W1, Wo-Dong S, Min L, Xiao-Ping B, Jin J. Pharmacologic vitreolysis with plasmin and hyaluronidase in diabetic rats. Retina. 2009 Feb; 29(2): 269-74. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181923ff0.

5. Kang SW1, Hyung SM, Choi MY, Lee J. Induction of vitreolysis and vitreous detachment with hyaluronidase and perfluoropropane gas. Korean J Ophthalmol. 1995 Dec; 9(2): 69-78. doi: 10.3341/kjo.1995.9.2.69.

6. Puchalska-Niedbał L., Millo B. Efficacy of hyaluronidase in reducing vitreous opacities-preliminary report. Klin Oczna. 2002; 104(2): 135-7 [In Polish]

7. Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Киншт Д.Н., Кихтенко Н.В. Таргетная фармакодинамика субтилизинов. Сибирский научный медицинский журнал. 2016; 46: 15-24.

8. Гндоян И.А. Комбинированное лечение (лазерное и ферментативное) послеоперационного гемофтальма. Вестник ВолГМУ. 2012; 1(41): 48-51.

9. Белоусова Н.Ю. Патофизиологическое обоснование применения препарата тромбовазим в комплексной терапии воспалительных осложнений в хирургии катаракты. дис. канд. мед. наук: 14.03.03/Ю.Н. Белоусова. Н. Новгород. 2011; 160с.

10. Гндоян И.А. Применение фибринолитического препарата «тромбовазим» в лечении фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. Вестник ВолГМУ. 2012; 2(42): 28-32.

11. Гндоян И.А. Профилактика фиброза путей оттока после синустрабекулэктомии при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [Текст] И.А. Гндоян, А.В. Петраевский. Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. М.: Офтальмология. 2015; 78.

References

1. S.-H. Lv, S.-F. Rong, B.-G. Cai, S.-M. Guan, Q.-Q. Li. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015; 19: 3968-3976.

2. Atkinson W.S. Use of Hyaluronidase With Local Anesthesia in Ophthalmology; Preliminary Report. Arch Ophthal 1949 Nov; 42 (5): 628-33. doi: 10.1001/archophth.1949.00900050638012.

3. Shmyreva V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Y., Makarova A.S. Medico-biological

study of longidase. Part 1. Glaucoma. 2011; 4: 5-10. [In Russ.]

4. Zhi-Liang W1, Wo-Dong S, Min L, Xiao-Ping B, Jin J. Pharmacologic vitreolysis with plasmin and hyaluronidase in diabetic rats. Retina. 2009 Feb; 29(2): 269-74. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181923ff0.

5. Kang SW1, Hyung SM, Choi MY, Lee J. Induction of vitreolysis and vitreous detachment with hyaluronidase and perfluoropropane gas. Korean J Ophthalmol. 1995 Dec; 9(2): 69-78. doi: 10.3341/kjo.1995.9.2.69.

6. Puchalska-Niedbał L., Millo B. Efficacy of hyaluronidase in reducing vitreous opacities-preliminary report. Klin Oczna. 2002; 104(2): 135-7 [In Polish].

7. Madonov P.G., Mishenina S.V., Kinsht D.N., Kikhtenko N.V. Target pharmacodynamics of subtilisin. Siberian Scientific Medical Journal. 2016; 46: 15-24 [In Russ.]

8. Gndoyan I.A. Combined treatment (laser and enzymatic) of postoperative hemophthalmos. Bulletin of VolGMU. 2012; 1(41): 48-51 [In Russ.]

9. Belousova N.Y. Pathophysiological justification of thrombovasim in complex therapy of inflammatory complications in cataract surgery. Ph: 14.03.03/ Y.N. Belousova. N. Novgorod. 2011; 160p. [In Russ.]

10. Gndoyan I.A. Application of fibrinolytic drug "thrombovasim" in treatment of fibrinoid syndrome after cataract extraction. Vestnik VolGMU. 2012; 2(42): 28-32 [In Russ.]

11. Gndoyan I.A. Prevention of outflow pathway fibrosis after sinustrabeculectomy in primary open angle glaucoma (POAG) [Text] Gndoyan I.A., Petraevsky A.V. Congress of ophthalmologists of Russia, 10-th: Collection of scientific materials. Moscow: Ophthalmology. 2015; 78. [In Russ.]

Список авторов, роль: (проведение экспериментальных работ – ПЭР; написание статьи – НС; редактирование статьи - РС; оформление статьи – ОС.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Забанова Виктория Евгеньевна, ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск.

630091, г. Новосибирск, Красный проспект 52.

E-mail: vikazabanova@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9879-8986

проведение экспериментальных работ – ПЭР, оформление статьи – ОС

Информация об авторах

Фурсова Анжелла Жановна, д.м.н., доцент, ведущая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ведущий

научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск
E-mail: anzhellafursova@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-6311-5452
написание статьи – НС; редактирование статьи – РС

Бондаренко Наталья Анатольевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск
E-mail: bond802888@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8443-656X
проведение экспериментальных работ – ПЭР, оформление статьи – ОС

Ершов Константин Игоревич, к.б.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск
E-mail: Ershov_k@bk.ru
ORCID: 0000-0003-41399-0360
проведение экспериментальных работ – ПЭР

Лякишева Кристина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – фили-

ал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.
E-mail: lyakisheva-kristina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-643X>
проведение экспериментальных работ – ПЭР, оформление статьи – ОС

Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, руководитель отдела экспериментальной фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск
E-mail: pmadonov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>
написание статьи – НС; редактирование статьи – РС

Поступила в редакцию 04.08.2022

Принята к публикации 17.09.2022

Для цитирования: Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Бондаренко Н.А., Ершов К.И., Лякишева К.С., Мадонов П.Г. Изучение параметров цитотоксичности и пролиферативной активности клеток конъюнктивы человека под влиянием иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 13-19.

Citation: Zabanova V.E., Fursova A.Zh., Bondarenko N.A., Ershov K.I., Lyakisheva K.S., Madonov P.G. Study of the parameters of cytotoxicity and proliferative activity of human conjunctival cells under the influence of immobilized hyaluronidase and subtilisin enzymes. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 13-19. (In Russ.)